

Oncologia e Hematologia

Capítulo 26

Edição XIX

ABORDAGEM PRÁTICA DAS ANEMIAS: DO DIAGNÓSTICO AO MANEJO CLÍNICO

AMANDA CECCHIN TONDELLO¹
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH¹
BIANCA BRANCO¹
CLARA SALLES BIAVASCHI¹
DÉBORA RIBAS LONGHI¹
EDUARDO THOMÉ¹
GABRIEL AUGUSTO ZANDONÁ¹
GABRIEL WIRTTI BALBINOTTI¹
GABRIELE HENDGES DURANTE¹
ISADORA MAGON GIACOMELLO¹
LEONARDO PIZZOLO¹
LUIZA BONDAN MIORANDO¹
MANUELA GREGOLETTO MOSSMANN¹
SOFIA WEHR FAVARETTO¹
VITOR GIUSEPPE BORGIO¹

¹Discente – Universidade de Caxias do Sul

Palavras-Chave: Anemias; Vitamina B12; Eritrócitos.

DOI

10.59290/4000220202

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A anemia é definida como a redução da concentração de hemoglobina abaixo dos valores de referência para idade, sexo e condições fisiológicas do indivíduo, resultando em diminuição da capacidade de transporte de oxigênio aos tecidos. Mais do que uma alteração laboratorial, representa um sinal clínico decorrente de diferentes mecanismos fisiopatológicos, como produção inadequada de eritrócitos, aumento de sua destruição ou perda sanguínea, exigindo investigação etiológica sistematizada.

Por sua elevada prevalência, a anemia constitui um importante problema de saúde pública e um dos achados laboratoriais mais frequentes na prática médica. Está associada a aumento da morbimortalidade, piora da capacidade funcional, redução da qualidade de vida e piores desfechos clínicos, especialmente em pacientes com doenças crônicas, idosos e indivíduos hospitalizados.

A avaliação do paciente anêmico deve ser orientada por uma abordagem prática e estruturada, integrando dados clínicos, índices hematimétricos e exames complementares para identificação da causa subjacente e definição da conduta adequada. Nesse contexto, este capítulo tem como objetivo apresentar uma abordagem objetiva e baseada no raciocínio clínico para o diagnóstico e o manejo das principais anemias, enfatizando sua aplicação na prática assistencial.

MÉTODO

Esse estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir e discutir as principais evidências científicas acerca da abordagem prática das anemias, desde o diagnóstico até o manejo clínico. A revisão foi conduzida por meio de pesquisa bibliográfica em bases de dados

reconhecidas internacionalmente, incluindo PubMed e SciELO, complementada pela consulta a diretrizes e consensos publicados por sociedades científicas da área de Hematologia.

Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco a dez anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês, que abordassem aspectos relacionados à classificação das anemias, fisiopatologia, métodos diagnósticos, interpretação de exames laboratoriais e estratégias terapêuticas. Também foram considerados documentos de consenso e diretrizes clínicas por apresentarem recomendações baseadas em evidências e ampla aplicação na prática médica.

Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem texto completo disponível, relatos de caso, cartas ao editor e trabalhos cujo conteúdo não apresentasse relação direta com o tema proposto. A seleção dos estudos priorizou publicações de maior relevância científica e metodológica, visando assegurar a qualidade e a atualização das informações apresentadas.

A estratégia de busca utilizou descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos, incluindo os termos "anemia", "*iron deficiency anemia*", "*microcytic anemia*", "*normocytic anemia*", "*macrocytic anemia*", "*hemolytic anemia*", "*diagnosis*", "*clinical management*", "*vitamin B12 deficiency*" e "*folate deficiency*". As informações obtidas foram analisadas de forma descritiva e organizadas conforme os principais tópicos abordados neste capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anemia é a redução da hemoglobina abaixo dos valores de referência para idade e sexo, refletindo menor capacidade de transporte de oxigênio. É um achado laboratorial, não um diagnóstico final, e sua investigação combina classificação morfológica, classificação fisio-

patológica e correlação clínica com o hemograma.

A classificação morfológica usa o volume corpuscular médio (VCM) para uma triagem inicial, classificando as anemias em: anemia microcítica (VCM <80 fL), sugestiva de deficiência de ferro, talassemias ou doença crônica avançada; normocítica (VCM 80 à 100 fL), compatível com doença crônica, doença renal, hemólise recente ou sangramento agudo; e macrocítica (VCM >100 fL), associada a deficiência de B12 e folato, hipotireoidismo, hepatopatia ou mielodisplasia (Merck Manual, *Evaluation of Anemia*). Essas três classificações são o ponto de partida para os diagnósticos na Hematologia (BUTTARELLO, 2016).

Já a classificação fisiopatológica considera o mecanismo: produção diminuída (hipoproliferativa), por carência de ferro, B12 ou folato, falha medular ou deficiência de eritropoetina; destruição aumentada (hemolítica), hereditária ou adquirida; e perda sanguínea, aguda ou crônica. Combinar morfologia e fisiopatologia é o que fornece real poder discriminatório à investigação, pois uma mesma faixa de VCM pode ter mecanismos distintos.

O VCM orienta a triagem, mas isoladamente reflete só a média do volume eritrocitário. O RDW, índice de anisocitose, refina essa classificação ajudando a distinguir ferropenia de talassemia heterozigota e pode ser a única pista de processos microcíticos e macrocíticos coexistentes que resultam em VCM falsamente normal.

Na anamnese, deve-se investigar histórico de sangramentos, como melena, hematoquezia, menorragia ou uso de anti-inflamatórios não esteroides. Além disso, a dieta também deve ser questionada a fim de avaliar a ingestão de ferro, B12 ou folato, fora dietas restritivas e etilismo. As doenças crônicas (renal, inflamatória, hepática, tireoidiana, neoplásica, por exemplo), me-

dicamentos e história familiar de hemoglobinopatias também podem influenciar nos níveis de hemoglobina. Sintomas como icterícia e colúria sugerem hemólise, perda de peso sugere neoplasia, dor óssea sugere doença falciforme e parestesias sugerem deficiência de B12. Devido à isso, é sempre importante atentar-se aos sinais e sintomas que o paciente refere na anamnese. O tempo de evolução também orientam diagnóstico. Por exemplo, quadros vitalícios com história familiar sugerem causa hereditária, enquanto quadros recentes sugerem causa adquirida.

No exame físico, a palidez de pele, mucosas e prega palmar é o achado mais clássico, mas pouco sensível e específico, com grande variação entre os observadores. Deve-se buscar também icterícia, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia, petéquias, equimoses, sinais cardiovasculares como taquicardia e sopros, coiloníquia e sinais de doença de base.

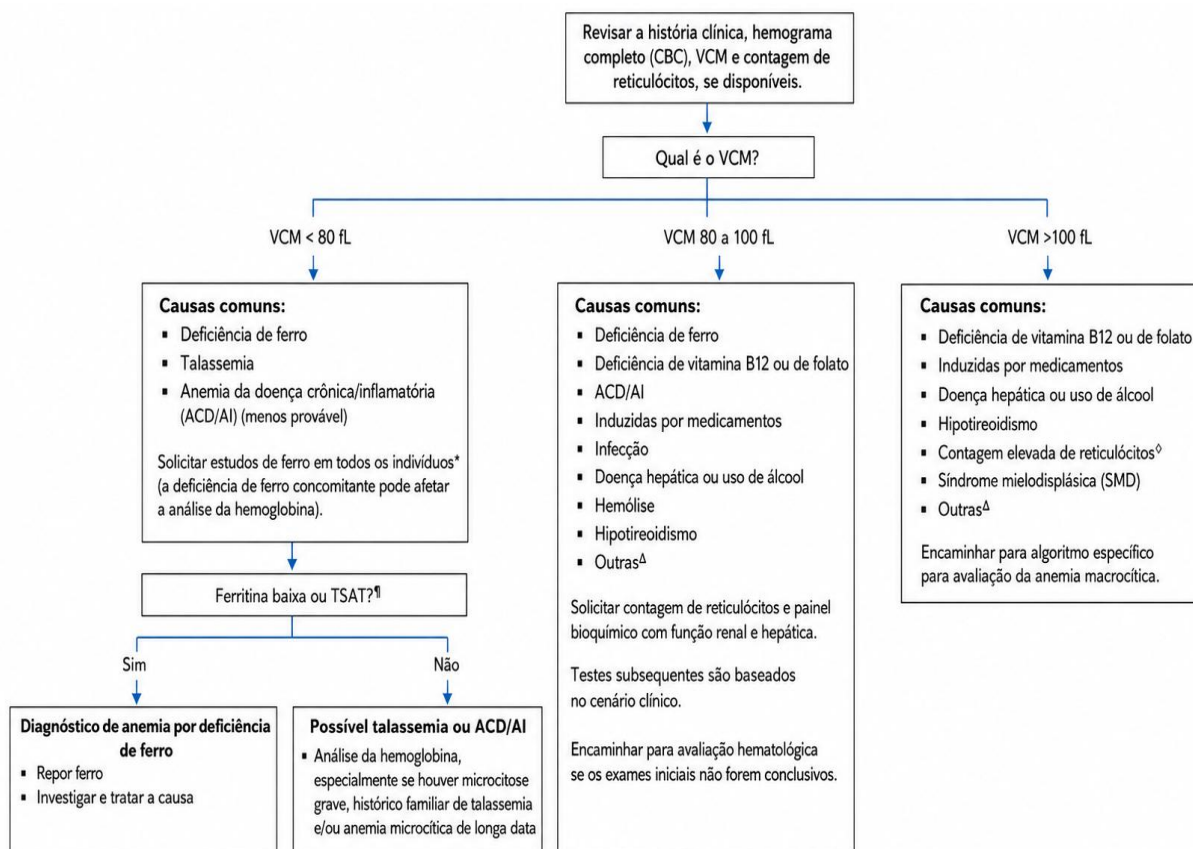
A interpretação do hemograma começa por confirmar a anemia (Hb/Ht) e segue com os índices: VCM, RDW, HCM e CHCM, esta última distinguindo hipo de normocromia. Leucócitos e plaquetas alterados sugerem acometimento medular mais amplo. O esfregaço periférico é insubstituível para identificar esquizócitos, esferócitos, hemácias em alvo ou inclusões (Merck Manual).

Os reticulócitos, hemácias jovens, são o principal marcador de resposta medular. Como a contagem percentual bruta é enganosa na anemia, usam-se índices corrigidos, como a contagem absoluta de reticulócitos ou o índice de produção reticulocitária, que ajustam o valor ao grau de anemia. Na prática, contagem absoluta acima de cerca 120 mil/ μ L indica resposta adequada (anemia hiperproliferativa, por hemólise ou sangramento); valores abaixo indicam resposta inadequada (hipoproliferativa, por falha de produção).

Existem fluxogramas que orientam a investigação de uma anemia seguindo uma lógica para o diagnóstico correto (UpToDate, *Approach to Anemia*): primeiramente, confirma-se a anemia, faz-se anamnese e exame físico dirigidos, coleta-se um hemograma completo com esfregaço, e o VCM define a sequência siste-

matizada: microcítica (avaliar ferritina, saturação de transferrina, eletroforese de Hb), normocítica (avaliar reticulócitos: se altos, investigar hemólise ou sangramento; se baixos, investigar doença renal/crônica ou falha medular) ou macrocítica (avaliar B12, folato, TSH e função hepática) (**Figura 26.1**).

Figura 26.1 Fluxograma traduzido de *Approach to Anemia* (UpToDate)



* A deficiência de ferro concomitante pode mascarar a elevação do VCM na deficiência de vitamina B12 ou de folato.

† TSAT: saturação da transferrina.

§ Um reticulócito elevado pode aumentar o VCM.

‡ Ex.: insuficiência renal, hemoglobinopatias, aplasia medular, entre outras.

Anemias microcíticas

Em síntese, a investigação da anemia segue uma lógica sequencial com confirmação laboratorial, anamnese e exame físico, interpretação integrada do hemograma e classificação da resposta medular pelos reticulócitos, o que permite direcionar rapidamente a propedêutica complementar para a hipótese diagnóstica mais provável.

As anemias microcíticas caracterizam-se pela redução do volume corpuscular médio (VCM), geralmente inferior a 80 fL em adultos, refletindo diminuição da síntese de hemoglobina nos eritrócitos (CAPPELLINI *et al.*, 2020). Entre as principais causas destacam-se a anemia ferropriva e as talassemias, condições que compartilham características laboratoriais semelhantes, mas possuem fisiopatologia,

prognóstico e manejo distintos (HOFFMANN *et al.*, 2015).

A anemia ferropriva é considerada a causa mais frequente de anemia microcítica tanto em crianças quanto em adultos (CAPPELLINI *et al.*, 2020). Ela decorre da deficiência de ferro disponível para a eritropoese, comprometendo a síntese adequada de hemoglobina e levando à produção de hemácias menores e hipocrômicas. Entre as principais etiologias encontram-se ingestão insuficiente de ferro, perdas sanguíneas crônicas e aumento da demanda metabólica. Em mulheres em idade fértil, as perdas menstruais associadas à baixa ingestão de ferro representam importante causa de deficiência ferropriva (HOFFMANN *et al.*, 2015). Além disso, doenças gastrointestinais, sangramentos ocultos e estados de má absorção também podem contribuir para o desenvolvimento da anemia (CAPPELLINI *et al.*, 2020).

Do ponto de vista fisiopatológico, a deficiência de ferro reduz a disponibilidade desse elemento para a formação do grupo heme, ocasionando diminuição progressiva da síntese de hemoglobina. Como consequência, os precursores eritroides sofrem atraso na diferenciação celular e produzem hemácias microcíticas e hipocrômicas (CAPPELLINI *et al.*, 2020). Em situações prolongadas, observa-se ainda aumento da anisocitose, refletida pela elevação do índice RDW (HOFFMANN *et al.*, 2015).

O diagnóstico da anemia ferropriva baseia-se na avaliação clínica e laboratorial. Os principais exames utilizados incluem ferritina sérica, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e saturação de transferrina. A ferritina sérica constitui o principal marcador das reservas corporais de ferro e geralmente encontra-se reduzida na deficiência ferropriva. O ferro sérico também apresenta níveis diminuídos, assim como a saturação de transferrina. Em contrapartida, a capacidade total de ligação do ferro

tende a estar elevada. Outros parâmetros laboratoriais podem auxiliar na investigação, como hemoglobina reticulocitária, contagem de reticulócitos e receptor solúvel de transferrina (CAPPELLINI *et al.*, 2020).

Entretanto, a diferenciação entre anemia ferropriva e talassemia pode representar um desafio diagnóstico, uma vez que ambas cursam com microcitose e hipocromia. Para auxiliar nessa distinção, diferentes índices hematimétricos foram desenvolvidos utilizando parâmetros do hemograma, como volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), contagem de hemácias e RDW. De modo geral, pacientes com anemia ferropriva tendem a apresentar menor número de hemácias, aumento do RDW e redução importante dos estoques de ferro, enquanto indivíduos com talassemia frequentemente apresentam microcitose mais acentuada associada à contagem de hemácias normal ou elevada. Apesar da utilidade desses parâmetros na prática clínica, nenhum índice isolado apresenta sensibilidade e especificidade absolutas, sendo necessária a associação com exames complementares para confirmação diagnóstica (HOFFMANN *et al.*, 2015).

As talassemias correspondem a um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por defeitos na síntese das cadeias globínicas da hemoglobina. Essas alterações levam à produção inadequada de cadeias alfa ou beta, resultando em eritropoese ineficaz e hemólise variável. As hemoglobinopatias e talassemias representam as formas hereditárias mais comuns de anemia microcítica em diversas regiões do mundo (CAPPELLINI *et al.*, 2020).

O traço talassêmico geralmente manifesta-se como anemia leve ou moderada, frequentemente assintomática, com microcitose desproporcional ao grau de anemia. Um aspecto característico é a presença de VCM bastante

reduzido associado a contagem de hemácias normal ou aumentada, diferentemente da anemia ferropriva, na qual o número de hemácias tende a estar diminuído (CAPPELLINI *et al.*, 2020). Além disso, pacientes com talassemia costumam apresentar estoques de ferro normais ou discretamente aumentados, sem redução significativa da ferritina sérica (HOFFMANN *et al.*, 2015).

A eletroforese de hemoglobina possui papel fundamental na investigação diagnóstica das talassemias, especialmente na β -talassemia, em que frequentemente se observa aumento da hemoglobina A2 (HbA2) (CAPPELLINI *et al.*, 2020). Exames complementares como ferritina, análise da HbA2 e estudos genéticos são essenciais para confirmação diagnóstica, sobretudo em regiões com alta prevalência de hemoglobinopatias (HOFFMANN *et al.*, 2015).

Embora anemia ferropriva e talassemia apresentem características laboratoriais semelhantes, algumas diferenças permitem sua distinção. Na anemia ferropriva, observam-se ferritina e ferro sérico reduzidos, RDW aumentado e menor contagem de hemácias (CAPPELLINI *et al.*, 2020). Já no traço talassêmico, a ferritina geralmente é normal, o número de hemácias encontra-se preservado ou elevado e a microcitose costuma ser mais intensa (HOFFMANN *et al.*, 2015). Ademais, a resposta à terapia com ferro ocorre na deficiência ferropriva, mas não nas talassemias (CAPPELLINI *et al.*, 2020).

Assim, o reconhecimento adequado das anemias microcíticas é fundamental para evitar erros diagnósticos e tratamentos inadequados. A correta interpretação dos parâmetros laboratoriais, associada à avaliação clínica e familiar, permite distinguir a anemia ferropriva das talassemias, direcionando adequadamente o manejo clínico e o acompanhamento dos pacientes (CAPPELLINI *et al.*, 2020; HOFFMANN *et al.*, 2015).

Anemias normocíticas

As anemias normocíticas constituem um grupo heterogêneo de condições caracterizadas pela redução da concentração de hemoglobina associada a um Volume Corpuscular Médio (VCM) dentro dos valores de normalidade (80-100 fL). Essa classificação morfológica representa um ponto de partida essencial na abordagem diagnóstica, uma vez que direciona a investigação para distúrbios que não afetam primariamente o tamanho das hemácias, mas sim sua produção, sobrevida ou perda. Do ponto de vista fisiopatológico, essas anemias podem resultar de diminuição da produção eritrocitária, aumento da destruição das hemácias ou perda sanguínea aguda, sendo a anemia de doença crônica e as anemias hemolíticas as principais formas clínicas envolvidas (DE LAS CUEVAS ALLENDE *et al.*, 2021).

A anemia de doença crônica (ADC), também denominada anemia da inflamação, é uma das causas mais prevalentes de anemia, sendo particularmente frequente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, infecções persistentes, neoplasias e doenças sistêmicas. Trata-se, em geral, de uma anemia leve a moderada, tipicamente normocítica e normocrômica, podendo evoluir para microcitose em estágios mais avançados (DE LAS CUEVAS ALLENDE *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da ADC está relacionada à ativação do sistema imune e à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ), que interferem diretamente na eritropoiese e no metabolismo do ferro. O mecanismo central envolve o aumento da produção hepática de hepcidina, um hormônio regulador da homeostase do ferro, que promove a degradação da ferroportina, reduzindo a absorção intestinal de ferro e bloqueando sua liberação pelos macrófa-

gos. Como consequência, estabelece-se um estado de deficiência funcional de ferro, no qual os estoques corporais permanecem adequados, mas o ferro torna-se indisponível para a síntese de hemoglobina. Além disso, observa-se redução da resposta à eritropoietina e diminuição da sobrevivência eritrocitária, contribuindo para a manutenção da anemia (DE LAS CUEVAS ALLENDE *et al.*, 2021).

Do ponto de vista laboratorial, a ADC apresenta características típicas que auxiliam no diagnóstico diferencial, principalmente em relação à anemia ferropriva. Na ADC, os níveis de ferro sérico e a saturação de transferrina encontram-se reduzidos, enquanto a ferritina sérica tende a estar normal ou aumentada, devido ao seu papel como proteína de fase aguda. A contagem de reticulócitos geralmente é baixa, refletindo uma resposta medular inadequada. O diagnóstico requer uma associação entre os achados clínicos e os laboratoriais, sendo frequentemente necessário excluir outras causas de anemia, particularmente a deficiência de ferro concomitante. O manejo da ADC baseia-se principalmente no tratamento da doença de base, podendo incluir o uso de agentes estimuladores da eritropoiese e, em casos específicos, suplementação de ferro (DE LAS CUEVAS ALLENDE *et al.*, 2021).

A anemia hemolítica caracteriza-se pela destruição prematura das hemácias, levando à redução de sua sobrevida (cerca de 120 dias) para valores inferiores a 100 dias. Essa condição ocorre quando a taxa de destruição eritrocitária excede a capacidade de compensação da medula óssea. As anemias hemolíticas podem ser classificadas em intrínsecas, quando decorrem de defeitos da própria hemácia, como alterações de membrana, enzimopatias ou hemoglobinopatias, e extrínsecas, quando resultam de fatores externos, como processos imunológicos, mecânicos, infecciosos ou tóxicos. Além

disso, a hemólise pode ser dividida em intravascular, quando ocorre diretamente na circulação, ou extravascular, quando ocorre predominantemente no sistema reticuloendotelial, especialmente no fígado e no baço, sendo o teste de antiglobulina direto (Coombs direto) fundamental para a identificação das formas autoimunes (RUSH; LEE, 2023).

A confirmação laboratorial da hemólise baseia-se na identificação de marcadores bioquímicos que refletem a destruição eritrocitária e o aumento do *turnover* da hemoglobina. Entre os principais, está a desidrogenase láctica (LDH), uma enzima citoplasmática abundante nas hemácias, cujos níveis se elevam significativamente durante a lise celular, principalmente na hemólise intravascular, podendo atingir valores quatro a cinco vezes superiores ao limite normal. Outro marcador importante é a bilirrubina indireta, cuja elevação decorre do catabolismo do grupo heme liberado após a destruição das hemácias, sendo útil na identificação tanto de hemólise intravascular quanto extravascular. A haptoglobina, por sua vez, é uma glicoproteína plasmática que se liga à hemoglobina livre, estando os seus níveis reduzidos ou indetectáveis durante a hemólise, devido ao consumo do complexo haptoglobina-hemoglobina, sendo considerada um dos marcadores mais sensíveis desse processo. Além disso, observa-se aumento da contagem de reticulócitos, refletindo a resposta compensatória da medula óssea, bem como alterações no esfregaço de sangue periférico, como a presença de esferócitos ou esquizócitos, que auxiliam na definição etiológica (RUSH; LEE, 2023).

Desse modo, as anemias normocíticas representam um desafio diagnóstico relevante na prática clínica, exigindo uma abordagem sistematizada que relacione dados clínicos e laboratoriais. A diferenciação entre alterações na produção eritrocitária, como na anemia de

doença crônica, e processos de destruição aumentada, como nas anemias hemolíticas, é fundamental para o direcionamento adequado da investigação. Nesse contexto, o reconhecimento dos padrões laboratoriais desempenha um papel importante na definição diagnóstica. A correta interpretação desses achados é determinante para o diagnóstico diferencial e para o manejo clínico adequado (DE LAS CUEVAS ALLENDE *et al.*, 2021; RUSH; LEE, 2023).

Anemias macrocíticas

As anemias macrocíticas caracterizam-se pela presença de volume corpuscular médio (VCM) superior a 100 fL e podem ser classificadas em megaloblásticas e não megaloblásticas. As formas megaloblásticas decorrem de defeitos na síntese de DNA, principalmente por deficiência de vitamina B12 (cobalamina) ou ácido fólico, levando à assincronia entre a maturação nuclear e citoplasmática dos precursores eritroides. Já as formas não megaloblásticas resultam de mecanismos distintos, como alcoolismo, hepatopatias, hipotireoidismo, reticulocitose, uso de determinados fármacos e síndromes mielodisplásicas (KAUSHANSKY *et al.*, 2022; HOFFBRAND; MOSS, 2024).

A investigação diagnóstica deve iniciar pela confirmação da macrocitose no hemograma, seguida da avaliação do esfregaço de sangue periférico e da contagem de reticulócitos. A presença de macro-ovalócitos e neutrófilos hipersegmentados sugere anemia megaloblástica, enquanto macrócitos arredondados, sem hipersegmentação, favorecem causas não megaloblásticas. A dosagem sérica de vitamina B12 e folato, associada à pesquisa de marcadores bioquímicos, como ácido metilmalônico e homocisteína quando disponíveis, contribui para o diagnóstico etiológico. Em pacientes idosos com citopenias associadas ou alterações displásicas, deve-se considerar investigação medular

para exclusão de síndrome mielodisplásica (WILLIAMS HEMATOLOGY, 2024).

Deficiência de vitamina B12

A deficiência de vitamina B12 representa uma das principais causas de anemia megaloblástica. A cobalamina participa da síntese de timidilato e da conversão da homocisteína em metionina, processos essenciais para a replicação do DNA. Sua deficiência resulta em eritropoiese ineficaz, apoptose intramedular e formação de eritrócitos aumentados, além de manifestações neurológicas decorrentes do comprometimento da mielina, que podem ocorrer mesmo na ausência de anemia (HOFFBRAND; MOSS, 2024).

As principais etiologias incluem anemia perniciosa, gastrectomia, gastrite atrófica, ressecção ou doenças do íleo terminal, doenças inflamatórias intestinais, supercrescimento bacteriano, infestação por *Diphyllobothrium latum*, uso prolongado de metformina e inibidores da bomba de prótons, além de dietas vegetarianas ou veganas estritas sem suplementação adequada (KAUSHANSKY *et al.*, 2022).

Clinicamente, além dos sintomas gerais da anemia, podem ocorrer glossite atrófica, icterícia discreta por hemólise intramedular e manifestações neurológicas, como parestesias, perda da sensibilidade vibratória, ataxia, neuropatia periférica e degeneração combinada subaguda da medula espinal. O hemograma evidencia macrocitose, frequentemente com VCM superior a 110 fL, podendo coexistir leucopenia e trombocitopenia nos casos mais avançados. O esfregaço demonstra macro-ovalócitos e neutrófilos hipersegmentados.

O diagnóstico baseia-se na dosagem sérica de vitamina B12, complementada, quando necessário, pela dosagem de ácido metilmalônico e homocisteína, ambos elevados na deficiência de cobalamina. Na suspeita de anemia perni-

ciosa, recomenda-se a pesquisa de anticorpos anti-fator intrínseco e anticélulas parietais (HOFFBRAND; MOSS, 2024).

O tratamento consiste na reposição de vitamina B12, preferencialmente por via intramuscular nos casos de má absorção ou manifestações neurológicas, podendo ser utilizada a via oral em pacientes selecionados. A resposta hematológica geralmente inicia-se com reticulocitose entre o quinto e o sétimo dia, seguida de normalização gradual da hemoglobina nas semanas subsequentes.

Deficiência de ácido fólico

A deficiência de folato também ocasiona anemia megaloblástica por comprometimento da síntese de purinas e timidilato. Diferentemente da deficiência de vitamina B12, não cursa com manifestações neurológicas, aspecto fundamental para o diagnóstico diferencial (WILLIAMS HEMATOLOGY, 2024).

As principais causas incluem ingestão inadequada, alcoolismo, síndromes disabsortivas, aumento das necessidades fisiológicas (gestação, lactação e estados hemolíticos crônicos) e uso de medicamentos que interferem no metabolismo do folato, como metotrexato, trimetoprim, fenitoína e sulfassalazina.

As alterações hematológicas são semelhantes às observadas na deficiência de vitamina B12, incluindo macrocitose, neutrófilos hipersegmentados e possível pancitopenia. Como os estoques corporais de folato são limitados, sua deficiência instala-se em poucas semanas ou meses após redução da ingestão.

O diagnóstico é realizado pela dosagem de folato sérico ou eritrocitário, sendo importante excluir deficiência concomitante de vitamina B12 antes do início da suplementação, pois o tratamento isolado com ácido fólico pode corrigir a anemia e mascarar a deficiência de cobalamina, permitindo progressão das alterações

neurológicas. O tratamento consiste na reposição de ácido fólico associada à correção da causa subjacente.

Outras causas

As anemias macrocíticas não megaloblásticas compreendem um grupo heterogêneo de condições clínicas nas quais não há defeito primário da síntese de DNA.

O alcoolismo constitui uma das causas mais frequentes de macrocitose. O etanol exerce efeito tóxico direto sobre a medula óssea, reduzindo a eritropoiese e promovendo macrocitose independentemente da presença de deficiência de folato ou doença hepática. Em muitos pacientes, a macrocitose representa o primeiro achado laboratorial relacionado ao consumo crônico de álcool, podendo regredir após semanas de abstinência.

Nas doenças hepáticas, a macrocitose decorre principalmente de alterações na composição lipídica da membrana eritrocitária, com aumento da relação superfície/volume dos eritrócitos. Deficiências nutricionais frequentemente associadas e o consumo concomitante de álcool podem contribuir para o desenvolvimento da anemia, tornando sua etiologia frequentemente multifatorial.

A síndrome mielodisplásica (SMD) deve ser considerada, sobretudo em pacientes idosos com macrocitose persistente, citopenias inexplicadas e alterações displásicas no esfregaço de sangue periférico. Nesses casos, a eritropoiese ineficaz decorre de alterações clonais da célula-tronco hematopoética. O diagnóstico requer estudo da medula óssea com avaliação morfológica e, quando indicado, análise citogenética e molecular, fundamentais para classificação prognóstica e definição terapêutica (KAUSHANSKY *et al.*, 2022).

De forma geral, a identificação da etiologia da macrocitose exige integração entre história

clínica, exame físico, hemograma, esfregaço periférico e exames laboratoriais direcionados. O reconhecimento precoce da causa subjacente permite instituir tratamento específico, prevenindo complicações como sequelas neurológicas irreversíveis na deficiência de vitamina B12 e atraso diagnóstico de doenças hematológicas clonais, como a síndrome mielodisplásica.

Manejo clínico das anemias

O manejo clínico das anemias compreende um conjunto de estratégias terapêuticas direcionadas tanto à correção da redução da hemoglobina quanto à identificação e tratamento da etiologia subjacente. A abordagem adequada depende da gravidade da anemia, da presença de sintomas, das comorbidades associadas e da fisiopatologia envolvida. Entre as principais condutas terapêuticas destacam-se a reposição de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, além da utilização criteriosa de hemocomponentes em situações específicas. O tratamento eficaz permite melhora clínica significativa, redução da morbidade e prevenção de recorrências (JIMENEZ *et al.*, 2015).

A anemia ferropriva representa a causa mais prevalente de anemia em nível mundial e decorre da deficiência absoluta de ferro necessária para a eritropoiese. Seu tratamento fundamenta-se na reposição de ferro e na investigação da causa responsável pela deficiência. A terapia oral permanece como primeira escolha na maioria dos pacientes devido ao baixo custo, facilidade de administração e boa eficácia em indivíduos com absorção intestinal preservada. Os sais ferrosos, especialmente sulfato ferroso, fumarato ferroso e gluconato ferroso, são amplamente utilizados. A resposta terapêutica geralmente é observada após algumas semanas de tratamento, com aumento progressivo dos níveis de hemoglobina. Entretanto,

efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, desconforto abdominal, constipação e diarreia, podem comprometer a adesão ao tratamento (JIMENEZ *et al.*, 2015).

Em determinadas situações clínicas, a reposição intravenosa de ferro apresenta maior benefício terapêutico. Pacientes com intolerância ao ferro oral, síndromes disabsortivas, doença inflamatória intestinal, sangramento crônico persistente ou necessidade de rápida reposição dos estoques de ferro podem necessitar da administração parenteral. Além disso, em estados inflamatórios crônicos ocorre aumento dos níveis de hepcidina, reduzindo a absorção intestinal de ferro e limitando a eficácia da terapia oral. Nessas circunstâncias, a administração intravenosa possibilita repleção mais rápida e eficaz dos estoques corporais, além de proporcionar recuperação hematológica mais precoce (JIMENEZ *et al.*, 2015).

A reposição de vitamina B12 e ácido fólico constitui outro aspecto relevante no manejo das anemias, especialmente nas anemias megaloblásticas. A deficiência de vitamina B12 pode ocorrer em decorrência de anemia perniciosa, gastrectomias, doenças intestinais ou distúrbios absorptivos. Clinicamente, além das alterações hematológicas, podem ocorrer manifestações neurológicas importantes, tornando o diagnóstico e tratamento precoces fundamentais. A reposição pode ser realizada por via intramuscular ou oral, dependendo da etiologia e da capacidade absorptiva do paciente. Nos casos de deficiência grave ou presença de sintomas neurológicos, a via parenteral costuma ser preferida inicialmente (GREEN *et al.*, 2017).

A deficiência de ácido fólico, por sua vez, está frequentemente associada à má nutrição, alcoolismo, aumento da demanda metabólica, gestação e doenças disabsortivas. Sua reposição é geralmente realizada por via oral, promovendo rápida recuperação hematológica quando

a deficiência é adequadamente corrigida. Entretanto, é fundamental excluir deficiência concomitante de vitamina B12 antes do início do tratamento isolado com folato, uma vez que a correção hematológica pode mascarar a progressão das complicações neurológicas associadas à deficiência de cobalamina (GREEN *et al.*, 2017).

As transfusões sanguíneas representam medida terapêutica reservada para situações específicas e devem ser utilizadas de forma individualizada. Em pacientes com anemia crônica, a transfusão não corrige a causa subjacente e seu uso indiscriminado pode aumentar o risco de complicações transfusionais, sobrecarga volêmica e aloimunização. Dessa forma, a indicação deve considerar não apenas os níveis de hemoglobina, mas também a presença de sintomas, instabilidade hemodinâmica e comorbidades cardiovasculares. Em geral, valores de hemoglobina inferiores a 7 g/dL constituem importante parâmetro para indicação transfusional em pacientes estáveis. Entretanto, indivíduos com doença cardiovascular, isquemia miocárdica ou sintomas importantes podem necessitar transfusão com níveis mais elevados de hemoglobina (JIMENEZ *et al.*, 2015).

Em situações de hemorragia aguda ou anemia grave sintomática, a transfusão torna-se medida fundamental para estabilização clínica imediata. Ainda assim, após a correção inicial, é imprescindível instituir tratamento específico para a etiologia da anemia, evitando recorrência e dependência transfusional. A utilização racional de hemocomponentes constitui princípio importante na prática clínica moderna, priorizando estratégias terapêuticas direcionadas à correção da deficiência subjacente sempre que possível (GREEN *et al.*, 2017).

O tratamento da causa de base é etapa essencial no manejo clínico das anemias. A investigação etiológica deve ser criteriosa, consi-

derando fatores nutricionais, perdas sanguíneas, doenças inflamatórias, alterações hematológicas e neoplasias. Na anemia ferropriva, por exemplo, sangramentos gastrointestinais e ginecológicos devem sempre ser pesquisados, especialmente em adultos e idosos. Doenças como úlceras pépticas, neoplasias colorretais, doença celíaca e menorragia figuram entre causas frequentes de perda crônica de ferro. A identificação e correção dessas condições são indispensáveis para prevenção da recorrência da anemia (JIMENEZ *et al.*, 2015).

Além disso, anemias associadas a doenças crônicas frequentemente exigem abordagem multidisciplinar. O controle da doença inflamatória de base pode melhorar significativamente a eritropoiese e reduzir a necessidade de terapias suplementares. Em muitos casos, a resposta hematológica adequada depende não apenas da reposição de nutrientes, mas também do manejo efetivo da condição sistêmica associada. Dessa forma, o tratamento das anemias deve ser compreendido como abordagem integrada, individualizada e direcionada tanto à correção laboratorial quanto à recuperação clínica global do paciente (GREEN *et al.*, 2017).

Situações especiais

A avaliação da anemia deve considerar o contexto clínico em que ela ocorre, uma vez que sua etiologia, impacto prognóstico e abordagem terapêutica variam conforme a população acometida. Em grupos especiais, como pacientes hospitalizados, gestantes, idosos e indivíduos criticamente enfermos, a anemia frequentemente apresenta caráter multifatorial, exigindo investigação direcionada e manejo individualizado (GREER *et al.*, 2023; HOFFBRAND; MOSS, 2024).

Anemia no paciente hospitalizado

A anemia é um achado frequente em pacientes hospitalizados e resulta, na maioria das

vezes, da associação entre doença inflamatória, perdas sanguíneas, flebotomias seriadas, deficiência de ferro e comprometimento da eritropoiese. Sua presença está relacionada a maior tempo de internação, aumento da necessidade transfusional e piores desfechos clínicos. A investigação deve considerar o contexto clínico, evitando a atribuição automática da anemia à doença de base. O tratamento deve ser direcionado à etiologia identificada, reservando-se a transfusão de concentrado de hemácias para situações de instabilidade hemodinâmica, sangramento ativo ou anemia grave e sintomática, seguindo estratégias transfusionais restritivas na maioria dos pacientes (CARSON *et al.*, 2023; GREER *et al.*, 2023).

Anemia em gestantes

Durante a gestação, ocorre expansão do volume plasmático superior ao aumento da massa eritrocitária, caracterizando a chamada anemia fisiológica da gravidez. Entretanto, a deficiência de ferro permanece como a principal causa de anemia nesse período, seguida pela deficiência de ácido fólico. A anemia materna associa-se a maior risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal e aumento da morbimortalidade materno-fetal. O rastreamento com hemograma é recomendado durante o pré-natal, sendo a suplementação de ferro indicada rotineiramente e o tratamento instituído conforme a gravidade e a etiologia da anemia. A investigação de deficiência de vitamina B12, hemoglobinopatias e outras causas deve ser considerada quando a apresentação clínica não for compatível com deficiência de ferro (WHO, 2024; ACOG, 2021).

Anemia no idoso

A prevalência de anemia aumenta progressivamente com a idade e está associada à redução da capacidade funcional, fragilidade, declínio cognitivo, maior risco de quedas, hospita-

lizações e mortalidade. Embora a anemia por doença crônica e a deficiência de ferro sejam causas frequentes, a presença de anemia em idosos nunca deve ser considerada uma consequência fisiológica do envelhecimento. A investigação deve incluir avaliação para perdas gastrointestinais, deficiência de vitamina B12 e folato, insuficiência renal, doenças inflamatórias, neoplasias e síndromes mielodisplásicas, particularmente nos casos de macrocitose ou citopenias associadas (BALDUCCI, 2014; GREER *et al.*, 2023).

Anemia no paciente crítico

Nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva, a anemia é extremamente prevalente e decorre de múltiplos mecanismos, incluindo resposta inflamatória sistêmica, redução da produção de eritropoietina, supressão da eritropoiese, perdas sanguíneas relacionadas a procedimentos invasivos e coletas laboratoriais frequentes. Sua presença associa-se à maior duração da ventilação mecânica, prolongamento da internação e aumento da morbimortalidade. O manejo deve priorizar o tratamento da doença de base e a correção de causas potencialmente reversíveis. A transfusão de concentrado de hemácias deve seguir estratégia restritiva na maioria dos pacientes críticos estáveis, considerando-se as condições clínicas individuais, especialmente na presença de choque, hipóxia tecidual ou síndrome coronariana aguda (VINCENT *et al.*, 2018; CARSON *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A anemia representa uma manifestação clínica comum e de etiologia ampla, cuja abordagem diagnóstica deve ser conduzida de forma sistematizada e fundamentada na integração entre dados clínicos, exame físico e exames laboratoriais. A utilização de algoritmos diagnós-

ticos e da classificação morfológica das anemias permite direcionar a investigação de maneira racional, favorecendo a identificação precoce da causa subjacente e a instituição da terapêutica mais adequada (GREER *et al.*, 2023; HOFFBRAND; MOSS, 2024).

Nesse contexto, o hemograma permanece como a principal ferramenta inicial na avaliação do paciente anêmico. A interpretação criteriosa dos índices hematimétricos, da contagem de reticulócitos e do esfregaço de sangue periférico fornece informações essenciais para o raciocínio clínico, orientando a solicitação de exames complementares específicos e reduzindo investigações desnecessárias (KAUSHANSKY *et al.*, 2024).

Embora protocolos e fluxogramas auxiliem na prática clínica, a condução do paciente deve ser individualizada, considerando idade, comorbidades, contexto clínico, velocidade de instalação da anemia e etiologia identificada.

Essa abordagem permite não apenas corrigir a alteração hematológica, mas também diagnosticar e tratar doenças potencialmente graves que podem se manifestar inicialmente por meio da anemia.

O reconhecimento precoce e a investigação adequada da anemia estão associados à redução da morbimortalidade, melhora da qualidade de vida e otimização dos desfechos clínicos, especialmente em populações vulneráveis, como gestantes, idosos, pacientes hospitalizados e indivíduos com doenças crônicas. Por fim, os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da eritropoiese, o desenvolvimento de novos biomarcadores e a incorporação de terapias direcionadas têm ampliado as possibilidades diagnósticas e terapêuticas, reforçando a importância da atualização contínua do profissional de saúde para uma assistência cada vez mais precisa e baseada em evidências (GREER *et al.*, 2023; KAUSHANSKY *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPPELLINI, M. D. *et al.* Inherited microcytic anemias. Hematology 2020, the American Society of Hematology Education Program Book, Washington, v. 2020, n. 1, p. 465–474, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000465>.

DE LAS CUEVAS ALLENDE, R.; DÍAZ DE ENTRESOTOS, L.; CONDE DÍEZ, S. Anaemia of chronic diseases: pathophysiology, diagnosis and treatment. Medicina Clínica (English Edition), v. 156, n. 5, p. 235–242, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.07.022>.

GREEN, R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood, v. 129, n. 19, p. 2603–2611, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-569186>.

GREER, J. P.; ARBER, D. A.; GLADER, B. *et al.* Wintrobe's Clinical Hematology. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-202315000-00001>.

HOFFMANN, J. J. M. L.; URRECHAGA, E.; AGUIRRE, U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Berlin, v. 53, n. 12, p. 1883–1894, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0342>.

JIMENEZ, K.; KULNIGG-DABSCH, S.; GASCHÉ, C. Management of iron deficiency anemia. Gastroenterology & Hepatology, New York, v. 11, n. 4, p. 241–250, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.001>.

KAUSHANSKY, K.; LICHTMAN, M. A.; PRCHAL, J. T. *et al.* Williams Hematology. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2024.

RUSH, B.; LEE, A. I. Hemolytic anemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.