

BMJ Best Practice

Avaliação da neutrofilia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Visão geral	5
Etiologia	5
Emergencies	12
Considerações de urgência	12
Sinais de alarme	14
Diagnóstico	15
Abordagem passo a passo do diagnóstico	15
Visão geral do diagnóstico diferencial	19
Diagnóstico diferencial	21
Referências	41
Imagens	43
Aviso legal	47

Resumo

- ◊ A neutrofilia é definida como uma contagem elevada de neutrófilos circulantes ($>7.7 \times 10^9/L$) em adultos com uma contagem leucocitária total normal de $<11 \times 10^9/L$.^[1] Os termos hiperleucocitose e reação leucemoide são reservados para contagens leucocitárias totais $>50 \times 10^9/L$, com a reação leucemoide definida como tendo uma etiologia não maligna. Uma contagem leucocitária total elevada ($>11 \times 10^9/L$) e uma contagem absoluta de neutrófilos $>7.7 \times 10^9/L$ definem uma leucocitose neutrofílica.^[1] A contagem absoluta de neutrófilos pode ser estimada pela multiplicação da contagem leucocitária total pela porcentagem de células polimorfonucleares e formas em banda (os neutrófilos imaturos têm um núcleo em forma de banda). Os termos granulocitose e neutrofilia geralmente são usados indistintamente, embora a granulocitose também inclua elevações nos eosinófilos e basófilos.

A neutrofilia resulta de uma produção aumentada de neutrófilos, da desmarginação (processo em que os neutrófilos entram na circulação periférica oriundos de áreas de reservatórios ["pools"] intravasculares de células polimorfonucleares marginadas) ou da saída reduzida de neutrófilos (migração para fora) da circulação periférica para os tecidos.

[Fig-1]

- ◊ **Epidemiologia :**

A generalização de quais pacientes apresentam maior risco de neutrofilia é limitada, pois múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento da condição. A avaliação da condição oposta, a neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $<1.5 \times 10^9/L$), demonstrou diferenças étnicas reproduzíveis.^[2] Em relação às pessoas brancas, as pessoas negras apresentam uma contagem leucocitária total mais baixa (diferença média de $0.89 \times 10^9/L$) e também uma contagem de neutrófilos mais baixa (diferença média de $0.83 \times 10^9/L$). Por outro lado, indivíduos hispânicos nos EUA mostraram ter uma contagem leucocitária mais elevada (diferença média de $0.16 \times 10^9/L$) e também uma contagem de neutrófilos mais elevada (diferença média de $0.11 \times 10^9/L$) em relação às pessoas brancas.^[2] Fatores do estilo de vida também influenciam o risco de neutrofilia, incluindo níveis de exercícios físicos, estresse e tabagismo.

- ◊ **Fisiopatologia :**

A circulação periférica de neutrófilos, que está incluída na contagem leucocitária total, consiste principalmente em neutrófilos maduros em trânsito, oriundos da medula óssea para os tecidos periféricos. Esse processo é curto, com duração aproximada de 3 a 6 horas, e depende da sinalização por meio do receptor da quimiocina CXCR4 na superfície dos neutrófilos. Apenas 5% do número total de neutrófilos está presente na circulação em qualquer momento específico, pois o período de vida dos neutrófilos inclui 9 dias na medula óssea e 1 a 4 dias nos tecidos periféricos, com apenas 3 a 6 horas na circulação.

A produção de células na medula óssea dentro da linhagem mieloide é estimulada pela interleucina 3 e pelo fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos. O fator estimulador de colônias de granulócitos, no entanto, é responsável por catalisar a diferenciação das células mieloides iniciais em neutrófilos maduros. Vários sinais induzem a migração dos neutrófilos da medula óssea para a circulação periférica, incluindo corticosteroides, endotoxinas, fator mobilizador de leucócitos derivado do complemento, C5a quimioatraente, fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e androgênios. Quando acionada, a liberação de neutrófilos do armazenamento na medula óssea triplica os neutrófilos circulantes em 4 horas. Além dos neutrófilos contidos dentro da medula

óssea, na circulação e nos tecidos periféricos, uma população moderada se adere ao endotélio vascular e entra na circulação por meio da desmarginação. A liberação de catecolaminas, incluindo a adrenalina, resulta na desmarginação quase imediata e subsequente duplicação da contagem de neutrófilos periféricos.

Etiologia

A neutrofilia pode ser o resultado da produção aumentada de células mieloides maduras, da desmarginação aumentada (processo em que os neutrófilos entram na circulação periférica oriundos de áreas de reservatórios ["pools"] intravasculares de células polimorfonucleares marginadas) ou da saída reduzida de neutrófilos (migração para fora) da circulação periférica para os tecidos. Um valor laboratorial espúrio deve ser descartado antes de investigações adicionais.

A hematopoiese na medula óssea, assim como em locais extramedulares (fígado, timo e baço), é influenciada por condições sistêmicas que podem inibir (por exemplo, quimioterapia) ou estimular a produção de células. Uma contagem de neutrófilos elevada decorrente de produção aumentada pode ser classificada como neutrofilia primária ou secundária.

Neutrofilia espúria

Antes de iniciar uma investigação intensa sobre a causa de uma neutrofilia relatada, primeiramente é importante confirmar a validade do valor laboratorial. A neutrofilia pode ser uma aberração laboratorial secundária à aglomeração de plaquetas ou à crioglobulinemia. A avaliação do esfregaço de sangue periférico permite que um dos diagnósticos seja rapidamente excluído.

Aglomeração de plaquetas

- Se a amostra de sangue periférico contiver aglomerados de plaquetas, os contadores automáticos de células poderão confundir os aglomerados de plaquetas com leucócitos, mais frequentemente linfócitos. O efeito global na contagem leucocitária é <15%, tipicamente relatado com uma trombocitopenia associada.
- No cenário de anticoagulação adequada das amostras, a neutrofilia e a trombocitopenia espúrias poderão ocorrer se o paciente apresentar aglutininas dependentes do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). Esse fenômeno, conhecido como pseudoleucocitose, ocorre em 0.1% dos pacientes e requer nova avaliação da contagem de plaquetas e de leucócitos totais em um tubo de coleta de sangue sem EDTA.

Crioglobulinemia

- Se a amostra de sangue periférico for resfriada abaixo da temperatura ambiente e contiver proteínas plasmáticas insolúveis no frio, um aumento dependente da temperatura nas contagens leucocitária e plaquetária será observado em uma temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$. Partículas de crioglobulinas precipitadas retornarão à solução se a amostra for aquecida até a temperatura corporal. A hemoglobina celular média também poderá estar elevada, o que pode ser corrigido com o aquecimento.

Produção aumentada: neutrofilia primária

Na neutrofilia primária, a produção apresenta uma regulação positiva (up-regulation) como resultado direto de progenitores mieloides iniciais e de um processo neoplásico primário na medula óssea. Os fatores que dão suporte à etiologia neoplásica para neutrofilia incluem contagem leucocitária sustentada $>50 \times 10^9/\text{L}$, desvio à esquerda da linhagem neutrofílica, basofilia ou eosinofilia, displasia e eritrócitos anormais, como dacriócitos.^[3]

Neoplasia mieloproliferativa (NMP)

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 22, 2018.

5

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

- É um espectro de doenças hematológicas, incluindo a leucemia mieloide crônica (LMC), a leucemia neutrofílica crônica, a mielofibrose primária (fase proliferativa), a trombocitemia essencial, a policitemia vera e a NMP não classificável, que pode evoluir para leucemia aguda. Entre um subconjunto de pacientes, incluindo os que apresentam trombocitemia essencial, o grau de elevação na contagem leucocitária total pode prever o risco da doença. Evidências de células imaturas na circulação periférica podem dar suporte ao diagnóstico de NMP.
- A leucemia neutrofílica crônica está associada a uma neutrofilia madura persistente, com presença rara de precursores neutrofílicos no sangue periférico. A leucemia neutrofílica crônica está associada a mutações ativadoras do gene CSF3R, mais comumente T618I.^[4] Se o diagnóstico de leucemia neutrofílica crônica for considerado, deve-se descartar o mieloma de plasmócitos (mieloma múltiplo).
- O diagnóstico de LMC é corroborado por evidências do cromossomo Filadélfia, com a translocação t(9;22)(q34.1;q11.2), que resulta na fusão gênica BCR-ABL1. Os pacientes exibem leucocitose de 12 a $1000 \times 10^9/L$ em decorrência de neutrofilia acompanhada de granulócitos com desvio à esquerda (um aumento de granulócitos imaturos na circulação periférica), tipicamente com porcentagens elevadas de neutrófilos segmentados e mielócitos (células mieloides imaturas derivadas de promielócitos que dão origem a metamielócitos e que não são observadas normalmente na circulação), basofilia, eosinofilia e, frequentemente, trombocitose. O diagnóstico também é corroborado por um baixo escore de fosfatase alcalina leucocitária.

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa

- É um espectro de síndromes sobrepostas de displose e proliferação celular aumentada, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica, a LMC atípica e as neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas não classificáveis. Evidências de células imaturas na circulação periférica juntamente com displasia podem dar suporte ao diagnóstico de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

- Subtipos específicos de LMA podem se manifestar com neutrofilia. A presença de blastos no sangue periférico justifica uma investigação para descartar leucemia aguda. Mais de 20% de blastos no sangue ou na medula óssea é diagnóstico de LMA. A LMA é sugerida por uma contagem leucocitária total elevada com evidências de células mieloides imaturas na circulação e por anemia e trombocitopenia associadas.

Neutrofilia hereditária^[5]

- É uma síndrome autossômica dominante rara com um fenótipo que não causa aumento de infecções ou uma predisposição leucêmica. Está associada à disfunção plaquetária que causa diátese hemorrágica.
- Os achados diagnósticos incluem contagem leucocitária total $>20 \times 10^9/L$, fosfatase alcalina leucocitária elevada, função neutrofílica normal e expressão positiva de CD18/CD11b na superfície dos neutrófilos.

Anomalia de Pelger-Huët

- É um distúrbio hereditário dominante que afeta a diferenciação dos neutrófilos decorrente de mutações no gene do receptor da lamina B. Embora os núcleos dos neutrófilos pareçam ter 2 lobos com uma única fita conectora, nenhum deficit funcional ocorre secundariamente à anormalidade morfológica. Fora do distúrbio hereditário, as células pelgeroides (pseudo-Pelger-Huët) também são observadas na síndrome mielodisplásica e, de forma menos comum, na infecção ativa, na

leucemia aguda e crônica ou com o uso de medicamentos como colchicinas e sulfonamidas. Esses medicamentos provocam características pelgeroides nos núcleos dos neutrófilos, os quais retêm sua granulação citoplasmática. Por outro lado, na síndrome mielodisplásica, a hipolobulação dos neutrófilos com características pelgeroides é tipicamente acompanhada por hipogranulação do citoplasma.

Trombocitopenia amegacariocítica

- Essa condição manifesta-se durante a primeira infância e está associada a uma plaquetopenia hereditária. A evolução da doença é heterogênea, e um subconjunto pode evoluir para LMA.

Trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down)

- Lactentes e crianças com síndrome de Down podem apresentar reações leucemoides temporárias de significância indeterminada no cenário de estresse ou inflamação. A mielopoiese anormal transitória no nascimento pode se assemelhar à LMA.

Deficiência de adesão leucocitária

- Além de leucocitose e neutrófilia persistentes, infecções recorrentes são observadas quando a função neutrófílica está deficiente. Como os neutrófilos nessa condição não têm CD18, nenhum leucócito e integrinas beta-2 permanecem. Em pacientes com deficiência de adesão leucocitária do tipo I, os neutrófilos são defeituosos em quimiotaxia, aderência e fagocitose, e existe um defeito dependente do estímulo na ativação dos neutrófilos.

Síndrome autoinflamatória familiar por frio

- Essa condição se manifesta com uma leucocitose $>25 \times 10^9/L$ dentro de 12 horas de exposição ao frio.

Neutrofilia crônica idiopática

- Essa condição é diagnosticada se não houver evidências de patologia após uma avaliação diagnóstica completa para a neutrófilia, incluindo aspiração da medula óssea e biópsia. Exames de imagem abdominais devem ser considerados, já que a asplenia congênita foi identificada em um subconjunto de pacientes com neutrófilia idiopática crônica.

Produção aumentada: neutrófilia secundária

Na neutrófilia secundária, a contagem de neutrófilos elevada é decorrente da produção aumentada na medula óssea em resposta a um estímulo sistêmico, como infecção, inflamação ou reação a medicamentos. Algumas condições sistêmicas causam hematopoiese aumentada como resposta endógena.

Infecção

- Infecções ativas, não limitadas às de origem bacteriana, geralmente resultam em uma contagem leucocitária total elevada com um desvio à esquerda (um aumento nos granulócitos imaturos na circulação periférica) em pacientes de todas as idades, incluindo bebês prematuros.^[6] No cenário de sepse grave, mais comum em idosos e neonatos, a contagem leucocitária total e a contagem de neutrófilos podem diminuir em vez de aumentar. Uma contagem leucocitária total de $>25 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 74% para um processo infeccioso subjacente.

- Doenças infecciosas específicas estão associadas a contagens leucocitárias totais mais elevadas, como a infecção por Clostridium difficile, caracterizada por sintomas de colite grave. Outras espécies de Clostridium, como C sordellii, comumente se apresentam com uma reação leucemoide provocada pela liberação de neuraminidase pela bactéria e pelo estímulo da proliferação de promielócitos. A neuraminidase também aumenta a liberação de granulócitos maduros e imaturos das células do estroma da medula óssea.^[7] Uma reação leucemoide é uma leucocitose $>50 \times 10^9/L$, caracterizada por uma neutrofilia com precursores mieloides aumentados secundária a uma condição não maligna (por exemplo, neutrofilia secundária).
- Em resposta a processos infecciosos, a adrenalina é liberada e induz a desmarginalização de neutrófilos (processo em que os neutrófilos entram na circulação periférica oriundos de áreas de reservatórios ["pools"] intravasculares de células polimorfonucleares marginadas), o que intensifica ainda mais a elevação de neutrófilos.

Inflamação

- As condições inflamatórias crônicas e agudas graves que resultam em neutrofilia incluem a doença de Kawasaki, a artrite reumatoide de início juvenil ou adulto, a doença de Crohn, a colite ulcerativa, infecções granulomatosas crônicas e a bronquiectasia. A presença de neutrofilia tipicamente prevê um prognóstico desfavorável, e, entre os pacientes com a doença de Crohn, o risco de recorrência após a cirurgia é predito pela neutrofilia pré-operatória.^[8]
- A imunização também pode causar neutrofilia secundária.

Anemia

- Qualquer processo que resulte em anemia, incluindo hemólise e sangramento, pode causar aumento da hematopoiese para compensar a baixa hemoglobina, causando a elevação secundária das contagens de leucócitos totais, neutrófilos e plaquetas.
- As anemias hemolíticas microangiopáticas incluem a coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU). O diagnóstico é sugerido por alterações microangiopáticas nos eritrócitos (eritrócitos fragmentados, reticulocitose) e por plaquetas de tamanho aumentado. Metade dos pacientes com PTT ou SHU apresenta evidências de uma neutrofilia ou leucocitose com uma contagem leucocitária total $>20 \times 10^9/L$. Alguns relatos sugerem que a neutrofilia está associada a um desfecho desfavorável na PTT e na SHU.^[9]

Neoplasia de tumor sólido

- A leucocitose induzida por tumor é um fenômeno comum de etiologia indeterminada. A neutrofilia pode estar presente com ou sem infiltração de tumor sólido na medula óssea. Um subconjunto de tumores sólidos, especialmente adenocarcinoma colônico, demonstrou liberar fatores de crescimento, os quais induzem a secreção ou mimetizam os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) e os fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).^[10]

Infiltração da medula óssea

- Processos infiltrantes na medula óssea, como tumor, fibrose ou doença granulomatosa, podem aumentar a contagem de neutrófilos, geralmente com alterações morfológicas concomitantes nas células circulantes do sangue, incluindo um esfregaço de sangue leucoeritroblástico (com granulócitos com desvio à esquerda e eritrócitos nucleados) com eritrócitos em forma de gota de lágrima (dacirócitos). Para determinar a etiologia, é indicada uma biópsia da medula óssea.

[Fig-2]

[Fig-3]

Estimulação crônica da medula óssea

- As afecções clínicas crônicas que induzem a estimulação da medula óssea como compensação para a anemia ou para a trombocitopenia resultam em leucocitose secundária. Essas afecções incluem anemias hemolíticas, como a anemia falciforme, na qual a leucocitose é comumente encontrada em apresentações com crises vaso-occlusivas ou infecção.
- A recuperação da função da medula óssea pode induzir uma leucocitose transitória com alterações leucoeritroblásticas decorrentes de um período de estimulação crônica excessiva como compensação para uma terapia citotóxica como a quimioterapia. Após a finalização da quimioterapia, uma neutrofilia pode estar presente até que a granulopoiese se ajuste à supressão do tratamento citotóxico.

Hipertermia

- Alterações morfológicas nos neutrófilos circulantes e elevação da contagem total de neutrófilos ocorrem agudamente nos golpes de calor. Os segmentos dos neutrófilos parecem menores que o normal com uma aparência botriode (com numerosas protuberâncias arredondadas que se assemelham a cachos de uva).

Asplenia

- É comum a neutrofilia após a ressecção do baço. Embora um grau moderado de neutrofilia seja transitório, a maioria dos pacientes continuará a apresentar uma neutrofilia leve de modo crônico. As condições que resultam em asplenia funcional, incluindo doença falciforme, asplenia congênita, doença veno-oclusiva e autoinfarto, também induzem uma neutrofilia leve crônica. Evidências de leucocitose na doença falciforme em idade jovem, fora do cenário de infecção, são prognósticas de gravidade aumentada da doença.

Síndrome de Sweet

- Essa condição é caracterizada por uma dermatose neutrofílica febril aguda.[\[11\]](#)

A taxa normal de hematopoiese pode ser alterada como um efeito desejado ou um efeito adverso de alguns medicamentos, incluindo:

- Tabaco: a causa mais comum de neutrofilia leve. A contagem absoluta de neutrófilos duplica entre os fumantes de pelo menos 2 maços por dia, e um aumento de 25% na contagem leucocitária total é observado em todos os fumantes. O fenômeno ocorre em decorrência das alterações inflamatórias induzidas pelo tabagismo, que levam até 5 anos após o abandono do hábito de fumar para se normalizar e para que as contagens de leucócitos totais e de neutrófilos diminuam.[\[12\]](#)
- GM-CSF: em uma dose de 250 microgramas/m², a produção de neutrófilos na medula óssea não é afetada, mas a migração de neutrófilos do sangue periférico para locais específicos nos tecidos diminui enquanto a liberação de neutrófilos da medula óssea aumenta.[\[13\]](#) A duração da neutrofilia entre voluntários saudáveis é de 14 dias.
- G-CSF: uma dosagem diária de G-CSF pode resultar em um aumento de 12 vezes na contagem leucocitária total. A terapia com G-CSF parece melhorar a função neutrofílica, com aumento da expressão da integrina, da atividade da elastase celular neutrofílica e dos níveis de antígeno de elastase plasmática.

- Lítio: intensifica a granulopoiese ao aumentar a produção de GM-CSF e G-CSF. Antes do desenvolvimento de fatores estimuladores recombinantes, o lítio era usado para esta finalidade, embora a resposta fosse variável.[14]
- Ácido all-trans-retinoico (ATRA) ou trióxido de arsênio: 50% dos pacientes com leucemia promielocítica aguda (LMA-M3, da classificação franco-americana-britânica) desenvolvem uma leucocitose transitória provocada pela terapia com ácido all-trans-retinoico ou trióxido de arsênio. Ambas as terapias podem resultar na síndrome da diferenciação, que ocorre em 25% dos pacientes. A síndrome da diferenciação se manifesta com febre, ganho de peso, edema periférico e pulmonar, derrames pleural e pericárdico, hipotensão e disfunção renal.

Desmarginação aumentada

A desmarginação é o processo em que os neutrófilos entram na circulação periférica oriundos de áreas de reservatórios ("pools") intravasculares de células polimorfonucleares marginadas. Similar às condições subjacentes à produção elevada de neutrófilos da medula óssea, a desmarginação pode ocorrer em resposta ao estresse e a certos medicamentos.

Desmarginação induzida por estresse

- O estresse fisiológico e o psicológico podem causar uma neutrofilia leve. Condições associadas à ansiedade e ao estresse (transtorno de ansiedade, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de pânico e depressão) foram demonstradas resultar em desmarginação de neutrófilos. Essa anormalidade pode ser prevenida com propranolol.
- Os pacientes que se apresentam com suspeita de infarto do miocárdio têm probabilidade 4.5 vezes maior de ter um infarto do miocárdio quando apresentam uma contagem leucocitária total $>9 \times 10^9/L$ em comparação aos pacientes com uma contagem leucocitária total $<6 \times 10^9/L$. A contagem leucocitária total e o óbito estão inversamente relacionados depois de um infarto do miocárdio.[15]
- O débito cardíaco aumentado no exercício físico produz significativas forças mecânicas e relacionadas ao fluxo que desalojam os neutrófilos sequestrados na vasculatura pulmonar, causando desmarginação. Portanto, uma neutrofilia tardia geralmente ocorre em decorrência do aumento na liberação de neutrófilos da medula óssea.
- Outras causas de neutrofilia transitória induzida por estresse são convulsões musculares (por exemplo, convulsões tônico-clônicas), êmese, ovulação, condições obstétricas (pré-eclâmpsia e parto espontâneo ou cesáreo), intoxicação por monóxido de carbono, uma tempestade tireoidiana e trauma (queimadura térmica, choque elétrico, cirurgia e picadas de cobras).

Desmarginação induzida por medicamentos

- Adrenalina: beta-agonistas induzem elevações agudas na contagem de neutrófilos como resultado da liberação de neutrófilos dos reservatórios marginados.
- Corticosteroides: as contagens totais de leucócitos e neutrófilos aumentam moderadamente após o uso de corticosteroides em uma dose diária equivalente ou superior a 40 mg de prednisona.[16] A desmarginação provocada por corticosteroides resulta da redução da capacidade de adesão dos neutrófilos e de um aumento na liberação de neutrófilos da medula óssea.
- Antidepressivos: o mecanismo não é claro.

Saída reduzida

O tráfego normal de células mieloïdes maduras depende da saída natural dos neutrófilos (migração para fora) do espaço intravascular circulante para os tecidos periféricos. Esse processo pode ser inibido por medicamentos como os corticosteroides.

Considerações de urgência

(Consulte [Diagnóstico diferencial](#) para obter mais detalhes)

Algumas condições graves devem ser consideradas ao avaliar a etiologia da neutrofilia.

Leucostase

O grau de leucocitose deve ser avaliado imediatamente, pois contagens leucocitárias totais $>250 \times 10^9/L$ podem precisar de leucoférese imediata para prevenir complicações em órgãos-alvo, incluindo insuficiência respiratória, acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio, decorrentes da oclusão da circulação pulmonar, intracraniana ou coronariana, respectivamente.

A contagem leucocitária total na qual a leucostase se desenvolve e requer intervenção imediata depende do tipo de célula responsável pela contagem elevada. Por exemplo, as células blásticas mieloides podem causar leucostase em contagens de apenas $50 \text{ a } 75 \times 10^9/L$, enquanto, na leucemia linfocítica crônica, a contagem leucocitária total pode exceder $300 \times 10^9/L$ sem causar sintomas de leucostase.

Como a progressão é muito rápida, é necessária a avaliação imediata do paciente para disfunção em órgãos-alvo para o rápido início da leucoférese e terapia citotóxica, como com hidroxiureia, aos primeiros sinais de comprometimento respiratório, renal ou cardíaco.

Neoplasias hematológicas

Neoplasia mieloproliferativa (NMP)

- É um espectro de doenças hematológicas, incluindo a leucemia mieloide crônica (LMC), a leucemia neutrofílica crônica, a mielofibrose primária (fase proliferativa), a trombocitemia essencial, a policitemia vera e a NMP não classificável, que pode evoluir para leucemia aguda. Entre um subconjunto de pacientes, incluindo os que apresentam trombocitemia essencial, o grau de elevação na contagem leucocitária total pode prever o risco da doença. Evidências de células imaturas na circulação periférica podem dar suporte ao diagnóstico de NMP.
- A leucemia neutrofílica crônica está associada a uma neutrofilia madura persistente, com presença rara de precursores neutrofílicos no sangue periférico. A leucemia neutrofílica crônica está associada a mutações ativadoras do gene CSF3R, mais comumente T618I. Se o diagnóstico de leucemia neutrofílica crônica for considerado, deve-se descartar o mieloma de plasmócitos (mieloma múltiplo).
- O diagnóstico de LMC é corroborado por evidências do cromossomo Filadélfia, com a translocação t(9;22)(q34.1;q11.2), que resulta na fusão gênica BCR-ABL1. Os pacientes exibem leucocitose de $12 \text{ a } 1000 \times 10^9/L$ em decorrência de neutrofilia acompanhada de granulócitos com desvio à esquerda (um aumento de granulócitos imaturos na circulação periférica), tipicamente com porcentagens elevadas de neutrófilos segmentados e mielócitos (células mieloides imaturas derivadas de promielócitos que dão origem a metamielócitos e que não são observadas normalmente na circulação), basofilia, eosinofilia e, frequentemente, trombocitose. O diagnóstico também é corroborado por um baixo escore de fosfatase alcalina leucocitária.

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa

- É um espectro de síndromes sobrepostas de displose e proliferação celular aumentada, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica, a LMC atípica e as neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas não classificáveis. Evidências de células imaturas na circulação periférica juntamente com displasia podem dar suporte ao diagnóstico de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

Leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia linfoide aguda (LLA)

- Embora a LMA e a LLA geralmente se manifestem com contagem leucocitária total elevada, a população predominante não é de neutrófilos maduros; portanto, uma neutrofilia absoluta raramente é observada. A LMA e a LLA devem ser consideradas com urgência no caso de uma contagem leucocitária total elevada.
- Subtipos específicos de LMA podem se manifestar com neutrofilia. A presença de blastos no sangue periférico justifica uma investigação para descartar leucemia aguda. Mais de 20% de blastos no sangue ou na medula óssea é diagnóstico de LMA. A LMA é sugerida por uma contagem leucocitária total elevada com evidências de células mieloides imaturas na circulação e por anemia e trombocitopenia associadas.
- Cinquenta por cento dos pacientes com leucemia promielocítica aguda (LMA-M3, da classificação franco-americana-britânica) desenvolvem uma leucocitose transitória provocada pela terapia com ácido all-trans-retinoico ou trióxido de arsênio. Ambas as terapias podem resultar na síndrome da diferenciação, que ocorre em 25% dos pacientes. A síndrome da diferenciação se manifesta com febre, ganho de peso, edema periférico e pulmonar, derrames pleural e pericárdico, hipotensão e disfunção renal.
- Se o diagnóstico de LMA ou de LLA for considerado, o paciente deverá ser encaminhado com urgência para um hemato-oncologista.

Doenças não malignas graves

Anemias hemolíticas microangiopáticas

- Estas incluem a coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU). O diagnóstico é sugerido por alterações microangiopáticas nos eritrócitos (eritrócitos fragmentados, reticulocitose) e por plaquetas de tamanho aumentado. Metade dos pacientes com PTT ou SHU apresenta evidências de uma neutrofilia ou leucocitose com uma contagem leucocitária total $>20 \times 10^9/L$. Alguns relatos sugerem que a neutrofilia está associada a um desfecho desfavorável na PTT e na SHU.^[9]
- A CIVD que ocorre no cenário de sepse requer correção da coagulopatia concomitante com hemoderivados como transfusões plaquetárias, plasma fresco congelado ou crioprecipitado. A identificação do insulto que induziu a CIVD, como patógenos bacterianos na sepse, é fundamental para corrigir a condição que resulta do tratamento da causa subjacente. A PTT requer avaliação urgente e consideração da terapia com plasmaférrese.

Infarto do miocárdio

- Os pacientes que se apresentam com suspeita de infarto do miocárdio têm probabilidade 4.5 vezes maior de ter um infarto do miocárdio quando apresentam uma contagem leucocitária total $>9 \times 10^9/L$ em comparação aos pacientes com uma contagem leucocitária total $<6 \times 10^9/L$. A contagem leucocitária total e o óbito estão inversamente relacionados depois de um infarto do miocárdio.^[15]
^[17]

Hipertermia

- Alterações morfológicas nos neutrófilos circulantes e elevação da contagem total de neutrófilos ocorrem agudamente nos golpes de calor. Os segmentos dos neutrófilos parecem menores que

o normal com uma aparência botrioides (com numerosas protuberâncias arredondadas que se assemelham a cachos de uva).

Infecção, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) ou sepse

- Infecções ativas, não limitadas às que são de origem bacteriana, geralmente resultam em uma contagem leucocitária total elevada com um desvio à esquerda (um aumento nos granulócitos imaturos na circulação periférica) em pacientes de todas as idades, incluindo bebês prematuros.^[6]
- A SRIS é definida pela presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios: 1) febre >38 °C, 2) frequência cardíaca >90 bpm, 3) frequência respiratória >20 respirações por minuto ou PaCO₂ <32 mmHg, 4) contagem leucocitária total >12×10⁹/L ou <4×10⁹/L, ou >10% de bandas (neutrófilos imaturos têm um núcleo em forma de banda). No cenário de sepse grave, mais comum em idosos e neonatos, a contagem leucocitária total e a contagem de neutrófilos podem diminuir em vez de aumentar.
- Uma contagem leucocitária total de >25×10⁹/L tem uma sensibilidade de 74% para um processo infeccioso subjacente. Doenças infecciosas específicas estão associadas a contagens leucocitárias totais mais elevadas, como a infecção por Clostridium difficile, caracterizada por sintomas de colite grave. Outras espécies de Clostridium, como C sordellii, comumente se apresentam com uma reação leucemoide provocada pela liberação de neuraminidase pela bactéria e pelo estímulo da proliferação de promielócitos. A neuraminidase também aumenta a liberação de granulócitos maduros e imaturos das células do estroma da medula óssea.^[7]

Sinais de alarme

- Infecção
- Condições inflamatórias
- Anemia
- Neoplasia de tumor sólido
- Infiltração da medula óssea
- Hipertermia
- Síndrome mielodisplásica
- Leucemia mieloide aguda

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Uma história detalhada, um exame físico, uma revisão do hemograma completo e um esfregaço de sangue periférico são necessários para estreitar o diagnóstico diferencial da neutrofilia. A história clínica deve incluir uma investigação da cronicidade da apresentação. A revisão do esfregaço de sangue periférico deve avaliar um desvio à esquerda concomitante (um aumento nos granulócitos imaturos na circulação periférica).

História clínica

A determinação da etiologia de uma contagem de neutrófilos elevada requer uma avaliação detalhada da história clínica com foco na cronicidade da doença. A neutrofilia pode resultar de processos de doenças que estão presentes durante segundos ou minutos até semanas ou meses.

- As causas transitórias da neutrofilia incluem convulsões musculares (por exemplo, convulsões tônico-clônicas), êmese, ovulação, condições obstétricas (pré-eclâmpsia e parto espontâneo ou cesáreo), intoxicação por monóxido de carbono, infecção (síndrome viral, colite e infecção por Clostridium difficile, tempestade tireoidiana, síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio, além de trauma (queimadura térmica, choque elétrico, cirurgia e picadas de cobra)).
- As condições crônicas que resultam em neutrofilia incluem gravidez e lactação, acidose, síndrome de Down, condições associadas à ansiedade e ao estresse, e hipercortisolismo.

Uma revisão detalhada da história médica pregressa pode identificar condições que são crônicas, episódicas ou recorrentes, as quais podem causar diretamente a neutrofilia ou podem contribuir para suas causas. Os seguintes aspectos devem ser avaliados:

- Condições inflamatórias crônicas, incluindo doenças autoimunes inflamatórias
- Infecções crônicas ou recorrentes
- Condições associadas à ansiedade e ao estresse
- Trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down)
- Doença hematológica antecedente (neoplasia mieloproliferativa, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa)
- Leucemia mieloide aguda (LMA)
- Doença falciforme
- História cirúrgica (incluindo esplenectomia)
- Imunização recente.

Deve ser colhida uma história detalhada de medicamentos, incluindo medicamentos recentemente descontinuados, medicamentos de venda livre e suplementos. Os medicamentos específicos conhecidos por terem uma associação com a neutrofilia incluem antibióticos (deve-se investigar uma história de uso recente de antibióticos e diarreia associada a antibióticos, e deve-se considerar a colite por C difficile, mesmo sem diarreia sintomática, na presença de uma história de uso prévio de antibiótico), corticosteroides, catecolaminas (adrenalina), lítio, fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) e fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), além de ácido all-trans-retinoico ou trióxido de arsênio para o tratamento de leucemia promielocítica aguda (LMA-M3, da classificação franco-americana-britânica).

A história familiar pode fornecer esclarecimentos sobre a causa subjacente da neutrofilia. Uma história familiar de neutrofilia sugere neutrofilia hereditária. Outras condições que devem ser avaliadas incluem urticária familiar por frio e leucocitose, síndrome de Down e deficiência do fator de adesão leucocitária.

Uma história social abrangente é necessária para identificar possíveis fatores contribuintes, e deve incluir questionamentos sobre o estado de tabagismo e sobre o nível de estresse emocional e físico (incluindo exercício vigoroso) do paciente.

Exame físico

Um exame físico inicial focado em sinais de infecção ou inflamação deve ser realizado, com atenção especial aos seguintes fatores:

- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica: definida pela presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios: 1) febre $>38^{\circ}\text{C}$, 2) frequência cardíaca $>90\text{ bpm}$, 3) frequência respiratória >20 respirações por minuto ou $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$, 4) contagem leucocitária total $>12 \times 10^9/\text{L}$ ou $<4 \times 10^9/\text{L}$, ou $>10\%$ de bandas (neutrófilos imaturos têm um núcleo em forma de banda).
- Hipotensão, taquicardia e choque séptico
- Hipotermia
- Linfadenopatia sugerindo infecção ou neoplasia
- Eritema, aquecimento e edema dos tecidos moles sugerindo infecção localizada dos tecidos moles, celulite ou abscesso
- Sinais de condensação pulmonar ou derrames pleurais no exame respiratório
- Desconforto abdominal e sinais de peritonite, apendicite, colecistite, pancreatite ou outras etiologias de abdome agudo
- Exame de fezes: odor desagradável e evacuação diarreica sugerindo colite por *C difficile*.

Isso deve ser seguido por um exame secundário para avaliar uma neoplasia não diagnosticada. A esplenomegalia sugere neoplasia mieloproliferativa ou leucemia mieloide crônica (LMC).

Exames iniciais

Todos os pacientes devem realizar um hemograma completo, e um esfregaço de sangue periférico deve ser revisado. Outros exames laboratoriais iniciais devem ser orientados pelos resultados da história clínica e do exame físico.

O grau de leucocitose deve ser avaliado imediatamente, pois contagens leucocitárias totais $>250 \times 10^9/\text{L}$ podem precisar de leucoférese imediata para prevenir complicações em órgãos-alvo, incluindo insuficiência respiratória, acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio, decorrentes da oclusão da circulação pulmonar, intracraniana ou coronariana, respectivamente.

A revisão do hemograma completo e do esfregaço de sangue periférico acelera a avaliação urgente de causas subjacentes da neutrofilia.

- LMA: contagem leucocitária total elevada com evidências de células mieloides imaturas na circulação com anemia e trombocitopenia associadas.
- Neoplasia mieloproliferativa ou síndromes de sobreposição mieloproliferativas/mielodisplásicas: evidências de dispoiese e/ou subconjuntos mieloides elevados. O diagnóstico é corroborado por evidências de células imaturas na circulação periférica. A leucemia mieloide crônica (LMC) está associada a uma contagem leucocitária total elevada com desvio à esquerda e evidências maturação mieloide completa. O diagnóstico é corroborado por basofilia, eosinofilia e trombocitose.
- Anemia: hemoglobina reduzida com contagem variável de reticulócitos (pode ser elevada ou reduzida).

- Anemias hemolíticas microangiopáticas: alterações microangiopáticas nos eritrócitos (eritrócitos fragmentados, reticulocitose) e por plaquetas maiores. Neutrofilia ou leucocitose com uma contagem leucocitária total $>20 \times 10^9/L$.
- Sepse com ou sem CIVD: trombocitopenia e neutrofilia concomitantes com alterações morfológicas evidentes no esfregaço de sangue periférico, inclusive granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos.

O esfregaço de sangue periférico deve ser avaliado para desvio à esquerda (um aumento nos granulócitos imaturos na circulação periférica). As células mieloides imaturas observadas em um desvio à esquerda incluem aumento de blastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos. Uma contagem de bandas (neutrófilos imaturos têm um núcleo em forma de banda) $>0.7 \times 10^9/L$ foi descrita como um excesso de neutrófilos com núcleo "em banda", mas a imprecisão e a inexatidão da contagem de bandas suscitam questões sobre a validade deste exame laboratorial para infecção.^[18] A medição da porcentagem de bandas circulantes periféricas e da razão de neutrófilos imaturos para neutrófilos totais ajuda a determinar a probabilidade de uma condição inflamatória ou infecciosa. Muitos analisadores hematológicos oferecem parâmetros especializados, como a fração de granulócitos imaturos, a qual pode ajudar nesta distinção.^[19] Se presentes, esse achado sugere os seguintes diagnósticos diferenciais:

- Infecção ou uma condição inflamatória: uma porcentagem de bandas circulantes periféricas acima de 20% da contagem leucocitária total tem uma sensibilidade de 53% e uma especificidade de 79% para uma condição infecciosa ou inflamatória. Uma razão de bandas mieloides imaturas circulantes para a contagem total/contagem absoluta de neutrófilos >0.25 tem uma sensibilidade de 59% e uma especificidade de 63%. Uma contagem total de neutrófilos $\geq 8 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 58% para uma condição infecciosa ou inflamatória. Uma contagem leucocitária total $\geq 9.6 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 68% e uma especificidade de 56%.^[20] Uma contagem leucocitária total de $>25 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 74% para um processo infeccioso subjacente. Embora não seja de uso comum na prática clínica, uma apreciação da bandemia pode ser informativa.
- Outras condições indicadas incluem neoplasia mieloide (por exemplo, LMC), pré-eclâmpsia, intoxicação por metais pesados, recuperação de um episódio mielotóxico e fatores de crescimento mieloide.

A monocitose (um aumento na contagem absoluta de monócitos no sangue para $>0.8 \times 10^9/L$) pode ser evidente no esfregaço de sangue periférico concomitantemente com uma neutrofilia em diversas condições, incluindo doenças autoimunes, depressão, infecções (tuberculose, malária, febre tifoide, sifilis, tripanossomíase, infecção pelo vírus da varicela-zóster, brucelose), doença inflamatória intestinal, sarcoidose, um estado asplênico ou hiposplênico, gestação, linfoma de Hodgkin e síndrome mielodisplásica (leucemia mielomonocítica crônica), assim como com o tratamento com corticosteroides ou com fator estimulador de colônias (ou seja, filgrastim).

A histologia do esfregaço de sangue periférico deve ser avaliada para descartar evidências de células mieloides imaturas que sugerem um processo leucêmico agudo. As células imaturas observadas em um desvio à esquerda podem ser tão imaturas quanto metamielócitos, mas evidências de mielócitos, promielócitos ou blastos no esfregaço de sangue periférico necessitam de investigação imediata para uma possível leucemia aguda. Os achados histológicos que dão suporte a uma condição infecciosa ou inflamatória incluem granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos. As evidências dessas alterações na morfologia dos neutrófilos são altamente sensíveis (80%), apesar de não serem específicas (58%), para uma condição inflamatória ou infecciosa existente.

[Fig-4]

Investigações direcionadas

Depois de avaliar o hemograma completo e de revisar o esfregaço de sangue periférico, devem ser realizados exames laboratoriais adicionais específicos baseados na probabilidade pré-teste do diagnóstico diferencial.

Se houver suspeita de um processo infeccioso, a fonte da infecção deverá ser identificada por culturas (aeróbias e anaeróbias) de sangue, líquido cefalorraquidiano, urina, escarro ou feridas. Se houver suspeita de uma causa inflamatória ou infecciosa, a elevação da proteína C-reativa, apesar de ser um teste de baixa sensibilidade, deverá ser determinada. Um nível de proteína C-reativa >95.2 nanomoles/L (1 mg/dL ou 10 mg/L) tem uma sensibilidade de 79%. Uma contagem leucocitária total elevada, uma razão aumentada de neutrófilos na contagem leucocitária total ou um nível elevado de proteína C-reativa têm uma sensibilidade de 100% para uma condição inflamatória ou infecciosa. No entanto, o valor preditivo positivo da combinação é baixo a 37%.^[21] A velocidade de hemossedimentação (VHS) também pode ser medida para dar suporte a uma causa inflamatória ou infecciosa para a neutrofilia.

Exames de imagem, incluindo radiografia torácica, ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada (TC) (localizada na possível fonte com base no exame físico) podem auxiliar no isolamento da etiologia infecciosa ou maligna.

Se houver evidências de um processo leucêmico (células imaturas no esfregaço de sangue periférico, incluindo blastos ou células mais imaturas que metamielócitos ou alterações leucoeritroblásticas), uma biópsia e um aspirado da medula óssea deverão ser obtidos. A sensibilidade de achados da medula óssea que sugerem um diagnóstico no cenário de neutrofilia sem células imaturas ou displásicas na circulação periférica é baixa e, portanto, esses exames não são rotineiramente recomendados.

As neoplasias hematológicas, incluindo a leucemia mieloide crônica (LMC), a policitemia vera e a hemoglobinúria paroxística noturna, além de inflamação ou infecção, podem elevar o nível da fosfatase alcalina leucocitária. Portanto, a utilização do nível da fosfatase alcalina leucocitária para refinar o diagnóstico diferencial de neutrofilia é limitada pela ausência de especificidade.

Visão geral do diagnóstico diferencial

Comum

Infecção

Condições inflamatórias

Leucemia mieloide crônica (LMC)

Trombocitose essencial

Policitemia vera

Mielofibrose primária

Incomum

Aglomeração de plaquetas

Crioglobulinemia

Anemia

Neoplasia de tumor sólido

Infiltração da medula óssea

Hipertermia

Estimulação crônica da medula óssea

Asplenia

Síndrome de Sweet

Hematopoiese induzida por medicamentos

Leucemia neutrofílica crônica

Síndrome mielodisplásica

Leucemia mieloide aguda

Neutrofilia hereditária

Incomum

Anomalia de Pelger-Huët

Trombocitopenia amegacariocítica

Trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down)

Deficiência de adesão leucocitária tipo I

Síndrome autoinflamatória familiar por frio

Neutrofilia crônica idiopática

Desmarginação induzida por estresse

Desmarginação induzida por medicamentos

Saída reduzida induzida por medicamentos

Diagnóstico diferencial

Comum			
◊ Infecção			
História	Exame	1º exame	Outros exames
sintomas específicos ao local da infecção (por exemplo, dor abdominal e diarreia com odor desagradável na colite por <i>Clostridium difficile</i> ; polaciúria, urgência e disúria na infecção do trato urinário [ITU]; tosse, escarro, dispneia e dor torácica pleurítica na pneumonia)	pirexia, hipotensão, taquicardia, linfadenopatia, sinais específicos ao local da infecção (por exemplo, desconforto abdominal e sinais de peritonite em um abdome agudo; maciez à percussão, crepitação grossa, sopro tubárico e ressonância vocal aumentada na auscultação na pneumonia)	<p>» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada, leucocitose, trombocitopenia na coagulopatia intravascular disseminada (CIVD); o esfregaço exibe granulócitos com desvio à esquerda, granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos</p> <p>A contagem leucocitária total $>25 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 74% para um processo infeccioso subjacente.</p> <p>A contagem total de neutrófilos $\geq 8 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 58% para uma condição infecciosa ou inflamatória.</p> <p>Achados histológicos que dão suporte a uma condição infecciosa ou inflamatória: granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos.</p> <p>As evidências</p>	<p>» Velocidade de hemossedimentação (VHS): elevado Pode ser medida para dar suporte a uma causa inflamatória ou infecciosa para a neutrofilia.</p> <p>» cultura de escarro: crescimento bacteriano Se houver indicação clínica.</p> <p>» cultura da ferida: crescimento bacteriano Se houver indicação clínica.</p>

Comum

◊ Infecção

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>dessas alterações na morfologia dos neutrófilos são altamente sensíveis (80%), apesar de não serem específicas (58%), para uma condição inflamatória ou infecciosa existente.</p> <p>»hemocultura: crescimento bacteriano</p> <p>»urocultura: crescimento bacteriano na infecção do trato urinário (ITU)</p> <p>»radiografia torácica: condensação na pneumonia</p> <p>»proteína C-reativa: elevado</p> <p>Se houver suspeita de uma causa inflamatória ou infecciosa, a elevação da proteína C-reativa, apesar de ser um teste de baixa sensibilidade, deverá ser determinada.</p> <p>Um nível de proteína C-reativa >95.2 nanomoles/L (1 mg/dL ou 10 mg/L) tem uma sensibilidade de 79%. Uma contagem leucocitária total elevada, uma razão aumentada de neutrófilos na contagem leucocitária total e um nível elevado de proteína C-reativa têm uma sensibilidade</p>	

Comum

◊ Infecção

História	Exame	1º exame	Outros exames
		de 100% para uma condição inflamatória ou infecciosa. No entanto, o valor preditivo positivo da combinação é baixo a 37%. [21]	

◊ Condições inflamatórias

História	Exame	1º exame	Outros exames
possível história médica de imunização recente, doença de Kawasaki, artrite reumatoide de início juvenil ou adulto, doença de Crohn, colite ulcerativa, infecções granulomatosas crônicas ou bronquiectasia	sinais específicos da causa inflamatória subjacente	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada, leucocitose; o esfregaço exibe granulócitos com desvio à esquerda, granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos A contagem total de neutrófilos $\geq 8 \times 10^9/L$ tem uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 58% para uma condição infecciosa ou inflamatória. A presença de neutrofilia tipicamente é um preditor de prognóstico desfavorável. Achados histológicos que dão suporte a uma condição infecciosa ou inflamatória: granulações tóxicas,	» Velocidade de hemossedimentação (VHS): elevado Pode ser medida para dar suporte a uma causa inflamatória ou infecciosa para a neutrofilia.

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Comum

◊ Condições inflamatórias

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos. As evidências dessas alterações na morfologia dos neutrófilos são altamente sensíveis (80%), apesar de não serem específicas (58%), para uma condição inflamatória existente.</p> <p>»proteína C-reativa: elevado Se houver suspeita de uma causa inflamatória ou infecciosa, a elevação da proteína C-reativa, apesar de ser um teste de baixa sensibilidade, deverá ser determinada. Um nível de proteína C-reativa >95.2 nanomoles/L (1 mg/dL ou 10 mg/L) tem uma sensibilidade de 79%. Uma contagem leucocitária total elevada, uma razão aumentada de neutrófilos na contagem leucocitária total e um nível elevado de proteína C-reativa têm uma sensibilidade de 100% para uma condição inflamatória ou infecciosa. No entanto, o valor</p>	

Comum

◊ Condições inflamatórias

História	Exame	1º exame	Outros exames
		preditivo positivo da combinação é baixo a 37%. [21]	

◊ Leucemia mieloide crônica (LMC)

História	Exame	1º exame	Outros exames
hemorragia, infecção; possível história de eventos trombóticos (por exemplo, trombose venosa profunda [TVP], embolia pulmonar, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório [AIT] ou acidente vascular cerebral [AVC]), prurido; história de úlcera péptica, gota ou nefrolitíase, cefaleia (enxaquecas oculares)	hipertensão, esplenomegalia, eritromelalgia e erupção cutânea	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada, contagem de neutrófilos elevada e leucocitose de $12-1000 \times 10^9/L$ com basofilia, eosinofilia e trombocitose, granulócitos com desvio à esquerda e maturação mieloide completa</p> <p>»biópsia e aspiração da medula óssea: hipercelular para a idade com proliferação mieloide aumentada O teste citogenético e a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea.</p>	» teste para a mutação por translocação 9;22 (BCR-ABL1, cromossomo Filadélfia): positiva

Comum

◊ Trombocitose essencial

História	Exame	1º exame	Outros exames
hemorragia; possível história de eventos trombóticos (por exemplo, TVP, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, AIT ou AVC); cefaleia (enxaquecas oculares)	hipertensão, esplenomegalia, eritromelalgia e erupção cutânea	<ul style="list-style-type: none"> »hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada, contagem plaquetária $>450 \times 10^9/L$ »biópsia e aspiração da medula óssea: proliferação de megacariócitos O teste citogenético e a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea. »eritropoetina sérica: reduzida na policitemia vera 	<ul style="list-style-type: none"> »massa de eritrócitos: elevada na policitemia vera »teste para a mutação V617F no gene JAK2: positivo em um subconjunto de pacientes com trombocitose essencial Positivo na maioria dos pacientes com policitemia vera e em um subconjunto dos pacientes com trombocitose essencial e mielofibrose primária.

◊ Policitemia vera

História	Exame	1º exame	Outros exames
cefaleia (enxaquecas oculares), prurido; história de úlcera péptica; possível história de eventos trombóticos (por exemplo, TVP, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, AIT ou AVC)	eritromelalgia, erupção cutânea	<ul style="list-style-type: none"> »hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: hemoglobina $>185 \text{ g/L}$ (18.5 g/dL) em homens ou $>165 \text{ g/L}$ (16.5 g/dL) em mulheres »biópsia e aspiração da medula óssea: hipercelular para a idade com proliferação 	<ul style="list-style-type: none"> »massa de eritrócitos: elevado »teste para a mutação V617F no gene JAK2: positiva Positivo na maioria dos pacientes com policitemia vera e em um subconjunto dos pacientes com trombocitose essencial e mielofibrose primária.

Comum**◊ Policitemia vera**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>de todas as três linhagens</p> <p>O teste citogenético e a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea.</p> <p>»eritropoetina sérica: reduzidos</p>	

◊ Mielofibrose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
hemorragia, infecção; possível história de eventos trombóticos (por exemplo, TVP, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, AIT ou AVC), prurido; história de úlcera péptica, gota ou nefrolitíase; cefaleia (enxaquecas oculares)	hipertensão, esplenomegalia, eritromelalgia e erupção cutânea	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: o esfregaço mostra alterações leucoeritroblásticas</p> <p>»biópsia e aspiração da medula óssea: proliferação de megacariócitos e atipia na fase celular da mielofibrose primária, reticulina e fibrose de colágeno no estágio fibrótico da mielofibrose primária</p> <p>O teste citogenético e a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados</p>	<p>»teste para a mutação V617F no gene JAK2: pode ser positivo em um subconjunto de pacientes</p> <p>Positivo na maioria dos pacientes com policitemia vera e em um subconjunto dos pacientes com trombocitose essencial e mielofibrose primária.</p> <p>»lactato desidrogenase (LDH): elevado</p>

Comum**◊ Mielofibrose primária**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea.	

Incomum**◊ Aglomeração de plaquetas**

História	Exame	1º exame	Outros exames
nenhum achado significativo	nenhuma anormalidade detectada	» repetição de hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos normal Se a amostra de sangue periférico contiver trombos que resultem na aglomeração de plaquetas, os contadores automáticos de células poderão confundir os aglomerados de plaquetas com leucócitos. O efeito global na contagem leucocitária é <15%, tipicamente relatado com uma trombocitopenia associada.	» hemograma completo com diferencial em solução sem ácido etilenodiaminotetracético (EDTA): contagem de neutrófilos normal Se a anticoagulação da amostra for adequada, a neutrofilia e a trombocitopenia espúrias poderão ocorrer se o paciente apresentar aglutininas dependentes do EDTA. Também conhecida como pseudoleucocitose e ocorre em 0.1% dos pacientes. Requer reavaliação das contagens plaquetárias e leucocitárias totais em um tubo de coleta de sangue sem EDTA.

Incomum

◊ Crioglobulinemia

História	Exame	1º exame	Outros exames
nenhum achado significativo	nenhuma anormalidade detectada	<p>»repetição de hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos normal, hemoglobina celular média elevada ou normal</p> <p>A amostra deve ser avaliada após o aquecimento até, no mínimo, a temperatura corporal.</p> <p>Se a amostra de sangue periférico for resfriada abaixo da temperatura ambiente e contiver proteínas plasmáticas insolúveis no frio, um aumento dependente da temperatura nas contagens leucocitária e plaquetária ocorrerá em uma temperatura ≤ 30 °C. Partículas de crioglobulinas precipitadas retornam à solução se a amostra for aquecida até a temperatura corporal. A hemoglobina celular média também poderá estar elevada, o que pode ser corrigido com o aquecimento.</p>	

DIAGNOSIS

Incomum**◊ Anemia**

História	Exame	1º exame	Outros exames
história variável que depende da etiologia da anemia; a fadiga é comum	aparência pálida, palidez subconjuntival, taquicardia	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem leucocitária total $>20 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina reduzida, contagem de reticulócitos elevada ou reduzida</p> <p>A anemia pode ser decorrente de anemias hemolíticas microangiopáticas.</p> <p>O diagnóstico é sugerido por alterações microangiopáticas nos eritrócitos (eritrócitos fragmentados, reticulocitose) e por plaquetas de tamanho aumentado.</p> <p>Dependendo do estado da produção de eritrócitos e da causa da anemia, a contagem de reticulócitos pode ser elevada ou reduzida.</p>	

◊ Neoplasia de tumor sólido

História	Exame	1º exame	Outros exames
história variável que depende do tipo de neoplasia; pode incluir perda de peso e anemia	achados variáveis que dependem do tipo de neoplasia; pode incluir caquexia e linfadenopatia	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: leucocitose leve</p> <p>A neutrofilia pode estar presente com</p>	

Incomum**◊ Neoplasia de tumor sólido**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		ou sem infiltração de tumor sólido na medula óssea.	

◊ Infiltração da medula óssea

História	Exame	1º exame	Outros exames
fadiga e infecções recorrentes; possível história médica de neoplasia hematológica ou tumor sólido, tuberculose ou mielofibrose primária	sinais específicos da causa subjacente da infiltração	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada, hemoglobina reduzida, contagem plaquetária reduzida, esfregaço de sangue periférico com granulócitos com desvio à esquerda, eritrócitos nucleados e em forma de gota de lágrima (daciocitos)</p> <p>»biópsia e aspiração da medula óssea: evidências de processo infeccioso, maligno ou infiltrante fibrótico</p> <p>Evidências de neoplasia hematológica primária devem levar à realização de testes adicionais, incluindo citometria de fluxo, citogenética e estudos moleculares.</p>	

◊ Hipertermia

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a altas temperaturas com ingestão reduzida	sinais de desidratação (taquicardia, hipotensão, turgor	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue	

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum**◊ Hipertermia**

História	Exame	1º exame	Outros exames
de líquidos, fadiga e cefaleia	cutâneo diminuído, estado mental alterado)	periférico: leucocitose leve; o esfregaço mostra segmentos de neutrófilos pequenos com aparência botrioides	

◊ Estimulação crônica da medula óssea

História	Exame	1º exame	Outros exames
história variável que depende da etiologia da estimulação da medula óssea; possível história médica de anemia hemolítica (por exemplo, anemia falciforme) ou de neoplasia e quimioterapia	achados variáveis que dependem da etiologia da estimulação da medula óssea, possíveis sinais de anemia falciforme (icterícia, mãos e pés edemaciados, e crescimento atrofiado), quimioterapia (queda de cabelos)	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: leucocitose leve	

◊ Asplenia

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecções recorrentes com patógenos encapsulados; história médica de ressecção do baço ou condições associadas ao estado asplênico (por exemplo, doença falciforme)	sinais específicos à causa subjacente de asplenia (por exemplo, icterícia, mãos e pés edemaciados e crescimento atrofiado na doença falciforme)	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada na asplenia, hemoglobina reduzida na doença falciforme; o esfregaço de sangue mostra corpúsculos de Howell-Jolly dentro dos eritrócitos na asplenia, células falciformes na doença falciforme Após a ressecção do baço, um grau moderado de neutrofilia é transitório, mas a maioria dos pacientes continuará a apresentar	

Incomum**◊ Asplenia**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		uma neutrofilia leve de modo crônico.	

◊ Síndrome de Sweet

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre e lesões cutâneas de cronicidade variável; história médica de neoplasia em 25% dos pacientes	placas eritematosas, tipicamente nos membros	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem elevada de neutrófilos » biópsia de pele: infiltrados neutrofílicos	

◊ Hematopoiese induzida por medicamentos

História	Exame	1º exame	Outros exames
medicamento novo ou existente associado à hematopoiese aumentada, incluindo tabagismo, fatores estimuladores de colônias de granulócitos, fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos, lítio, ácido all-trans-retinoico ou trióxido de arsênio	a síndrome da desmarginação secundária ao ácido all-trans-retinoico e ao trióxido de arsênio se manifesta com pirexia, hipotensão, ganho de peso, edema periférico e pulmonar, e derrames pleural e pericárdico	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: leucocitose leve	

◊ Leucemia neutrofílica crônica

História	Exame	1º exame	Outros exames
hemorragia, infecção	hipertensão, esplenomegalia e erupção cutânea	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos $>25\times10^9/L$;	» mutação ativadora no CSF3R: positiva A leucemia neutrofílica crônica está associada a mutações ativadoras

Incomum**◊ Leucemia neutrofílica crônica**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>granulócitos maduros >80%</p> <p>»biópsia e aspiração da medula óssea: hiperplasia da linhagem granulocítica O teste citogenético é a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea.</p>	do gene CSF3R, mais comumente T618I.

◊ Síndrome mielodisplásica

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecções recorrentes decorrentes da predominância de células mieloides imaturas, possível diátese hemorrágica resultante da disfunção plaquetária, fadiga decorrente de anemia; possível história médica de quimioterapia	sinais de anemia (palidez, taquicardia), petéquias	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: hemoglobina aproximadamente 95 g/L (9.5 g/dL), contagem plaquetária $<100 \times 10^9/\text{L}$, contagem absoluta de neutrófilos $<1 \times 10^9/\text{L}$, displasia de uma ou várias linhagens de células sanguíneas Apenas alguns pacientes apresentam neutrofilia. Tipos de mielodisplasia que podem se manifestar com neutrofilia: leucemia mielomonocítica crônica, leucemia</p>	<p>»cianocobalamina (vitamina B12): normal A deficiência de vitamina B12 deve ser descartada.</p> <p>»folato: normal A deficiência de folato deve ser descartada.</p>

Incomum**◊ Síndrome mielodisplásica**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>mieloide crônica atípica e neoplasia mielodisplásica/ mieloproliferativa não classificável.</p> <p>»biópsia e aspiração da medula óssea: hipercelularidade com hematopoiese ineficaz, precursores eritroides megaloblásticos, maturação assíncrona, sideroblastos em anel, precursores mieloides imaturos, granulócitos maduros hipogranulares O teste citogenético e a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea.</p>	

◊ Leucemia mieloide aguda

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecções recorrentes decorrentes da predominância de células mieloides imaturas, possível diátese hemorrágica resultante da disfunção plaquetária, fadiga decorrente de anemia; possível história médica de distúrbio hematológico	sinais de anemia (palidez, taquicardia), petequias	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: hemoglobina <111 g/L (11 g/dL), contagem plaquetária <100×10⁹/L, contagem leucocitária total diminuída ou aumentada, população</p>	

Incomum

◊ Leucemia mieloide aguda

História	Exame	1º exame	Outros exames
(síndrome mielodisplásica, neoplasia mieloproliferativa) ou exposição a substâncias químicas (por exemplo, benzeno, quimioterapia)		<p>clonal monomórfica de precursores mieloides A presença de >20% de blastos no sangue ou na medula óssea é diagnóstica.</p> <p>»biópsia e aspiração da medula óssea: hipercelularidade com hematopoiese ineficaz, evidências de uma única população clonal de células mieloides com porcentagem reduzida de precursores eritroides e megacariocíticos A presença de >20% de blastos no sangue ou na medula óssea é diagnóstica.</p> <p>O teste citogenético e a avaliação relevante por hibridização in situ por fluorescência ou reação em cadeia da polimerase devem ser realizados concomitantemente com a aspiração e biópsia da medula óssea.</p>	

◊ Neutrofilia hereditária

História	Exame	1º exame	Outros exames
possível diátese hemorrágica resultante da disfunção plaquetária; história familiar de neutrofilia	esplenomegalia e alargamento do díploe do crânio	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem leucocitária total $>20 \times 10^9/L$	» marcadores de superfície de neutrófilos CD18 e CD11b: CD18 e CD11b expressados

Incomum**◊ Neutrofilia hereditária**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		» fosfatase alcalina leucocitária: elevado	

◊ Anomalia de Pelger-Huët

História	Exame	1º exame	Outros exames
nenhum achado significativo	nenhuma anormalidade detectada	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada; o esfregaço mostra morfologia anormal dos neutrófilos Os neutrófilos parecem ter 2 lobos com uma única fita conectora. Fora do distúrbio hereditário, as células pelgeroides (pseudo-Pelger-Huët) também são observadas na síndrome mielodisplásica e (de forma menos comum) na infecção ativa, na leucemia aguda e crônica e com o uso de medicamentos, incluindo colchicinas e sulfonamidas. Esses medicamentos provocam características pelgeroides nos núcleos dos neutrófilos, os quais retêm sua granulação citoplasmática.	» rastreamento de mutação no gene do receptor da lamina B: gene do receptor da lamina B mutado

Incomum

◊ **Trombocitopenia amegacariocítica**

História	Exame	1º exame	Outros exames
sangramento nas mucosas decorrente da plaquetopenia hereditária; um subconjunto de pacientes evolui para leucemia mieloide aguda com sintomas de fadiga, aumento de hematomas e infecções recorrentes	petequias, púrpura	<ul style="list-style-type: none"> » hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem de neutrófilos elevada, plaquetopenia » biópsia da medula óssea: progenitores de megacariócitos reduzidos 	

◊ **Trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down)**

História	Exame	1º exame	Outros exames
história médica de síndrome de Down	achados clínicos consistentes com a síndrome de Down, incluindo traços faciais característicos (fendas palpebrais oblíquas, face e occipício achatados, pregas epicânticas, manchas de Brushfield na íris, língua grande, orelhas de implantação baixa), grande espaço entre o primeiro e o segundo pododáctilos, prega palmar única e clinodactilia (quinto dedo curto e curvado)	<ul style="list-style-type: none"> » hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem elevada de neutrófilos Lactentes e crianças com síndrome de Down podem apresentar reações leucemoides temporárias de significância indeterminada no cenário de estresse ou inflamação. 	

◊ **Deficiência de adesão leucocitária tipo I**

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecções recorrentes; história médica de separação tardia do cordão umbilical	nenhuma anormalidade detectada	<ul style="list-style-type: none"> » hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem elevada de neutrófilos » marcador de superfície de neutrófilos CD18: 	<ul style="list-style-type: none"> » ensaio da função neutrofílica: neutrófilos defeituosos na quimiotaxia, adesão e fagocitose

Incomum**◊ Deficiência de adesão leucocitária tipo I**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		sem expressão de CD18 Como os neutrófilos nessa condição não têm CD18, nenhum leucócito e integrinas beta-2 permanecem.	

◊ Síndrome autoinflamatória familiar por frio

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre e erupção cutânea dentro de 12 horas de exposição ao frio	pirexia, urticária, conjuntivite e sensibilidade à palpação dos músculos e da pele dentro de 12 horas de exposição ao frio	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem leucocitária total $>25 \times 10^9/L$	

◊ Neutrofilia crônica idiopática

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecções recorrentes	nenhuma anormalidade detectada	» hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: contagem elevada de neutrófilos	» biópsia e aspiração da medula óssea: hematopoiese normal de todas as três linhagens » ultrassonografia abdominal: ausência de baço A asplenia congênita foi identificada em um subconjunto de pacientes com neutrofilia idiopática crônica.

Incomum**◊ Desmarginação induzida por estresse**

História	Exame	1º exame	Outros exames
história recente de exercício físico extenuante, convulsões tônico-clônicas, êmese, sintomas de infarto do miocárdio, intoxicação por monóxido de carbono, ovulação ou trauma (por exemplo, queimadura térmica, choque elétrico, cirurgia e picadas de cobras); possível história de transtorno psiquiátrico ou condição obstétrica (por exemplo, pré-eclâmpsia, parto espontâneo ou cesáreo)	achados inespecíficos	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: leucocitose leve</p> <p>Os pacientes que se apresentam com suspeita de infarto do miocárdio têm probabilidade 4.5 vezes maior de ter um infarto do miocárdio quando apresentam uma contagem leucocitária total $>9 \times 10^9/L$ em comparação aos pacientes com uma contagem leucocitária total $<6 \times 10^9/L$</p>	

◊ Desmarginação induzida por medicamentos

História	Exame	1º exame	Outros exames
medicamento novo ou existente associado à desmarginação aumentada, incluindo adrenalina, corticosteroides e antidepressivos	achados inespecíficos	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: leucocitose leve</p>	

◊ Saída reduzida induzida por medicamentos

História	Exame	1º exame	Outros exames
medicamento novo ou existente associado à saída reduzida, como corticosteroides	achados inespecíficos	<p>»hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico: leucocitose leve</p>	

Artigos principais

- Herring WB, Smith LG, Walker RI, et al. Hereditary neutrophilia. Am J Med. 1974;56:729-734. [Resumo](#)
- Aldape MJ, Bryant AE, Ma Y, et al. The leukemoid reaction in Clostridium sordellii infection: neuraminidase induction of promyelocytic cell proliferation. J Infect Dis. 2007;195:1838-1845. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dale DC, Liles WC, Llewellyn C, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on neutrophil kinetics and function in normal human volunteers. Am J Hematol. 1998;57:7-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Nakagawa M, Terashima T, D'yachkova Y, et al. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes. Circulation. 1998;98:2307-2313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dueholm S, Bagi P, Bud M. Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis: a blinded, prospective trial concerning diagnostic value of leukocyte count, neutrophil differential count, and C-reactive protein. Dis Colon Rectum. 1989;32:855-859. [Resumo](#)
- Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. Clin Lab Med. 2002;22:101-136. [Resumo](#)
- Seebach JD, Morant R, Ruegg R, et al. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. Am J Clin Pathol. 1997;107:582-591. [Resumo](#)

Referências

1. Hoffman R, Furie B, McGlave P, et al. Hematology basic principles and practice. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingston; 2009.
2. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med. 2007;146:486-492. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. Int J Lab Hematol. 2014;36:279-288. [Resumo](#)
4. Gotlib J, Maxson JE, George TI, et al. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. Blood 2013;122:1707-1711. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Herring WB, Smith LG, Walker RI, et al. Hereditary neutrophilia. Am J Med. 1974;56:729-734. [Resumo](#)
6. Nittala S, Subbarao GC, Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:100-103. [Resumo](#)

7. Aldape MJ, Bryant AE, Ma Y, et al. The leukemoid reaction in Clostridium sordellii infection: neuraminidase induction of promyelocytic cell proliferation. *J Infect Dis.* 2007;195:1838-1845. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, et al. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis Colon Rectum.* 1996;39:335-341. [Resumo](#)
9. Robson WL, Fick GH, Wilson PC. Prognostic factors in typical postdiarrhea hemolytic-uremic syndrome. *Child Nephrol Urol.* 1988-1989;9:203-207. [Resumo](#)
10. Obara T, Ito Y, Kodama T, et al. A case of gastric carcinoma associated with excessive granulocytosis: production of a colony-stimulating factor by the tumor. *Cancer.* 1985;56:782-788. [Resumo](#)
11. Cohen PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Parry H, Cohen S, Schlarb JE, et al. Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:64-67. [Resumo](#)
13. Dale DC, Liles WC, Llewellyn C, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on neutrophil kinetics and function in normal human volunteers. *Am J Hematol.* 1998;57:7-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Focosi D, Azzara A, Kast RE, et al. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol.* 2009;85:20-28. [Resumo](#)
15. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304:465-468. [Resumo](#)
16. Nakagawa M, Terashima T, D'yachkova Y, et al. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes. *Circulation.* 1998;98:2307-2313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106:591-599. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Dueholm S, Bagi P, Bud M. Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis: a blinded, prospective trial concerning diagnostic value of leukocyte count, neutrophil differential count, and C-reactive protein. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:855-859. [Resumo](#)
19. Chabot-Richards DS, George TI. White blood cell counts: reference methodology. *Clin Lab Med.* 2015;35:11-24. [Resumo](#)
20. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med.* 2002;22:101-136. [Resumo](#)
21. Seebach JD, Morant R, Ruegg R, et al. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:582-591. [Resumo](#)

Imagens

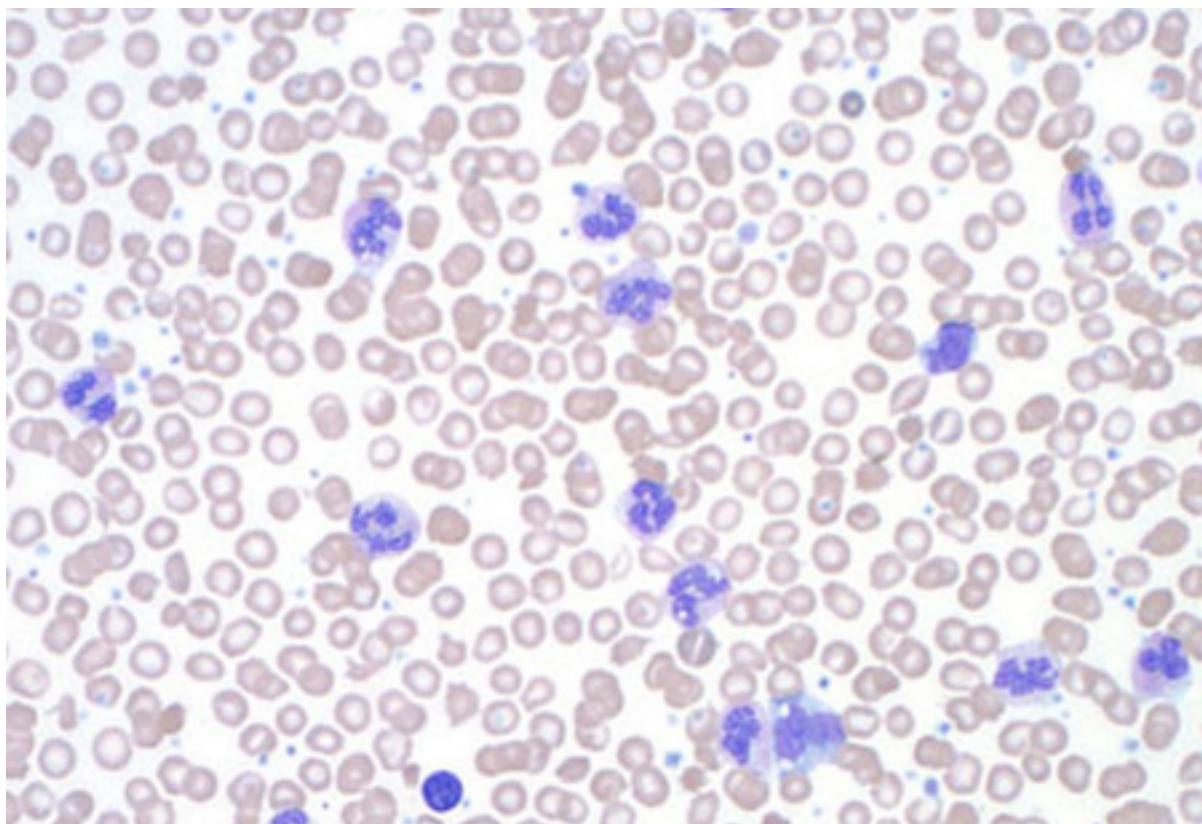


Figura 1: Neutrofilia

Do acervo de T. George, MD

IMAGES

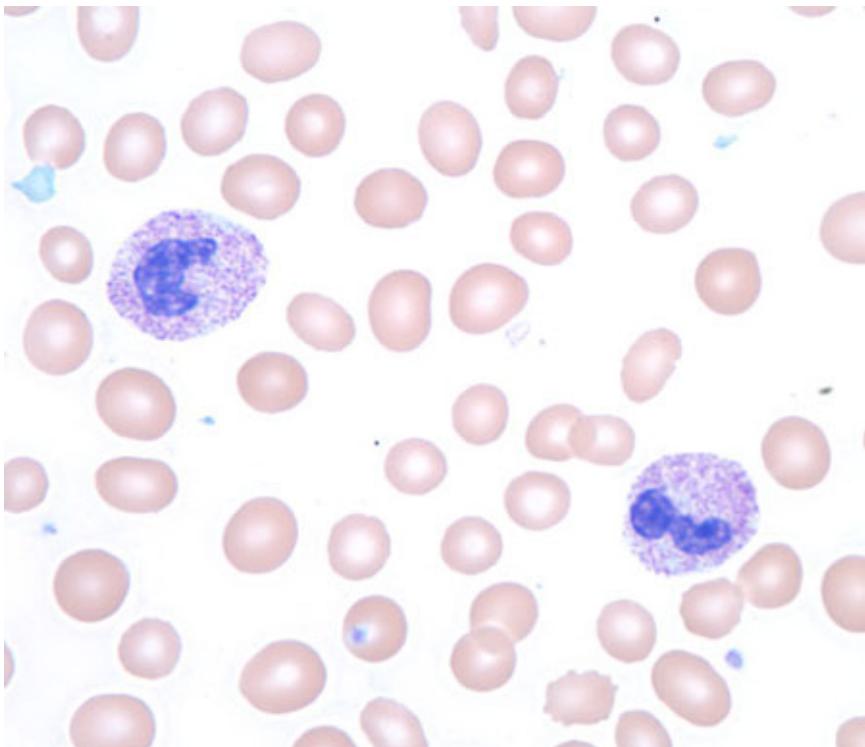


Figura 2: Grânulos tóxicos em um paciente recebendo tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos

Do acervo de T. George, MD

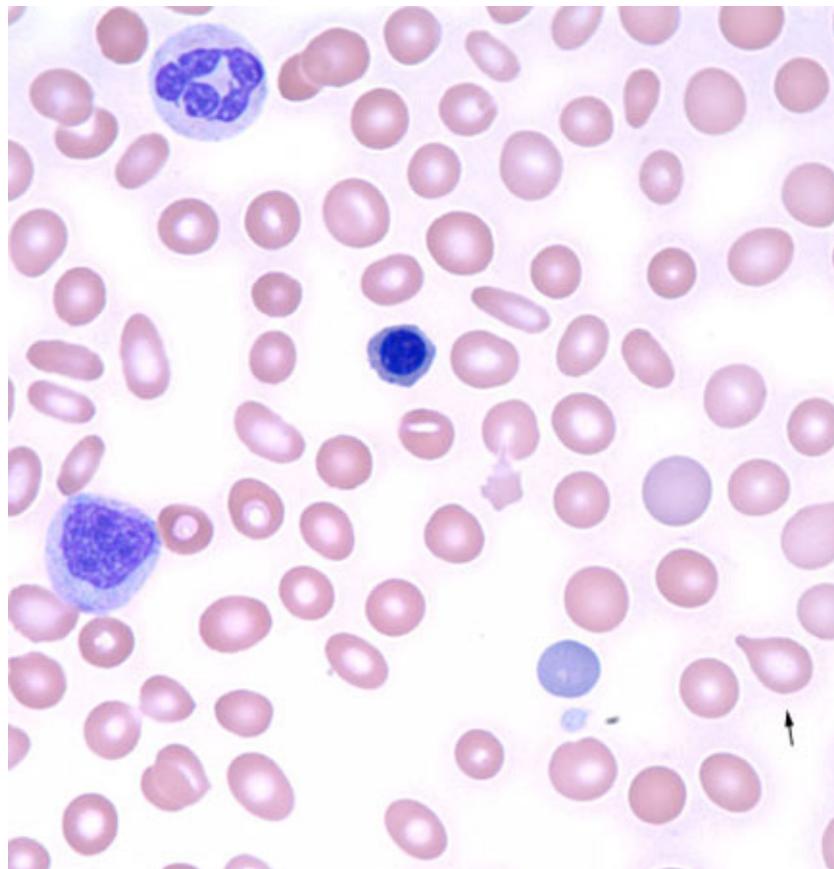


Figura 3: Esfregaço de sangue periférico leucoeritroblástico com dacriócitos

Do acervo de T. George, MD

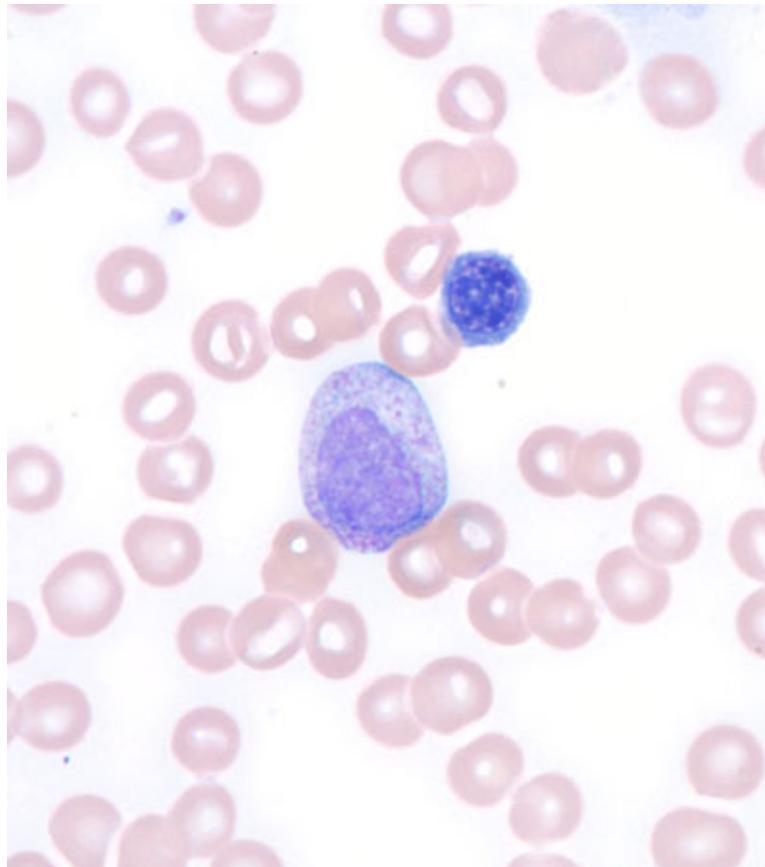


Figura 4: Esfregaço de sangue periférico leucoeritroblástico

Do acervo de T. George, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contra-indicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contra-indicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Deve-se verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneración de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

Colaboradores:

// Autores:

Devon Chabot-Richards, MD

Assistant Professor of Pathology

University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM

DIVULGAÇÕES: DCR declares that she has no competing interests.

Tracy I. George, MD

Professor of Pathology

University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM

DIVULGAÇÕES: TIG declares that she has received consulting fees from Wiley Blackwell as coeditor-in-chief for the International Journal of Laboratory Hematology, royalties from Wolters Kluwer for an atlas on peripheral blood smears, and royalties from UpToDate, Inc. for an online chapter on automated hematology.

// Reconhecimentos:

Dr Devon Chabot-Richards and Dr Tracy I. George would like to gratefully acknowledge Dr Holbrook Kohrt, a previous contributor to this monograph. HK declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Carla Wilson, MD, PhD

Professor

Department of Pathology, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM

DIVULGAÇÕES: CW declares that she has no competing interests.

Sherrie Perkins, MD, PhD

Professor of Pathology

Medical Director of Hematopathology, University of Utah Health Sciences and ARUP Laboratories, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: SP declares that she has no competing interests.

John Reilly, BSc, MD, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

Royal Hallamshire Hospital, Professor, University of Sheffield, Sheffield, UK

DIVULGAÇÕES: JR declares that he has no competing interests.

Priyanka Mehta, MD, MRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

University Hospital Bristol, Bristol, UK

DIVULGAÇÕES: PM declares that she has no competing interests.