
INDICAÇÕES E SELEÇÃO DO PACIENTE PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

FLÁVIO DE SOUZA BRITO¹, DIRCEU RODRIGUES DE ALMEIDA¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(3):63-68
RSCESP (72594)-2138

O transplante cardíaco está indicado para pacientes com insuficiência cardíaca grave com sintomas incapacitantes, a despeito de estarem recebendo tratamento farmacológico otimizado e de terem se esgotado as possibilidades cirúrgicas de tratamento. Entre outros fatores, as limitações referentes à disponibilidade de doadores de coração efetivos, principalmente no Brasil, tornam a escolha criteriosa do receptor cardíaco, além de um desafio, uma grande responsabilidade para a prática diária do cardiologista clínico. Hiponatremia, insuficiência renal, caquexia cardíaca, anemia, baixos níveis de colesterol, queda dos níveis de hemoglobina e dependência de inotrópicos são fatores clínico-laboratoriais associados a mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada. Os escores de risco [HFSS (*Heart Failure Survival Score*) e SHFM (*Seattle Heart Failure Model*)] devem ser utilizados como ferramentas acessórias para avaliar a gravidade dos pacientes com IC avançada. VO_2 pico $< 10 \text{ ml/kg/min}$ e $\text{VE/VCO}_2 > 34$ no teste do exercício cardiopulmonar estão relacionados com mortalidade em pacientes ambulatorialmente avaliados para transplante cardíaco. A hemodinâmica pulmonar, assim como o perfil imunológico, deve ser rotineiramente acessada em pacientes candidatos a transplante cardíaco. Os pacientes com hipertensão pulmonar fixa estão sob risco de desenvolverem insuficiência cardíaca direita fatal após o transplante cardíaco. Por sua vez, a presença de anticorpos circulantes contra os antígenos HLA (*Human Leukocyte Antigen*) é um fator de risco para rejeição do enxerto após o transplante de coração. Finalmente, a indicação do transplante cardíaco em situações clínicas extremas vem aumentando e se tornando um desafio na prática clínica cardiológica.

Descritores: antígenos HLA, consumo de oxigênio, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, transplante de coração.

INDICATIONS AND PATIENT SELECTION FOR CARDIAC TRANSPLANTATION

The heart transplantation is indicated for patients with severe heart failure and disabling symptoms despite being receiving optimal pharmacological treatment and having exhausted the possibilities of surgical treatment. Among other factors, the limitations related to the availability of effective heart donor, mainly in Brazil, make a judicious choice of the heart receptor in addition to a challenge, a huge responsibility for the daily practice of clinical cardiologists. Hyponatremia, renal failure, cardiac cachexia, anemia, low cholesterol levels, decrease in hemoglobin levels and dependence on inotropes are clinical and laboratory factors associated with poor prognosis in patients with advanced heart failure. The risk scores [HFSS (*Heart Failure Survival Score*) and SHFM (*Seattle Heart Failure Model*)] should be used as ancillary tools to assess the severity of patients with advanced HF. Peak of $\text{VO}_2 < 10 \text{ ml/kg/min}$ and $\text{VE/VCO}_2 > 34$ during the cardio-pulmonary exercise test are related to mortality in ambulatory patients evaluated for cardiac transplantation. Pulmonary hemodynamics as well as the immunological profile should be routinely accessed in patients who are candidates for cardiac transplantation. Patients with fixed pulmonary hypertension are at risk for fatal right heart failure after heart transplantation. In turn, the presence of circulating antibodies to Human Leukocyte Antigen HLA) is a risk factor for graft rejection after heart transplantation. Finally, the indication of cardiac transplantation in extreme clinical situations are increasing and becoming a challenge in cardiology clinical practice.

Descriptors: heart failure, heart transplantation, HLA antigens, hypertension, oxygen consumption, pulmonary.

¹ Departamento de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP Setor de Miocardiopatias, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Flávio de Souza Brito. Departamento de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Rua Barão de Jaceguai, n° 1294/82. Campo Belo. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 04606-003.

E-mail: flaviosbrito@hotmail.com

O transplante cardíaco está indicado para pacientes com insuficiência cardíaca grave com sintomas incapacitantes, a despeito de estarem recebendo tratamento farmacológico otimizado e de terem se esgotado as possibilidades cirúrgicas de tratamento¹. Quando se avalia o transplante cardíaco como possibilidade terapêutica para um paciente com insuficiência cardíaca terminal, deve-se sempre comparar a mortalidade esperada do paciente, seguindo a evolução natural da doença, frente à mortalidade derivada do transplante cardíaco. Esta deve ser sempre menor do que a mortalidade estimada da insuficiência cardíaca.

Historicamente, devido à limitada disponibilidade de órgãos, o transplante cardíaco era oferecido apenas aos pacientes com taxa de sobrevida estimada menor do que 50% em 1 ano, submetidos à terapia medicamentosa e cirúrgica disponível². Porém, com o aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca e da disseminação das terapias de assistência circulatória mecânica, em escala global, cada vez mais pacientes preenchem critérios para o transplante cardíaco. Todavia, as limitações referentes à disponibilidade de doadores de coração efetivos persistem, principalmente no Brasil, e tornam a escolha criteriosa do receptor cardíaco, além de um desafio, uma grande responsabilidade para a prática cardiológica (Tabela 1).

AVALIANDO A GRAVIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: O TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR, OS ESCORES DE RISCO E A EVOLUÇÃO CLÍNICO-HEMODINÂMICA

A medida do VO_2 pico durante o teste de esforço cardiopulmonar (TCP), geralmente realizado sobre esteira, fornece uma avaliação objetiva da capacidade funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada, e constitui uma medida indireta da reserva cardiovascular³. Mancini et al.⁴ avaliaram 114 pacientes, divididos prospectivamente em três grupos: 1 - VO_2 pico < 14 ml/kg/min, pacientes aceitos como candidatos a transplante; 2 - VO_2 pico > 14 ml/kg/min, cujo transplante foi adiado; 3 - VO_2 pico < 14 ml/kg/min, com contraindicação ao transplante cardíaco. Os pacientes com VO_2 pico > 14 ml/kg/min apresentaram a melhor sobrevida em 1 ano, enquanto os pacientes com VO_2 pico < 10 ml/kg/min apresentaram a pior sobrevida entre os três grupos (47% em um ano). Atualmente, na prática clínica, o VO_2 pico < 10 ml/kg/min é um forte marcador de mortalidade, e um valor objetivo de gravidade para a indicação de pacientes para o transplante cardíaco⁴.

Mais recentemente, Myers et al.⁵ desenvolveram um escore de risco preditor de desfechos clínicos (morte, transplante cardíaco e uso de dispositivo de assistência ventricular mecânica) em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao TCP. Neste estudo, a variável de maior poder

Tabela 1. Recomendações para avaliação e seleção do receptor de transplante cardíaco.

A. Anamnese e exame físico completos

B. Imunocompatibilidade

Compatibilidade ABO, Pannel de Reatividade a Antígenos (PRA), Tipagem HLA tecidual

C. Avaliação da gravidade da IC

Teste cardiopulmonar, ecodopplercardiograma, avaliação hemodinâmica pulmonar (CATE D), ECG de repouso

D. Avaliação funcional de múltiplos órgãos

Bioquímica de sangue, função hepática, função renal, função tireoideana, lipidograma, Urinálise, Taxa de filtração glomerular, proteinúria de 24 horas, prova de função pulmonar e gasometria, radiografia de tórax (PA e perfil), ultrassom abdominal total, doppler carotídeo (se indicado ou em > 50 anos), exame odontológico, exame oftalmológico (se diabético)

E. Sorologia para infecções e vacinação

HbsAg, Anti-Hbc, Anti-Hbs, Anti-HCV, HIV, HTLV, CMV, Toxoplasmose, EBV, Varicela

Vacina antigripal (anual), vacina antipneumocócica, vacina anti-hepatite B (três doses)

Anti-Hbs (imunidade)

F. Profilaxia de verminose

G. Rastreamento de neoplasia

Pesquisa de sangue oculto nas fezes, colonoscopia (se indicada e acima de 50 anos), mamografia (se indicada ou idade > 40 anos), citologia cérvico-vaginal (se indicado, idade ≥ 18 anos, sexualmente ativa), PSA (se indicado e homens > 45 anos)

H. Consultas especializadas

Avaliação nutricional, social e enfermagem, psicologia e psiquiatria/nutrologia

preditivo de desfechos foi o VE/VCO_2 [a relação entre a ventilação (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2)] *slope* (≥ 34), outra variável respiratória e hemodinâmica, fornecida pelo TCP⁵. Outros estudos indicam que a associação do valor do VO_2 pico e o valor do BNP (Peptídeo natriurético tipo B) > 137 pg/ml aumenta o poder da estratificação de risco em pacientes com insuficiência cardíaca crônica⁶.

Os dois principais modelos estatísticos validados disponíveis para se avaliar diretamente a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica são o HFSS (*Heart Failure Survival Score*) e o SHFM (*Seattle Heart Failure Model*). O HFSS avalia os seguintes parâmetros de risco: 1 - Atraso da condução ventricular; 2 - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; 3 - Nível sérico de sódio; 4 - Pressão arterial média; e 5 - VO_2 pico. Os pacientes com alto risco (HFSS menor ou igual a 7,19) apresentam sobrevida de 43% em 1 ano⁷. Por sua vez, o SHFM é um escore de risco que avalia o impacto de intervenções como medicamentos ou terapia de ressincronização na sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca. Derivado de uma coorte de 1125 pacientes e validado em mais de 9000 pacientes, o SHFM prediz, acuradamente, a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca em 1, 2 e 3 anos⁸.

Em âmbito nacional, Aersa et al.⁹ identificaram os fatores de pior prognóstico em 330 pacientes com IC avançada encaminhados ambulatorialmente para transplante cardíaco. As variáveis prognósticas após análise multivariada estatisticamente significantes foram: 1 - Fração de ejeção; 2 - Ureia; e 3 - Hemoglobina.

Hiponatremia, insuficiência renal, caquexia cardíaca, anemia e baixos níveis de colesterol são achados que se relacionam com mau prognóstico em pacientes com IC terminal. Na prática diária, pacientes com internações frequentes necessitando uso de Dobutamina, pacientes aderentes com síndrome cardiorenal refratária a múltiplos diuréticos em altas doses e pacientes com hipotensão mantida e persistente após tentativa de otimização da terapia medicamentosa (principalmente o IECA/BRA) devem ser criteriosamente avaliados quanto à indicação para o transplante cardíaco^{10,11} (Tabela 2).

AValiação da Hemodinâmica Pulmonar Pré-Transplante Cardíaco

Pacientes com hipertensão pulmonar estão sob risco de desenvolverem insuficiência cardíaca direita fatal após o transplante cardíaco. A hipertensão pulmonar (HP) grave é considerada contraindicação ao transplante ortotópico, devido ao risco de falência aguda ou crônica do ventrículo direito pela inabilidade do coração transplantado adaptar-se às altas pressões vigentes no território pulmonar do paciente receptor^{12,13}.

O cateterismo direito e o cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) têm sido utilizados para avaliar a hemodinâmica pulmonar dos candidatos a transplante cardíaco com o objetivo

de: avaliar o grau de HP e a reatividade da HP à terapia vasodilatadora periférica ou pulmonar. Bacal et al.¹⁴, entretanto, em estudo realizado com 130 pacientes pré-transplante cardíaco, demonstraram uma boa correlação (Correlação de Pearson - r : 0,64) entre a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) medida pelo ECO transtorácico com doppler e a pressão sistólica do ventrículo direito medida pelo Cateter de Artéria Pulmonar (CAP). Pacientes com valores de PSAP < 45 mmHg poderiam prescindir do estudo hemodinâmico pulmonar invasivo¹⁴.

A vasta maioria dos pacientes com IC de etiologia isquêmica ou dilatada tem um componente de resistência vascular pulmonar (RVP) elevada, que é diretamente relacionada à pressão do átrio esquerdo. Quando a RVP é primariamente reativa, a resistência diminui rapidamente após o transplante cardíaco. Assim, se a pressão de átrio esquerdo do coração do doador é normal, a RVP retorna aos níveis de normalidade dentro da primeira semana pós-transplante e tende a manter-se dessa maneira no ano subsequente¹⁵.

Claramente, uma resposta hemodinâmica pressórica pulmonar sustentada a terapias vasodilatadoras como milrinona, prostaglandina E_1 , nitroprussiato, nitroglicerina ou óxido nítrico é um indicador de risco maior do que o valor absoluto da RVP. Pacientes com RVP elevada, em que não se obtém uma redução da RVP para menos de 2.5 WU, com o uso de vasodilatadores, ou cuja redução tenha sido atingida à custa de hipotensão sistêmica, apresentam um importante aumento da mortalidade pós-transplante¹⁶.

Quando as pressões pulmonares permanecem gravemente elevadas (> 60 mmHg) a despeito da terapia medicamentosa otimizada (incluindo inotrópicos e vasodilatadores IV), a redução da pressão capilar pulmonar torna-se crítica para a tomada de decisão. Nessa situação, o uso de dispositivos de assistência ventricular esquerda (ponte para transplante ou terapia de destino) ou mesmo o transplante cardíaco heterotópico (apesar dos resultados globalmente desanimadores) podem ser opções plausíveis.

AValiação Imunológica Pré-Transplante Cardíaco

A presença de anticorpos circulantes contra os antígenos HLA (*Human Leukocyte Antigen*) é um fator de risco para rejeição do enxerto após o transplante de coração. O objetivo primário da avaliação imunológica pré-transplante cardíaco é a identificação de indivíduos potencialmente receptores de enxerto cardíaco que possuam anticorpos HLA e, assim, evitar combinações doador-receptor que possam ocasionar alto risco de rejeição hiperaguda³. Terasaki et al.¹⁷ e outros, no início dos anos 60, foram os primeiros autores a estabelecer a relação entre a perda precoce do enxerto cardíaco e o painel linfocitário obtido durante o transplante cardíaco.

Para a detecção dos anticorpos HLA pré-formados, o soro do potencial receptor é testado contra um painel de antígenos HLA representativos da comunidade. O percentual

Tabela 2. Indicações para o transplante cardíaco.

I. Indicações Absolutas
- Insuficiência cardíaca refratária na dependência de drogas inotrópicas e/ou de suporte circulatório e/ou ventilação mecânica
- Choque Cardiogênico refratário
- VO_2 máximo ≤ 10 ml/kg/min
- Doença isquêmica com angina refratária, grave e limitante, sem possibilidade de revascularização cirúrgica ou percutânea
- Arritmia ventricular sintomática refratária a todas as modalidades terapêuticas
II. Indicações Relativas
- VO_2 máximo entre 11 e 14 ml/kg/min com limitação importante da capacidade funcional
- Instabilidade recorrente do equilíbrio hídrico e da função renal em vigência de aderência ao regime terapêutico otimizado
III. Indicações Insuficientes
- Baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- Classe Funcional III e IV prévia
- Arritmias ventriculares prévias
- VO_2 máximo > 15 ml/kg/min sem outras indicações

Adaptado de Myers et al.⁵

de reatividade determina o PRA (Painel de Reatividade a Antígenos) e define o grau de sensibilização do paciente. Existe, comprovadamente, uma forte correlação entre os níveis de PRA e a frequência de rejeição humoral e a perda do enxerto³. A existência de um painel de anticorpos anti-HLA $> 10\%$ aumenta o risco de rejeição e praticamente impõe a necessidade da realização do *crossmatch* antes do transplante cardíaco¹⁸.

O *crossmatch*, durante o transplante cardíaco, é tipicamente o teste final de compatibilidade imunológica entre o doador e o receptor cardíaco. O alvo principal desta modalidade de teste é prevenir a rejeição hiperaguda durante o intra e pós-operatório imediato e a rejeição acelerada aguda nos primeiros 5-7 dias pós-transplante. O *crossmatch* padrão ou *standard* ocorre por meio da incubação de linfonodos retirados do doador com o soro do receptor e complemento. Grosso modo, a medida do grau de positividade é a porcentagem de células do doador destruídas pelo binômio soro do doador e complemento. O teste é considerado negativo quando resulta em apenas 0-10% de células mortas^{19,20}. O uso do *crossmatch*, entretanto, é limitado devido à logística necessária para retirada dos linfonodos do doador e pela duração do exame (5-6 horas).

Atualmente, o método da Prova Cruzada Virtual (PCV), baseado na citometria de fluxo, tem sido utilizado como substituto do *crossmatch* real. Na PCV, são usados os resultados obtidos pelo exame PRA do receptor e o resultado de tipificação HLA do doador. Assim, basicamente, o procedimento consiste em comparar os dados de tipificação HLA do doador com os do receptor para obter o número de compatibilidades e de incompatibilidades. Já existem evidências na literatura de que o uso da PCV é um eficaz simulador do *crossmatch* real, desde que realizado com a avaliação dos cinco alelos HLA nos loci A, B, C, DR e DQ²¹.

OBESIDADE

A obesidade é uma comorbidade importante que determina um tempo prolongado de permanência do receptor cardíaco na lista de espera, haja vista a escassa disponibilidade de doadores cardíacos com grandes superfícies corporais. A obesidade é um fator marcante de morbidade e mortalidade após cirurgia cardíaca aberta²². Cicatrização ineficaz, aumento do risco de infecção, trombose de membros inferiores e complicações pulmonares são os principais desfechos negativos relacionados com cirurgia cardíaca em obesos. No transplante cardíaco em obesos, estudos demonstraram aumento de mortalidade, predisposição à rejeição de alto grau precoce e aumento do risco anual de doença vascular do enxerto²³. Recomendações atuais da ISHLT (*International Society of Heart and Lung Transplantation*) sugerem que se deve obter um IMC < 30 kg/m² ou um peso $< 140\%$ do peso ideal antes de listagem de pacientes para o transplante cardíaco²⁴.

DIABETES MELLITUS

Diabetes, particularmente com evidência de lesão significativa de órgão-alvo (neuropatia ou nefropatia), é uma contraindicação relativa ao transplante cardíaco²⁴. Todavia, estudos têm reportado que diabéticos criteriosamente selecionados, em uso de insulinoterapia ou terapia medicamentosa, podem ser transplantados com sucesso e apresentam morbimortalidade semelhante a indivíduos não diabéticos²⁵. Outros estudos, contudo, reportam aumento de eventos adversos em 5 anos, nos pacientes previamente diabéticos submetidos ao transplante de coração²⁶. Apesar dos dados conflitantes, publicação recente utilizando o banco de dados da *United Network of Organ*

Sharing (UNOS) evidenciou que a mortalidade pós-transplante cardíaco entre diabéticos e não diabéticos é semelhante, exceto em pacientes que apresentam insuficiência renal significativa (Cr = ou > 2,5 mg/dl)²⁷ (Tabela 3).

AValiação DO RECEPTOR NO TRANSPLANTE CARDÍACO DE EMERGÊNCIA

Os pacientes com maior gravidade considerados para transplante cardíaco são aqueles que apresentam choque cardiogênico ou dependência de terapia inotrópica com progressivo declínio da função renal e hepática. De acordo com a classificação proposta pela *Interagency Registry for Mechanical Assist Device Classification* (INTERMACS), estes pacientes devem ser classificados como INTERMACS níveis 1 e 2²⁸.

Dada a gravidade destes pacientes, a avaliação pré-transplante cardíaco necessita ser realizada com extrema urgência. Este crescente grupo de indivíduos, potencialmente listados para transplante cardíaco sem avaliação ambulatorial prévia, constituem atualmente o maior desafio para cardiologistas transplantadores. Geralmente, estas situações ocorrem em pacientes com disfunção ventricular aguda pós-circulação extracorpórea, choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio e miocardite aguda^{29,30}. Vários problemas logísticos e éticos, incluindo função neurológica, perfil imunológico de urgência e danos maiores em órgãos-alvo, devem ser imediatamente acessados. Frequentemente, o suporte circulatório mecânico de curta duração deve ser indicado como

ponte para decisão em casos incertos, para permitir recuperação ou maior acurácia na avaliação pré-transplante cardíaco.

Em pacientes com choque refratário a despeito de terapia inotrópica, o balão intra-aórtico (BIA) é frequentemente o agente de primeira linha em termos de suporte mecânico de curta permanência. Pacientes com evidência de inadequada perfusão tecidual em vigência de BIA e terapia inotrópica podem se beneficiar de um suporte circulatório biventricular total com suporte respiratório associado através da *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) em sua modalidade venoarterial (VA)³⁰. Dispositivos de curta permanência alternativos são: Levitronix (Centrimag®, Levitronix LLC; MA, USA), Impella ou Tandem Heart.

CONCLUSÃO

A seleção de pacientes para transplante cardíaco é uma tarefa que requer treinamento, experiência clínica, familiaridade com pacientes com IC avançada e responsabilidade. Avaliar a gravidade clínica-laboratorial dos pacientes com IC grave é o primeiro passo desta missão. O grau de hipertensão pulmonar e o perfil imunológico do potencial receptor constituem barreiras que podem até mesmo contraindicar o procedimento. Comorbidades como obesidade e *diabetes mellitus* devem ser sempre, obrigatoriamente, acessadas. Por fim, a indicação do transplante cardíaco para pacientes em situações críticas requer rapidez e muitas vezes a necessidade de terapias de suporte circulatório mecânico de curta duração para melhor tomada de decisão.

Tabela 3. Contraindicações ao transplante cardíaco.

I. Absolutas

- Doença sistêmica concomitante com mau prognóstico
- Neoplasias ativas ou com possibilidades de recidivas
- *Diabetes mellitus* com comprometimento importante de órgãos-alvo (retinopatia, nefropatia ou neuropatia)
- Doença aterosclerótica cerebral grave ou periférica não revascularizável
- Hipertensão pulmonar importante e irreversível
- Doença pulmonar grave (FEV1 < 40%, CVF < 50%)
- Infecção ativa não controlada
- Alto risco de má aderência terapêutica por motivos psiquiátricos, psicossociais ou abuso de drogas ilícitas
- Idade biológica avançada com uma expectativa de vida inferior a 5 anos, independentemente da patologia cardíaca

II. Relativas maiores

- Peso > 150% do ideal
- Infecção por HIV
- *Diabetes mellitus* sem comprometimento de órgãos-alvo
- Doença aterosclerótica cerebral ou periférica moderada
- Infecção por VHC de alto risco
- Insuficiência renal em hemodiálise (possibilidade de transplante combinado)
- Cirrose hepática (possibilidade de transplante combinado)
- Idade biológica > 65 anos

REFERÊNCIAS

- Jessup M, Banner N, Brozena S, Campana C, Costard-Jäckle A, Dengler T, et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1003-23.
- Stehlik J, Edwards LB, Rowe A, Philibin K, Williamson J, Kirklin JK, et al. ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation - three decades of scientific contributions. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27(2):38-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2013.01.005>
- Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-73.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86. PMID: 1999029 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.83.3.778>
- Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(6):1177-83. PMID: 19033016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.07.010>
- Isnard R, Pousset F, Chafirovskaja O, Carayon A, Hulot JS, Thomas D, et al. Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2003;146(4):729-35. PMID: 14564330 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00365-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00365-X)
- Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPI) Study Group. *BMJ*. 2000;321(7260):540-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7260.540>
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>
- Areosa CM, Almeida DR, Carvalho AC, Paola AA. Evaluation of heart failure prognostic factors in patients referred for heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(6):667-73. PMID: 17664994 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000600007>
- Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804. PMID: 12767667 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00309-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00309-7)
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(5):65-75. PMID: 16219658
- Griep RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE. Determinants of operative risk in human transplantation. *Am J Surg*. 1971;122(2):192-7. PMID: 4934806 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(71\)90316-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(71)90316-3)
- Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1987;76(4):819-26. PMID: 3308165 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.76.4.819>
- Bacal F, de Freitas AF Jr, Moreira LF, Fiorelli AI, Mangini S, Abuhab A, et al. Validation of a cutoff value on echo Doppler analysis to replace right heart catheterization during pulmonary hypertension evaluation in heart transplant candidates. *Transplant Proc*. 2010;42(2):535-8. PMID: 20304186 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.01.002>
- Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, White C, Mason DA, Epstein AE. Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(3):432-44.
- Costard-Jäckle A, Hill I, Schroeder JS, Fowler MB. The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac transplantation. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl):III329-37. PMID: 1934427
- Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR, Porter KA, Marchioro TL, Faris TD, et al. Serotyping for homotransplantation. VII. Selection of kidney donors for thirty-two recipients. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;129:500-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1966.tb12873.x>
- Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(11):1161-73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)00428-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00428-X)
- Eijssvoogel VP, de Groot-Kooij L, Huisman L, van Rood JJ, van Leeuwen A, DuToit ED. Mixed lymphocyte culture and HL-A. *Transplant Proc*. 1972;4(2):199-204.
- Kerman RH, Kimball PM, Van Buren CT, Lewis RM, DeVera V, Baghdasarian V, et al. AHG and DTE/AHG procedure identification of crossmatch-appropriate donor-recipient pairings that result in improved graft survival. *Transplantation*. 1991;51(2):316-20. PMID: 1994522 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199102000-00008>
- Vaidya S. Clinical importance of anti-human leukocyte antigen-specific antibody concentration in performing calculated panel reactive antibody and virtual crossmatches. *Transplantation*. 2008;85(7):1046-50. PMID: 18408587 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318168fdb5>
- Fasol R, Schindler M, Schumacher B, Schlaudraff K, Hannes W, Seitelberger R, et al. The influence of obesity on perioperative morbidity: retrospective study of 502 aortocoronary bypass operations. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;40(3):126-9. PMID: 1412377 DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1020129>
- Lietz K, John R, Burke EA, Ankersmit JH, McCue JD, Naka Y, et al. Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation. *Transplantation*. 2001;72(2):277-83. PMID: 11477353 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200107270-00020>
- Benden C, Aurora P, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1123-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.011>
- Lang CC, Beniaminovitz A, Edwards N, Mancini DM. Morbidity and mortality in diabetic patients following cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(3):244-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)00567-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00567-3)
- Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al.; Columbia University Heart Transplant Outcomes Research Group. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation*. 2006;114(21):2280-7. PMID: 17088463 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.615708>
- Russo MJ, Rana A, Chen JM, Hong KN, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Arch Surg*. 2009;144(3):241-6. PMID: 19289663 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2008.559>
- Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.02.015>
- John R, Liao K, Lietz K, Kamdar F, Colvin-Adams M, Boyle A, et al. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(2):351-8. PMID: 17662772 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.01.085>
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ECLS Registry Report, International Summary. ELSO. Ann Arbor: ELSO; 2009.