Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Anemia na COVID longa: características e correlações clínicas

Anemia in long COVID: characteristics and clinical correlations

Anemia en la COVID larga: características y correlaciones clínicas

Adson Rafael Lima Monteiro[1], Cecília Maria Gomes dos Reis[1], João Adauto Cabral Oliveira[1], Ana Cristina Carneiro Martins[2], Elem Cristina Rodrigues Chaves[2], Daniel Carvalho de Menezes[1,2].

RESUMO

Objetivo: Analisar os mecanismos envolvidos na desregulação do ferro associada à COVID longa, por meio de revisão integrativa, a fim de ampliar a compreensão de seus desfechos clínicos e fisiopatológicos. **Métodos:** Trata-se de revisão realizada entre janeiro e outubro de 2025, com o objetivo de identificar, sintetizar e avaliar evidências referentes aos fenótipos de anemia relacionados à COVID longa, suas classificações e correlações clínicas. A pesquisa foi conduzida nas bases MEDLINE/PubMed, SciELO, Latindex e LILACS/BVS. **Resultados:** A análise dos estudos identificados evidenciou distúrbios hematológicos, com predomínio de anemia de inflamação, caracterizada por hiper-hepcidinemia, restrição funcional do ferro e redução da eritropoiese. Foram descritas também alterações estruturais e bioquímicas das hemácias, incluindo modificações de membrana, aumento de carboxiemoglobina e sinais compatíveis com hemólise subclínica. Essas anomalias foram associadas à redução da capacidade, fadiga e recuperação lenta. Homens e indivíduos com COVID-19 aguda grave apresentaram maior probabilidade de manter alterações hematológicas, destacando o papel da inflamação e da disfunção ferro-heme na fisiopatologia da condição. **Considerações finais:** A COVID longa envolve anemia e desregulação do metabolismo do ferro, reforçando a importância da monitorização laboratorial contínua e da avaliação para orientar intervenções oportunas.

Palavras-chave: COVID longa, Anemia, Deficiência de ferro, Metabolismo do ferro.

ABSTRACT

Objective: To analyze the mechanisms involved in iron dysregulation associated with long COVID through an integrative review, in order to broaden the understanding of its clinical and pathophysiological outcomes. **Methods:** This review was conducted between January and October 2025, aiming to identify, synthesize, and evaluate evidence regarding anemia phenotypes related to long COVID, their classifications, and clinical correlations. The search was performed in the MEDLINE/PubMed, SciELO, Latindex, and LILACS/BVS databases. **Results:** Analysis of the identified studies revealed hematological disorders, predominantly inflammation-related anemia, characterized by hyperhepcidinemia, functional iron restriction, and reduced erythropoiesis. Structural and biochemical red blood cell alterations were also described, including membrane modifications, increased carboxyhemoglobin, and signs compatible with subclinical hemolysis. These abnormalities were associated with decreased exercise capacity, fatigue, and slow recovery. Men and individuals with severe acute COVID-19 were more likely to maintain hematological alterations, highlighting

[1] Faculdade Cosmopolita, Belém – PA.
[2] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.

SUBMETIDO EM: 11/2025 | ACEITO EM: 12/2025 | PUBLICADO EM: 1/2026

the role of inflammation and iron–heme dysfunction in the condition's pathophysiology. **Final considerations:** Long COVID involves anemia and dysregulation of iron metabolism, reinforcing the importance of continuous laboratory monitoring and evaluation to guide timely interventions.

Keywords: Long COVID, Anemia, Iron deficiency, Iron metabolism.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los mecanismos de desregulación del hierro asociados al COVID prolongado mediante una revisión integradora, con el fin de ampliar la comprensión de sus desfechos clínicos y fisiopatológicos. **Métodos:** Se realizó una revisión entre enero y octubre de 2025 para identificar, sintetizar y evaluar evidencias sobre los fenotipos de anemia relacionados con el COVID prolongado, sus clasificaciones y correlaciones clínicas. La búsqueda incluyó MEDLINE/PubMed, SciELO, Latindex y LILACS/BVS. **Resultados:** Los estudios revisados mostraron alteraciones hematológicas frecuentes, con predominio de anemia por inflamación, caracterizada por hiperhepcidinemia, restricción funcional del hierro y reducción de la eritropoyesis. También se describieron cambios estructurales y bioquímicos en los eritrocitos, como alteraciones de membrana, aumento de carboxihemoglobina y signos compatibles con hemólisis subclínica, asociados a menor capacidad funcional, fatiga y recuperación lenta. Hombres y personas con COVID-19 agudo grave presentaron mayor probabilidad de mantener estas alteraciones, destacando el papel de la inflamación y de la disfunción hierro-hemo en la fisiopatología. **Conclusiones finales**: El COVID prolongado implica anemia y desregulación del metabolismo del hierro, lo que refuerza la necesidad de monitorización hematológica continua para orientar intervenciones oportunas.

Palabras clave: COVID prolongado, Anemia, Deficiencia de hierro, Metabolismo de hierro**.**

INTRODUÇÃO

Neste século, dois surtos causados por diferentes coronavírus resultaram em pandemias. O mais recente, em 2019, evidenciou um novo coronavírus denominado Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) em Wuhan, na China. O vírus SARS-CoV-2 foi responsável pela pandemia de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), acometendo mais de 114 países ao redor do mundo. A infecção aguda pelo SARS-CoV-2 é caracterizada por um quadro clínico que pode comprometer simultaneamente diversos sistemas do organismo humano, podendo incluir sintomas como febre, dispneia, fadiga, perda do paladar, entre outros (SANTA CROSE L, et al., 2021; KIRTIPAL N, 2020; LECHUGA GC, 2023).

Entre suas complicações, a síndrome denominada COVID longa corresponde a um fenótipo observado em pacientes após a fase aguda da infecção, podendo envolver mais de 50 efeitos a longo prazo. O Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência, do Reino Unido, propôs uma classificação em dezembro de 2020, definindo COVID longa como um termo amplo para as manifestações tardias (≥4 semanas) da COVID-19. Em 2021, a OMS definiu COVID longa ou "condição pós-COVID-19" como persistência de sintomas por pelo menos dois meses após a infecção. Entre os sintomas mais frequentemente relatados estão dispneia, fraqueza muscular, fadiga recorrente, dores articulares, dor torácica e disfunção cognitiva (CASTANARES-ZAPATERO D,et al.,2022; PRETORIUS E, et al., 2021).

O perfil hematológico tem se mostrado um importante indicador do estado clínico em casos graves da COVID-19, podendo permanecer alterado mesmo durante a fase de COVID Longa, com distúrbios nos fatores de coagulação, desequilíbrios na contagem de leucócitos e eritrócitos (CHEN W, et al., 2020; WU X, et al., 2020; GALÚCIO VCA, et al, 2023). A correlação da anemia e a COVID-19 é complexa, visto que ambas causam desregulação imunológica, indicando que pacientes com COVID-19 podem desenvolver anemia, e pacientes anêmicos podem desenvolver infecção grave pela COVID-19. A inflamação leva a alterações na homeostase do ferro, aumentando a aquisição e retenção de ferro nos macrófagos e concomitantemente diminuindo a absorção intestinal do ferro (ABU-ISMAIL L, et al, 2023; GIRELLI D, et al, 2021; BELLMANN-WEILER R, et al, 2020).

Durante a fase aguda da COVID-19, a hepcidina, responsável pela regulação da homeostase do ferro é induzida pela alta produção de interleucina, bloqueando a excreção celular de ferro, que resulta na diminuição de absorção no duodeno, aumentando a produção de ferritina. Desta forma, tanto a anemia inflamatória (AI) e anemia por deficiência de ferro são frequentemente encontradas na COVID-19 grave e, supostamente, na COVID Longa. Nesse cenário, marcadores laboratoriais como ferro sérico, hepcidina, ferritina sérica e saturação de transferrina, se tornam essenciais para entender a dishomeostase do ferro durante a COVID Longa (SONNWEBER T, et al., 2022; HANSON AL, et al., 2024; LECHUGA GC, et al., 2023).

Diante da crescente ocorrência de sintomas persistentes em pacientes após a fase aguda de COVID-19, a COVID longa tem despertado atenção global como um importante problema de saúde pública. Entre as principais complicações associadas, a anemia tem se destacado por sua possível relação com a desregulação do metabolismo do ferro e com processos inflamatórios sistêmicos. Até o momento, não está completamente elucidado se esta condição representa apenas uma resposta adaptativa do hospedeiro à infecção ou se o próprio vírus é capaz de interferir diretamente na homeostase do ferro. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente a literatura disponível sobre os mecanismos envolvidos na desregulação do ferro associada à COVID longa, por meio de uma revisão integrativa, a fim de fornecer uma compreensão mais abrangente e atualizada de seus desfechos clínicos e fisiopatológicos.

MÉTODOS

Tipo de estudo e delineamento da pergunta norteadora

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada entre janeiro e outubro de 2025, com o propósito de identificar, sintetizar e avaliar criticamente as evidências disponíveis sobre os fenótipos de anemia associados à COVID longa, suas diferentes classificações e respectivas correlações clínicas.

Embora se trate de uma revisão integrativa, o delineamento metodológico foi orientado pelas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com o objetivo de maximizar transparência, reprodutibilidade e confiabilidade dos achados (SOUZA MD, et al.,2010; PAGE MJ, et al., 2021).

A formulação da pergunta norteadora da pesquisa foi baseada na estratégia metodológica PECO, considerando os seguintes elementos: P (Paciente), que define a população-alvo; o E (Exposição), referente à condição analisada; o C (Comparação), referente a uma alternativa ou grupo controle, quando houver; e o O (Desfecho), que corresponde aos resultados esperados ou efeitos observados. Dessa forma, a pergunta norteadora que guiou esta revisão foi: Qual o fenótipo clínico-laboratorial de pacientes anêmicos e com COVID Longa? (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Elementos PECO para delineamento da pergunta norteadora.

Elemento	Definição
P (população)	Indivíduos de qualquer idade com condição de COVID longa avaliados ≥4 semanas após o início dos sintomas.
E (Exposição)	Condição anêmica definida de acordo com anormalidades em parâmetros de ferro e eritropoese (Hb, VCM, HCM, RDW, ferritina, hepcidina, TSAT, sTfR e/ou índice sTfR/log, Ret-He) e/ou parâmetros inflamatórios (PCR e/ou IL-6).
C (Comparador)	Indivíduos com COVID longa sem anemia; e/ou agrupados por tempo desde o início dos sintomas; e/ou agrupados por gravidade da fase aguda, conforme disponibilidade nos estudos.
O (Desfecho)	Prevalência dos fenótipos de anemia (AF, AI ou mista) e caracterização clínico-laboratorial; Associação entre fenótipos de anemia e sintomas/funcionalidade.

Legenda: COVID**,** coronavírus disease; Hb, hemoglobina; VCM, volume corpuscular médio; HCM, hemoblobina corpuscular média; RDW, amplitude de distribuição dos eritrócitos; TSAT, índice de saturação da transferina; sTfR, receptor solúvel de transferina; Ret-He, equivalente da hemoglobina em reticulócitos; PCR, proteína C-reativa; IL-6, interleucina-6; AF – anemia ferropriva; AI – anemia de inflamação;
Fonte: Monteiro ALR, et al., 2026.

Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados Medical Literature and Retrivial System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Sistema Regional de Información em Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/BVS).

A estratégia de busca utilizou combinações de descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres (em título/resumo) combinados com operadores booleanos OR e AND em inglês: "long COVID", "post-acute COVID-19 syndrome", "post-acutes equelae of SARS-CoV-2", "PASC", "post-COVID-19 condition", "post-COVID", "anemia", "anaemia", "iron deficiency", "iron-deficiency", "iron metabolism", "ferritin", "hepcidin", "transferrin saturation", "soluble transferrin receptor", "sTfR", "reticulocyte hemoglobin", "Ret-He", "chronic", "persistent" e "long-term".

Os registros identificados nas bases selecionadas foram exportados para a plataforma Rayyan (OUZZANI M, et al., 2016), com o objetivo de facilitar o gerenciamento, a organização e a análise dos registros identificados durante a revisão. A seleção dos estudos foi conduzida de maneira independente por dois revisores, e eventuais divergências foram resolvidas por um terceiro avaliador.

Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis estudos originais quantitativos (coortes, caso-controle e seccionais), publicados a partir de 2020, em inglês, português ou espanhol, com texto completo disponível, que incluíssem pacientes adultos ou pediátricos com COVID longa (avaliação ≥4 semanas após o início dos sintomas) e apresentassem definição explícita de anemia e de seus fenótipos com base em parâmetros de ferro e eritropoese, utilizando, quando aplicável, marcadores inflamatórios para discriminar anemia de inflamação.

Foram excluídos artigos de revisão, editoriais, cartas, comentários, publicações sem acesso ao texto completo e preprints; estudos pediátricos ou focados exclusivamente na fase aguda da COVID; relatos ou séries de casos; publicações apresentaram dados hematológicos sem correlacionar à condição COVID longa, ou correlacionados com outras viroses sequelares; Estudos que não especificassem os critérios diagnósticos de COVID longa, ou não apresentaram dados hematológicos que permitissem classificar o status/fenótipo de anemia.

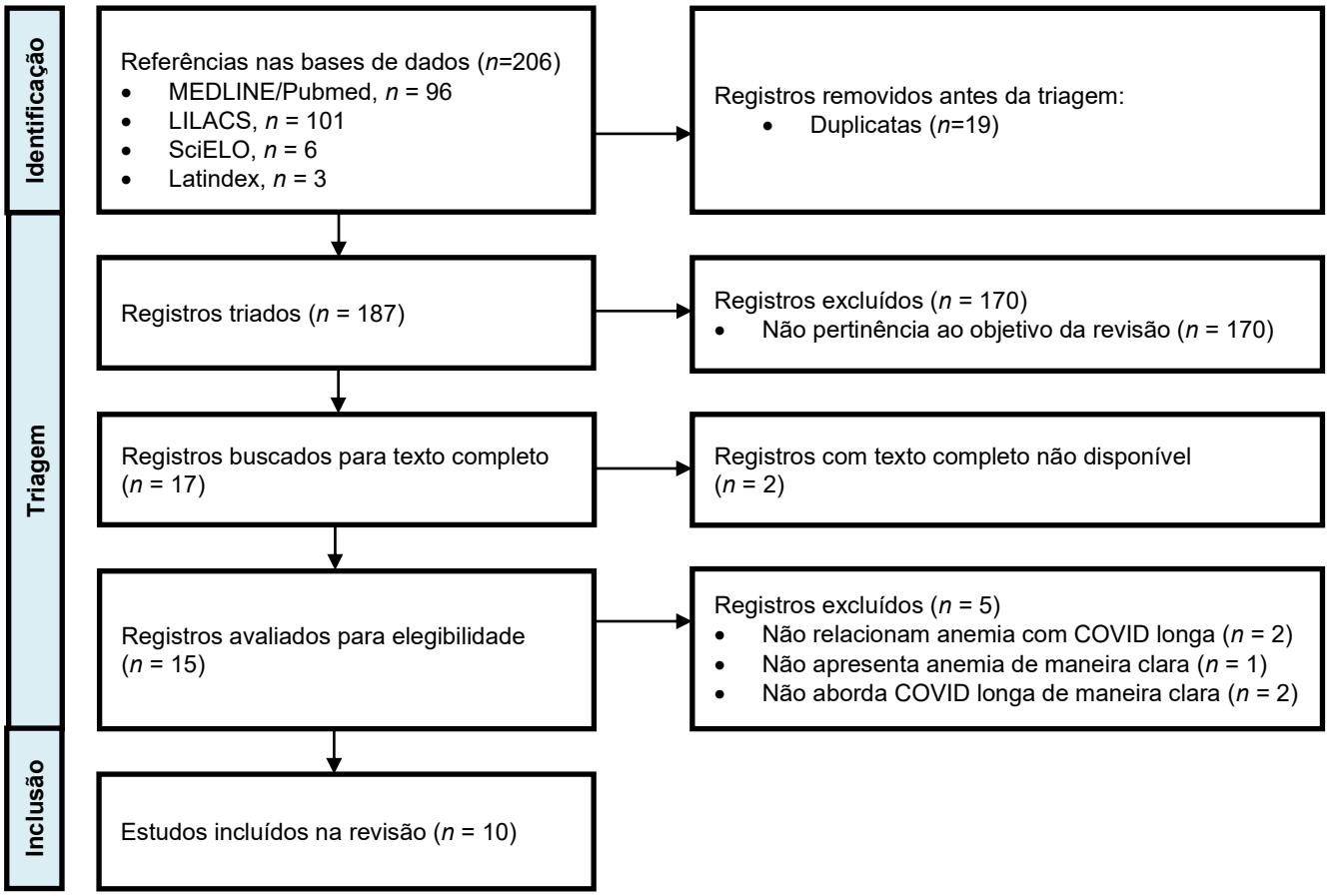
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos descritores e considerando a pergunta norteadora, bem como os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram selecionados 10 estudos para compor o acervo final (**Figura 1**). Os estudos selecionados foram publicados entre 2020 e 2025(2020, n = 1; 2021, *n* = 2; 2022, *n* = 1; 2023, *n* = 0; 2024, *n* = 4; 2025, *n* = 2) e abrangem diferentes países. Esses estudos foram categorizados conforme ID, autor e ano, objetivo, tipo de delineamento e principais resultados. Quanto ao delineamento metodológico, foi predominante pesquisas observacionais (*n* = 6), incluindo estudos transversais e longitudinais (**Quadro 2**).

De forma geral, a maioria dos trabalhos não especificou o tipo de anemia associada à COVID longa (AYDIN S, et al., 2021; FINK TT, et al., 2021; ABDEL-AZIZ T, et al., 2024; BAZDAR S, et al., 2024; EMIROGLU C, et al., 2025); contudo, a AI foi a mais mencionada, destacando-se como a forma mais recorrente (SONNWEBER T, et al., 2020; 2022; HANSON AL, et al., 2024; GABERNET G, et al., 2025).

Além disso, alguns estudos sugerem que as implicações da anemia podem ser mais persistentes em homens, especialmente naqueles que apresentaram quadros graves de COVID-19 durante a fase aguda da infecção. De acordo com a literatura, não há uma única causa definida para explicar as diferenças entre os gêneros quanto à prevalência e às consequências da anemia na COVID longa. Entretanto, evidências sugerem que homens tendem a apresentar respostas inflamatórias mais intensas e prolongadas, além de maior prevalência de comorbidades, fatores que podem comprometer o metabolismo do ferro e aumentar o risco de AI. Ademais, alterações hormonais, como o hipotestosteronismo pós-infecção, também podem contribuir para a redução dos níveis de hemoglobina, intensificando o quadro anêmico (SONNWEBER T, et al., 2022; BAZDAR S, et al., 2024; HANSON AL, et al., 2024).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos para composição do acervo de revisão (*n*=10).



Fonte: Monteiro ALR, et al., 2026.

Em continuidade à análise metodológica dos estudos, observa-se que os critérios utilizados para o diagnóstico da COVID longa variaram entre as pesquisas, envolvendo, principalmente, questionários de acompanhamento para avaliação de desfechos em longo prazo (BAZDAR S, et al., 2024; HANSON AL, et al., 2024), testes de desempenho físico — como o teste de caminhada de seis minutos —, avaliação estrutural pulmonar por tomografia computadorizada, testes de função pulmonar e análises laboratoriais decorrentes da coleta de sangue (SONNWEBER, 2022; GABERNET G, et al., 2025).

Quanto ao diagnóstico inicial da COVID-19, este foi confirmado por meio de resultado positivo para SARS-CoV-2 pelo teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), realizado a partir de swab nasofaríngeo ou orofaríngeo (SONNWEBER T, et al., 2020; FINK TT, et al., 2021; AYDIN S, et al., 2021; ABDEL-AZIZ T, et al., 2024; KRONSTEIN-WIEDEMANN R, et al., 2024; EMIROGLU C, et al., 2025.) Ademais, o período de acompanhamento dos pacientes variou entre os estudos, oscilando de três meses até um ano após a infecção por SARS-CoV-2.

Os trabalhos também descrevem o diagnóstico de anemia por meio de hemograma, concentração de hemoglobina, ferro sérico, saturação de transferrina (TSAT), ferritina sérica, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e pelo cálculo do índice TFGe (SONNWEBER T, et al., 2020; AYDIN S, et al., 2021; SONNWEBER T, et al., 2022; ABDEL-AZIZ T, et al., 2024; GABERNET G, et al., 2025).

Quadro 2 - Caracterização do acervo de revisão de acordo com autor/ano, objetivo, tipo de delineamento e resultados principais (*n* = 10).

ID	Autor, data	Objetivo	Tipo de Estudo	Principais achados
1	HANSON AL, et al. (2024)	Caracterização de infectados por SARS-CoV-2, desde assintomáticos até aqueles que necessitaram de ventilação mecânica.	Coorte prospectivo	Pacientes com COVID longa apresentaram disfunção na homeostase do ferro e consequente anemia inflamatória. A manifestação de anemia se apresentou mais persistentes em homens.
2	KRONSTEIN-WIEDEMANN R, et al. (2024)	Investigar alterações hematológicas, metabólicas e imunológicas em pacientes com COVID longa.	Transversal	Houve aumento nos índices de HCM e CHCM e sinais de possível hemólise. Sugestivo de uma disfunção na função eritrocitária contribuindo para o quadro de anemia.
3	FINK TT, et al. (2021)	Avaliar prospectivamente dados demográficos, antropométricos e de qualidade de vida relatada em pacientes pediátricos com COVID-19 confirmada por laboratório.	Coorte prospectivo	Pacientes com COVID longa apresentaram anemia como uma das alterações laboratoriais observadas, indicando melhoria ao longo do tempo.
4	BAZDAR S, et al. (2024)	Correlacionar os níveis de hemoglobina e biomarcadores inflamatórios e avaliar a associação entre hemoglobina e fadiga em uma coorte de pacientes com COVID longa.	Coorte prospectivo	Alteração da hemoglobina pode estar relacionada com o desenvolvimento da fadiga associada à COVID longa, caracterizando anemia. A anemia foi mais comum em homens durante a fase de COVID longa.
5	SONNWEBER T, et al. (2022)	Descrever a desregulação do metabolismo do ferro durante o acompanhamento de pacientes com COVID-19 e sua associação com a recuperação pulmonar e sintomática a longo prazo.	Coorte prospectivo	A prevalência de anemia diminuiu consideravelmente ao longo do tempo. A deficiência de ferro e anemia foi maior em homens do que mulheres.
6	GABERNET G, et al. (2025)	Elucidar os mecanismos biológicos da COVID longa para identificar oportunidades terapêuticas.	Coorte prospectivo	Pacientes com COVID longa apresentaram redução de ferro, hemoglobina e aumento de hepcidina, indicando uma anemia associada à inflamação, possivelmente relacionada com os sintomas prolongados.
7	AYDIN S, et al. (2021)	Definir a frequência de sintomas persistentes e correlacionar sua presença com achados laboratoriais e a gravidade da doença com base na interpretação da TC de tórax.	Transversal	Pacientes que obtiveram COVID-19 grave, apresentaram hemoglobina mais baixa, o que contribuiu para os sintomas de fadiga e fraqueza associada a COVID longa.
8	EMIROGLU C, et al. (2025)	Investigar a relação entre anemia e TE em indivíduos que tiveram COVID-19 durante o período pós-COVID.	Transversal retrospectivo	Pacientes com COVID longa e com anemia possuem grande probabilidade de desenvolver TE.
9	SONNWEBER T, et al. (2020)	Analisar as alterações persistentes no metabolismo do ferro em sobreviventes da COVID-19 e avaliar sua prevalência e associação com processos patológicos persistentes relacionados à COVID-19.	Coorte prospectivo	Pacientes com COVID-19 grave apresentaram uma resposta inflamatória ocasionada pelo aumento de hepcidina, reduzindo o ferro disponível para a eritropoiese. Como consequência, percebeu-se anemia que se relacionoucom os sintomas de COVID longa.
10	ABDEL-AZIZ T, et al. (2024)	Avaliar a relação entre COVID-19 e alterações hematológicas na admissão e 6 meses após a alta.	Coorte prospectivo	A gravidade da COVID-19 esteve associada aos níveis de hemoglobina baixa e anemia, fatores que persistiram mesmo seis meses após a infecção em pacientes que apresentaram COVID longa.

Legenda: HCM, hemoblobina corpuscular média; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média;TC, tomografia computadorizada; TE, eflúvio telógeno.
Fonte: Monteiro ALR, et al., 2026.

A integração de marcadores hematológicos, parâmetros inflamatórios e avaliações funcionais contribui para uma caracterização mais precisa das manifestações persistentes, permitindo identificar subgrupos de risco — como pacientes com alterações hematológicas e disfunções inflamatórias — e favorecendo intervenções mais oportunas e direcionadas. Nesse contexto, alguns estudos aprofundaram a análise das correlações entre níveis de hemoglobina e biomarcadores inflamatórios, além de investigar a associação entre hemoglobina e fadiga em coortes de pacientes com COVID longa, sugerindo que disfunções nos níveis de hemoglobina podem desempenhar papel relevante no desenvolvimento da fadiga relacionada à síndrome pós-COVID (SONNWEBER T, et al., 2020;2022; BAZDAR S, et al., 2024).

Segundo Sonnweber T, et al. (2020), entre os 109 participantes avaliados, em média 60 dias após a fase aguda da COVID-19, 30% apresentaram persistência de deficiência de ferro (DF), sendo 13% caracterizados como DF absoluta e 17% como DF funcional, conforme os critérios de saturação de transferrina e ferritina sérica. A ocorrência de anemia mostrou associação com a gravidade prévia da infecção, uma vez que 90% dos indivíduos anêmicos haviam apresentado COVID-19 em sua forma grave ou crítica. Dentre os anêmicos, 70% apresentavam anemia aplásica (AA), enquanto 20% exibiam formas combinadas de AA e anemia ferropriva (AF); apenas um caso isolado de AF foi registrado.

Além disso, pacientes anêmicos demonstraram concentrações significativamente mais elevadas de IL-6 ($p = 0,009$) e proteína C-reativa (PCR) ($p = 0,031$) em comparação aos não anêmicos. Ressalta-se, ainda, que 38% da amostra total apresentava hiperferritinemia, condição mais prevalente entre indivíduos com histórico de COVID-19 grave ou crítica (SONNWEBER T, et al., 2020).

Seguindo essa linha de evidência, Sonnweber T, et al. (2022) sugerem que, embora a anemia fosse um achado frequente no acompanhamento pós-agudo inicial, houve mudanças significativas tanto no fenótipo quanto na frequência da anemia ao longo do tempo. Especificamente, a anemia identificada aos 60 dias do acompanhamento apresentou predominantemente características de AI, sugerindo que a inflamação associada à COVID-19, combinada ao sequestro de ferro mediado pela hepcidina e à deficiência funcional de ferro, são os principais mecanismos subjacentes - esse padrão foi corroborado pela alta frequência de hiperferritinemia e elevação da hepcidina.

A longo prazo, a prevalência de anemia diminuiu, acompanhando a resolução da inflamação e a restauração da homeostase do ferro. Contudo, uma parcela significativa de pacientes manteve comprometimento do metabolismo do ferro, resultando em AF ou formas combinadas (AF + AI). Assim, o estudo concluiu que a dishomeostase do ferro e a anemia são achados frequentes na COVID a longo prazo e podem contribuir para o desfecho sintomático da doença (SONNWEBER T, et al., 2022).

Em estudo conduzido por Bazdar S, et al. (2024), embora não tenha sido observada correlação entre os marcadores inflamatórios e as concentrações de hemoglobina — possivelmente devido à baixa especificidade dos biomarcadores escolhidos em comparação com estudos previamente citados —, os autores demonstraram que os níveis de hemoglobina foram significativamente menores em pacientes com fadiga em relação àqueles sem fadiga. Para o autor, essa relação está associada ao efeito da desregulação do ferro na eritropoiese e na alteração do transporte de oxigênio para os tecidos.

Outros pontos-chave discutidos por Bazdar S, et al. (2024) e reforçados por Hanson AL et al. (2024) Kronstein-Wiedemann R, et al. (2024), indicam que, além da inflamação, outros mecanismos também desempenham papel importante na anemia pós-COVID. Por exemplo, há evidências de acúmulo de ferro em monócitos e que a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir anemia hemolítica, provocando alterações estruturais nas hemácias por meio de invasão viral direta ou pela ativação de autoanticorpos que atacam as células hospedeiras.

Para Hanson AL, et al. (2024), apesar da diminuição dos níveis de PCRe citocinas como interleucina (IL)-6, IL-10, IL-1β e fator de necrose tumoral (TNF)-α ao longo de um ano, algumas citocinas inflamatórias, principalmente a IL-6, permanecem elevadas entre os dias 271 e 360 após o início dos sintomas e hepcidina estava elevada no soro nos primeiros 14 dias. Da mesma forma, os níveis de ferritina – proteína que armazena ferro –, permaneceram altos até os dias 30, 90 e 180 em alguns grupos do estudo.

Assim, Hanson AL, et al. (2024) sugerem que a inflamação persistente exerce um papel central na fisiopatologia a longo prazo, interferindo na mobilização celular do ferro e levando a uma eritropoiese ineficaz. Nessa condição, instala-se uma deficiência funcional de ferro que impede a correção da AI presente desde a fase inicial da doença. De modo geral, o hormônio regulador do metabolismo do ferro, a hepcidina — cuja síntese é intensamente estimulada pela IL-6 — bloqueia a liberação de ferro das células, especialmente dos macrófagos eritrofagocíticos, ao se ligar à ferroportina, a principal proteína exportadora de ferro, promovendo sua degradação. Isto resulta em maior retenção de ferro no compartimento celular e redução do ferro circulante, configurando um quadro de inflamação persistente e dishomeostase do ferro.

Nos estudos de Kronstein-Wiedemann R, et al. (2024), observou-se aumento nos índices de hemoglobina corpuscular média (HCM) e na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), acompanhado de indícios de hemólise e maior ligação de monóxido de carbono à hemoglobina. Esses achados sugerem uma disfunção eritrocitária, possivelmente decorrente de dano estrutural às hemácias ou alteração de sua sobrevida, contribuindo para o desenvolvimento de anemia. Essa alteração na função dos eritrócitos reduz a eficiência do transporte de oxigênio aos tecidos, o que pode intensificar sintomas como fadiga persistente — uma manifestação clínica frequentemente descrita em pacientes com COVID longa.

Esses achados se alinham com evidências de que a COVID longa compromete a capacidade da hemoglobina de se ligar e transportar oxigênio de forma eficiente. A elevação da carboxiemoglobina (COHb), comum em processos inflamatórios intensos e hemólise, reduz a fração de hemoglobina funcional e induz hipóxia, o que pode desencadear déficits neurocognitivos, disfunção miocárdica e fadiga profunda. Esse quadro é agravado por alterações estruturais e biomecânicas nas hemácias (exemplo: maior heterogeneidade de tamanho), que dificultam o fluxo capilar e reduzem ainda mais a oxigenação tecidual (BAZDAR S, et al., 2024; KRONSTEIN-WIEDEMANN R, et al., 2024; GABERNET G, et al., 2025).

Essa disfunção eritrocitária, caracterizada por prejuízo na ligação do oxigênio, aumento de COHb, hemólise e alterações estruturais das hemácias, não ocorre de forma isolada, mas integra um conjunto mais amplo de anormalidades hematológicas que sustentam a fisiopatologia sistêmica da COVID longa. Nesse sentido, os achados de Gabernet G, et al. (2025) reforçam e expandem esse panorama, ao demonstrar que os pacientes que evoluem para COVID longa exibem um perfil biológico distinto da fase aguda, marcado por menor score de recuperação e persistência de alterações hematológicas ao longo dos meses. Esses pacientes apresentam assinaturas aumentadas de metabolismo heme e marcadores compatíveis com anemia e estresse eritropoiético.

Além disso, os pacientes com COVID longa apresentaram maior expressão de vias inflamatórias, acompanhada por linfopenia e aumento relativo de células mieloides, um padrão compatível com inflamação crônica persistente que contribui diretamente para a disfunção hematológica. A análise multiômica realizada por Gabernet G, et al. (2025) mostrou que a presença de anemia na alta hospitalar associou-se negativamente ao fator de recuperação, ao passo que níveis basais mais elevados de hemoglobina e hematócrito correlacionaram-se com melhor evolução clínica. Em conjunto, esses achados reforçam que a desregulação do metabolismo da heme e o desenvolvimento de AI representam elementos centrais da fisiopatologia da COVID longa.

Corroborando com esse cenário de inflamação sistêmica persistente, estudos de imagem também evidenciam repercussões estruturais que dialogam diretamente com as alterações hematológicas. A tomografia computadorizada (TC) demonstrou que pacientes com COVID longa mantêm alterações pulmonares residuais compatíveis com inflamação crônica, achado que se integra ao estado inflamatório sistêmico e ao consequente impacto sobre o metabolismo do ferro e a eritropoiese. Ademais, Aydin S, et al. (2021) observaram que a fraqueza muscular — sintoma comum e debilitante — correlacionou-se tanto com maior gravidade nas alterações tomográficas (OR = 1,25; p = 0,018) quanto com níveis reduzidos de hemoglobina (OR = 2,63; p = 0,001), reforçando a interação entre dano tecidual, inflamação sustentada e disfunção eritrocitária.

Esses achados sobre inflamação crônica e disfunção eritrocitária se refletem também em manifestações específicas em diferentes populações e contextos clínicos. No estudo de EmiroguC, et al. (2025), foi observada uma associação significativa entre anemia e telogeneffluvium (TE) no pós-COVID, com hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), ferritina, ferro sérico e capacidade de ligação do ferro significativamente menores em pacientes com TE em comparação aos sem anemia, sugerindo que a DF e vitamina B12 pode contribuir para complicações dermatológicas pós-infecção.

No estudo de Abdel-AzizT, et al. (2024), os pacientes não hospitalizados apresentaram níveis de hemoglobina significativamente superior aos indivíduos hospitalizados, com médias de 14,13 g/dL e 12,43 g/dL, respectivamente ($p < 0,001$). A prevalência de anemia também diferiu entre os grupos: 18% entre os não hospitalizados e 45,3% entre os hospitalizados. Após seis meses de acompanhamento, os participantes que necessitaram de internação mantiveram pior perfil hematológico, com redução adicional da hemoglobina e da contagem de plaquetas, além de elevação dos leucócitos. A análise de regressão demonstrou que anemia prévia, níveis mais baixos de hemoglobina e redução do HCM constituem fatores independentes associados ao risco aumentado de anemia persistente no período pós-COVID.

Na população pediátrica, Fink TT et al. (2021) relataram que 11% dos pacientes apresentaram anemia durante o período inicial de diagnóstico da COVID-19. Entretanto, ao longo do acompanhamento, observou-se resolução completa da alteração hematológica, indicando que, nesses pacientes, o comprometimento da eritropoiese tende a ser transitório. Esses achados sugerem que a evolução do metabolismo do ferro e da hemoglobina pode variar significativamente conforme a idade, com crianças demonstrando maior capacidade de recuperação hematológica em comparação a adultos.

Além disso, a gravidade da infecção parece influenciar a intensidade e a duração das alterações hematológicas, já que casos leves a moderados em pediatria geralmente apresentam resolução espontânea, enquanto formas graves ou hospitalizadas, mais frequentes em adultos, tendem a manter disfunção eritrocitária por períodos mais prolongados. Essa diferenciação destaca a importância de monitoramento adaptado à faixa etária e ao perfil clínico, especialmente para prevenir complicações como fadiga, atraso no crescimento ou déficit funcional associado à anemia persistente (SONNWEBER T, et al., 2020; 2022; AYDIN S, et al., 2021; FINK TT, et al., 2021).

Assim, esses estudos complementam o entendimento de que a anemia e a disfunção do metabolismo do ferro não apenas persistem em diversos grupos de pacientes, mas também se associam a desfechos clínicos específicos, desde fadiga e fraqueza muscular até manifestações dermatológicas, reforçando o papel central da avaliação hematológica no acompanhamento pós-COVID (ABDEL-AZIZ et al., 2024; EMIROGLU et al. (2025). Além disso, diante da heterogeneidade dos métodos empregados, torna-se evidente a importância da utilização de indicadores clínicos padronizados e biomarcadores laboratoriais robustos para aprimorar o diagnóstico da anemia e o acompanhamento da COVID longa (SONNWEBER T, et al., 2020; HANSON AL, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a COVID longa apresenta repercussões hematológicas significativas, com a anemia e a disfunção do metabolismo do ferro desempenhando papel central na fisiopatologia da doença. Evidências sugerem que alterações na eritropoiese, aumento da hepcidina, retenção de ferro intracelular, hemólise e elevação de carboxiemoglobina comprometem a capacidade de transporte de oxigênio e contribuem para sintomas persistentes, sobretudo, a fadiga. Observa-se que a gravidade da infecção, a idade e fatores individuais, incluindo sexo, influenciam a frequência e a evolução da anemia na COVID longa. Além disso, alterações hematológicas se associam a desfechos clínicos variados, desde manifestações dermatológicas até prejuízos funcionais, reforçando a importância da avaliação laboratorial contínua e da monitorização direcionada para orientar intervenções oportunas.

REFERÊNCIAS

1. ABDEL-AZIZ T, et al. Hematological Impact of COVID-19: Anemia in Post-COVID. Benha Medical Journal, 2024; 41(2): 118-127.
2. ABU-ISMAIL L, et al. COVID-19 and Anemia: What Do We Know So Far? Hemoglobin, 2023; 47(3): 122-129.
3. AYDIN S, et al. Computed tomography at every step: long coronavirus disease. Respiratory investigation, 2021; 59(5): 622-627.
4. BAZDAR S, et al. Hemoglobin and Its Relationship with Fatigue in Long-COVID Patients Three to Six Months after SARS-CoV-2 Infection. Biomedicines, 2024; 12(6): 1234.
5. BELLMANN-WEILER R, et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. Journal of Clinical Medicine, 2020; 9(8): 2429.
6. CASTANARES-ZAPATERO D, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Annals of Medicine, 2022; 54(1): 1473-1487.
7. CHEN W, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). British Journal of Hematology, 2020; 190(2): 179-184.
8. EMIROGLU C, et al. Relationship Between Anemia and Telogen Effluvium in Post-COVID-19 Survivors. Dermatology Practical & Conceptual, 2025; 15(1): 4234.
9. GABERNET G, et al. A multiomics recovery factor predicts long COVID in the IMPACC study. The Journal of clinical investigation, 2025; 135(21): e193698.
10. GALÚCIO VCA, et al. Evaluation of the Hematological Patterns from Up to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study. Viruses, 2023; 15(4): 879.
11. GIRELLI D, et al. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. Seminars in Hematology, 2021; 58(3): 182-187.
12. FINK TT, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. Clinics, 2021; 76: e3511.
13. HANSON AL, et al. Iron dysregulation and inflammatory stress erythropoiesis associates with long-term outcome of COVID-19. Nature immunology, 2024; 25(3): 471-482.
14. KIRTIPAL N, et al. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infection, Genetics and Evolution, 2020; 85: 04502.
15. KRONSTEIN-WIEDEMANN R, et al. Long-COVID is associated with impaired red blood cell function. Hormone and Metabolic Research, 2024; 56(04): 318-323.
16. LECHUGA GC, et al. Hematological alterations associated with long COVID-19. Frontiers in Physiology, 2023; 14: 1203472.
17. OUZZANI M, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic reviews, 2016; 5(1): 210.
18. PRETORIUS E, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. Cardiovascular diabetology, 2021; 20: 1-18.
19. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ (Clinical research ed.), 2021; 372(71)
20. SANTACROCE L, et al. The human coronaviruses (HCoVs) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection. Journal of Molecular Medicine (Berlin), 2021; 99(1): 93-106.
21. SONNWEBER T, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. Respiratory research, 2020; 21(1): 276.
22. SONNWEBER T, et al. The Impact of Iron Dyshomeostasis and Anemia on Long-Term Pulmonary Recovery and Persisting Symptom Burden after COVID-19: A Prospective Observational Cohort Study. Metabolites, 2022; 12(6): 546.
23. SOUZA MD, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, 2010; 102-6.
24. WU X, et al. Continuous thrombocytopenia after SARS-CoV-2 nucleic acid negative in a non-severe COVID-19 patient for several months. BMC Infectious Diseases, 2020; 20(1): 774.