

Bloqueio Simpático Esquerdo por Videotoracoscopia no Tratamento da Cardiomiopatia Dilatada

Endoscopic Left Sympathetic Blockade in the Treatment for Dilated Cardiomyopathy

Paulo M. Pêgo-Fernandes, Luiz Felipe P. Moreira, Germano Emílio C. Souza, Fernando Bacal, Edimar Alcides Bocchi, Noedir Antônio G. Stolf, Fábio Biscegli Jatene

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O nível da atividade nervosa simpática é um dos mais importantes determinantes prognósticos em pacientes com insuficiência cardíaca.

Objetivo: O propósito dessa investigação foi realizar um estudo de viabilidade do emprego do bloqueio simpático esquerdo por toracoscopia em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) para avaliar a segurança e os efeitos imediatos.

Métodos: Quinze pacientes com cardiomiopatia dilatada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40%, classe funcional II ou III (NYHA) e frequência cardíaca > 65 bpm, a despeito do uso adequado de beta-bloqueadores ou intolerantes a eles, foram selecionados. Dez pacientes foram submetidos à clipagem do espaço inter-espinal em nível de T3-T4 e da porção inferior dos gânglios estrelados esquerdos através de videotoracoscopia, enquanto outros cinco pacientes foram randomizados para um grupo controle.

Resultados: Nenhum dos pacientes operados apresentou qualquer evento cardiovascular adverso relacionado ao procedimento cirúrgico no período perioperatório. Dois pacientes do grupo cirúrgico morreram devido a tromboembolismo pulmonar ou infarto do miocárdio nos 6 meses de seguimento inicial, enquanto três pacientes do grupo controle apresentaram progressão da IC e morreram ou desenvolveram choque cardiogênico no mesmo período. Nos pacientes tratados, houve melhora na qualidade de vida, nível de atividade física e FEVE (de $25 \pm 9\%$ para $32 \pm 8\%$, $p=0,024$) aos 6 meses de seguimento, enquanto esses parâmetros não se alteraram nos pacientes do grupo controle.

Conclusão: O bloqueio simpático esquerdo via toracoscopia é factível e parece ser seguro em pacientes com IC grave. Esse estudo inicial sugere que esse procedimento pode ser uma abordagem alternativa eficaz para o bloqueio simpático no tratamento de cardiomiopatias dilatadas. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 685-690)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, cardiomiopatia dilatada, volume sistólico, simpatectomia, toracoscopia.

Abstract

Background: The level of sympathetic nervous activity is a major determinant of prognosis in patients with heart failure.

Objective: The purpose of this investigation was to perform a proof-of-principle trial of therapeutic endoscopic left thoracic sympathetic blockade in heart failure patients to assess safety and immediate effects.

Methods: Fifteen patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%, New York Heart Association functional class II or III, and heart rate > 65 bpm, despite either adequate betablocker use or intolerant to it, were enrolled. Ten patients underwent left infra-stellate ganglion plus T3-T4 interspinal space clipping through videothoracoscopy, while the other five patients were randomized to a control group.

Results: None of the treated patients had any procedure-related adverse cardiovascular events at the perioperative period. Two patients from the surgical group died due to pulmonary thromboembolism or myocardial infarction within 6 months of the initial follow-up, while three patients from the control group had heart failure progression and died or developed cardiogenic shock during the same period. Treated patients presented improvement in quality of life, level of physical activity and LVEF (from $25 \pm 9\%$ to $32 \pm 8\%$, $p=0.024$) at 6 months of follow-up, whereas these parameters did not change in control patients.

Conclusion: Endoscopic left thoracic sympathetic blockade is feasible and appears to be safe in severe heart failure patients. This initial study suggests that this procedure might be an effective alternative approach to sympathetic blockade in the treatment of dilated cardiomyopathies. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 685-690)

Keywords: Heart failure; cardiomyopathy, dilated; stroke volume; sympathectomy; thoracoscopy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luiz Felipe Pinho Moreira •

Av. Dr. Enéas C Aguiar, 44 - bloco2 - 2º andar - sala13 - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: lfelipe@cardiol.br, luiz.moreira@incor.usp.br

Artigo recebido em 20/04/10; revisado recebido em 16/08/10; aceito em 17/08/10.

Introdução

A ativação do sistema nervoso simpático é um importante mecanismo envolvido na fisiopatologia da insuficiência cardíaca sistólica. Apesar de ser uma característica adaptativa de apoio ao miocárdio debilitado, a exposição crônica do coração a concentrações mais altas de norepinefrina pode causar vários efeitos prejudiciais e de maladaptação¹. Baseado nesse fato, o uso de terapia beta-bloqueadora está atualmente bem estabelecida no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) crônica e é responsável pela significativa melhora clínica e na sobrevivência de pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo².

A simpatectomia torácica endoscópica bilateral tem sido realizada para o tratamento de hiperidrose primária^{3,4} e como abordagem paliativa para pacientes com angina pectoris grave⁵. Além disso, a denervação simpática cardíaca esquerda tem sido descrita como tratamento da síndrome de QT longo⁶ e taquicardia ventricular catecolaminérgica⁷. Estudos recentes têm demonstrado que esses procedimentos diminuem a atividade nervosa simpática^{5,8-10}, enquanto as funções autonômicas cardíacas vagal e global parecem melhorar após os mesmos⁸. Os efeitos mais significantes na atividade simpática cardíaca parecem estar particularmente relacionados à excisão ou bloqueio do gânglio estrelado esquerdo e subsequente cadeia simpática¹¹. Por outro lado, outros estudos experimentais têm sugerido que a simpatectomia unilateral direita pode potencialmente aumentar a incidência de arritmias ventriculares, em contraste com o bloqueio simpático esquerdo¹². Além disso, estudos clínicos documentaram que a administração de agentes simpatolíticos podem ser maladaptativos em pacientes com estado hemodinâmico gravemente comprometido, em quem um tônus adrenérgico mínimo é importante, sugerindo que o excesso de inibição simpática pode ser deletério em pacientes com IC¹³.

A partir desses dados, podemos especular que um bloqueio simpático parcial, incluindo o gânglio estrelado esquerdo em pacientes com IC sistólica pode representar uma abordagem eficaz para diminuir a atividade adrenérgica cardíaca. Esse fato pode ocorrer enquanto se preserva alguma integridade da função nervosa simpática, uma situação que pode potencialmente resultar em benefícios clínicos e à função ventricular, sem efeitos deletérios paradoxais. Sendo assim, o propósito do presente estudo foi descrever a técnica de bloqueio simpático esquerdo por via toracoscópica, o qual foi utilizado pela primeira vez para o tratamento de pacientes com IC sistólica grave, a fim de avaliar sua viabilidade e segurança.

Métodos

Critérios de seleção de pacientes

Os pacientes foram selecionados através do Programa de Insuficiência Cardíaca de nossa instituição, entre aqueles que apresentavam cardiomiopatias dilatadas graves e significante limitação funcional, com sintomas intermitentes de classe funcional III ou IV (NYHA), a despeito de tentativas de otimizar

a terapia médica. Os pacientes tinham o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada ou isquêmica há mais de dois anos e também apresentavam função ventricular esquerda reduzida, caracterizada por fração de ejeção ao ecocardiograma < 0.4 e frequência cardíaca > 65 bpm em repouso, a despeito do uso adequado de beta-bloqueadores ou devido ao fato de apresentar intolerância aos mesmos. Pacientes recebendo drogas inotrópicas intravenosas ou em classe funcional IV persistente foram contra-indicados ao bloqueio simpático, bem como aqueles que apresentavam arritmias complexas ou intratáveis e qualquer doença não-cardíaca potencialmente fatal. O consentimento informado foi obtido de acordo com as regras do Comitê de Ética em Pesquisa após discussão dos riscos, alternativas e possíveis benefícios da cirurgia.

Bloqueio simpático esquerdo endoscópico reversível

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral com intubação endotraqueal de duplo lúmen e a cirurgias foram executadas pelo mesmo cirurgião. Os pacientes foram colocados na posição supina e com os braços abduzidos. Eletrodos desfibriladores de superfície foram colocados rotineiramente. A monitorização consistiu em eletrocardiograma, análises da pressão expiratória final de dióxido de carbono, oxímetro de pulso, monitorização direta da pressão arterial sanguínea, cateter de Swan-Ganz na artéria pulmonar e ecocardiograma transesofágico.

A cavidade pleural foi abordada através duas incisões de 1,0 cm no 5º espaço intercostal. Na primeira foi inserido um toroscópio de 10 mm e 30 graus e no segundo um acesso de instrumento de 10 mm, o qual foi introduzido sob visão direta na linha axilar média. A incisão no 5º espaço intercostal foi feita mais lateralmente do que na projeção da linha axilar anterior, por causa do risco de lesão cardíaca, devido à cardiomegalia significativa (Figura 1). Durante o procedimento, o paciente foi mantido sob ventilação de baixo volume com 100% de oxigênio.

A cadeia simpática foi facilmente identificada sob a pleural parietal transluminal. A pleural parietal sobre o nível desejado foi incisada. O gânglio estrelado esquerdo foi localizado no primeiro espaço intercostal, sendo normalmente muito maior do que os outros, pois é constituído pelos gânglios C7, C8 e T1. A amplitude da clipagem incluiu a terça parte inferior do gânglio estrelado e o espaço interespinhal em nível de T3-T4. A porção cefálica do gânglio estrelado foi preservada para evitar a síndrome de Horner e o uso do eletrocautério também foi evitado pela mesma razão. O nervo foi duplamente clipado nos dois locais usando um aplicador de Endoclip de 10 mm (Ethicon, San Angelo, Texas, EUA) (Figura 2). Os comportamentos hemodinâmico e ecocardiográfico foram continuamente monitorizados durante as manobras cirúrgicas. Após a aplicação do clipe, 10 ml de solução de bupivacaína a 0,25% foram injetados ao longo do local da dissecação pleural para analgesia pós-operatória.

Ao final do procedimento, o pulmão foi reinflado sob visão direta e um pequeno tubo foi inserido para remover o ar através da incisão superior, o qual foi removido ao término da cirurgia. Os dois acessos foram fechados primariamente com suturas absorvíveis.

Artigo Original

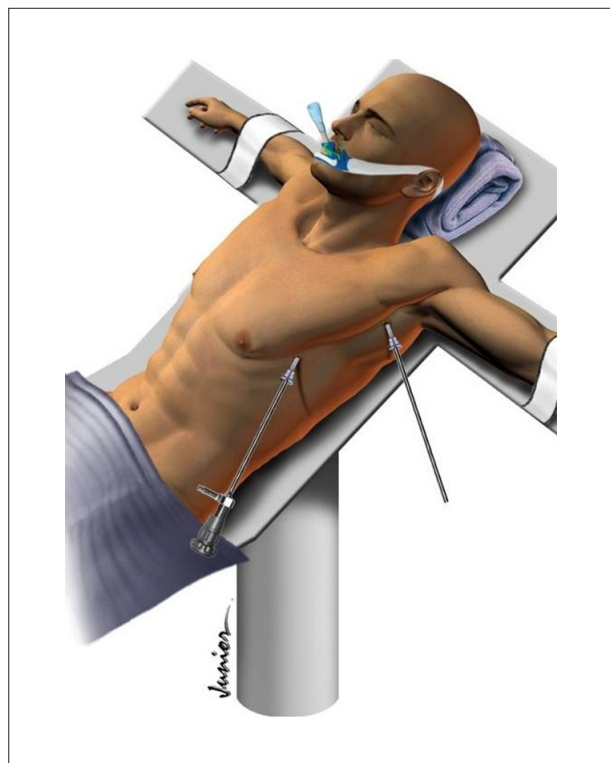


Fig. 1 - Representação esquemática de posicionamento do paciente e das incisões pleurais para o bloqueio simpático por toracoscopia.

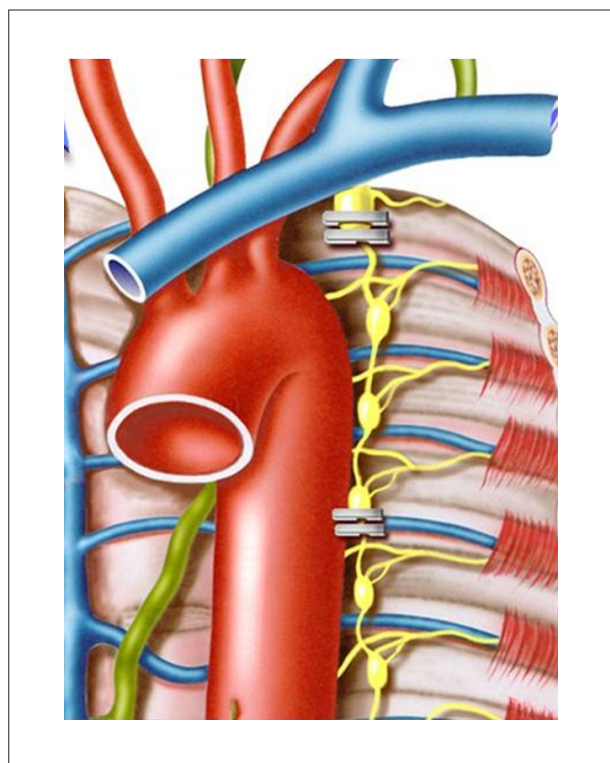


Fig. 2 - Representação esquemática de dupla clipagem do gânglio estrelado e espaço interespinal T3-T4.

Desfechos do estudo

O objetivo primário do estudo foi avaliar todos os eventos adversos secundários ao bloqueio simpático esquerdo por toracoscopia durante o procedimento cirúrgico e durante os seis primeiros meses de seguimento. Eventos adversos graves foram definidos como eventos fatais ou potencialmente fatais, e eventos que necessitaram de hospitalização inesperada. A piora acentuada dos sintomas de IC no período perioperatório foi definida como critério para reversão cirúrgica (remoção do clipe). O objetivo secundário do estudo foi avaliar os indicadores preliminares de eficácia através da melhora na qualidade de vida, com o uso do questionário de Minnesota (*Minnesota Living with Heart Failure questionnaire*)¹⁴, teste de caminhada de 6 minutos e avaliação de função ventricular através de ecocardiografia com Doppler.

Os dados são apresentados como médias e desvios-padrão. As comparações foram feitas usando o Teste de Postos com Sinais de Wilcoxon. A randomização foi realizada através de software apropriado.

Resultados

Quinze pacientes foram selecionados para o estudo clínico Fase I (12 do sexo masculino, com idade média de 52 ± 6 anos), com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada idiopática (8) ou isquêmica (7). História prévia de infarto agudo do miocárdio foi documentada em sete pacientes e três deles tinham sido anteriormente submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

Quatro pacientes apresentavam classe funcional (CF) III e 11 classe II (NYHA) imediatamente antes da cirurgia. Todos eles recebiam dose máxima de terapia beta-bloqueadora e inibidor de enzima conversora de angiotensina. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtida através da ecocardiografia (método de Simpson) foi em média de $22 \pm 5\%$ a frequência cardíaca média em repouso foi 81 ± 3 bpm.

Dez pacientes foram randomizados em uma abordagem 2:1 para serem submetidos à clipagem do gânglio infra-estrelar esquerdo e do espaço interespinal T3-T4 através de vídeotoracoscopia, enquanto os outros cinco foram randomizados para o grupo controle. Não houve diferenças entre os dois grupos em relação a variáveis pré-operatórias. Dois pacientes do grupo cirúrgico estavam em CF III e oito em CF II, enquanto dois pacientes estavam CF III e três estavam CF II no grupo controle.

A FEVE média foi $25 \pm 9\%$ nos pacientes submetidos ao bloqueio simpático torácico e $23 \pm 8\%$ no grupo controle. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião. A duração média da cirurgia foi de 48 ± 6 minutos e o período de hospitalização foi de dois dias para todos os pacientes. Não houve complicações intraoperatórias ou no período pós-operatório imediato. Durante a clipagem da cadeia simpática, não houve alterações da função ventricular esquerda e do comportamento hemodinâmico e não foi necessário reverter o procedimento cirúrgico no período perioperatório.

Durante os seis primeiros meses de seguimento, dois pacientes do grupo cirúrgico morreram subitamente devido a

infarto agudo do miocárdio ou a tromboembolismo pulmonar, enquanto estavam em CF II (NYHA). Melhora da IC foi observada em outros sete pacientes, que ficaram em CF I (5) ou II (2) e apenas um paciente não apresentou melhora clínica e manteve-se em CF III. Três pacientes apresentaram discreto suor compensatório na área plantar.

No grupo controle, dois pacientes morreram devido à progressão da IC depois de três e quatro meses de seguimento. Outro paciente foi hospitalizado devido a choque cardiogênico e foi submetido a implante de balão intra-aórtico. Os dois pacientes remanescentes estavam CF II aos seis meses de seguimento.

A avaliação pós-operatória realizada em nove pacientes do grupo cirúrgico mostrou a diminuição da frequência cardíaca (FC) média de 78 ± 8 para 72 ± 5 batimentos por minuto ($P=0,144$) na monitorização por Holter. O escore do Questionário de Minnesota (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire) apresentou uma variação de 47 ± 16 para 39 ± 20 nos pacientes sobreviventes na avaliação de seis meses ($p=0,192$) e o resultado do teste de caminhada de seis minutos (TC6) apresentou melhora significativa de 167 ± 55 para 197 ± 71 metros ($p=0,029$). A ecocardiografia com Doppler demonstrou a manutenção das dimensões diastólicas do ventrículo esquerdo (de 70 ± 8 para 72 ± 10 mm, $p=0,28$) e a melhora na FEVE de 25 ± 9 para 32 ± 7 % ($p=0,024$), como demonstrado na Figura 3.

Discussão

Diversos procedimentos cirúrgicos têm sido propostos como alternativas ao transplante cardíaco para fornecer tratamento paliativo para pacientes com cardiomiopatia dilatada. Estas abordagens são justificadas pela possibilidade de reverter os efeitos deletérios de diferentes mecanismos compensatórios que são ativados para preservar a homeostase cardiovascular durante a progressão da IC. Aliado ao grande sucesso da terapia com beta-bloqueadores, esse estudo de viabilidade do bloqueio terapêutico simpático esquerdo por

toracoscopia em pacientes com insuficiência cardíaca mostrou resultados promissores, ao demonstrar a factibilidade técnica e a segurança da aplicação da clipagem do gânglio estrelado e do espaço inter-espinal T3-T4 através de videotoracoscopia em pacientes com cardiomiopatia dilatada. Além disso, apesar da ocorrência de duas mortes cardíacas não-relacionadas, melhora clínica e da função ventricular esquerda foram documentadas nos primeiros seis meses de seguimento nos pacientes sobreviventes.

Independente de ser apenas um estudo de viabilidade, as modificações observadas no seguimento dos pacientes submetidos ao bloqueio simpático esquerdo foram similares àquelas documentadas com a utilização de outras abordagens bem estabelecidas no tratamento de insuficiência cardíaca crônica¹⁵⁻¹⁷. Além disso, como estudo clínico Fase I, a presente experiência representa uma abordagem conservadora na realização cirúrgica do bloqueio simpático. A técnica poderia ser potencialmente realizada com cauterização ou ressecção da cadeia simpática, ou aplicada bilateralmente, amplificando a extensão do bloqueio.

Não há estudos prévios sobre os efeitos do bloqueio simpático cirúrgico em pacientes com IC. A real extensão da interrupção da cadeia simpática necessária para diminuir o impacto da atividade adrenérgica cardíaca, sem efeitos deletérios importantes é dessa forma, desconhecida. Vários estudos documentaram a diminuição do tônus simpático após a simpatectomia bilateral para hiperidrose primária ou angina pectoris, sem resultar em interferência significativa nas atividades autonômicas cardíacas vagal e global^{8,10}. Achados de estudos de imagem com ¹²³I-metaiodobenzilguanidina indicam que a simpatectomia torácica superior bilateral suprime levemente a ativação do sistema nervoso simpático, de forma similar à terapia com beta-bloqueadores¹⁸. A diminuição da densidade de inervação simpática cardíaca medida por tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 6-[¹⁸F] Fluorodopamina foi também documentada com a simpatectomia torácica bilateral, enquanto a simpatectomia unilateral direita não teve efeito aparente sobre esse achado¹⁹.

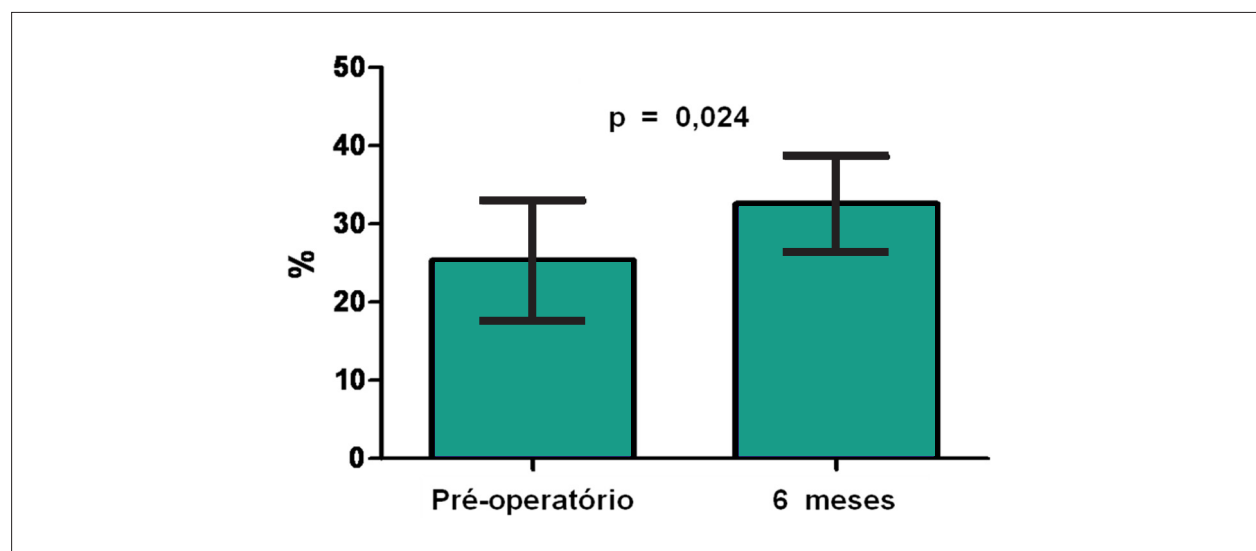


Fig. 3 - Variação da fração de ejeção do VE ao ecocardiograma em pacientes submetidos a bloqueio simpático torácico. Valores médios $\pm$ intervalo de confiança de 95%.

Artigo Original

A realização de um bloqueio simpático esquerdo isolado nesse estudo pode assim representar apenas uma pequena modificação na atividade simpática cardíaca, mas essa abordagem cirúrgica foi justificada nessa investigação clínica primária pelo grande risco representado pelo excesso de inibição simpática para pacientes com IC. O uso clínico de agentes simpatolíticos, como a moxonidina, foi interrompido prematuramente devido ao aumento na mortalidade¹³ e maiores reduções nas concentrações de norepinefrina plasmática após terapia com beta-bloqueadores também foram relacionadas a maiores taxas de mortalidade na análise de subgrupo do estudo *Beta Blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST)²⁰.

Adicionalmente a favor do bloqueio simpático esquerdo isolado é o fato de que esse procedimento tem sido realizado de forma bem sucedida no tratamento de síndrome de QT longo⁶ e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica⁷. A esse respeito, a estrectomia unilateral esquerda é responsável por um aumento no período refratário ventricular similar àquele obtido com a ressecção bilateral do gânglio estrelado, enquanto a estrectomia isolada direita pode produzir uma diminuição paradoxal na refratoriedade¹¹. Esse fato pode ser responsável pelo aumento na incidência de arritmias ventriculares, uma situação que precisa ser evitada e que é responsável por um mecanismo importante de morte em pacientes com IC.

A realização do bloqueio simpático esquerdo com clipagem, ao invés de simpatectomia com cauterização ou ressecção da cadeia simpática, nesse estudo, foi baseada na possibilidade de reverter o procedimento na presença de efeitos deletérios imediatos²¹. Entretanto, não foram observados eventos adversos relacionados ao procedimento nesse ensaio inicial e a monitorização intra-operatória mostrou apenas uma pequena diminuição na resistência vascular periférica sem qualquer período de hipotensão, tornando possível a realização do procedimento de forma mais convencional e abrangente.

A ressecção ou cauterização da cadeia simpática pode potencialmente ser realizada em pacientes com IC sem qualquer complicação adversa, como é observado no tratamento de síndrome de QT longo e taquicardia

ventricular catecolaminérgica^{6,7}. Entretanto, é importante enfatizar que resultados similares têm sido obtidos com clipagem ou cauterização da cadeia simpática no tratamento da hiperidrose primária²². Qual a importância de realmente interromper as várias fibras nervosas que tem conexão com o coração permanece uma discussão em aberto e outros estudos serão necessários para adequadamente definir a melhor abordagem técnica para o bloqueio simpático terapêutico em pacientes com IC.

À semelhança de outros tratamentos paliativos da IC, a mortalidade no seguimento pós-operatório do bloqueio simpático pode ocorrer por diferentes complicações¹⁵⁻¹⁷. A ocorrência de duas mortes tardias devido a infarto do miocárdio ou a tromboembolismo pulmonar nessa série provavelmente foi relacionada à doença de base e não ao procedimento em si. Por outro lado, a progressão da IC parece ter se estabilizado e a melhora observada na função ventricular esquerda abre uma real perspectiva para o uso desse procedimento como tratamento complementar para IC avançada devido à cardiomiopatia dilatada ou isquêmica.

Em conclusão, o bloqueio simpático torácico esquerdo por toracoscopia é factível e parece ser seguro em pacientes com IC grave. Dados exploratórios desse estudo inicial sugerem que esse procedimento pode potencialmente representar uma abordagem alternativa para o tratamento de cardiomiopatias dilatadas.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Germano Emílio C. Souza pelo Instituto do Coração (Incor) do hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

- Merlet P, Hittinger L, Dubois-Randé JL, Castaigne A. Myocardial adrenergic dysinnervation in dilated cardiomyopathy: cornerstone or epiphenomenon? *J Nucl Med*. 2002; 43 (4): 536-9.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (7): 550-60.
- de Campos JR, Kauffman P, Werebe EC, Andrade Filho LO, Kuzniec S, Jatene FB, et al. Quality of life, before and after thoracic sympathectomy: report on 378 operated patients. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (3): 886-91.
- Henteloff HJ, Kalavrouziotis D. Evidence-based review of the surgical management of hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin*. 2008; 18 (2): 209-16.
- Tygesen H, Wettersvik C, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Salem J, et al. Long-term effect of endoscopic transthoracic sympathectomy on heart rate variability and QT dispersion in severe angina pectoris. *Int J Cardiol*. 1999; 70 (3): 283-92.
- Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109 (15): 1826-33.
- Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm*. 2009; 6 (6): 752-9.
- Cruz J, Sousa J, Oliveira AG, Silva-Carvalho L. Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137 (3): 664-9.

9. Vigil L, Calaf N, Codina E, Fibla JJ, Gómez G, Casan P. Video-assisted sympathectomy for essential hyperhidrosis: effects on cardiopulmonary function. *Chest*. 2005; 128 (4): 2702-5.
10. Teodoriya T, Sakagami S, Ueyama T, Thompson L, Hetzer R. Influences of bilateral endoscopic transthoracic sympathectomy on cardiac autonomic nervous activity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15 (2): 194-8.
11. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervations to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res*. 1966; 18 (4): 416-28.
12. Schwartz PJ, Verrier RL, Lown B. Effect of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs. *Circ Res*. 1977; 40 (6): 536-40.
13. Coats AJ. Heart Failure 99: the MOXCON story. *Int J Cardiol*. 1999; 71 (2): 109-11.
14. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (1): 39-44.
15. Benicio A, Moreira LF, Bacal F, Stolf NA, Oliveira SA. Reevaluation of long-term outcomes of dynamic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (3): 821-7.
16. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (5): 381-90.
17. Ribeiro GC, Lopes M, Antoniali F, Nunes A, Costa CE, Fernandes JL. Importance of the area of fibrosis at midterm evolution of patients submitted to ventricular reconstruction. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (6): 564-70.
18. Toyota S, Takimoto H, Karasawa J, Kato A, Yoshimine T. Evaluation of cardiac sympathetic nerve function by myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy before and after endoscopic sympathectomy. *J Neurosurg*. 2004; 100 (3): 512-6.
19. Moak JP, Eldadah B, Holmes C, Pechnik S, Goldstein DS. Partial cardiac sympathetic denervation after bilateral thoracic sympathectomy in humans. *Heart Rhythm*. 2005; 2: 602-9.
20. Anderson JL, Krause-Steinrauf H, Goldman S, Clemson BS, Domanski MJ, Hager WD, et al. Failure of benefit and early hazard of bucindolol for Class IV heart failure. *J Card Fail*. 2003; 9 (4): 266-77.
21. Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG, Kattail D, Shargall Y. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: long-term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137 (6): 1370-6.
22. Coelho MS, Silva RFKC, Mezzalana G, Bergonse Neto N, Stori W de SJR, dos Santos AF, et al. T3T4 endoscopic sympathetic blockade versus T3T4 video thoracoscopic sympathectomy in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88 (6): 1780-5.