

Trombocitopenia em cirurgia cardíaca: importância diagnóstica e prognóstica

Thrombocytopenia in cardiac surgery: diagnostic and prognostic importance

Ederlon REZENDE¹, Gustavo MORAIS², João Manoel SILVA JUNIOR³, Amanda Maria Ribas Rosa de OLIVEIRA⁴, Jose Marconi Almeida SOUZA⁵, Diogo Oliveira TOLEDO⁶, Ivo RICHTER⁷, Enock Meira BRANDÃO⁸

RBCCV 44205-1245

Resumo

Objetivo: Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca estão mais propensos a desenvolver plaquetopenia. A trombocitopenia induzida por heparina acomete cerca de 5% dos pacientes. O objetivo foi avaliar a importância clínica da trombocitopenia grave em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Métodos: Estudo prospectivo observacional que incluiu os pacientes de cirurgia cardíaca com plaquetas <150.000 cel/mm³, durante as primeiras 24 h do pós-operatório. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação pelo escore dos quatro "Ts" (trombocitopenia, uso de heparina prévia, trombose e queda de plaquetas não relacionada à heparina) e considerado como suspeita de trombocitopenia induzida pela heparina tipo II um escore ≥ 6. A mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e hospitalar, o tempo de internação, os escores de gravidade e a incidência de tromboembolismos foram comparados em pacientes com escore e" 6 (grupo 1) e < 6 (grupo 2).

Resultados: Foram incluídos 120 pacientes divididos nos dois grupos, não havendo diferença entre os mesmos com

relação a idade, prevalência do sexo, tempo de circulação extracorpórea e de cirurgia. Contudo, a incidência de trombose foi mais elevada nos pacientes do grupo 1 (23% vs. 0%, $P < 0,0001$), assim como quanto maior o escore maior a mortalidade hospitalar ($P < 0,001$).

Conclusão: O escore ≥ 6, em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, está associado a maior incidência de trombose, assim como o maior escore está relacionado à elevada mortalidade hospitalar.

Descritores: Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos. Prognóstico. Trombocitopenia.

Abstract

Objective: Patients undergo to cardiac surgery have more probability to develop thrombocytopenia. The heparin induced thrombocytopenia happens in 5% of the patients. The aim from this study was to evaluate the clinical importance from the severe thrombocytopenia in postoperative cardiac surgical patients.

1. Intensivista; Diretor do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual.
2. Residência Médica; Residente do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
3. Intensivista; Coordenador da Unidade Crítica de Paciente Cirúrgico do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
4. Intensivista; médica assistente no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
5. Intensivista; Preceptor da residência Médica do Hospital do Servidor Público Estadual.
6. Intensivista; Médico Assistente do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
7. Cirurgião Cardíaco (Cirurgião Cardíaco do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

8. Cirurgião Cardíaco do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:
Amanda Maria Ribas Rosa de Oliveira
Rua Pedro de Toledo, 1800 – 6º andar – Vila Clementino
São Paulo, SP, Brasil – CEP: 04039-901
E-mail: amarirol@yahoo.com.br

Artigo recebido em 26 de julho de 2011
Artigo aprovado em 16 de novembro de 2011

Methods: It was included cardiac surgical patients with platelets < 150000 cel/mm³ during firsts 24 h from postoperative. All patients underwent evaluation for four Ts score (thrombocytopenia, use preview of heparin, thrombosis and platelets decreased not related to heparin). In order to a four Ts score e" 6 was considered as suggestive of heparin induced thrombocytopenia type II. The mortality rate in intensive care (ICU) and hospital, length of stay, healthy state and incidence from thrombosis were compared in patients with score ≥ 6 (group 1) and < 6 (group 2).

Results: It was include 120 patients who met the inclusions criterions. There was no difference between the

groups in related to age, gender, time of cardiopulmonary bypass and surgery. However, the incidence of thrombosis was higher in group 1 (23% vs. 0%, P<0.0001), as well as the greater score is related to higher hospital mortality rate.

Conclusion: The score ≥ 6, in postoperative cardiac surgical patients, it is associated to higher incidence of thrombosis as well as the greater score is related to higher hospital mortality rate.

Descriptors: Cardiovascular Surgical Procedures. Prognosis. Thrombocytopenia.

INTRODUÇÃO

Trombocitopenia é um problema comum em pacientes graves, atinge 35% de pacientes cirúrgicos de alto risco no pós-operatório e 23% de pacientes clínicos, sendo que destes 8% necessitam de transfusões de plaquetas [1,2]. Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca têm alta probabilidade de desenvolverem trombocitopenia, 35% a 65% dos casos. Dentre várias, uma reconhecida causa de trombocitopenia é a induzida pela heparina (heparin-induced thrombocytopenia -HIT), que pode ser de dois tipos: I causada pela interação direta entre heparina e as plaquetas, não tem etiologia imunológica e se manifesta precocemente; II causada por reação imune mediada por anticorpos que reagem com o complexo heparina-fator 4 plaquetário, ligam-se à superfície das plaquetas e induzem plaquetopenias mais importantes [3-5].

Apesar da HIT tipo II interferir negativamente no prognóstico dos pacientes [6-9], alguns trabalhos mostram que é uma doença ainda pouco diagnosticada na prática médica, e que mesmo quando reconhecida há um atraso na

suspensão da heparina [10]. Este cenário talvez demonstre a dificuldade do diagnóstico que reúne critérios clínicos e laboratoriais, dificuldade ainda maior em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que tem outras causas para justificar a trombocitopenia [6-10].

Considerando o impacto desta doença na evolução dos pacientes e o custo que esta patologia envolve para sistema de saúde [11,12], torna-se pertinente investigar se o escore habitualmente usado (4Ts [13,14] - Tabela 1) para o diagnóstico seria suficiente como avaliação prognóstica inicial de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que evoluem com HIT, bem como a importância clínica da trombocitopenia em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Portanto, este estudo tem o propósito de avaliar a importância clínica da trombocitopenia em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo observacional em pacientes adultos no pós-operatório de cirurgia cardíaca,

Tabela 1. Sistema de escore pré-teste para HIT: 4Ts.

4Ts	2 pontos	1 ponto	0 pontos
Trombocitopenia	Queda de 50% ou queda de 20.000 cel/mm ³	Queda de 30 a 50% do valor ou queda de 10.000 a 19.0000 cel/mm ³	Queda de menor do que 30% ou queda de menos de 10.000 cel/mm ³
Tempo da queda da plaqueta	Entre 5 a10 dias ou = 1 dia, se exposição à heparina nos últimos 30 dias	Antes de 10 dias ou incerto ou = 1 dia, se exposição à heparina entre 30-100 dias	Sem uso recente de heparina
Trombose ou outra seqüela	Trombose (confirmada), necrose de pele, ou reação sistêmica aguda após bolus de heparina	Progressiva ou recorrente trombose, lesão eritematosa de pele	Ausente
Outra causa para trombocitopenia	Nenhuma evidência	Possível	Definido

durante período de dezembro de 2006 a dezembro de 2007, em unidade de terapia intensiva geral de um hospital terciário.

Trata-se de unidade especializada no atendimento de pacientes graves, clínicos e cirúrgicos, composta de 20 leitos, na qual médicos residentes prestam assistência aos pacientes internados, sob a supervisão de corpo clínico de médicos assistentes.

Após aprovado pelo comitê de ética e pesquisa desta instituição e consentimento informado assinado, foram incluídos no estudo todos os pacientes consecutivamente admitidos na UTI, para pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) e com valor de plaquetas < 150.000 cel/mm³ durante o pós-operatório imediato (da admissão até 6 horas da manhã do dia seguinte à cirurgia).

Durante o intraoperatório, todos os pacientes foram submetidos a heparinização com heparina bovina na dose de 4mg/kg de peso, assim como todos oxigenadores eram da mesma marca e todos operados com bomba de roletes.

Todos os pacientes foram avaliados com o escore quatro Ts [13] para definir suspeita de HIT II. Foi considerado como suspeita de HIT II escore \geq a 6 [13].

O escore quatro Ts define-se por pontuação de 0 a 2 para cada um dos seguintes critérios: trombocitopenia com queda de plaquetas maior que 30% do basal, tempo do início da queda de plaquetas após uso de heparina, ocorrência de trombozes e por último outras causas de queda das plaquetas não relacionado a heparina (Tabela 1) [13,14].

Pacientes com idade menor que 18 anos foram excluídos do estudo e todos foram acompanhados até alta ou óbito hospitalar.

A busca ativa por pacientes e a coleta de dados foram realizadas por médicos especialmente treinados para controle de possíveis erros. Como padronização da coleta de dados, os piores valores das variáveis fisiológicas e laboratoriais foram utilizados para cálculo dos índices APACHE II, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* [15], SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment* [16] e MODS, *Multiple-Organ Dysfunction Syndrome* [17]. Os pesquisadores não exerciam qualquer influência na terapêutica dos pacientes.

Os dados foram inseridos em um banco de dados eletrônico (Excel - Microsoft®) e posteriormente analisados com auxílio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Dados demográficos foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana e intervalo interquartil ou como percentual. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e o nível de significância de 0,05 foi utilizado. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram avaliadas por meio de métodos paramétricos (*Student T*), e as variáveis qualitativas

ou com distribuição irregular, de testes não paramétricos (Qui-Quadrado, teste exato de Fisher e Mann Whitney).

Este estudo não teve fontes de financiamento externas.

RESULTADOS

Foram estudados 120 pacientes com contagem de plaquetas no pós-operatório imediato < 150000 cel/mm³, destes 59,2% do sexo masculino, com idade de 63 \pm 10 anos.

A média dos escores APACHE II, SOFA e MODS foram, respectivamente, de 16,4 \pm 4,8; 6,1 \pm 2,4 e 6,7 \pm 2,0. A mortalidade hospitalar foi 20,8% (Tabela 2).

Revascularização do miocárdio foi a cirurgia mais frequente, com prevalência de 60% (Tabela 2). A mediana do escore quatro Ts foi 5 (4-6), 47,6% dos pacientes apresentaram escore maior ou igual a 6 (Figura 1).

Foram avaliados, entre pacientes com escores \geq 6 e < 6, na análise univariada, dados demográficos, mortalidade, trombozes e permanência na UTI (Tabela 3). Houve diferença significativa entre os escores, as variáveis SOFA, MODS, trombozes e plaquetas, enquanto o tipo e tempo de cirurgia, tempo de CEC não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Pacientes com escores quatro Ts mais elevados apresentaram taxas de mortalidade hospitalar maiores com diferença significativa ($P < 0,001$) (Figura 2).

Tabela 2. Características dos pacientes.

Variáveis	Características
Idade (anos)	63,0 \pm 10,0
Sexo masculino (%)	59,2
APACHE II	16,4 \pm 4,8
SOFA	6,1 \pm 2,4
MODS	6,7 \pm 2,0
Plaquetas (cel/mm ³)	101325,0 \pm 34919,1
Pacientes com heparina não fracionada (%)	50,0
Pacientes com heparina de baixo peso molecular (%)	50,0
Tempo de cirurgia (horas)	5,1 \pm 1,3
Tempo de CEC (horas)	1,4 \pm 0,7
Tempo de internação no hospital antes da cirurgia (dias)	8,0 (1,0-15,0)
Tempo de permanência na UTI (dias)	3,0 (2,0-5,0)
Tempo de permanência no hospital (dias)	19,5 (9,2-32,0)
Mortalidade na UTI (%)	17,5
Mortalidade hospitalar (%)	20,8
Frequência das cirurgias (%)	
Revascularização miocárdica	60
Valvular	24
Aneurisma	9
Mista	7

CEC - circulação extracorpórea; UTI - unidade de terapia intensiva

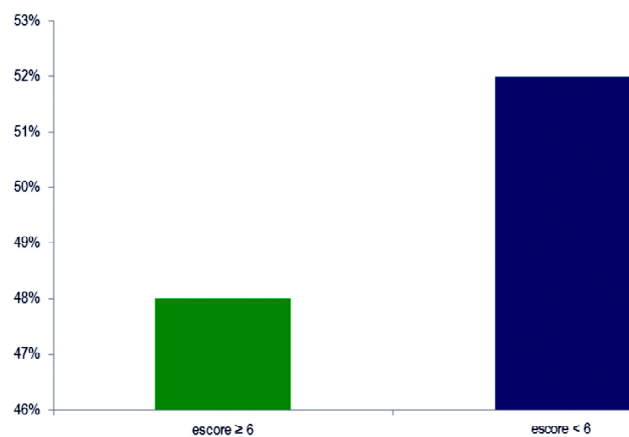


Fig. 1 - Frequência do escore 4Ts entre os pacientes

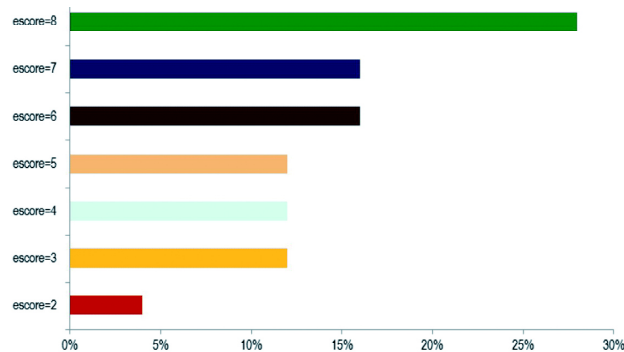


Fig. 2 - Porcentagem de mortalidade hospitalar em comparação com escore 4Ts. X² Tendência linear. (P < 0,001)

Tabela 3. Comparação entre grupos: escore < 6 e escore ≥ 6.

Variáveis	≥ 6 (n=56)	< 6 (n=64)	P
Mortalidade na UTI (%)	23,2	12,5	0,09
Mortalidade no hospital (%)	25,0	17,2	0,20
Idade (anos)	63,1 ± 8,2	62,9 ± 11,4	0,91
Sexo masculino (%)	58,9	59,4	0,55
Feminino (%)	41,1	40,6	
APACHE II	16,9 ± 4,6	15,9 ± 4,9	0,22
SOFA Poi	6,9 ± 2,2	5,4 ± 2,4	<0,001
MODS Poi	7,2 ± 2,0	6,2 ± 1,8	0,008
Duração da cirurgia (horas)	5,4 ± 1,3	4,9 ± 1,3	0,07
Duração da CEC (horas)	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,07
Tipo de cirurgia (%)			0,14
Revascularização	60,7	59,4	
Válvula	28,3	20,6	
Aneurisma	1,8	12,5	
Mista; válvula e revascularização	8,9	7,8	
Tipo de heparina (%)			0,41
HNF	51,8	47,1	
HBPM	48,2	52,9	
Uso de aspirina (%)	18,0	9,1	0,15
Tromboses (%)	23,2	0,0	<0,0001
Dias de UTI	7,5 ± 14,1	5,4 ± 8,6	0,33
Dias antes da cirurgia	10,4 ± 11,2	13,9 ± 26,9	0,36
Dias de hospital	24,3 ± 20,7	26,3 ± 28,9	0,66
Lactato arterial (mmol/L)	3,8 ± 2,6	3,4 ± 1,6	0,28
Glicemia (mg/dl)	187,7 ± 59,8	180,4 ± 59,8	0,51
Transfusão de hemácias (%)	63,3	73,4	0,17
Reoperação por sangramento (%)	5,4	1,6	0,26
Plaquetas (cel/mm ³)	85393 ± 29173	115266 ± 33722	<0,0001

UTI - unidade de terapia intensiva; Poi - pós-operatório imediato; CEC - circulação extracorpórea; HNF - heparina não fracionada; HBPM - heparina de baixo peso molecular; Tromboses - acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombose mesentérica, trombose de seio venoso e tromboses microvascular

DISCUSSÃO

A heparina tem sido usada há mais de 50 anos para prevenção e tratamento de trombozes venosas. O principal efeito adverso desta medicação é o sangramento que ocorre em 1% a 33% dos pacientes [18]. Além disso, outros importantes efeitos desfavoráveis são trombocitopenia induzida pela heparina, osteoporose, eosinofilia, hipercalemia, reação cutânea e outras reações alérgicas que não a HIT [18].

Weismann & Tobin [19], em 1958, e Roberts et al. [20], em 1964, foram os primeiros a descreverem os efeitos trombóticos em alguns pacientes que receberam heparina por 7 a 14 dias. Duas distintas formas de HIT são descritas, a primeira é reversível e não envolve processo imune (tipo I), a segunda é mediada por reação com anticorpo Imunoglobulina G (tipo II) e evolui com pior prognóstico [6].

A literatura mostra como taxa de óbito esperada para pacientes submetidos à revascularização miocárdica de 3% a 5% [21], enquanto neste estudo a mortalidade hospitalar foi de 20,8%, entretanto, devemos considerar que esta amostra é de pacientes com plaquetopenia menor que 150.000 cel/mm³ e que, desta amostra, 47,6% dos pacientes obtiveram escore quatro Ts \geq 6, desta forma, com maior tendência de apresentarem HIT tipo II [13], justificando a pior evolução, uma vez que daqueles pacientes que são submetidos a cirurgia cardíaca e cursam com HIT tipo II 44% evoluem com complicações tromboembólicas e 33% morrem [22,23]. Além disso, a mortalidade predita pela média do APACHE II (16,4) da população estudada é de 23,5%.

O tipo de heparina utilizada não diminuiu a incidência de trombozes ou o maior escore obtido pelos pacientes, o contrário é observado na literatura, onde o risco de HIT II diminui de 8 a 10 vezes em pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular [10,11,24]. Porém, nesta amostra, todos os pacientes receberam heparina não fracionada durante a cirurgia, o que pode ter influenciado nos resultados.

Nos pacientes com escore quatro Ts \geq 6, houve maior mortalidade hospitalar e na UTI, com forte tendência estatística significativa. Não houve diferenças de gravidades quando comparados os grupos com escores \geq 6 e $<$ 6 em relação ao APACHE II, portanto, não se pode justificar a mortalidade aumentada no grupo escore \geq 6 pelo estado do paciente, assim como pelo tempo de cirurgia, circulação extracorpórea, tipo de cirurgia, uso prévio de ácido acetilsalicílico, reoperação, transfusões, variáveis metabólicas ou permanências na UTI e hospital, já que também estas variáveis não foram diferentes entre os grupos.

A incidência de trombozes no grupo com escore \geq 6 foi muito superior, mesmo com níveis séricos de plaquetas

mais baixos. Os eventos trombóticos observados foram graves, como acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombose mesentérica, trombose de seio venoso e trombose microvascular.

Além disso, foi observado que quanto maior o escore quatro Ts, pior o prognóstico dos pacientes, a mortalidade em pacientes com escore de 8 foi de 30%, dez vezes maior do que pacientes com escore de 2 com 3% de óbito, diferença esta significativa ($P < 0,001$), evidenciando a importância do diagnóstico clínico de HIT II, também como avaliação prognóstica.

Os dados disponíveis são suficientes para o consenso da relevância do assunto na evolução destes pacientes, entretanto, apesar da extensa descrição na literatura, consensos e diretrizes na tentativa de normatizar uma conduta [6-9,25,26], um estudo de registro [10] mostra dados alarmantes: HIT foi suspeita em apenas 20% dos pacientes com plaquetopenia; a heparina foi descontinuada em apenas 30% dos pacientes com suspeita de HIT; morte e complicações trombóticas ocorreram em 30% dos pacientes que estavam em uso de heparina; menos de 10% dos pacientes com trombocitopenia receberam uma avaliação diagnóstica para HIT.

Diante deste cenário, o atual trabalho torna-se mais relevante, pois existe o objetivo de avaliar a importância clínica da HIT em um grupo de alto risco, para tal utilizando uma ferramenta simples para o diagnóstico e ainda consideramos nesta ferramenta uma perspectiva de avaliação prognóstica.

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas, entre elas o desenho observacional, com as restrições inerentes a este tipo de estudo, por este motivo são necessários outros estudos. Outra é a precocidade da plaquetopenia para ser considerada como HIT [27], entretanto não podemos desconsiderar que os pacientes foram expostos à heparina por maior tempo, pois a permanência hospitalar mediana antes da cirurgia foi de 8 dias. A HIT ocorre após o quinto dia do início da heparina, porém em pacientes com uso prévio pode ocorrer no primeiro dia [28]; além disso, uma dose pequena de heparina pode causar sensibilização imune para subsequente exposição à heparina [29].

O tipo de heparina não fracionada (bovina) utilizada neste estudo é uma limitação [30], uma vez que a mesma tem sido associada a maior incidência de anticorpos contra o complexo heparina- fator 4 plaquetário [31].

Outra discussão é a ausência de uma avaliação laboratorial com dosagem de anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina, uma vez que o padrão-ouro para o diagnóstico é critério clínico associado a uma confirmação laboratorial [5,32]. Mas, se considerarmos que estudos mostram até 70% de pacientes submetidos à

revascularização miocárdica com anticorpos positivos, podendo não ter outros achados clínicos da HIT, e que a ausência de anticorpo não exclui o diagnóstico de HIT, podendo haver soroconversão posteriormente [5]. Além disso, em recente estudo [33], o 4Ts escore é comparado com o diagnóstico laboratorial de HIT e então discute-se a perspectiva deste escore ser uma ferramenta clínica de triagem, permitindo identificar o risco individualmente de cada paciente de ter esta doença. Diante destas evidências, considera-se que esta limitação não invalida os resultados encontrados.

CONCLUSÃO

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que evoluem com trombocitopenia têm alta mortalidade e devem ser avaliados quanto ao diagnóstico de HIT.

Na amostra estudada, a utilização do escore 4Ts conseguiu discriminar maior incidência de trombozes e quanto maior o valor do escore, maior é a mortalidade hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest*. 1999;115(5):1363-70.
2. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*. 1993;104(4):1243-7.
3. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96(5):1703-8.
4. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York:Marcel Dekker;2004. p.107-48.
5. Giffhorn H, Rampielli A, Bonatelli Filho L, Collaço J. Trombocitopenia adquirida e cirurgia cardíaca: relato de caso. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2002;17(2):166-70.
6. Shantsila E, Lip GY, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest*. 2009;135(6):1651-64.
7. Kerendi F, Thourani VH, Puskas JD, Kilgo PD, Osgood M, Guyton RA, et al. Impact of heparin-induced thrombocytopenia on postoperative outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(5):1548-53.
8. Gettings EM, Brush KA, Van Cott EM, Hurford WE. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care*. 2006;10(6):R161.
9. Selleng S, Selleng K, Wollert HG, Muellejans B, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2008;6(3):428-35.
10. Oliveira GB, Crespo EM, Becker RC, Honeycutt EF, Abrams CS, Anstrom KJ, et al; Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Investigators. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia in patients treated with prolonged heparin therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):94-102.
11. Elalamy I, Le Gal G, Nachit-Ouinekh F, Lafuma A, Emery C, Le-Fur C, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an estimate of the average cost in the hospital setting in France. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(4):428-34.
12. Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2008;134(3):568-73.
13. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1998;114(5 Suppl):489S-510S.
14. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(2):148-57.
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
16. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.
17. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638-52.
18. Majerus PW, Broze GJ Jr, Miletich JP, et al. Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet drugs. In: Goodman LS, Gilman

-
- A, Rall TW, et al., eds. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York:Pergamon Press;1990. p.1311.
19. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg.* 1958;76(2):219-25.
 20. Roberts B, Rosato FE, Rosato EF. Heparin: a cause of arterial emboli? *Surgery.* 1964;55:803-8.
 21. Heijmans JH, Maessen JG, Roekaerts PM. Risk stratification for adverse outcome in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(7):515-27.
 22. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, Boley TM. Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. *Surgery.* 1990;108(4):686-92.
 23. Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, Armenti FR, Edie RN. Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest.* 1993;104(5):1436-40.
 24. Thong CL, Kam PCA. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Anaesth Crit Care.* 2005;16(3):143-50.
 25. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: part 1: platelet disorders. *Chest.* 2009;136(6):1622-30.
 26. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006;355(8):809-17.
 27. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert HG, et al. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):30-6.
 28. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1330-5.
 29. Ling E, Warkentin TE. Intraoperative heparin flushes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia. *Anesthesiology.* 1998;89(6):1567-9.
 30. Melo EI, Pereira MS, Cunha RS, Sá MPL, Mourão PAS. Controle da qualidade das preparações de heparina disponíveis no Brasil: implicações na cirurgia cardiovascular. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(2):169-74.
 31. Francis JL, Palmer GJ 3rd, Moroosse R, Drexler A. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(1):17-22.
 32. Gruel Y, Régina S, Pouplard C. Usefulness of pretest clinical score (4Ts) combined with immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(5):397-402.
 33. Crowther MA, Cook DJ, Albert M, Williamson D, Meade M, Granton J, et al; Canadian Critical Care Trials Group. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2010;25(2):287-93.