

ANEMIA PERNICIOSA E SEUS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Modalidade: Artigo Completo

Laryssa Gabrielly Ribeiro Pinto*;

Heloísa Peraçoli Bonini;

Kamyla Luara Tauchert;

Rafael Gustavo Greggianin Vogel;

Profa. Me. Juliana Pagnonceli

*laryssagabriellyribeiro2.0@gmail.com

RESUMO: A anemia perniciosa (AP) é uma doença autoimune associada à deficiência de vitamina B12, decorrente principalmente do comprometimento do fator intrínseco e da absorção da cobalamina. Sua apresentação clínica pode ser variável e insidiosa, dificultando o reconhecimento e o diagnóstico laboratorial. O objetivo deste estudo foi analisar os principais desafios do diagnóstico laboratorial da AP, considerando os marcadores utilizados, suas limitações e a interpretação dos resultados no contexto clínico. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo e descritivo-exploratório, realizada nas bases Google Acadêmico, SciELO, PubMed e ScienceDirect, considerando publicações de 2021 a 2026. Foram selecionados 11 estudos, analisados por leitura crítica e categorização temática. Os resultados evidenciaram que a variabilidade das manifestações clínicas e hematológicas, a possibilidade de ausência de alterações sanguíneas, as limitações dos biomarcadores e a inexistência de um teste padrão-ouro constituem importantes desafios diagnósticos. A vitamina B12 sérica mostrou-se útil na triagem, enquanto ácido metilmalônico e homocisteína contribuem para a avaliação da deficiência, e os anticorpos contra o fator intrínseco e células parietais auxiliam na investigação etiológica. Conclui-se que o diagnóstico da AP requer a interpretação conjunta dos achados clínicos e laboratoriais, reforçando a necessidade de critérios e protocolos diagnósticos mais claros.

Palavras-chave: anemia perniciosa; vitamina B12; diagnóstico laboratorial; biomarcadores; gastrite atrófica autoimune.

1 INTRODUÇÃO

A anemia perniciosa (AP) é uma doença autoimune associada à deficiência de vitamina B12 (cobalamina), decorrente principalmente do comprometimento da absorção dessa vitamina pela redução ou ausência do fator intrínseco, em consequência da gastrite atrófica autoimune e do comprometimento das células parietais gástricas. A doença pode apresentar manifestações hematológicas, neurológicas e gastrointestinais e possui evolução frequentemente insidiosa e apresentação clínica variável (Htut et al., 2021; Esposito et al., 2022).

Na fisiopatologia da doença, o comprometimento das células parietais gástricas está relacionado à redução da produção do fator intrínseco, proteína essencial para que a vitamina B12 seja absorvida no íleo. Dessa maneira, a alteração de uma etapa fundamental da utilização da cobalamina repercute em processos metabólicos dependentes dessa vitamina. A

deficiência pode afetar a síntese de DNA e o metabolismo celular, contribuindo para manifestações hematológicas e neurológicas (Htut et al., 2021; Esposito et al., 2022).

Embora tradicionalmente relacionada à anemia macrocítica ou megaloblástica, a AP pode ocorrer sem alterações hematológicas evidentes, e manifestações neurológicas podem preceder essas alterações, contribuindo para o subdiagnóstico da doença (Htut et al., 2021; Myat et al., 2026). Essa característica amplia o desafio diagnóstico, pois a ausência de anemia evidente não exclui a possibilidade de deficiência de cobalamina associada à doença. Esposito et al. (2022) caracterizam a AP como frequentemente negligenciada e subdiagnosticada, enquanto Seage et al. (2024) demonstram diversidade de manifestações em adultos, incluindo fadiga, perda de sensibilidade nos membros, perda excessiva de peso e dor na língua.

O diagnóstico laboratorial, portanto, não deve ser compreendido como uma etapa baseada exclusivamente na identificação de anemia. A vitamina B12 sérica é utilizada como marcador de triagem, enquanto o ácido metilmalônico e a homocisteína podem auxiliar na investigação da deficiência. Para a identificação da etiologia da AP, também são empregados anticorpos contra o fator intrínseco e contra as células parietais. Entretanto, esses marcadores possuem limitações, especialmente quando a apresentação clínica não acompanha o quadro hematológico clássico, e não existe um teste padrão-ouro definitivo para a deficiência de cobalamina (Obeid et al., 2024; Myat et al., 2026).

Outro fator que contribui para a dificuldade diagnóstica é a heterogeneidade dos critérios utilizados para caracterizar gastrite atrófica, gastrite autoimune e anemia perniciosa. Shah et al. (2021) destacam essa heterogeneidade no contexto da gastrite atrófica, enquanto Thain, Hart e Ahmadi (2025) apontam a necessidade de protocolos mais claros para o reconhecimento, diagnóstico e manejo da AP. Diferenças de critérios e valores de corte podem dificultar a comparação entre estudos e a interpretação uniforme dos resultados laboratoriais.

A relevância do diagnóstico precoce está relacionada, principalmente, ao risco de consequências neurológicas. Algumas manifestações neurológicas associadas à deficiência de vitamina B12 podem tornar-se irreversíveis mesmo após a reposição da vitamina, reforçando a importância do reconhecimento oportuno da condição (Htut et al., 2021). Assim, a investigação deve considerar não apenas os valores laboratoriais isolados, mas também a apresentação clínica e a possibilidade de manifestações neurológicas antes das alterações hematológicas.

Diante desse contexto, esta revisão tem como problema de pesquisa compreender quais são os principais desafios e limitações dos métodos laboratoriais empregados no diagnóstico da anemia perniciosa. Parte-se da hipótese de que a variabilidade clínica, associada às limitações dos marcadores laboratoriais e à ausência de um teste padrão-ouro definitivo, pode dificultar o diagnóstico precoce e preciso da doença. Assim, o objetivo é analisar os principais desafios do diagnóstico laboratorial da anemia perniciosa, considerando os marcadores utilizados, suas limitações e sua interpretação no contexto clínico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A anemia perniciosa está associada à gastrite crônica atrófica autoimune, que compromete as células parietais gástricas e reduz a produção do fator intrínseco, essencial para a absorção da vitamina B12, sendo que a deficiência de cobalamina interfere na síntese

de DNA e no metabolismo celular, podendo causar alterações hematológicas e neurológicas (Htut et al., 2021; Esposito et al., 2022).

Embora possa ocorrer anemia megaloblástica e macrocitose, os achados hematológicos clássicos nem sempre estão presentes, como por exemplo as manifestações neurológicas, que podem surgir antes das alterações sanguíneas, dificultando o reconhecimento da doença (Htut et al., 2021; Myat et al., 2026). Entre os sintomas descritos estão fadiga, alterações de sensibilidade, perda de peso e dor na língua (Seage et al., 2024). A investigação laboratorial envolve a dosagem de vitamina B12, utilizada principalmente na triagem, e marcadores como ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína, que podem complementar a avaliação da deficiência. Para investigar a origem autoimune, são considerados os anticorpos contra o fator intrínseco e contra as células parietais (Obeid et al., 2024; Lacombe et al., 2024).

Entretanto, nenhum desses marcadores é suficiente isoladamente e não existe um teste padrão-ouro definitivo para o diagnóstico. Por isso, a interpretação deve integrar manifestações clínicas, parâmetros hematológicos, marcadores da deficiência de B12 e evidências da etiologia autoimune (Myat et al., 2026). Diferenças nos critérios diagnósticos e a apresentação clínica variável também contribuem para o subdiagnóstico da doença (Shah et al., 2021; Thain; Hart; Ahmadi, 2025).

Nesse contexto, a atuação do farmacêutico é relevante na análise integrada dos resultados laboratoriais e no reconhecimento de alterações que possam justificar a continuidade da investigação. O diagnóstico precoce é especialmente importante diante das manifestações neurológicas, que podem persistir mesmo após a reposição de vitamina B12 (Htut et al., 2021).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, qualitativa e descritivo-exploratória, sobre o diagnóstico e os biomarcadores da anemia perniciosa (AP). A busca ocorreu no Google Acadêmico, SciELO, PubMed e Science Direct, com publicações de 2021 a 2026. Os descritores, em português e inglês, foram anemia perniciosa, deficiência de vitamina B12, gastrite atrófica autoimune, diagnóstico e biomarcadores, combinados com AND e OR. Os artigos foram selecionados pela leitura do título, do resumo e da qualidade editorial da revista, o que resultou em 11 estudos. Os dados foram organizados em uma matriz (autores, ano, periódico, tipo de estudo e principais achados) e analisados por leitura crítica e categorização temática.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados evidenciou diferentes fatores relacionados à dificuldade de estabelecer o diagnóstico da anemia perniciosa. Entre os principais aspectos identificados destacaram-se a variabilidade das manifestações clínicas e hematológicas, as limitações dos biomarcadores utilizados para identificação da deficiência de cobalamina, as particularidades dos marcadores da etiologia autoimune e a ausência de um teste padrão-ouro. Os principais achados relacionados ao diagnóstico estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais achados dos estudos relacionados aos desafios do diagnóstico da Anemia Perniciosa (AP)

Autor/ano	Aspecto avaliado	Principais achados relacionados ao diagnóstico
Htut, Thein e Oo (2021)	Dificuldades diagnósticas	A evolução da AP pode ser insidiosa e ocorrer sem sintomas anêmicos evidentes. Destaca limitações dos ensaios de cobalamina e possibilidade de manifestações semelhantes a outras doenças hematológicas.
Esposito et al. (2022)	Apresentação clínica e hematológica	A AP permanece subdiagnosticada e apresenta manifestações clínicas variadas relacionadas à deficiência de cobalamina, dificultando seu reconhecimento.
Seage et al. (2024)	Sintomatologia	Em 103 adultos, os sintomas mais frequentes foram fadiga (55%), perda de sensibilidade nos membros (32%), perda excessiva de peso (27%) e dor na língua (23%), demonstrando diversidade clínica.
Obeid et al. (2024)	Biomarcadores de deficiência de B12	A B12 sérica é útil para triagem; ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína podem apoiar o diagnóstico. Os autores destacam a importância de considerar também manifestações clínicas.
Lacombe et al. (2024)	Avaliação laboratorial	Utilizaram B12 plasmática, homocisteína, MMA e relação MMA/creatinina. O diagnóstico de AP considerou gastrite autoimune e anticorpos anti-fator intrínseco e/ou anti-células parietais.
Shah et al. (2021)	Padronização e gastrite atrófica	Identificam heterogeneidade nas definições de gastrite atrófica, gastrite autoimune e AP, podendo dificultar o reconhecimento e a padronização diagnóstica.
Thain, Hart e Ahmadi (2025)	Protocolos diagnósticos	Apontam a necessidade de protocolos mais claros para reconhecimento e diagnóstico da anemia perniciosa.
Myat, Thein e Oo (2026)	Limitações dos métodos diagnósticos	Pacientes podem apresentar parâmetros hematológicos normais e sintomas neurológicos antes das alterações hematológicas. Não há teste padrão-ouro; B12, MMA, homocisteína, anti-FI e anti-células parietais possuem limitações.
Duarte Magalhães (2026)	Fisiopatologia e reconhecimento da doença	A AP decorre principalmente da destruição autoimune das células parietais ou do fator intrínseco, comprometendo a absorção de B12. Sua evolução pode ser insidiosa e a doença frequentemente permanece subdiagnosticada.
Seage et al. (2026)	Experiência e dificuldade diagnóstica	Identificaram incerteza diagnóstica prolongada e dificuldades no reconhecimento dos sintomas, que em alguns casos foram atribuídos inicialmente a causas psicológicas.
Habtie et al. (2025)	Aspectos imunológicos da anemia perniciosa	A revisão sistemática identificou alterações em parâmetros imunológicos associadas à administração de vitamina B12, incluindo mudanças em populações de células imunes e na atividade de células NK, reforçando a relação entre a deficiência de B12 e alterações imunológicas na AP.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com base nos estudos selecionados.

Conforme demonstrado na Tabela 1, o diagnóstico da anemia perniciosa permanece complexo devido à apresentação clínica variável e, muitas vezes, insidiosa. Htut, Thein e Oo (2021) destacam que a doença pode ocorrer sem sintomas anêmicos evidentes, enquanto Myat, Thein e Oo (2026) apontam que manifestações neurológicas e psiquiátricas podem preceder alterações hematológicas. Essa dificuldade também é observada por Seage *et al.* (2024), que identificaram sintomas diversos, como fadiga, perda de sensibilidade nos membros, perda de peso e dor na língua, e por Seage *et al.* (2026), que relataram incerteza diagnóstica prolongada e dificuldades no reconhecimento dos sintomas. Duarte e Magalhães (2026) também ressaltam o caráter insidioso e frequentemente subdiagnosticado da doença.

No âmbito laboratorial, Obeid *et al.* (2024) indicam a vitamina B12 sérica como marcador de triagem, com ácido metilmalônico e homocisteína como exames complementares. Entretanto, Myat, Thein e Oo (2026) destacam que não existe um teste padrão-ouro definitivo e que os biomarcadores apresentam limitações. Shah *et al.* (2021) apontam ainda heterogeneidade nas definições relacionadas à gastrite atrófica, gastrite autoimune e anemia perniciosa, enquanto Thain, Hart e Ahmadi (2025) reforçam a necessidade de protocolos diagnósticos mais claros.

Habtie *et al.* (2025), por sua vez, evidenciam alterações em parâmetros imunológicos associadas à administração de vitamina B12, contribuindo para a compreensão dos aspectos imunológicos envolvidos na doença. Em conjunto, os estudos demonstram que o diagnóstico da anemia perniciosa não deve se basear em um achado isolado, mas na associação entre manifestações clínicas e hematológicas, marcadores da deficiência de vitamina B12 e investigação de sua etiologia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados confirmam a hipótese inicial de que o diagnóstico laboratorial da anemia perniciosa é dificultado pela variabilidade clínica, pelas limitações dos marcadores e pela ausência de um teste padrão-ouro definitivo. A doença pode evoluir de forma insidiosa e apresentar manifestações neurológicas antes das alterações hematológicas, contribuindo para o subdiagnóstico. A revisão demonstra que a avaliação laboratorial deve ser compreendida de maneira integrada. A vitamina B12 sérica apresenta utilidade na triagem, enquanto o ácido metilmalônico e a homocisteína podem complementar a investigação da deficiência. Na investigação etiológica, os anticorpos anti-fator intrínseco e anticélulas parietais contribuem para a caracterização do componente autoimune. Entretanto, nenhum marcador deve ser interpretado isoladamente.

Outro aspecto central identificado foi a heterogeneidade dos critérios utilizados para a caracterização da gastrite atrófica, gastrite autoimune e anemia perniciosa. Essa falta de uniformidade, associada à ausência de padrão-ouro, reforça a necessidade de protocolos diagnósticos mais claros e critérios mais consistentes.

Conclui-se que o diagnóstico da anemia perniciosa deve integrar manifestações clínicas, alterações hematológicas, marcadores de deficiência de vitamina B12 e investigação da etiologia autoimune. A ampliação do reconhecimento de apresentações sem anemia manifesta e a utilização complementar dos biomarcadores podem contribuir para reduzir o subdiagnóstico. Recomenda-se, ainda, o desenvolvimento de protocolos com maior padronização de critérios e valores de corte e a realização de estudos que avaliem o

desempenho combinado dos biomarcadores, sobretudo em pacientes sem alterações hematológicas evidentes.

REFERÊNCIAS

DUARTE, R. C.; MAGALHÃES, M. D. Anemia perniciosa: fisiopatologia e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. e88249, 2026. DOI: 10.310.3390/nu14081672.

HABTIE, T. E.; ZEMARIAM, A. B.; DAGNAW, B. W.; ALAMAW, A. W.; FELEKE, S. F.; ADISU, M. A. The immunomodulatory effect of vitamin B12 in pernicious anemia: a system4119/bjhrv9n4-010.

ESPOSITO, G.; DOTTORI, L.; PIVETTA, G.; LIGATO, I.; DILAGHI, E.; LAHNER, E. Anemia perniciosa: a apresentação hematológica de um distúrbio multifacetado causado pela deficiência de cobalamina. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 8, p. 1672, 17 abr. 2022. DOI: atic review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2025, art. 8463993, 2025. DOI: 10.1155/omcl/8463993.

HTUT, T. W.; THEIN, K. Z.; OO, T. H. Pernicious anemia: pathophysiology and diagnostic difficulties. **Journal of Evidence-Based Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 161-169, 2021. DOI: 10.1111/jebm.12435.

LACOMBE, V. *et al.* Oral vitamin B12 supplementation in pernicious anemia: a prospective cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 120, n. 1, p. 217-224, 2024.

MYAT, Y. M.; THEIN, K. Z.; OO, T. H. Pernicious anemia: basic pathophysiology and diagnostic challenges in neuropsychiatric patients. **Hematology Reports**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 47, 2026. DOI: 10.3390/hematolrep18040047.

OBEID, R. *et al.* Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults: a Delphi expert consensus. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 2176, 2024. DOI: 10.3390/jcm13082176.

SEAGE, C. H. *et al.* A systematic review of symptoms of pernicious anemia. **Food and Nutrition Bulletin**, [S. l.], v. 45, n. 1, supl., p. S34-S39, 2024. DOI: 10.1177/03795721241227016.

SEAGE, C. H. *et al.* Understanding pernicious anaemia: symptomatology and its impact on wellbeing and daily functioning. **Journal of Rare Diseases**, [S. l.], v. 5, art. 20, 2026. DOI: 10.1007/s44162-026-00159-5.

SHAH, S. C.; PIAZUELO, M. B.; KUIPERS, E. J.; LI, D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 161, n. 4, p. 1325-1332.e7, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.

THAIN, A.; HART, K.; AHMADI, K. R. Addressing the gaps in the vitamin B12 deficiency 2024 NICE guidelines: highlighting the need for better recognition, diagnosis, and management of pernicious anaemia. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 79, n. 7, p. 607-610, 2025. DOI: 10.1038/s41430-025-01583-4.