

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS

Guia prático



Sílvia Raquel Monteiro Martins

AUTOR: Sílvia Raquel Monteiro Martins

TÍTULO ORIGINAL: Diagnóstico Diferencial de Anemias

IMPRESSÃO: Portugal, outubro 2025

ISBN: 978-989-33-8656-9

CATALOGAÇÃO DA PUBLICAÇÃO

Família: Medicina & enfermagem

Subfamília: Especialidades médicas, ramos da medicina



A reprodução desta obra, no todo ou em parte, por fotocópia ou qualquer outro meio, seja eletrónico, mecânico ou outros, sem a prévia autorização escrita da Autora.

Este livro encontra-se em conformidade com o novo Acordo ortográfico, respeitando as suas indicações genéricas e assumindo algumas opções específicas.

Acrónimos

AHAI – Anemia Hemolítica Auto-Imune

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

CE – Concentrado Eritrocitário

CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

G6PD – Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

Hb – Hemoglobina

Hct – Hematócrito

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

HGM – Hemoglobina Globular Média

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Frequência

Ig – Imunoglobulina

IPR – Índice de Produção de Reticulócitos

LDH – Lactato Desidrogenase

MGG – May-Grunwald-Giemsa

PCR – Proteína C-Reativa

PK – Piruvato Quinase

Diagnóstico diferencial de anemias

PTT – Púrpura Trombocitopénica Trombótica

RDW – Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
(*Red blood cell Distribution Width*)

SHU – Síndrome Hemolítico Urémico

TAD – Teste de Coombs Direto

TGO – Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica

TIBC – Capacidade Total de Ligação do Ferro

VCM – Volume Corpuscular Médio

VGM – Volume Globular Médio

VS – Velocidade de Sedimentação

Índice

Acrónimos	1
Índice.....	3
Índice de figuras	5
Índice de tabelas	9
1. Diagnóstico Diferencial de Anemias	11
1.1. Introdução	11
1.2. Definição de anemia e parâmetros laboratoriais de avaliação.....	11
1.3. Contagem de Reticulócitos	16
2. Diagnóstico e classificação das anemias por causa ..	18
2.1. Anemias perdas hemáticas	18
2.2. Anemias por destruição eritrocitária (Hemólise) .	19
2.3. Anemias por déficit de produção eritrocitária	20
3. Orientação diagnóstica das anemias pela sua frequência.....	21
3.1. Anemia por deficiência de ferro (ferropénica)	22
3.2. Anemia da doença crónica / anemia da inflamação	22
3.3. Talassémias minor (traço talassémico)	23
3.4. Anemias megaloblásticas (défice de vitamina B12 e folatos)	24
3.5. Anemias hemolíticas hereditárias raras	25
3.5.1. Anemia sideroblástica (congénita)	25
3.5.2. Aplasia eritroide pura	26

Diagnóstico diferencial de anemias

4. Classificação morfológica	27
5. Classificação de anemias hemolíticas.....	34
6. Morfologia do sangue periférico	42
6.1. Anomalias do glóbulo vermelho.....	46
6.2. Inclusões eritrocitárias	54
7. Bibliografia.....	57
8. Bibliografia recomendada	60
8.1. Livros	60
8.2. Artigos	61
8.3. <i>Guidelines</i>	62
8.4. Atlas	62

Índice de figuras

Figura 1 – Histograma normal.	13
Figura 2 – Histograma representativo de uma anemia microcítica.	13
Figura 3 – Histograma representativo de uma anemia macrocítica.	14
Figura 4 – Histograma representativo de dupla população eritrocitária.	14
Figura 5a – Exemplo de um resultado de um hemograma de uma doente feminina, de 75 anos com diagnóstico de “Astenia”. O hemograma mostra uma anemia grave, microcítica e hipocrómica com um histograma deslocado para a esquerda devido à acentuada diminuição do volume corpuscular médio (VCM).	15
Figura 5b – Repetição do hemograma da mesma doente, após transfusão com concentrado eritrocitário (CE). O hemograma mostra um aumento da hemoglobina de 2,7 g/dL, e um aumento da amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW) para um valor de 36.6%, evidenciando a dupla população eritroide. Uma população corresponde à população de eritroide do doente e a outra, à população que o doente recebeu na transfusão de CE.....	15
Figura 6 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando anisocitose (coloração May-Grunwald-Giemsa (MGG)).	46

Diagnóstico diferencial de anemias

Figura 7 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando anisocitose, microcitose e hipocromia (coloração MGG).	46
Figura 8 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando macrocitose (coloração MGG).	47
Figura 9 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando macrocitose em anemia megaloblástica, com presença de neutrófilo hipersegmentado (coloração MGG).	47
Figura 10 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando a poiquilocitose (coloração MGG).	48
Figura 11 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando a anisocromia (coloração MGG).	48
Figura 12 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando a hipocromia (coloração MGG).	49
Figura 13 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando equinócitos (coloração MGG).	49
Figura 14 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando acantócitos (coloração MGG).	50
Figura 15 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando dacriócitos (coloração MGG).	50
Figura 16 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando dianócitos (coloração MGG).	51
Figura 17 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando estomatócitos (coloração MGG).	51

Diagnóstico diferencial de anemias

Figura 18 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando esferócitos (coloração MGG).	52
Figura 19 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando eliptócitos (coloração MGG).	52
Figura 20 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando ovalócitos (coloração MGG).	53
Figura 21 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando drepanócitos (coloração MGG).	53
Figura 22 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando esquizócitos (coloração MGG).	54
Figura 23 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando corpos de Howell-Jolly (coloração MGG)..	54
Figura 24 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando corpos de Heinz (coloração supra-vital)...	55
Figura 25 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando corpos de Pappenheimer (coloração MGG).	55
Figura 26 – Imagens de esfregaço de sangue periférico evidenciando anéis de Cabot (coloração MGG).	56
Figura 27 – Imagens de esfregaço de sangue periférico evidenciando ponteados basófilos (coloração MGG).	56

Diagnóstico diferencial de anemias

Índice de tabelas

Tabela I – Tabela comparativa segundo a resposta reticulocitária.	17
Tabela II – Classificação morfológica das anemias.	29
Tabela III - Marcadores específicos para hemólise extravascular.	35
Tabela IV - Marcadores específicos para hemólise intravascular.	37
Tabela V - Classificação das anemias hemolíticas segundo o tipo de hemólise: hemólise extravascular.	40
Tabela VI - Classificação das anemias hemolíticas segundo o tipo de hemólise: hemólise intravascular.	41
Tabela VII – Morfologia do sangue periférico e seu significado clínico.	44

Diagnóstico diferencial de anemias

1. Diagnóstico Diferencial de Anemias

1.1. Introdução

A anemia constitui um dos distúrbios hematológicos mais prevalentes a nível global, sendo frequentemente um marcador clínico de condições subjacentes com etiologia multifatorial, incluindo desequilíbrios nutricionais, disfunções genéticas hereditárias, processos inflamatórios crónicos e neoplasias hematológicas ou sólidas. Caracteriza-se por uma redução da capacidade de transporte de oxigénio do sangue, resultante de diminuição da massa eritrocitária ou da concentração de hemoglobina, refletindo alterações nos mecanismos de eritropoiese, destruição eritrocitária ou perda sanguínea [1].

Este manual tem como objetivo fornecer um guia sistematizado para o diagnóstico diferencial das anemias, baseando-se na morfologia eritrocitária, índices eritrocitários, parâmetros laboratoriais e casos clínicos.

1.2. Definição de anemia e parâmetros laboratoriais de avaliação

A avaliação laboratorial da anemia baseia-se em parâmetros hematológicos quantitativos e qualitativos que caracterizam a massa eritrocitária, a capacidade de transporte de oxigénio e a morfologia dos eritrócitos, sendo fundamentais para o diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial de anemias

- **Hemoglobina (Hb):** Proteína tetramérica que permite a ligação reversível ao oxigênio, sendo o principal determinante da capacidade de transporte de oxigênio do sangue.
- **Hematócrito (Hct):** Percentagem do volume sanguíneo ocupada por eritrócitos, refletindo indiretamente a massa eritrocitária circulante.
- **Volume Globular Médio (VGM) ou Volume Corpuscular Médio (VCM):** Índice que expressa o volume médio dos eritrócitos; parâmetro central para a classificação morfológica das anemias em microcítica, normocítica ou macrocítica.
- **Hemoglobina Globular Média (HGM) ou Hemoglobina Corpuscular Média (HCM):** Quantidade absoluta de hemoglobina por eritrócito, indicativa do conteúdo hemoglobínico celular.
- **Concentração de Hemoglobina Globular Média (CHGM) ou Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM):** Concentração média de hemoglobina por volume eritrocitário, utilizada para avaliar a pigmentação celular e identificar estados de hipocromia ou “hipercromia”.
- **Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (Red blood cell Distribution Width – RDW):** É a expressão numérica da anisocitose (presença de diferentes tamanhos de eritrócitos). É inversamente proporcional à homogeneidade da população eritroide.

Histograma:

É uma curva de frequência da distribuição do tamanho dos eritrócitos, com o volume na abscissa e a frequência na

Diagnóstico diferencial de anemias

ordenada (Figura 1). Quando a curva se situa mais à esquerda, denota-se microcitose (Figura 2) e mais à direita, macrocitose (Figura 3). Quando ocorre dupla população eritroide, podem-se sobrepor 2 curvas (Figuras 4 e 5).

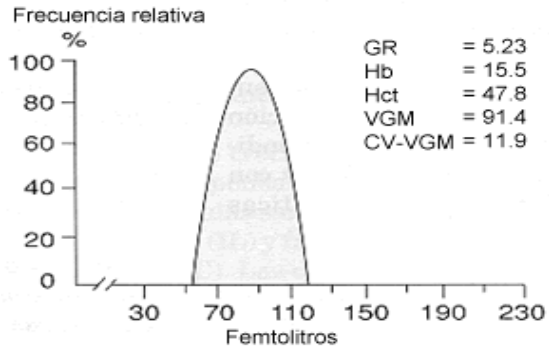


Figura 1 – Histograma normal. Adaptado de: *ac3_05.pdf*, por Profbio [2].

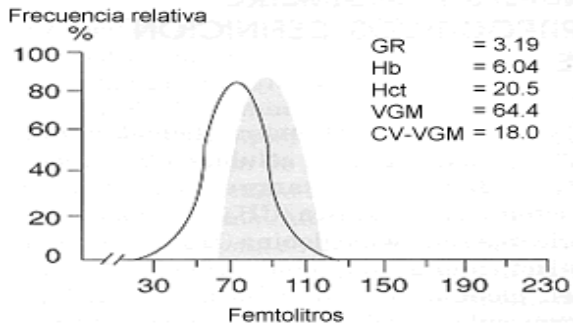


Figura 2 – Histograma representativo de uma anemia microcítica. Adaptado de: *ac3_05.pdf*, por Profbio, s.d. [2].

Diagnóstico diferencial de anemias

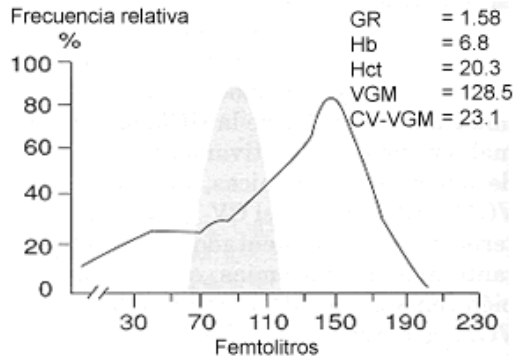


Figura 3 – Histograma representativo de uma anemia macrocítica. Adaptado de: *ac3_05.pdf*, por Profbio, s.d. [2].

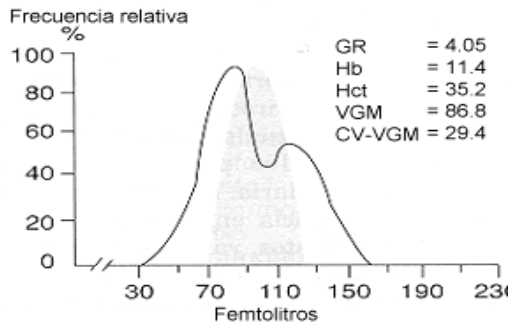


Figura 4 – Histograma representativo de dupla população eritrocitária. Adaptado de: *ac3_05.pdf*, por Profbio, s.d. [2].

Diagnóstico diferencial de anemias

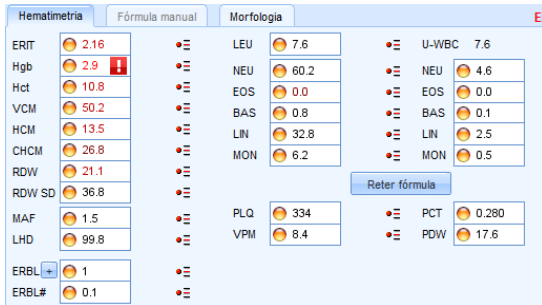


Figura 5a – Exemplo de um resultado de um hemograma de uma doente feminina, de 75 anos com diagnóstico de “Astenia”. O hemograma mostra uma anemia grave, microcítica e hipocrômica com um histograma deslocado para a esquerda devido à acentuada diminuição do volume corpuscular médio (VCM). *Fonte: elaboração própria.*

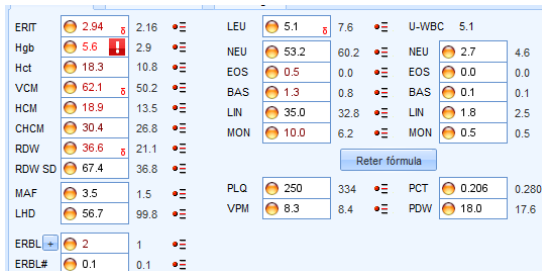


Figura 5b – Repetição do hemograma da mesma doente, após transfusão com concentrado eritrocitário (CE). O hemograma mostra um aumento da hemoglobina de 2,7 g/dL, e um aumento da amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW) para um valor de 36,6%, evidenciando a dupla população eritroide. Uma população corresponde à população de eritroide do doente e a outra, à população que o doente recebeu na transfusão de CE. *Fonte: elaboração própria.*

1.3. Contagem de Reticulócitos

A contagem de reticulócitos constitui um parâmetro fundamental na avaliação da resposta eritropoiética da medula óssea e desempenha um papel central no diagnóstico diferencial das anemias [3, 4]. Os reticulócitos são eritrócitos jovens recém-libertados da medula óssea para a circulação periférica, contendo ainda RNA residual, que pode ser evidenciado através da coloração supravital [4].

A análise quantitativa e qualitativa dos reticulócitos permite distinguir entre anemias hiporregenerativas, nas quais a produção eritrocitária está diminuída, e anemias hiperregenerativas, nas quais existe aumento compensatório da eritropoiese em resposta à destruição ou perda de eritrócitos [3].

Interpretação Clínica da Contagem de Reticulócitos:

- Reticulocitose (aumento dos reticulócitos): indica medula óssea funcional e resposta adequada à anemia, típica de anemias hemolíticas ou perda sanguínea aguda.
- Reticulocitopenia (diminuição dos reticulócitos): sugere falência medular ou déficit na eritropoiese, característica de anemias por déficit de ferro, vitamina B12, folatos, insuficiência renal crônica ou síndromes mielodisplásicas.

A interpretação correta requer correção do valor com base no grau de anemia, através do Índice de Produção de

Diagnóstico diferencial de anemias

Reticulócitos (IPR), que permite avaliar a eficácia da resposta eritropoiética medular.

A contagem de reticulócitos é, portanto, essencial para estabelecer a fisiopatologia subjacente à anemia e orientar a investigação etiológica (Tabela I), distinguindo entre causas proliferativas e por destruição, contribuindo de forma decisiva para o diagnóstico e para a monitorização da resposta terapêutica.

Tabela I - Tabela comparativa segundo a resposta reticulocitária. *Fonte: elaboração própria.*

Tipo de Anemia	VCM	Reticulócitos	Interpretação
Anemia ferropénica	Microcítica	Baixos	Défice de produção
Anemia megaloblástica	Macroscítica	Baixos	Eritropoiese ineficaz
Anemia hemolítica autoimune	Normocítica	Elevados	Hemólise
Talassémia minor	Microcítica	Normais ou ligeiramente ↑	Produção compensada
Hemorragia aguda	Normocítica	Elevados após 48h	Perda aguda de sangue

VCM – Volume corpuscular médio.

2. Diagnóstico e classificação das anemias por causa

As anemias podem ser diferenciadas de acordo com os mecanismos fisiopatológicos que comprometem a homeostase eritrocitária. Esta classificação é particularmente útil para orientar o raciocínio clínico, permitindo identificar se a anemia resulta de perdas sanguíneas, de destruição aumentada dos eritrócitos ou de produção insuficiente pela medula óssea. A determinação da causa subjacente à anemia é fundamental para a implementação de uma estratégia terapêutica dirigida, que atua no mecanismo etiológico primário da doença, permitindo não apenas corrigir a anemia, mas interromper a sua progressão e prevenir recorrências ou complicações sistêmicas.

2.1. Anemias perdas hemáticas

As anemias associadas ao aumento de perdas hemáticas podem manifestar-se na forma aguda ou crónica. Na hemorragia aguda, frequentemente causada por trauma, procedimentos cirúrgicos ou hemorragia gastrointestinal súbita, ocorre uma redução abrupta da massa eritrocitária. Inicialmente, a anemia apresenta-se como normocítica e normocrómica, pois a composição morfológica dos glóbulos vermelhos permanece preservada. Após 48 a 72 horas, observa-se um aumento compensatório de reticulócitos no sangue periférico, traduzindo a resposta da medula óssea ao estímulo eritropoiético. Nas perdas crónicas, frequentemente

associadas a úlceras, menorragias ou neoplasias digestivas, a hemorragia persistente leva à depleção gradual das reservas de ferro, resultando no desenvolvimento de anemia ferropénica (também designada de ferropriva), caracterizada por microcitose e hipocromia.

2.2. Anemias por destruição eritrocitária (Hemólise)

As anemias por destruição eritrocitária, também designadas anemias hemolíticas, resultam de hemólise intravascular ou extravascular. Nestes casos, o tempo de vida dos eritrócitos encontra-se reduzido, o que leva a uma resposta eritropoiética aumentada, evidenciada por reticulocitose, níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH) e aumento da bilirrubina indireta [5].

A hemólise pode ser causada por defeitos intrínsecos aos eritrócitos, como nas hemoglobinopatias (talassémias e drepanocitose), nas alterações da membrana eritrocitária (esferocitose e eliptocitose hereditária) ou nos défices enzimáticos (como o défice de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou piruvato quinase (PK)).

Por outro lado, pode resultar de fatores extrínsecos, como processos imunológicos que envolvem destruição mediada por anticorpos (auto-anticorpos na Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHA) ou alo-anticorpos em casos de reação transfusional), fenómenos microangiopáticos observados na púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), no síndrome hemolítico urémico (SHU) ou na coagulação intravascular disseminada (CID), infeções

como malária, ou causas mecânicas associadas a próteses valvulares cardíacas.

2.3. Anemias por déficit de produção eritrocitária

As anemias decorrentes de déficit de produção eritrocitária caracterizam-se por uma resposta medular inadequada. Entre as causas mais prevalentes encontram-se os défices nutricionais, como a carência de ferro, que leva ao desenvolvimento de anemia microcítica e hipocrômica, constituindo a forma mais comum de anemia a nível global. O déficit de vitamina B12 e folatos origina uma anemia macrocítica megaloblástica, frequentemente associada a alterações neurológicas no caso do déficit de vitamina B12 [6].

A insuficiência medular pode resultar de aplasia medular, síndromes mielodisplásicas ou infiltração da medula por células neoplásicas. As anemias secundárias a doenças crónicas, como inflamação crónica, doenças autoimunes ou insuficiência renal crónica, caracterizam-se por perturbações no metabolismo do ferro e redução da produção de eritropoietina, apresentando habitualmente ferritina normal ou elevada, ferro sérico reduzido e baixa saturação de transferrina.

3. Orientação diagnóstica das anemias pela sua frequência

Paralelamente à classificação etiológica das anemias, é essencial considerar a sua prevalência na população, uma vez que a frequência dos diferentes tipos de anemia constitui um elemento determinante no raciocínio clínico e na definição de prioridades diagnósticas. A integração da epidemiologia permite otimizar a abordagem diagnóstica e orientar estratégias de rastreio e intervenção terapêutica de forma mais eficaz e contextualizada.

As anemias mais prevalentes à escala mundial incluem a anemia ferropénica, a anemia da doença crónica (também designada anemia da inflamação), as variantes leves de talassémia (portadoras, “minor”) e as anemias megaloblásticas por défice de vitamina B12 ou folatos [7]. Estes tipos de anemia são responsáveis por uma proporção significativa da morbilidade associada à diminuição da oxigenação tecidual e constituem um desafio diagnóstico e terapêutico particularmente relevante em grupos populacionais vulneráveis, como crianças, grávidas e indivíduos com doenças crónicas. Além disso, assumem um papel central nas estratégias de saúde pública e nos programas globais de intervenção, dada a sua elevada prevalência e impacto sobre a capacidade funcional, prognóstico clínico e qualidade de vida, bem como sobre indicadores populacionais de proporção da doença.

3.1. Anemia por deficiência de ferro (ferropénica)

A deficiência de ferro permanece a causa mais comum de anemia. A sua fisiopatologia baseia-se na perda progressiva das reservas de ferro (hemossiderina e ferritina), ingestão insuficiente ou compromissos na absorção intestinal, culminando em diminuição da síntese de heme e formação de eritrócitos microcíticos e hipocrómicos. Nos últimos anos, o papel regulador da hepcidina (hormona produzida pelo fígado) emergiu como eixo central da homeostase do ferro: níveis elevados de hepcidina inibem a exportação de ferro por ferroportina e condicionam a retenção de ferro em macrófagos e enterócitos, contribuindo tanto para a ferropénia absoluta como para formas de défice funcional. A investigação recente tem-se focado em dois aspetos translacionais: (1) a utilidade de biomarcadores, como a hepcidina sérica, para distinguir entre ferropénia absoluta e ferropénia funcional ou o recetor solúvel da transferrina para distinguir a anemia ferropénica da anemia da inflamação; e (2) novas formulações e estratégias de terapia com ferro (oral vs intravenoso) que melhoram a reposição e a tolerância em populações específicas [8, 9].

3.2. Anemia da doença crónica / anemia da inflamação

A anemia associada a estados inflamatórios persistentes caracteriza-se por restrição de ferro mediada pela

sobreexpressão de hepcidina, diminuição da disponibilidade de ferro para a eritropoiese e redução da síntese de eritropoietina. Clinicamente, distingue-se por ferritina normal/alta e baixa saturação de transferrina, refletindo ferro sequestrado em macrófagos e um estado de “deficiência funcional” mesmo na presença de reservas totais de ferro aparentemente adequadas. Do ponto de vista terapêutico, as estratégias convencionais (correção da doença de base, suplementação de ferro quando indicada, agentes estimuladores da eritropoiese em contextos selecionados) continuam relevantes; porém, estudos translacionais recentes apontam para modalidades dirigidas à via hepcidina-ferroportina e para a utilização de hepcidina tanto como marcador diagnóstico como potencial alvo terapêutico [10].

3.3. Talassémias minor (traço talassémico)

As variantes com expressão leve — frequentemente designadas “talassémias minor” — são muito prevalentes em regiões endêmicas e em populações migrantes. Clinicamente, os portadores costumam apresentar microcitose desproporcional ao grau de anemia, índices eritrocitários característicos e, na eletroforese ou na HPLC, aumento da HbA2 no caso da β -talassémia minor [11]. A detecção e aconselhamento genético são essenciais para o rastreio pré-concepcional e pré-natal, visto o risco de combinação de parentalidade portadora que possa gerar formas graves (β -talassémia major, hidropsia fetal). Avanços recentes na triagem genética, incluindo

abordagens por sequenciação de nova geração e sequenciação de terceira geração, têm melhorado a sensibilidade para detetar portadores silenciosos e rearranjos complexos [12]. A abordagem clínica do portador é geralmente conservadora, focando-se no aconselhamento e na prevenção, embora em contextos específicos seja necessário distinguir talassémia de ferropénia para evitar terapias inapropriadas com ferro.

3.4. Anemias megaloblásticas (défice de vitamina B12 e folatos)

As anemias por deficiência de cobalamina ou folato resultam de défice na síntese de DNA dos eritrócitos, traduzindo-se em macrocitose e alterações morfológicas medulares (megaloblastose) [13]. A vitamina B12 insuficiente acarreta risco de lesões neurológicas irreversíveis se não tratada atempadamente [14]. Por esse motivo, o reconhecimento precoce e a reposição vitamínica são críticos. A literatura recente reafirma que, em muitos casos, a terapia oral de vitamina B12 pode ser tão eficaz quanto a via intramuscular para repleção em doentes não malabsorventes, mas a escolha do tratamento depende da etiologia (ex.: gastrectomia, doença celíaca, anemia perniciosa) e da gravidade clínica [15]. Além disso, o reconhecimento de causas atípicas (deficiências de transcobalamina, variantes genéticas no metabolismo da vitamina) tem aumentado com testes laboratoriais e genéticos mais acessíveis.

Menos frequentes, mas clinicamente relevantes, estão entidades como as anemias hemolíticas hereditárias raras, as anemias sideroblásticas e a aplasia eritroide pura; todas exigem avaliação especializada dada a sua heterogeneidade etiológica e implicações terapêuticas.

3.5. Anemias hemolíticas hereditárias raras

Incluem defeitos enzimáticos (ex.: déficit de G6PD, deficiência de PK), anomalias da membrana (esferocitose, eliptocitose) e hemoglobinopatias instáveis. O diagnóstico atual combina morfologia de esfregaço, provas bioquímicas (haptoglobina, bilirrubina total, bilirrubina direta e indireta), testes imuno-hematológicos e estudos genéticos. O tratamento varia desde medidas de suporte até tratamentos específicos (evitar fármacos ou fatores desencadeantes da anemia no déficit de G6PD e esplenectomia selecionada na esferocitose), e a genética molecular tem facilitado a identificação de variantes e a determinação do prognóstico.

3.5.1. Anemia sideroblástica (congénita)

As anemias sideroblásticas formam um grupo heterogêneo caracterizado pela presença de anéis de sideroblastos na medula óssea e pela acumulação mitocondrial de ferro. As formas congénitas resultam de mutações em genes mitocondriais ou nucleares envolvidos na biossíntese do heme [16]. As formas

adquiridas são mais frequentes e podem estar associadas a fármacos, intoxicações, síndromes mielodisplásicas ou doenças metabólicas.

3.5.2. Aplasia eritroide pura

Trata-se de uma entidade rara caracterizada por ausência ou grande redução dos precursores eritroides na medula óssea com manutenção das outras linhagens hematopoiéticas. A etiologia inclui causas autoimunes, associações a timoma, infeções virais (ex.: parvovírus B19), medicações e causas idiopáticas [17]. O tratamento baseia-se frequentemente em imunossupressão (corticosteroides, ciclosporina), terapia dirigida à causa subjacente e, em estudos recentes, uso de anticorpos monoclonais como rituximab em casos refratários [18].

A classificação por frequência não substitui uma abordagem individualizada: o diagnóstico correto depende de integração clínica (história, sinais de hemorragia, antecedentes familiares, medicações), exames laboratoriais de triagem (hemograma, índices eritrocitários, reticulócitos) e provas complementares dirigidas (ferro sérico, ferritina, transferrina, haptoglobina, eletroforese de hemoglobinas, dosagens de vitamina B12/ácido fólico, estudos genéticos quando indicados).

4. Classificação morfológica

O diagnóstico laboratorial das anemias baseia-se inicialmente na avaliação morfológica dos eritrócitos através dos parâmetros do hemograma, especialmente o VCM e a CHCM. A partir desses índices, as anemias são classificadas em microcíticas, normocíticas ou macrocíticas, e em hipocrômicas, normocrômicas ou, raramente, hiperocrômicas [19]. Essa classificação morfológica orienta o raciocínio clínico para o mecanismo fisiopatológico subjacente — seja ele relacionado à deficiência na produção de hemoglobina, à destruição acelerada dos eritrócitos ou à falha da medula óssea — e direciona a seleção dos marcadores laboratoriais específicos para cada tipo de anemia (Tabela II).

As anemias microcíticas hipocrômicas caracterizam-se por eritrócitos pequenos e com baixo teor de hemoglobina, refletindo um defeito na síntese da hemoglobina. A principal causa é a anemia ferropénica, cuja confirmação diagnóstica é feita por meio da diminuição do ferro sérico e da ferritina, aumento da capacidade total de ligação do ferro (TIBC) e baixa saturação de transferrina [20]. Nas talassemias, outro grupo importante de anemias microcíticas, o VCM está muito reduzido, mas a hemoglobina total pode estar apenas discretamente diminuída; o diagnóstico é confirmado pela eletroforese de hemoglobina ou por Cromatografia Líquida de Alta Frequência (HPLC), que revela elevação da hemoglobina A2 ou F [21]. Já nas anemias sideroblásticas, há acumulação de ferro na medula óssea, que se manifesta com ferro sérico e ferritina aumentados, além da presença

Diagnóstico diferencial de anemias

de sideroblastos em anel no mielograma [16]. A anemia da doença crónica pode inicialmente manifestar-se como normocítica, mas evolui para microcitose, apresentando ferro sérico baixo, ferritina elevada e TIBC reduzida, indicando restrição do ferro ao compartimento de armazenamento por ação das citocinas inflamatórias [22]. Neste caso concreto, o diagnóstico laboratorial das anemias não se limita à avaliação morfológica dos eritrócitos pelo VCM, HCM e CHCM. Estende-se à análise funcional do metabolismo do ferro e dos marcadores inflamatórios, sendo fundamental para distinguir a anemia ferropénica e a anemia da doença crónica. Ambas se apresentam, frequentemente, como anemias microcíticas e hipocrómicas, mas possuem mecanismos fisiopatológicos distintos, o que torna o diagnóstico diferencial essencial para definir o tratamento correto.

A anemia ferropénica é causada por deficiência verdadeira de ferro, geralmente decorrente de perdas sanguíneas crónicas, baixa ingestão ou má absorção intestinal. Nesse contexto, os níveis de ferro sérico e ferritina estão reduzidos, a transferrina encontra-se aumentada como mecanismo compensatório para aumentar o transporte de ferro, e a saturação de transferrina está diminuída. Um marcador importante é o recetor solúvel de transferrina, que se apresenta elevado na anemia ferropénica devido ao aumento da expressão celular desse recetor em resposta à carência de ferro nos tecidos, sendo um indicador sensível de deficiência de ferro funcional e útil em casos de diagnóstico duvidoso.

Diagnóstico diferencial de anemias

Tabela II – Classificação morfológica das anemias. *Fonte: elaboração própria.*

Etiologia	Hipocrômicas Microcíticas	Normocíticas Normocrômicas	Macrocíticas	
			Megaloblástica	Não megaloblástica
Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> → Ferropénica → Anemia dos estados inflamatórios → Intoxicação por chumbo 	<ul style="list-style-type: none"> → Hemorragia aguda → Hiperesplenismo → Doença renal crónica 	<ul style="list-style-type: none"> → Défice de Vitamina B12 → Défice de ácido fólico 	<ul style="list-style-type: none"> → Síndrome mielodisplásico → Doença hepática/ alcoolismo → Hipotiroidismo → Secundária a drogas
Congénitas	<ul style="list-style-type: none"> → Talassémias → Anemia sideroblástica → Hemoglobinas instáveis 	<ul style="list-style-type: none"> → Anemias hemolíticas: <li style="padding-left: 20px;">Def. membrana <li style="padding-left: 20px;">Def. enzimático 	<ul style="list-style-type: none"> → Anomalias metabolismo Vitamina B12 → Anomalias metabolismo Ácido fólico 	<ul style="list-style-type: none"> → Falência medular → Algumas anemias hemolíticas

Diagnóstico diferencial de anemias

Já a anemia da doença crónica ocorre em situações de inflamação sistémica, como infeções crónicas, doenças autoimunes, neoplasias ou estados inflamatórios persistentes. Nesse cenário, a hepcidina encontra-se elevada, inibindo a libertação de ferro do sistema reticuloendotelial e diminuindo sua absorção intestinal. Assim, embora as reservas de ferro estejam normais ou até aumentadas, o ferro não está disponível para a eritropoese. No laboratório, observa-se ferritina sérica normal ou aumentada (por ser uma proteína de fase aguda), transferrina diminuída, saturação de transferrina baixa e, ao contrário da anemia ferropénica, o recetor solúvel de transferrina permanece normal, pois não há deficiência real de ferro nos tecidos, mas apenas restrição do seu uso [22].

O diagnóstico diferencial entre essas duas condições é crucial para garantir um tratamento eficaz e evitar intervenções inadequadas. A anemia ferropénica exige reposição de ferro por via oral ou intravenosa, visando restaurar os estoques corporais e corrigir a eritropoese. Em contraste, a anemia da doença crónica não responde à suplementação de ferro, pois o problema não está na falta de ferro no organismo, mas na sua indisponibilidade devido ao bloqueio inflamatório. Tratar essa anemia com ferro pode ser ineficaz, causar efeitos adversos como desconforto gastrointestinal e, em alguns casos, agravar processos infecciosos ou inflamatórios.

A correta diferenciação também é importante para identificar a causa subjacente. Na anemia ferropénica, é essencial investigar possíveis fontes de hemorragia, especialmente no trato gastrointestinal, ou condições de

Diagnóstico diferencial de anemias

má absorção. Já na anemia da doença crónica, a atenção deve voltar-se para o diagnóstico e controlo da doença inflamatória desencadeante, como artrite reumatoide, tuberculose ou neoplasias. Entre os exames adicionais utilizados para o diagnóstico estão a dosagem de proteína C reativa (PCR) para avaliar inflamação, provas de função hepática como Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) ou Aspartato Aminotransferase (AST), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) ou Alanina Aminotransferase (ALT) e LDH, bilirrubina, eletroforese de hemoglobina em casos de suspeita de hemoglobinopatias, e biópsia de medula óssea, com coloração pelo azul da Prússia, quando há incerteza diagnóstica ou necessidade de avaliar os depósitos de ferro medular.

Assim, o diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica e anemia da doença crónica é vital não apenas para definir o tratamento adequado, mas também para evitar erros terapêuticos e identificar precocemente doenças subjacentes potencialmente graves. A interpretação conjunta de ferritina, transferrina, saturação de transferrina, recetor solúvel de transferrina e marcadores inflamatórios, realizada por um profissional de saúde, permite estabelecer com segurança a etiologia da anemia e direcionar tratamento de forma eficaz e segura.

As anemias normocíticas normocrómicas apresentam eritrócitos de tamanho e coloração normais, sugerindo que a produção de hemoglobina não está comprometida, mas sim o número total de eritrócitos circulantes. Esse padrão é típico das anemias hemolíticas, das anemias por perda e das anemias aplásicas. Nas anemias hemolíticas, o diagnóstico é confirmado por marcadores de destruição

Diagnóstico diferencial de anemias

eritrocitária, como a LDH e a bilirrubina indireta, redução da haptoglobina e aumento dos reticulócitos, indicando resposta medular compensatória [5]. Na hemólise intravascular, observa-se ainda hemoglobinemia e hemoglobinúria. Na hemólise extravascular, há esplenomegalia pela hiperatividade fagocitária (ver subcapítulo 5. Classificação de anemias hemolíticas). As anemias aplásicas, por outro lado, cursam com reticulocitopenia e pancitopenia, sendo confirmadas por medula óssea hipocelular no mielograma. Já nas anemias por doença crônica, os reticulócitos geralmente estão normais ou baixos e os marcadores de metabolismo do ferro mostram ferro sérico diminuído com ferritina normal ou elevada, refletindo o sequestro do ferro pelas reservas corporais.

As anemias macrocíticas são caracterizadas por eritrócitos volumosos (VCM elevado) e podem ser megaloblásticas ou não megaloblásticas. As anemias megaloblásticas são resultantes da deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, que prejudica a síntese de DNA, levando à formação de eritroblastos grandes e imaturos. Os marcadores laboratoriais incluem macrocitose com elevado VCM, neutrófilos hipersegmentados no esfregaço sanguíneo, níveis reduzidos de vitamina B12 ou folato e aumento da homocisteína. O ácido metilmalônico encontra-se elevado apenas na deficiência de B12. As anemias macrocíticas não megaloblásticas ocorrem em condições como alcoolismo, hepatopatias e hipotireoidismo, apresentando aumento do VCM sem alterações nucleares características. A macrocitose também pode estar

Diagnóstico diferencial de anemias

presente em anemias hemolíticas devido à reticulocitose, uma vez que os reticulócitos são maiores que os eritrócitos maduros [23].

A avaliação da cromia complementa a classificação morfológica. A hipocromia indica diminuição da hemoglobina por eritrócito e está associada principalmente à anemia ferropénica e às talassemias. A normocromia é observada na maioria das anemias hemolíticas, anemias aplásicas e anemias da doença crónica. A hiperchromia verdadeira é rara e ocorre na esferocitose hereditária, em que a concentração de hemoglobina no eritrócito aumenta devido à perda de superfície celular. Esses achados morfológicos não apenas orientam o diagnóstico diferencial, mas também refletem diretamente os mecanismos subjacentes à anemia, permitindo a seleção dos marcadores laboratoriais adequados, como ferritina, ferro sérico, TIBC, eletroforese de hemoglobina, reticulócitos, LDH, bilirrubina, haptoglobina, Teste de Coombs Direto (TAD), vitamina B12 e ácido fólico.

Assim, a classificação morfológica das anemias constitui o ponto de partida essencial do diagnóstico, pois diferencia os distúrbios de produção eritrocitária dos processos de destruição ou perda dos eritrócitos. A interpretação integrada desses parâmetros com os marcadores bioquímicos e hematológicos permite identificar com precisão a etiologia da anemia e direcionar o tratamento adequado.

5. Classificação de anemias hemolíticas

As anemias hemolíticas podem ser classificadas de acordo com o local onde ocorre a destruição predominante dos eritrócitos [24], o que permite dividi-las em hemólise intravascular, extravascular ou mista. A hemólise extravascular ocorre principalmente no baço e no fígado, dentro do sistema mononuclear fagocitário, onde macrófagos reconhecem e removem eritrócitos anormais ou opsonizados por anticorpos. Nesse tipo de hemólise, a hemoglobina não é libertada diretamente na circulação, mas degradada no interior dos macrófagos, originando bilirrubina indireta (produto do metabolismo da hemoglobina – “resto” do grupo heme). Por isso, observa-se aumento moderado da bilirrubina indireta, elevação discreta a moderada da LDH e elevação de reticulócitos devido à resposta compensatória da medula óssea. A haptoglobina geralmente permanece normal ou apenas levemente reduzida, uma vez que não há liberação significativa de hemoglobina livre no plasma. Não há hemoglobinúria nem hemossiderinúria, e a esplenomegalia é frequentemente observada devido à hiperatividade fagocitária (Tabela III). Esse padrão é típico de doenças como esferocitose hereditária, anemia falciforme e anemias hemolíticas autoimunes mediadas por anticorpos quentes (Imunoglobulina (Ig)G) [25, 26].

Já a hemólise intravascular ocorre diretamente dentro dos vasos sanguíneos, com ruptura da membrana eritrocitária em circulação, levando à liberação de grandes quantidades de hemoglobina livre no plasma [27].

Diagnóstico diferencial de anemias

Tabela III - Marcadores específicos para hemólise extravascular. *Fonte: elaboração própria.*

Marcador	Alteração	Justificação
Haptoglobina sérica	Normal ou levemente reduzida	A Hb é degradada nos macrófagos, não no plasma
Hemoglobinúria	Ausente	A Hb não chega a circular livremente
Bilirrubina Indireta	Aumenta moderadamente	Degradação da Hb acontece dentro das células do sistema fagocitário
Esplenomegália	Presente	O baço aumenta pela hiperatividade fagocitária

Hb: Hemoglobina

Essa hemoglobina liga-se rapidamente à haptoglobina, o que resulta numa queda acentuada ou até no desaparecimento da haptoglobina sérica, sendo esta um dos marcadores mais específicos de hemólise intravascular. Quando a capacidade da haptoglobina se esgota, a hemoglobina circula livre e é filtrada pelos rins, levando à hemoglobinúria e, em casos crónicos, à hemossiderinúria, pois os túbulos renais reabsorvem e armazenam ferro na forma de hemossiderina (Tabela IV). A LDH encontra-se significativamente aumentada, mais do que na hemólise extravascular, devido à libertação direta de conteúdo intracelular na circulação. A bilirrubina indireta também se eleva, frequentemente de forma mais

Diagnóstico diferencial de anemias

acentuada que na hemólise extravascular. A hemoglobulinemia é observada e pode causar toxicidade renal. Esse tipo de hemólise é típico de reações transfusionais agudas, hemoglobinúria paroxística noturna, microangiopatias trombóticas e anemia hemolítica por anticorpos frios (IgM) [5, 28].

Em ambos os tipos de hemólise, há aumento de reticulócitos, que reflete a tentativa da medula óssea de compensar a destruição acelerada dos eritrócitos. A LDH e a bilirrubina indireta são marcadores gerais de destruição eritrocitária, mas a magnitude dessas alterações ajuda a sugerir o tipo predominante de hemólise. Os marcadores laboratoriais são essenciais para o diagnóstico diferencial: a queda importante da haptoglobina, a presença de hemoglobulinemia e hemoglobinúria e a hemossiderinúria indicam hemólise intravascular. Já o aumento predominante da bilirrubina indireta, a ausência de hemoglobina livre no plasma e na urina e a presença de esplenomegalia indicam hemólise extravascular. Na hemólise mista, como ocorre em crises de anemia falciforme ou na deficiência de G6PD, esses marcadores podem apresentar-se de forma intermédia, com sinais laboratoriais de ambos os mecanismos [5, 28].

Os marcadores laboratoriais são utilizados porque refletem diretamente o local e o mecanismo de destruição dos eritrócitos: a haptoglobina diminui quando há hemoglobina livre no plasma porque sua função é ligar-se à hemoglobina para evitar sua toxicidade e facilitar a depuração. A LDH aumenta porque é uma enzima abundante dentro dos eritrócitos e é libertada quando estes são destruídos. A bilirrubina indireta aumenta devido

Diagnóstico diferencial de anemias

à degradação do heme em bilirrubina não conjugada. Os reticulócitos aumentam como resposta medular à anemia, e a hemoglobínúria ocorre quando a hemoglobina filtrada pelos rins excede a capacidade de reabsorção tubular. Portanto, compreender esses marcadores é essencial para identificar o tipo de hemólise, orientar a investigação etiológica e direcionar o tratamento adequado.

Tabela IV - Marcadores específicos para hemólise intravascular. *Fonte: elaboração própria.*

Marcador	Alteração	Justificação
Haptoglobina	Diminui drasticamente	A haptoglobina liga-se à Hb livre no plasma; O seu consumo é alto, diminuindo os níveis
Hemoglobinémia	Aumenta	Hb é libertada diretamente na circulação
Hemoglobínúria	Presente	Hb livre ultrapassa a capacidade de reabsorção renal e aparece na urina
Hemossiderinúria	Presente na hemólise crónica	Indicador de destruição contínua: túbulos renais acumulam Hb como hemossiderina

Hb: Hemoglobina

Diagnóstico diferencial de anemias

As anemias hemolíticas podem ser classificadas não apenas segundo o local predominante da destruição dos eritrócitos (hemólise intravascular ou extravascular), mas também com base nas características morfológicas das células avaliadas no hemograma, especialmente o VCM e a CHCM. A maioria das anemias hemolíticas é normocítica e normocrômica, uma vez que a destruição dos eritrócitos ocorre após sua produção adequada na medula óssea. Não obstante, em formas hereditárias ou crônicas, podem surgir alterações específicas como microcitose, macrocitose ou hiperchromia.

A hemólise extravascular ocorre predominantemente no baço e no fígado, devido à fagocitose dos eritrócitos anormais ou marcados por anticorpos. Nesses casos, os glóbulos vermelhos têm geralmente tamanho e conteúdo de hemoglobina normais, caracterizando uma anemia normocítica normocrômica, como ocorre na anemia hemolítica autoimune por anticorpos IgG. Entretanto, algumas hemólises extravasculares hereditárias apresentam alterações morfológicas típicas: na esferocitose hereditária, por exemplo, os eritrócitos tornam-se esféricos e apresentam tendência à hiperchromia (aumento da CHCM) devido à estrutura de membrana celular. Já nas talassemias e em algumas hemoglobinopatias, a anemia é microcítica e hipocrômica devido à síntese reduzida de hemoglobina. Na anemia falciforme, embora o VCM seja normalmente normal, podem ocorrer formas de foice, e nas fases de crise hemolítica pode haver reticulocitose importante, o que leva a um discreto aumento do VCM, mas ainda com classificação funcional de normocitose. Alguns exemplos

Diagnóstico diferencial de anemias

de anemias por hemólise extravascular estão descritos na tabela V.

Na hemólise intravascular, a destruição dos eritrócitos ocorre dentro dos vasos sanguíneos, libertando hemoglobina livre no plasma. Esse tipo de anemia também é classicamente normocítica e normocrômica, uma vez que os eritrócitos são destruídos independentemente de sua morfologia inicial. Exemplos incluem reações transfusionais agudas, hemoglobinúria paroxística noturna e microangiopatias trombóticas (Tabela VI). Nalgumas anemias hemolíticas hereditárias com hemoglobina instável ou deficiência de G6PD, a hemólise intravascular pode coexistir com alterações morfológicas que variam de acordo com o grau de reticulocitose (levemente macrocítica) ou presença de células “dentadas” ou corpos de Heinz. Na deficiência de G6PD e crise hemolítica, a anemia tende a permanecer normocítica normocrômica.

A hemólise mista apresenta características laboratoriais de ambos os tipos, e o VCM pode aumentar discretamente pela reticulocitose, pois os reticulócitos são maiores que os eritrócitos maduros. Portanto, nessas anemias, embora a classificação básica seja normocítica normocrômica, pode-se observar macrocitose discreta.

Diagnóstico diferencial de anemias

Tabela V: Classificação das anemias hemolíticas segundo o tipo de hemólise: hemólise extravascular.
Fonte: elaboração própria.

Anemias por hemólise extravascular		
Defeitos intrínsecos do eritrócito	Categoria	Descrição
Hemoglobinopatias	Talassémias	Defeito genético na produção da Hb leva à destruição crónica dos eritrócitos.
	Anemia Falciforme	Hb anormal deforma os eritrócitos, que são destruídos no baço.
Defeitos na membrana	Esferocitose Hereditária	Alteração hereditária faz os eritrócitos ficarem esféricas e serem removidas pelo baço.
	Eliptocitose Hereditária	Os eritrócitos assumem formato elíptico e são destruídas precocemente.
Defeitos enzimáticos	Deficiência da G6PD	Falta de enzima de proteção oxidativa causa hemólise em situações de stress.
	Deficiência da PK	Redução de energia celular causa destruição prematura dos eritrócitos

G6PD: Glicose 6 fosfato desidrogenase; Hb: Hemoglobina; PK: Piruvato quinase

Diagnóstico diferencial de anemias

Tabela VI: Classificação das anemias hemolíticas segundo o tipo de hemólise: hemólise intravascular.
Fonte: elaboração própria.

Anemias por hemólise intravascular		
Categoria	Condição	Descrição
Microangiopáticas	PTT, SHU, CID	Ocorre destruição dos glóbulos vermelhos dentro dos vasos devido a danos mecânicos na circulação.
Reação transfusional	Incompatibilidade ABO	O sistema imune destrói rapidamente os eritrócitos transfundidos incompatíveis.
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	Falência em sintetizar GPI	Doença adquirida que causa destruição dos eritrócitos ativada pelo complemento, especialmente à noite.
Infeções	-	Certos microrganismos produzem toxinas que levam à hemólise direta.
Venenos/ picadas de cobras	-	Toxinas enzimáticas destroem a membrana dos eritrócitos causando hemólise aguda.

CID: Coagulação Intravascular Disseminada; GPI: Glicosilfosfatidilinositol; PTT: Púrpura Trombocitopénica Trombótica; SHU: Síndrome Hemolítico Urémico

6. Morfologia do sangue periférico

A morfologia do sangue periférico é uma ferramenta essencial na avaliação hematológica, pois as alterações na forma, tamanho, coloração e estrutura dos eritrócitos refletem diretamente distúrbios na produção, maturação ou destruição dessas células [29] (Tabela VII). A presença de anisocitose, caracterizada por eritrócitos de tamanhos variados, é típica de anemias carenciais como a ferropénica, indicando uma eritropoiese desordenada. A microcitose e a hipocromia, frequentemente observadas juntas, sugerem redução da hemoglobina e são marcadores clássicos da anemia ferropénica e das talassemias. Em contraste, a macrocitose está associada à deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico, além de condições como o alcoolismo e as doenças hepáticas, o que reflete uma maturação anormal dos eritrócitos. Alterações na forma, como a poiquilocitose, indicam grave comprometimento da eritropoiese e podem ocorrer em hiperesplenismo ou distúrbios medulares, talassémias major, piropoiquilocitose hereditária, entre outras.

A policromasia revela a presença de reticulócitos circulantes, indicando aumento da atividade da medula óssea em resposta à anemia.

Por outro lado, certas formas específicas de eritrócitos apresentam alta correlação clínica: células em alvo ou dianócitos são características de doenças hepáticas e hemoglobinopatias; acantócitos surgem em hepatopatias, hipotireoidismo e deficiência de enzimas, como a PK; e células em gota indicam eritropoiese extramedular,

Diagnóstico diferencial de anemias

comum em talassemias e anemias crônicas. A fragmentação dos eritrócitos, gerando esquizócitos, ocorre nas anemias hemolíticas microangiopáticas e na CID, representando hemólise intravascular. Entre as alterações hereditárias, destacam-se os eliptócitos na eliptocitose hereditária e os esferócitos, presentes tanto em esferocitose hereditária quanto em anemias hemolíticas autoimunes. As células falciformes, ou drepanócitos, são típicas da anemia falciforme, resultado da polimerização anormal da hemoglobina.

Corpos de Heinz representam hemoglobinas instáveis associadas à deficiência de G6PD, levando à destruição oxidativa dos eritrócitos. Alterações em leucócitos como os neutrófilos hipersegmentados são altamente sugestivas de deficiência de vitamina B12 ou folatos, refletindo erro de síntese de DNA. Já a aglutinação eritrocitária indica a presença de anticorpos a frio em anemias hemolíticas autoimunes. O fenômeno de *rouleaux*, em que os eritrócitos se empilham como moedas, está associado ao aumento de proteínas plasmáticas, como ocorre em mieloma múltiplo ou estados inflamatórios com elevação da velocidade de hemossedimentação. Assim, cada alteração morfológica do sangue periférico fornece uma pista valiosa sobre o mecanismo fisiopatológico subjacente, permitindo direcionar o diagnóstico e o tratamento de forma mais precisa. Na tabela VII encontra-se um resumo dos principais achados no sangue periférico.

Diagnóstico diferencial de anemias

Tabela VII - Morfologia do sangue periférico e seu significado clínico. *Fonte: elaboração própria.*

Alterações morfológicas	Patologias associadas
Anisocitose	Diseritropoiese, ferropénica
Microcitose	Ferropénica, talassémia
Hipocromia	Ferropénica, talassémia
Macrocitose	Défice de B12/folatos, neoplasias mielodisplásicas, hipotiroidismo, alcoolismo, doença hepática
Poiquilocitose	Hipoesplenismo, diseritropoiese, piropoiquilocitose
Policromasia	Reticulocitose
Células em alvo (dianócitos)	Doença hepática, hemoglobinopatias
Acantócitos	Doença hepática, hipotiroidismo, défice de piruvato quinase
Células em gota (daciócitos)	Eritropoiese extramedular, talassémias, ferropénicas

Diagnóstico diferencial de anemias

Alterações morfológicas	Patologias associadas
GV fragmentados (esquizócitos)	Microangiopáticas
Ponteados Basófilos	Diseritropoiese, intoxicação por chumbo, deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase (P5'N)
Eliptócitos	Eliptocitose hereditária
Esferócitos	Esferocitose hereditária; anemia hemolítica auto-imune
Drepanócitos	Drepanocitose (SS; SBTal)
Corpos de Heinz	Hemoglobinas instáveis; Défice de G6PD
Neutrófilos hipersegmentados	Défice de vitamina B12 e/ou folatos
GV aglutinados	Aglutininas a frio; anemia hemolítica auto-imune
<i>Rouleaux</i>	Velocidade de sedimentação (VS) elevada; alteração nas proteínas plasmáticas

6.1. Anomalias do glóbulo vermelho

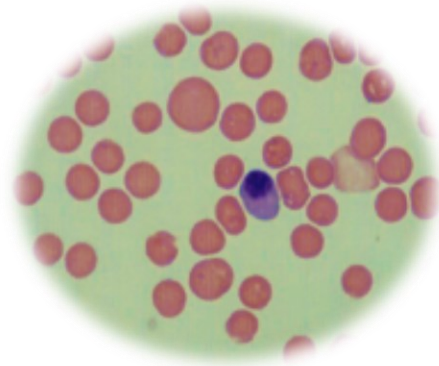


Figura 6 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando anisocitose (coloração May-Grunwald-Giemsa (MGG)). *Fonte: elaboração própria.*

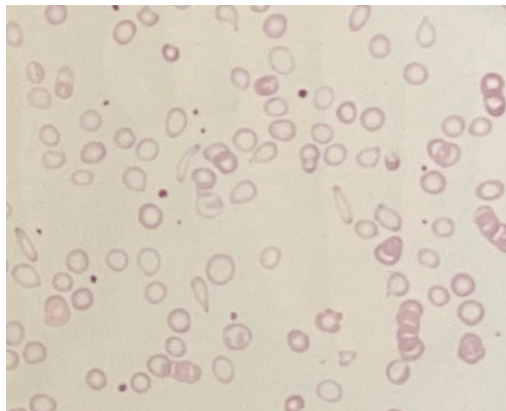


Figura 7 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando anisocitose microcitose e hipocromia (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

Diagnóstico diferencial de anemias

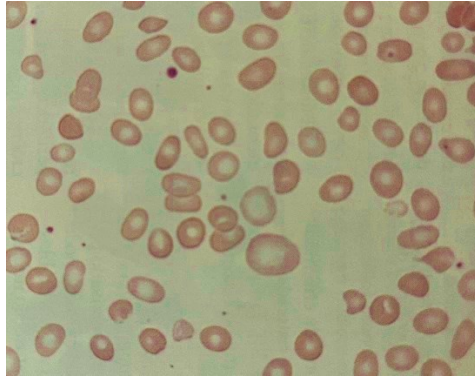


Figura 8 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando macrocitose (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

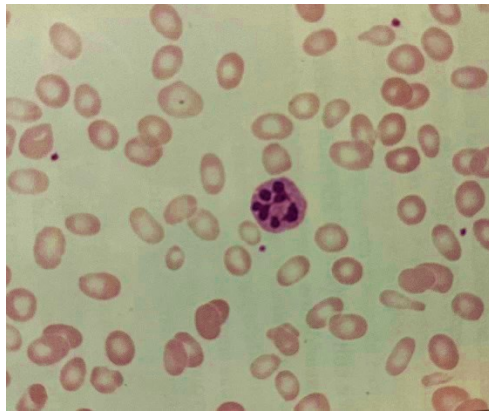


Figura 9 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando macrocitose em anemia megaloblástica, com presença de neutrófilo hipersegmentado (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

Diagnóstico diferencial de anemias

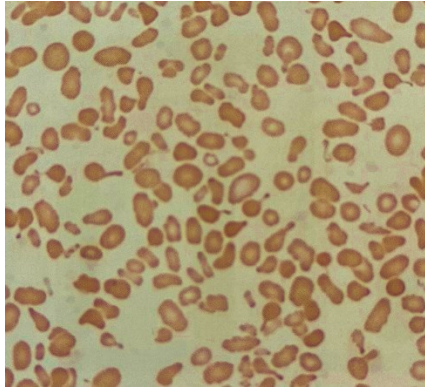


Figura 10 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando a poiquilocitose (coloração MGG). Adaptado de: Hoffbrand V. *Atlas Colorido de Hematologia* [30].

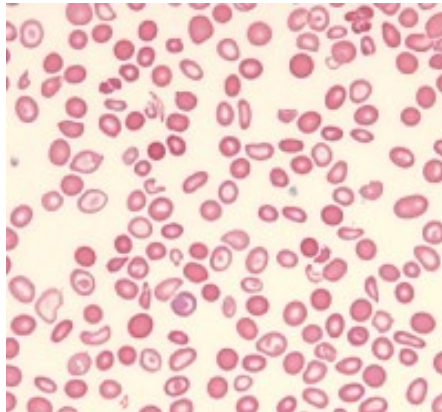


Figura 11 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando a anisocromia (coloração MGG). Adaptado de GECH (Grupo Espanhol de Citologia Hematológica) Atlas [31].

Diagnóstico diferencial de anemias

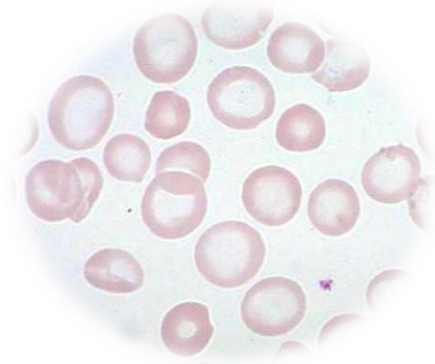


Figura 12 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando a hipocromia (coloração MGG). *Fonte: elaboração própria.*

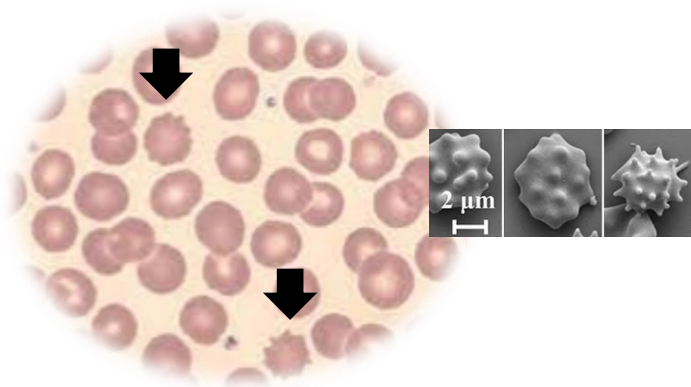


Figura 13 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando equinócitos (coloração MGG). *Adaptado de Nadeeshani M. (2019) A coarse-grained red blood cell membrane model to study stomatocyte-discocyte-echinocyte morphologies [32].*

Diagnóstico diferencial de anemias

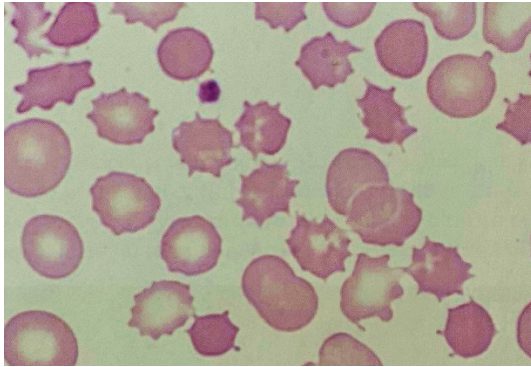


Figura 14 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando acantócitos (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

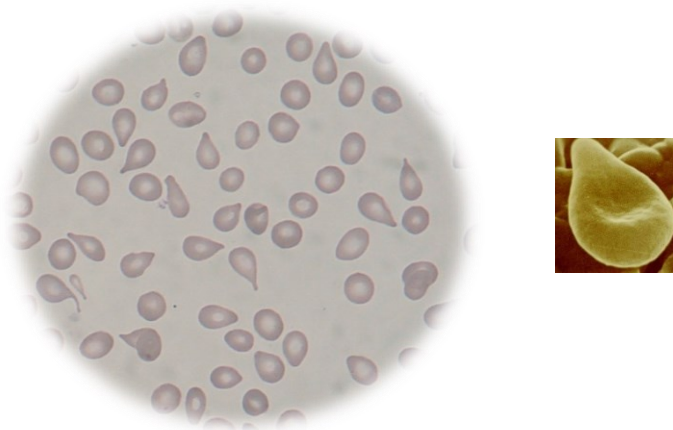


Figura 15 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando dacríócitos (coloração MGG). *Fonte: elaboração própria.*

Diagnóstico diferencial de anemias

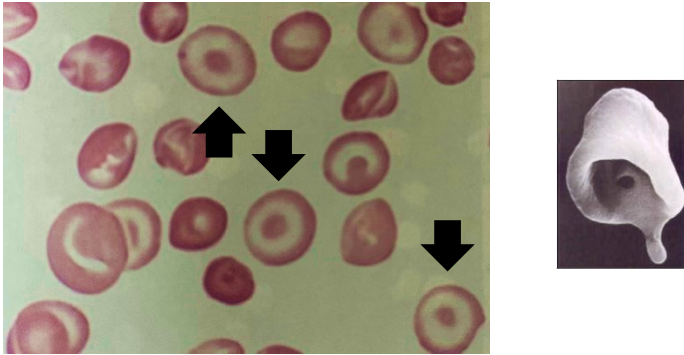


Figura 16 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando dianócitos (coloração MGG). Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].

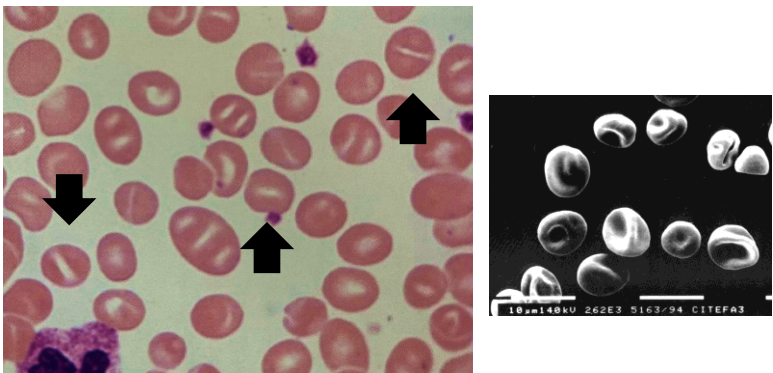


Figura 17 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando estomatócitos (coloração MGG). Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].

Diagnóstico diferencial de anemias

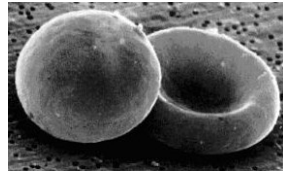
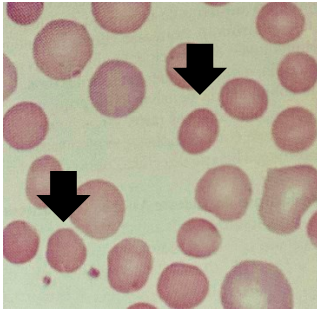


Figura 18 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando esferócitos (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

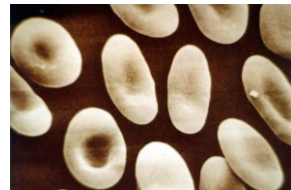


Figura 19 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando eliptócitos (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

Diagnóstico diferencial de anemias

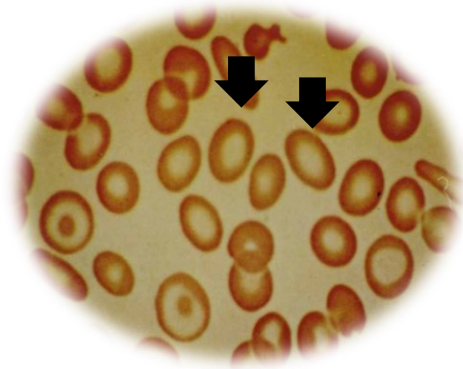


Figura 20 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando ovalócitos (coloração MGG) *Fonte: elaboração própria.*

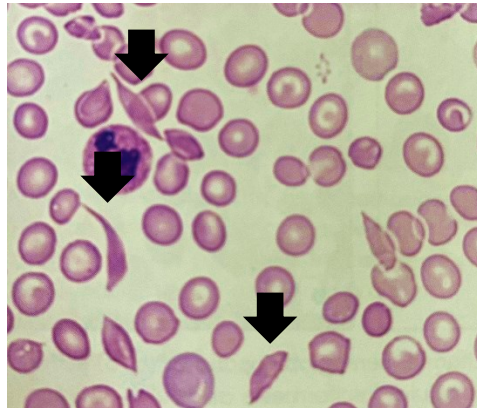


Figura 21 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando drepanócitos (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

Diagnóstico diferencial de anemias

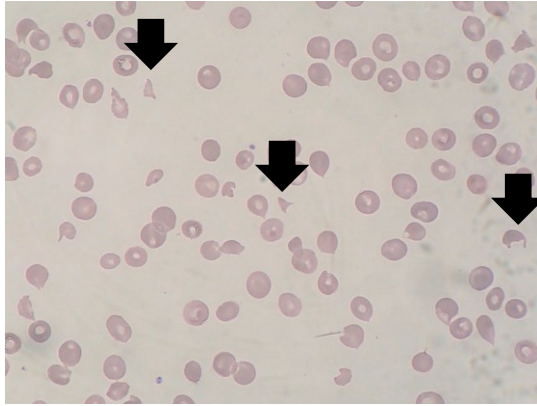


Figura 22 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando esquizócitos (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

6.2. Inclusões eritrocitárias

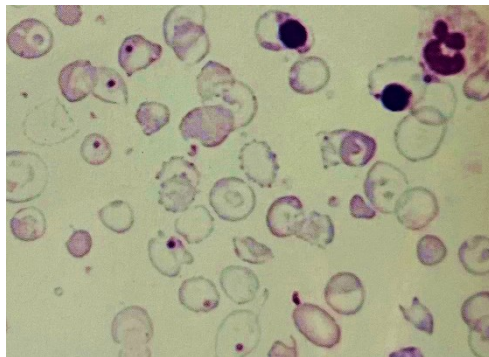


Figura 23 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando corpos de Howell-Jolly (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

Diagnóstico diferencial de anemias

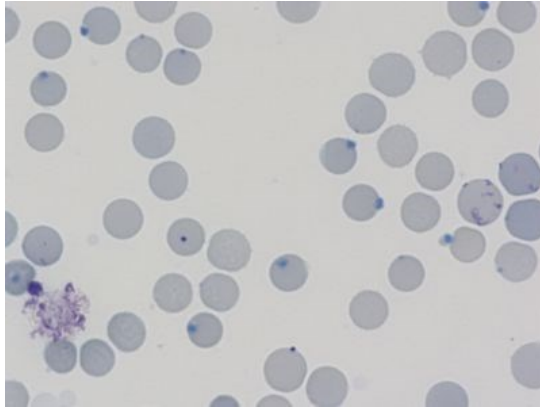


Figura 24 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando corpos de Heinz (coloração supra-vital) *Adaptado de: GECH Atlas [33].*



Figura 25 – Imagem de esfregaço de sangue periférico evidenciando corpos de Pappenheimer (coloração MGG). *Adaptado de: ASH (American Society of Hematology) Image Bank [34].*

Diagnóstico diferencial de anemias

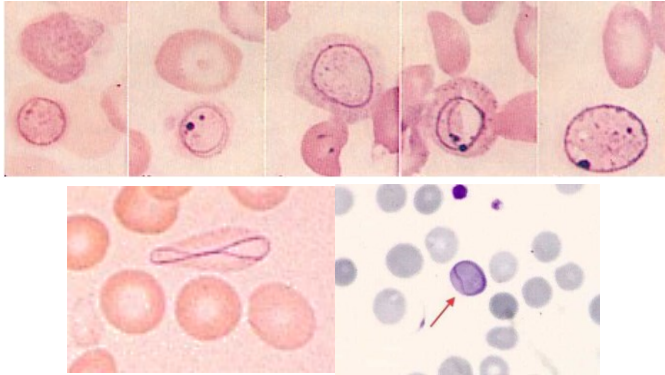


Figura 26 – Imagens de esfregaço de sangue periférico evidenciando anéis de Cabot (coloração MGG). *Adaptado de: Yonder S. (2023) Erythrocyte Inclusions [35].*

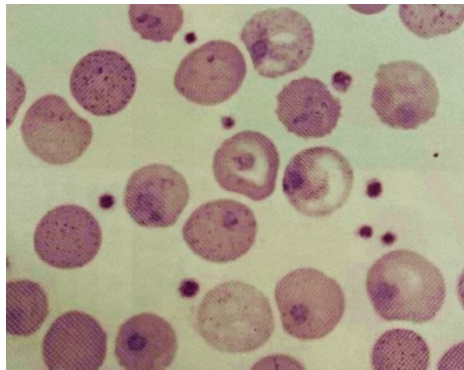


Figura 27 – Imagens de esfregaço de sangue periférico evidenciando ponteados basófilos (coloração MGG). *Adaptado de: Hoffbrand V. Atlas Colorido de Hematologia [30].*

7. Bibliografía

1. Cappellini MD, Motta I: Anemia in clinical practice—definition and classification: does hemoglobin change with aging? In: *Semin Hematol*: 2015: Elsevier; 2015: 261-269.
2. Fernandes AP: ac3_05. In.; (profbio) 2020.
3. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med* 2015; 35(1):133-163.
4. Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histology, reticulocytes. 2019.
5. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney Jr LM. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004; 69(11):2599-2607.
6. Zittoun J. Anemias due to disorder of folate, vitamin B12 and transcobalamin metabolism. *La Revue du praticien* 1993; 43(11):1358-1363.
7. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low-and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450(1):15-31.
8. Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm* 2019; 110:17-45.
9. Tarancon-Diez L, Genebat M, Roman-Enry M et al. Threshold ferritin concentrations reflecting early iron deficiency based on hepcidin and soluble transferrin receptor serum levels in patients with absolute iron deficiency. *Nutrients* 2022; 14(22):4739.
10. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract* 2017; 26(1):1-9.
11. Langer AL. Beta-thalassemia. 2021.
12. Chen H-Y, Lin Y-L, Su Y-N et al. Enhancing thalassemia carrier detection: advancing genetic

Diagnóstico diferencial de anemias

- screening strategies in prenatal care. *J Formos Med Assoc* 2025.
13. Hariz A, Bhattacharya PT: Megaloblastic anemia. In: *StatPearls* [Internet]. edn.: StatPearls Publishing; 2023.
 14. Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious anemia: the hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency. *Nutrients* 2022; 14(8):1672.
 15. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukseken V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25(12):3124-3134.
 16. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019; 133(1):59-69.
 17. Means Jr RT. Pure red cell aplasia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2016; 128(21):2504-2509.
 18. Lobbes H, Lega J-C, Le Guenno G, Ruivard M, Mainbourg S. Treatment strategy for acquired pure red cell aplasia: a systematic review and meta-analysis. *Blood advances* 2023; 7(21):6451-6465.
 19. Means Jr RJ, Rodgers G, Glader B et al: *Wintrobe's clinical hematology: Lippincott Williams & Wilkins*; 2023.
 20. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019; 133(1):30-39.
 21. Hartevelde CL, Achour A, Arkesteijn SJ et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *Int J Lab Hematol* 2022; 44:28-36.
 22. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10):1011-1023.

Diagnóstico diferencial de anemias

23. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(3):236-241.
24. Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB: *Postgraduate haematology*: John Wiley & Sons; 2016.
25. Packman CH. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2015; 42(5):317-324.
26. Bolton-Maggs PH. The diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2000; 13(3):327-342.
27. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293(13):1653-1662.
28. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers* 2015; 2015(1):635670.
29. Bain BJ, Leach M: *Blood cells: a practical guide*: John Wiley & Sons; 2025.
30. Hoffbrand AV PJ: *Color Atlas of Clinical Hematology*. ed. St Louis (MO):, ed. St Louis (MO): 3rd edn: Mosby/Elsevier; 2000.
31. Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH): Anisocitosis y anisocromía. In. <https://atlas.gechem.org/images/k2/5848023d5b50528d6c54d64dc2203bd7.jpg>
32. Geekiyanage NM, Balanant MA, Sauret E et al. A coarse-grained red blood cell membrane model to study stomatocyte-discocyte-echinocyte morphologies. *PLoS One* 2019; 14(4):e0215447.

33. Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH): Cuerpos de Heinz. In: <https://atlas.gechem.org/images/k2/7be335477876db854960134c6e137164.jpg>
34. Afrin LB. Web access to the American Society of Hematology slide bank. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1999; 93(7):2425-2426.
35. Yonder S, Boothe P, Zubair M, Pandey J: Erythrocyte Inclusions. In: *StatPearls* [Internet]. edn.: StatPearls Publishing; 2025.

8. Bibliografía recomendada

8.1. Livros

Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2021.

Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology*. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2019.

Keohane EM, Otto CN, Walenga JM. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2020.

McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

Carr JH, Rodak BF. Clinical Hematology Atlas. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2021.

8.2. Artigos

Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalasseмииs. N Engl J Med. 2014;371(20):1908-16.

Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008;371(9606):64-74.

Ballas SK. Sickle cell disease: Classification, pathophysiology, and management. Blood Rev. 2020;41:100704.

Ganz T, Nemeth E. Heparidin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012;1823(9):1434-43.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23.

O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. Nutrients. 2010;2(3):299-316.

Radin MS. Pitfalls in hemolytic anemia diagnosis. Am J Hematol. 2019;94(3):E81-E83.

Adewoyin AS, Nwogoh B. Peripheral blood film – a review. Ann Ib Postgrad Med. 2014;12(2):71-79. PMID: 25960697. PMC4415389.

8.3. Guidelines

World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011.

British Society for Haematology. Guidelines on the investigation and management of autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol.* 2017;176(3):395-411.

Direção-Geral da Saúde; Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos. Norma no 063/2011 de 30 de dezembro – Prescrição e Determinação do Hemograma. Lisboa: DGS; 2011.

8.4. Atlas

Hoffbrand AV, Pettit JE. *Color Atlas of Clinical Hematology.* 3rd ed. St Louis (MO): Mosby/Elsevier; 2000.

Sacher RA. Widmann – Interpretação Clínica de Exames Laboratoriais. 11.ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2001.

Carr JH. *Clinical Hematology Atlas.* 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2021. ISBN 978-0-323-71192-0.

Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH). [GECH](#)

Diagnóstico diferencial de anemias

A autora declara que a presente obra resulta de prática docente e científica na área da Hematologia, sendo os exemplos apresentados de caráter pedagógico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS

Guia prático



Sílvia Raquel Monteiro Martins

ISBN 978-989-33-8656-9



9 789893 386569 >