

Avaliação Hemodinâmica Durante Exercício Isotônico em Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco Ortotópico

Edimar Bocchi, Fábio Vilas-Boas, Fernando Bacal, Luís Felipe Moreira, Alfredo Fiorelli, Noedir Stolf, Adib Jatene, Giovanni Bellitti, Fúlvio Pileggi
São Paulo - SP

Objetivo - Estudar o comportamento hemodinâmico durante exercício isotônico de pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico.

Métodos - Oito pacientes submetidos a transplante cardíaco foram avaliados com cateter de Swan-Ganz durante exercício isotônico. Foram feitas medidas de pressões de átrio direito médio (PAD), artéria pulmonar (PAP), capilar pulmonar (P CP) e pressão arterial sistêmica (PA S), além de frequência cardíaca (FC) e débito cardíaco (DC) determinando-se a resistência vascular sistêmica (R VS) e pulmonar (R VP) em três situações distintas: repouso (R), repouso com membros inferiores elevados acoplados ao cicloergômetro (RE) e no pico do exercício atingido (E). Os resultados das medidas em R foram comparados com os encontrados antes do transplante e os demais foram comparados entre si

Resultados - Em comparação com os valores pré-transplante na fase R houve normalização da PAP média (34,9+14 para 17+3, 5mmHg), PAD (7,3+4,3 para 2,9+1,9mmHg) e DC (2,9+0,98 para 5,7+0,99 l/min), entretanto, houve elevação da FC (89+15 para 94+13bpm), PAS média (84+25 para 115+12mmHg) e RVS (30+15 para 22+7 unidades Wood), ($p < 0,05$). Comparando-se os valores da fase E com aqueles da fase RE, houve elevação significativa de PAD (3,1+1,8 para 9,4+3,9mmHg), PAP média (21+2,8 para 37+10mmHg), PCP (8,1+2,1 para 15+5,8mmHg), DC (5,8+0,8 para 9,9+2,4 l/min), FC (93+8 para 116+18bpm) e diminuição de RVS (22+3 para 13,3 unidades Wood), ($p < 0,05$), entretanto não se encontraram alterações na RVP (2,2+0,7 para 2,3+1,2 unidades Wood) e PAS média (129+12 para 129+15mmHg), ($p = NS$).

Conclusão - Pacientes submetidos a transplante cardíaco apresentam aumento de DC às custas, principalmente, de aumento do volume sistólico associado a aumento de PAD e PAP. Entretanto, a capacidade de aumento do DC é compatível com a capacidade de exercício após transplante cardíaco.

Palavras chave: transplante cardíaco, exercício, hemodinâmica

Hemodynamic Evaluation During Isotonic Exercise of Patients Submitted to Orthotopic Heart Transplantation

Purpose - To evaluate the hemodynamic response of patients submitted to orthotopic heart transplantation during progressive isotonic exercise.

Methods - Eight patients who underwent orthotopic heart transplantation have been evaluated through invasive hemodynamic study during isotonic exercise. The mean right atrial pressure (RAP), pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary artery wedge pressure (PA WP), arterial bloodpressure (ABP), systemic vascular resistance (SVR), pulmonary vascular resistance (PVR), heart rate (HR) and cardiac output (CO) have been determined in three distinct situations: at rest in the supine position (R), at rest with the legs up (RU) and during progressive isotonic exercise (E). The hemodynamic results at rest have been compared to the ones before transplantation. Phase RU and E results have been compared with each other.

Results - Comparing to the phase before transplantation at the R phase we found normalization of mean PAP (34.9+14.0 to 17.0+3.5 mmHg), RAP (7.3+4.3 to 2.9+1.9 mmHg) and CO (2.9+0.98 to 5.7+0.99 l/min), otherwise there was an increase in HR (89+15 to 94+13 bpm) mean ABP (84+25 to 115+12 mmHg) and SVR (30+15 to 22+7 units Wood), ($p < 0.05$). Comparing phase E to phase RU, there was a significant increase in RAP (3.1+1.8 to 9.4+3.9 mmHg), mean PAP (21.0+2.8 to 37.0+10.0 mmHg), PAWP (8.1+2.1 to 15.0+5.8 mmHg), CO (5.8+0.8 to 9.9+2.4 l/min), HR (93+8 to 116+18 bpm) and a decrease in SVR (22.0+3.0 to 13.3+3.8 units Wood), ($p < 0.05$), otherwise there was no statistically significant modifications in PVR (2.2+0.7 to 2.3+1.2 units Wood) and mean ABP (129+12 to 129+15 mmHg), ($p = NS$).

Conclusion - Patients submitted to heart transplantation may improve cardiac output mainly from increasing in stroke volume, associated with an increase in RAP and PAP. Nevertheless, the improvement increase in CO is compatible to exercise capacity after heart transplantation.

Key-words: heart transplantation, exercise, hemodynamics

Arq Bras Cardiol, volume 63 (° 1), 7-12, 1994

transplantado é anatômica e funcionalmente desnervado², podendo determinar alterações peculiares no comportamento hemodinâmico. Desse modo, o conhecimento do comportamento hemodinâmico durante o exercício se torna importante para orientar a prescrição de atividades físicas e esportivas além de constituir um modelo de estudo do papel da inervação cardíaca, durante o exercício. O objetivo do presente trabalho é estudar o comportamento hemodinâmico de pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico durante exercício isotônico.

Métodos

Oito pacientes, todos do sexo masculino, com idade média 45±15 anos, submetidos a transplante cardíaco ortotópico, devido a insuficiência cardíaca refratária, foram estudados durante exercício isotônico. O tempo de evolução após transplante foi de 79±72 (17 a 240) dias. O esquema imunodepressor consistiu de ciclosporina em dose para manter nível sérico entre 600 e 800ng/ml, azatioprina 1,5±0,5mg/kg/dia e prednisona 0,15±0,8mg/kg/dia. Hipertensão arterial foi tratada com o uso de dieta hipossódica e drogas, como inibidores da enzima

conversora de angiotensina e nifedipina. Os pacientes submetidos a exercício não eram portadores de insuficiência vascular periférica, hipertensão arterial severa, miopatia por corticosteróides ou de qualquer doença sistêmica ou localizada que comprometesse, por si só, a capacidade de execução de exercício. Não havia anormalidade da função sistólica ou da anatomia cardíaca ao ecocardiograma.

O cateter de Swan-Ganz foi introduzido através de punção percutânea de veia jugular interna e posicionado em artéria pulmonar, de modo que se obtivessem os registros de pressão de capilar pulmonar após insuflação do balão. Os registros pressóricos em mmHg de átrio direito (PAD), artéria pulmonar (PAP) sistólica (PAPs), diastólica (PAPd) e média (PAPm) e capilar pulmonar (PCP) foram feitos diretamente em aparelho HP 21522A.

A pressão arterial sistêmica (PAS) sistólica (PASs) e diastólica (PASd) foi medida pelo método auscultatório, utilizando-se manguito e esfigmomanômetro, sendo a pressão arterial média (PASm) calculada por fórmula convencional (tab. I). O débito cardíaco (DC) foi obtido através de termodiluição em triplicata, utilizando-se um medidor de DC Edwards COM1. A frequência cardíaca (FC) foi registrada continuamente, minuto a minuto. Os pacientes exercitaram-se em cicloergômetro FUNBEC acoplado à mesa de hemodinâmica. Após 3min de exercício sem resistência, a potência foi aumentada progressivamente em 25W, a cada 3min até atingir 1 00W, ou até o máximo de exercício tolerado. As medidas hemodinâmicas foram sempre realizadas em decúbito dorsal nas condições de repouso (R), em posição de exercício com membros inferiores elevados mas ainda em repouso (RE) e no pico do exercício máximo atingido (E). Com base nas medidas de pressões, FC e DC durante as três etapas, foram calculadas resistência vascular sistêmica (RVS) e resistência vascular pulmonar (RVP) em unidades Wood, índice cardíaco (IC) em ml/min/m² e índice sistólico (IS) em ml/batimento/m² (tab. I). Durante o tempo de recuperação também mediu-se a FC de minuto a minuto. Os dados obtidos nos três períodos foram comparados entre si e os dados de repouso foram analisados com relação aos do período pré-transplante.

As comparações entre os períodos foram realizadas através do teste "t" de Student para observações pareadas. Foi considerado valor de p significativo quando menor que 0,05. Os valores foram expressos em números absolutos e média + 1 DP.

Resultados

Os resultados das avaliações hemodinâmicas estão na tabela II e nas figuras 1 a 9.

Pré-transplante - Foram observados níveis elevados de PAD, PAPm, PCP, RVP e RVS. Os níveis de DC e VS estavam diminuídos e de PAS normais.

Repouso - Em relação ao período pré-transplante, houve normalização das pressões na circulação pulmonar (34,9±14 para 17±3,5mmHg), PAD (7,3±4,3 para

Variável	Fórmula	Unidade
PAM	(Pas+2xPAD)/3	mmHg
Res. vasc. sistêmica	(Pam-PAD)/DC	unidades Wood
Res. vasc. Pulmonar	(PAPm-PCP)/DC	unidades Wood
Índice cardíaco	DC/superfície corpórea	litros/min/m ²
Volume sistólico	DC/FC	ml/batimento
Índice sistólico	DC/FC/sup. corpórea	ml/batimento/m ²

PAM- pressão arterial sistêmica média; PAS- pressão arterial sistêmica sistólica; PAD- pressão arterial sistêmica diastólica; PAPm- pressão de artéria pulmonar média; PAD- pressão de átrio direito; PCP- pressão de capilar pulmonar; DC- débito cardíaco; FC- frequência cardíaca.

Variáveis	Pré Transplante	Pós Transplante Repouso	Pós Transplante Pré-Exercício	Pós Transplante Exercício Máx.
PADm (mmHg)	7,3±4,3	2,0±1,9	3,1±1,8	9,4±3,9
PAPs (mmHg)	47,5±19,3	23±4,9	27±4,3	50±12,9
PAPd (mmHg)	27,4±11	13,4±2,0	17,4±3,3	28,9±9
PAPm (mmHg)	34,9±14	17,0±3,5	21±2,8	37±10
PCP (mmHg)	21±6,9	5,8±2,0	8,1±2,1	15±5,8
PASs (mmHg)	100±31	144±16	160±12	173±23
PASd (mmHg)	75±24	99±12	114±11	107±11
PASm (mmHg)	84±25	115±12	129±12	129±15
DC (l/min)	2,9±0,98	5,7±0,99	5,8±0,8	9,9±2,4
FC (bpm)	89±15	94±13	93±8	116±18
VS (ml)	35±18	61±8,7	63±13	87±26
RVS (Wood)	30±15,0	22±7,0	22±3,0	13,3±3,8
RVP (Wood)	6,0±3,8	2,0±0,6	2,2±0,7	2,3±1,2

PADm- pressão média de átrio direito; PAPs pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPd- pressão diastólica da artéria pulmonar, PAPm pressão média da artéria pulmonar, PCP- pressão de capilar pulmonar, PASs- pressão arterial sistêmica sistólica; PASd- pressão arterial sistêmica diastólica; PASm- pressão arterial sistêmica média; DC- débito cardíaco; FC frequência cardíaca; VS- volume sistólico; RVS- resistência vascular sistêmica; RVP- resistência vascular pulmonar.

2,9+1,9mmHg) e DC (2,9+0,98 pare 5,7+0,99 1/min), (p<0,05). Entretanto, encontrou-se elevação da PAS em níveis de hipertensão arterial (84+25 pare 115+12mmHg); além de aumento da FC (89+15 pare 94+13bpm) e RVS (30+15 pare 22+7unidades Wood, (p<0,05).

Repouso com membros inferiores elevados - A elevação dos membros inferiores causou elevação da pressão de átrio direito, PAP, PCP e PAS (p<0,05), mas não houve mudança do DC nem nos valores da RVS ou RVP.

Exercício - O exercício máximo atingido variou desde carga livre até 75w, com média de 50w. No pico do exercício atingido, observou-se elevação significativa das pressões de átrio direito (3,1+1,8 pare 9,4+3,9 mmHg), PAP

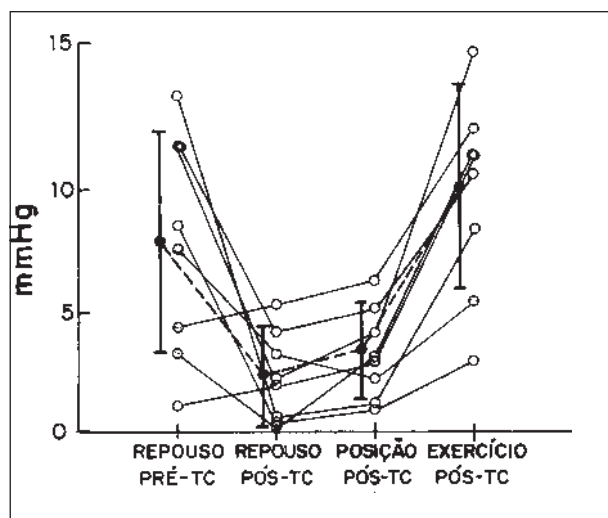


Fig. 1 - Variações da pressão de átrio direito (em mmHg) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc), após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

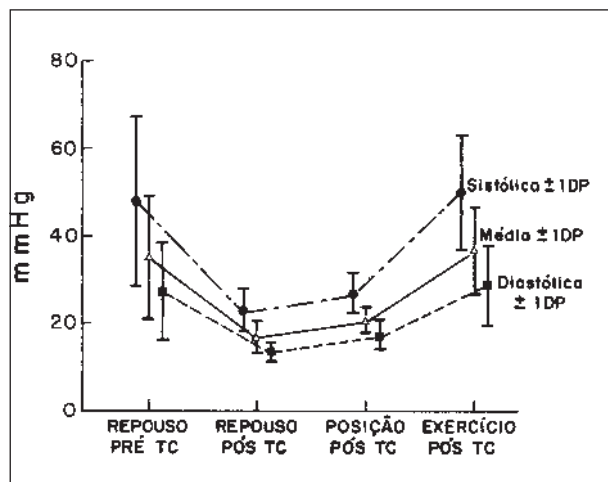


Fig. 2 - Variações das pressões de artéria pulmonar sistólica, diastólica e média (em mmHg) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc) após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

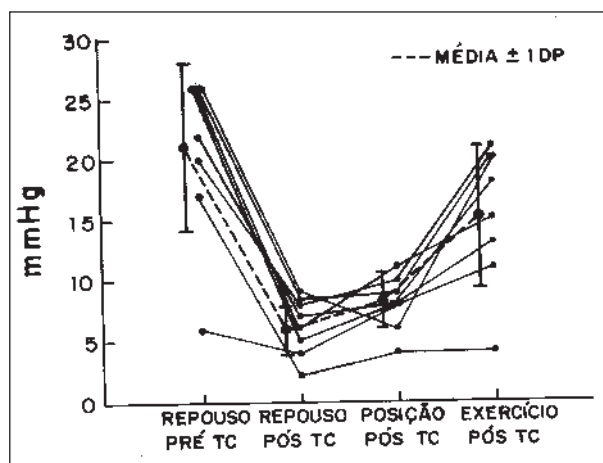


Fig. 3 - Variações da pressão capilar pulmonar (em mmHg) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc), após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

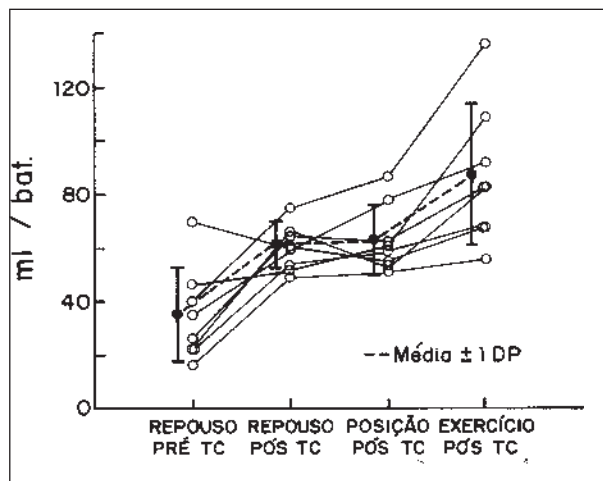


Fig. 4 - Variações do volume sistólico (em ml/bat) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc), após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

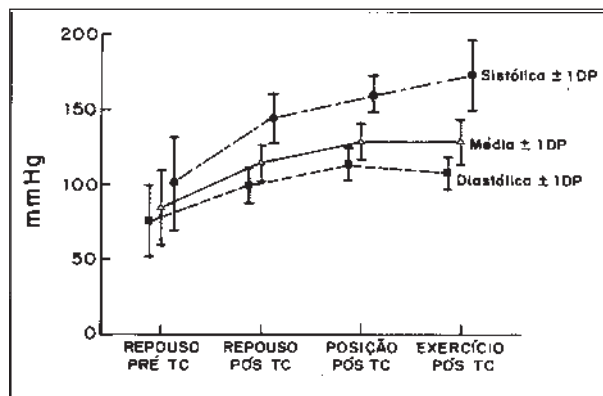


Fig. 5 - Variações das pressões arteriais sistêmicas sistólica, diastólica e média (em mmHg) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc), após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

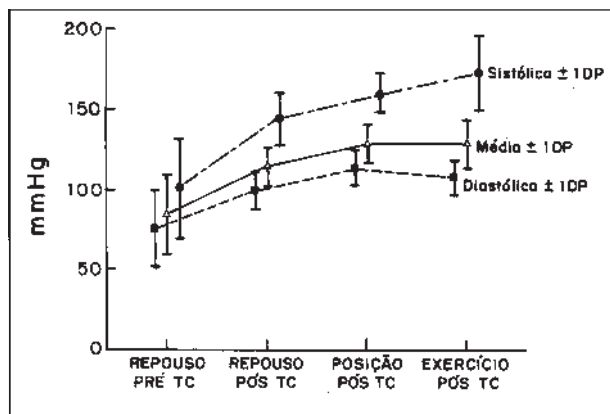


Fig. 6 - Variações das resistências vasculares pulmonares e sistêmicas (em unidades Wood) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc), após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso, pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

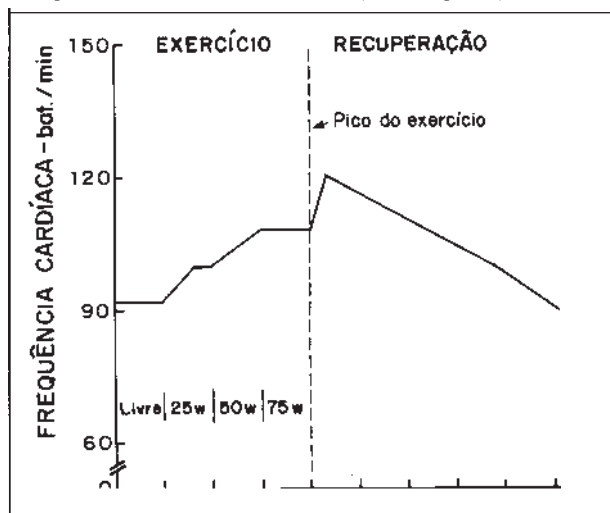


Fig. 7 - Variações da frequência cardíaca durante exercício após transplante cardíaco.

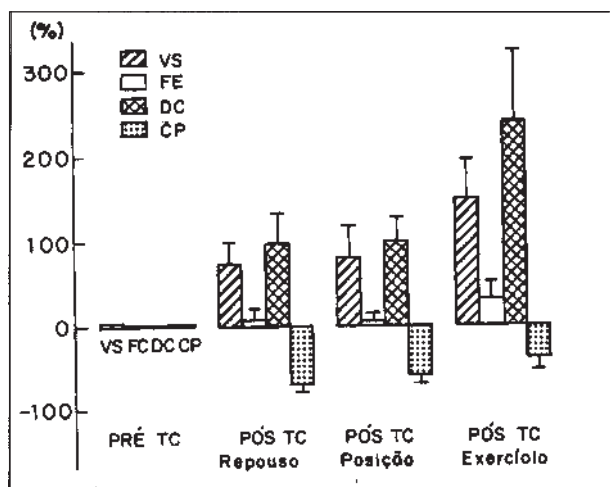


Fig. 8 - Percentual das variações de volume sistólico (VS) frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e pressão de capilar pulmonar nas condições após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso, pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo pós transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

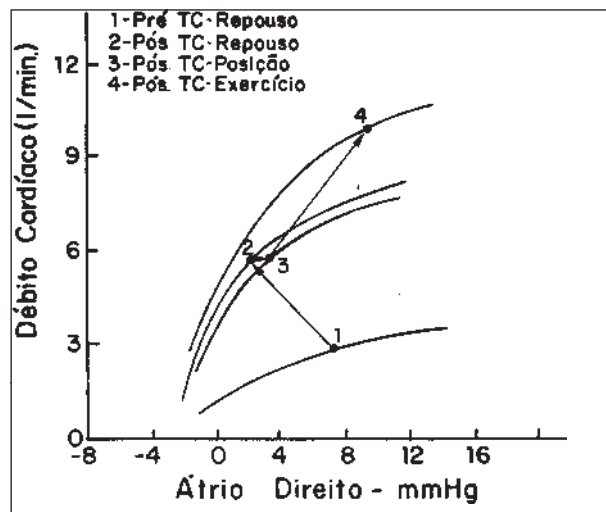


Fig. 9 - Figura hipotética, demonstrando a influência do transplante cardíaco na função ventricular direita, avaliada através da relação débito cardíaco e pressão de átrio direito (curva de Frank-Starling) nas condições repouso antes do transplante cardíaco (repouso pré-Tc) após transplante em repouso em decúbito dorsal (repouso, pós-Tc), após transplante cardíaco na posição de exercício em decúbito dorsal (posição pós-Tc) e durante exercício máximo após transplante cardíaco em decúbito dorsal (exercício pós-Tc).

média (21+2,8 para 37+10 mmHg), PCP (8,1+2,1 para 15+5,8 mmHg), DC (5,8+0,8 para 9,9+2,4 l/min), FC (93+8 para 116+18bpm). Houve diminuição da RVS (22+3 para 13,3+3,8 unidades Wood) e PAS média (129+12 para 129+15 mmHg), (p=NS). Como pode ser observado na figura 9, há evidência de modificações na relação entre pressões e DC: há desvio da curva de relação entre PAD e DC, com melhora da função ventricular direita (1 -> 2) e desvio da curva para cima durante exercício (4), mostrando aumento da contratilidade.

Discussão

Os resultados demonstram que os pacientes submetidos a transplante cardíaco podem ser capazes de aumentar o DC de forma significativa, tornando-se aptos a desenvolverem atividade física. Entretanto, durante exercício físico, o DC e a FC apresentam aumento menor que o esperado em indivíduos normais (fig. 8). Houve normalização das pressões pulmonares e de átrio direito em repouso, porém o exercício foi acompanhado de elevação significativa das pressões de átrio direito, artéria pulmonar e capilar pulmonar (fig. 1, 2 e 3). Estes achados ajudam a explicar a limitação que pacientes submetidos a transplantes cardíacos podem ter ao desenvolverem atividades físicas em potências elevadas³.

O comportamento hemodinâmico do sistema cardiopulmonar durante o exercício isotônico é influenciado por vários fatores. Em indivíduos normais, o DC aumenta no começo do exercício, através da elevação do VS e da FC. O aumento do VS é ocasionado por uma combinação de aumento do inotropismo e do retorno venoso

(mecanismo de Frank-Starling). À medida em que o exercício continua, o incremento do DC ocorre quase que exclusivamente pelo aumento da FC⁴. Inicialmente haveria retirada do sistema parassimpático e em cargas mais altas, estimulação direta pelo sistema simpático e liberação de catecolaminas⁵. No presente estudo, os pacientes transplantados aumentaram o DC principalmente às custas de aumento no VS (fig. 4), corroborando achados da literatura sobre pacientes transplantados, sugerindo a importância do mecanismo de Frank-Starling nesse grupo⁶ (fig. 9) Entretanto, durante exercício, o DC aumentou menos do que duas vezes em relação ao valor pré-exercício, diferindo de indivíduos normais que são capazes de aumentar em até 3 a 4 vezes o valor basal⁷. Tal fato pode ser devido à resposta cardio-aceleratória retardada durante exercício que ocorre no coração transplantado desnervado⁸. O mecanismo responsável por esse pico tardio não é totalmente conhecido. Três hipóteses parecem ser as mais importantes: 1) haveria falta de inervação cardíaca simpática direta como resultado da desnervação cirúrgica; 2) a resposta da FC dependeria primariamente de aumento nos níveis circulantes de noradrenalina e adrenalina e 3) haveria anormalidade na função dos receptores β -adrenérgicos ao nível do nó sinusal. Estudo recente em pacientes submetidos a transplante cardíaco mostrou que haveria elevação discreta nos níveis de catecolaminas no pico do exercício, e que a resposta do nó sinusal à estimulação adrenérgica estaria normal. Sendo assim, a explicação mais provável para o pico de FC atenuado em resposta ao exercício após transplante poderia ser a falta de inervação direta do nó sinusal⁹.

Outro aspecto interessante é o aumento significativo de pressões em território pulmonar, sem diminuição na RVP. Em indivíduos normais, a PAD e a pressão sistólica da artéria pulmonar aumentam discretamente durante o exercício progressivo. A pressão diastólica da artéria pulmonar também aumenta até um determinado limite, o que é mais aparente em cargas altas e a RVP pode cair, devido à grande distensibilidade da circulação pulmonar e recrutamento de alvéolos e vasos previamente colabados¹⁰. Nossos achados diferem dos encontrados em indivíduos normais. Houve elevação significativa da PAD, que poderia ser secundária a disfunção de ventrículo direito, ou insuficiência tricúspide associada ao aumento de retorno venoso, em função de maior DC encontrado após o transplante. Do mesmo modo, os níveis elevados de PAP e PCP em exercício, de pacientes submetidos a transplante cardíaco na ausência de rejeição e em tempo de evolução não compatível com doença coronária sugerem que outros fatores, tais como, hipertrofia miocárdica, disfunção

diastólica de ventrículo esquerdo, ação de drogas, persistência de alterações periféricas e centrais que só se manifestariam durante exercício poderiam ser responsáveis por esses achados.

Outro achado interessante está relacionado ao comportamento da pressão arterial sistêmica e da RVS, tanto em repouso como durante o exercício. Em indivíduos normais, durante o exercício, o aumento na pressão sistólica da aorta é mais evidente e, como resultado da vasodilatação no território muscular, a pressão diastólica aórtica e RVS caem progressivamente⁷. Nos nossos achados, a elevação de PAS tanto sistólica como diastólica e da RVS em repouso em pacientes submetidos a transplante (fig. 5) são comparáveis com os descritos na literatura¹¹, onde o desenvolvimento freqüente de hipertensão em pacientes em uso de ciclosporina está em confronto direto com a ocorrência infreqüente de hipertensão em pacientes tratados com azatioprina e prednisona^{12,13}. Durante o exercício, a ausência de queda significativa da PAS diastólica e da RVS difere do esperado em indivíduos normais. A manutenção de níveis elevados de RVS durante o exercício pode ser um fator implicado na menor capacidade dos pacientes submetidos a transplante cardíaco em aumentarem o DC até valores considerados normais, quando comparados a indivíduos normais¹⁴.

Os resultados deste estudo devem ser avaliados com algumas limitações. Em indivíduos normais na posição supina, onde as pernas estão levantadas e o volume intratorácico aumentado em repouso, o retorno já se encontra aumentado e o incremento no DC se faz principalmente às custas de aumento da FC¹⁰. Apesar disso, nossos pacientes apresentaram, durante exercício, aumento de VS, porém apenas discreto aumento da FC, contrariando o esperado em indivíduos normais. Não foram avaliadas variáveis ventilatórias e não foi determinado o consumo máximo de oxigênio ou o limiar anaeróbio, mas apesar disso, os resultados aqui demonstrados ajudam a compreender melhor o comportamento hemodinâmico de pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico.

Portanto, pacientes submetidos a transplante cardíaco são capazes de desenvolver atividade física semelhante a indivíduos normais, apesar de apresentarem, durante o exercício, menor incremento no DC e na FC. Isto pode ser devido à ausência de inervação cardíaca simpática direta que pode ser agravada pelos níveis elevados de pressão arterial e RVS, encontrados durante o exercício, nesse grupo de pacientes. Estes achados são importantes ao se programar a atividade física após transplante, reconhecendo-se as suas peculiaridades hemodinâmicas durante o exercício isotônico.

Referências

1. Kaye MP - The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 1993. *Circulation* 1993;12: 541-8.
2. Savin WM, Haskell WL, Schroeder JS, Stinson EB - Cardiorespiratory response of cardiac transplant patients to graded symptom-limited exercise. *Circulation* 1980; 62: 55-60.
3. Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM - Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 547-53.
4. MacLaughlin PR, Kleiman JH, Martin RP et al - The effect of exercise and atrial pacing on left ventricular volume and contractility in patients with enervated and denervated hearts. *Circulation* 1978; 58: 476-83.
5. Kotchen TA, Hartley LH, Rice TW, Mogeley EH, Jones LG, Mason JW - Renin norepinephrine and epinephrine responses to graded exercise. *J Appl Physiol* 1971; 31: 178-84.
6. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, Schroeder JS, Ingels NB, Alderman EL - Exercise response of the denervated heart in long term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980; 46: 213-8.
7. Smith EE, Guyton AC, Manning D, White RJ - Integrated mechanisms of cardiovascular response and control during exercise in the normal human. *Progr Cardiovasc Dis* 1976; 8: 421-43.
8. Campeau L, Pospisil L, Grondin P, Dyrda I, Le Page G - Cardiac catheterization findings at rest and after exercise in patients following cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1970; 25: 523-8.
9. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF et al - Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14: 338-44.
10. Weber KT - Gas transport and the cardiopulmonary unit. In: Weber KT, Janicki JS: *Cardiopulmonary Exercise Testing*. Philadelphia, WB Saunders 1986; cap 2.
11. Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy PS et al - Long term hemodynamic follow up to cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1985; 71: 487-94.
12. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW et al - Cyclosporine in cardiac transplantation: a 1 2 year follow up. *Transplant Proc* 1983;15:2559.
13. Thompson ME, Shapiro AP, Johsen AM et al - New onset of hypertension following cardiac transplantation: a preliminary report and analysis. *Transplant Proc* 1983; 15:2573.
14. Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM - Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 547-53.