

## Matriz Colágena Intersticial e sua Relação com a Expansão Miocárdica no Infarto Agudo

Beatriz Bojkian Matsubara, Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Botucatu, SP

Por longo tempo, os pesquisadores atuando em cardiologia, tanto na área básica como na aplicada, consideraram o coração como um órgão puramente muscular. Devido a esse enfoque, os estudos foram conduzidos, de regra, visando apenas o miócito doente para explicar porque o coração entra em falência na evolução de diversas cardiopatias.

Tal abordagem não permite explicação plena de vários fenômenos identificados no curso das doenças cardíacas como, por exemplo, a dilatação ventricular com afinamento da parede muscular, observada nas fases finais da insuficiência cardíaca congestiva de diversas causas<sup>1,2</sup>; a síndrome do *stunned myocardium* que ocorre, tipicamente, na reperfusão pós-isquêmica do miocárdio, onde a função sistólica do ventrículo fica comprometida por horas ou dias, sem explicação contundente quando se analisa alterações ao nível de miócitos<sup>3,4</sup>; a maior incidência de roturas miocárdicas precoces, após infarto agudo do miocárdio (IAM), com o advento da trombólise coronária<sup>5</sup> e, finalmente, a expansão do miocárdio lesado no IAM parece não se dever apenas à necrose do miócito, como veremos a seguir.

Esta revisão conterà três partes: a 1ª definirá a entidade clínica expansão miocárdica; a 2ª, descreverá a rede colágena intersticial do miocárdio normal, principalmente, sob o ponto de vista morfológico e funcional e, na 3ª, será analisada como as alterações dessa rede podem fornecer subsídios fisiopatológicos para ocorrência da expansão miocárdica.

### Expansão miocárdica: definição e diagnóstico

A expansão miocárdica após IAM é o nome que se dá à distorção da cavidade ventricular, secundária à dilatação, associada ao afinamento desproporcional da parede muscular, na porção comprometida pelo infarto, sem que haja necrose adicional de tecido<sup>6</sup>. O conceito de expansão miocárdica no IAM foi desenvolvido por Hutchins e Bulkley<sup>6</sup>, que analisaram corações de pacientes falecidos até 30 dias após o IAM, realizando

coronariografia *post mortem* e estudo histológico do miocárdio. O fenômeno parece se dever ao estiramento focal do músculo na intimidade da parede e sua importância clínica reside no fato de que suas características, como precocidade, intensidade e extensão, estão intimamente relacionadas com o prognóstico do paciente<sup>7-9</sup>.

Tipicamente, a expansão ocorre nos primeiros dias do IAM, entre o 4º e 6º dias, em lesões uni-arteriais e infartos transmurais. Eaton e Bulkley<sup>8</sup> conduziram estudo experimental em cães submetidos à ligadura de uma das coronárias e descreveram ocorrência nula de expansão miocárdica em infartos subendocárdicos, independente da área necrosada. Há concordância na literatura de que a expansão ocorre com maior frequência em pacientes hipertensos e sem infarto prévio. Vários autores correlacionam a incidência de expansão com o tamanho da área infartada<sup>10-12</sup> e com a topografia da necrose<sup>13</sup>. Haveria maior probabilidade de expansão nos infartos grandes e de parede anterior. Outros autores contra-argumentam que não há fundamentação fisiopatológica para esse tipo de associação, isto é, qualquer infarto, especialmente os transmurais, poderiam expandir em algum grau<sup>8</sup>.

A expansão miocárdica está associada a complicações precoces e tardias, como rotura cardíaca, formação de aneurismas, insuficiência cardíaca, arritmias e morte<sup>6,14,15</sup>.

O diagnóstico de expansão é feito, *in vivo*, pelo ecocardiograma bidimensional<sup>16</sup>, ou pela análise macroscópica do coração, *post mortem*. Na imagem ultra-sonográfica do coração, utiliza-se o corte apical quatro câmaras para a quantificação da expansão, ou índice de expansão. Para o cálculo desse índice, é feita a relação entre o comprimento do segmento dilatado e assíntrico e o comprimento do segmento restante do ventrículo. Outro índice também utilizado para quantificar a expansão é a relação entre a espessura da parede expandida e a espessura da parede não isquêmica (fig. 1).

Segundo alguns relatos, a expansão miocárdica ocorreria, em algum grau, em mais de 40% dos IAM<sup>14</sup>. A incidência desse fenômeno em infartos experimentais de ratos foi descrita como sendo de 65%<sup>17</sup>. Na casuística de Eaton e Bulkley, que produziram infartos transmurais em cães, a incidência de expansão foi de 81% dos casos<sup>8</sup>.

Schuster e col<sup>7</sup> estudaram corações de 110 pacientes falecidos dentro de um período máximo de três semanas após o IAM e verificaram que 49% haviam apresentado

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Correspondência: Beatriz Bojkian Matsubara - Depto de Clínica Médica

Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP - CEP 18618-000 - Botucatu, SP

Recebido para publicação em 23/9/94

Aceito em 20/2/95

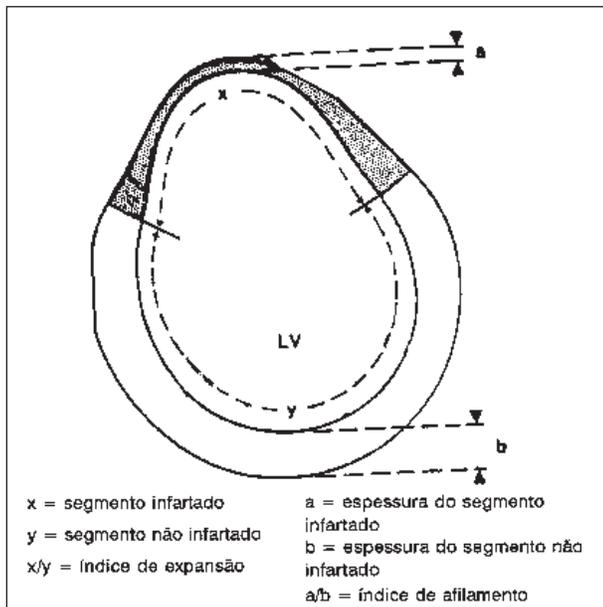


Fig. 1 - Representação esquemática de corte transversal de ventrículo esquerdo. A porção escura da parede representa a área infartada e expandida. Os índices de expansão (x/y) e de afinamento (a/b) podem ser facilmente obtidos por meio de medidas diretas feitas durante o exame ecocardiográfico (adaptado de Pfeffer MA, Braunwald E. Circulation 1990; 1161-72). x- segmento infartado; y- segmento não-infartado; x/y- índice de expansão; a- espessura do segmento infartado; b- espessura do segmento não-infartado; a/b- índice de afinamento.

expansão da área infartada antes do óbito e, destes, 43% (23 casos) apresentaram rotura miocárdica. Por outro lado, somente um paciente (2%) sem expansão apresentou aquela complicação. Assim, do total de 24 casos com rotura miocárdica pós IAM, 23 apresentaram expansão da área infartada, concluindo os autores que a expansão miocárdica seria um sinal preditivo de rotura, mas não definindo possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos no fenômeno. Eles defendiam a hipótese de que a força pulsátil gerada pelo ventrículo e atuando na área friável necrótica seria a causa associada ao afinamento da parede.

Na época em que a expansão miocárdica foi descrita, a microscopia eletrônica de varredura já havia permitido a observação do tecido muscular cardíaco, sob um ponto de vista bem diferente. Proliferaram pesquisas que dissecavam a morfologia de outras estruturas não musculares que compõem o miocárdio, ao mesmo tempo em que os fisiologistas procuravam entender o papel dessas estruturas na função ventricular. Assim, mecanismos fisiopatológicos que não podiam ser completamente explicados pelas alterações dos miócitos, passaram a ser relacionados com as alterações de outros componentes do tecido.

### Rede colágena intersticial miocárdica

Os miócitos, embora ocupem 70% do volume tissular, representam apenas 30% do número total de células. As outras são as musculares lisas dos vasos, as endote-

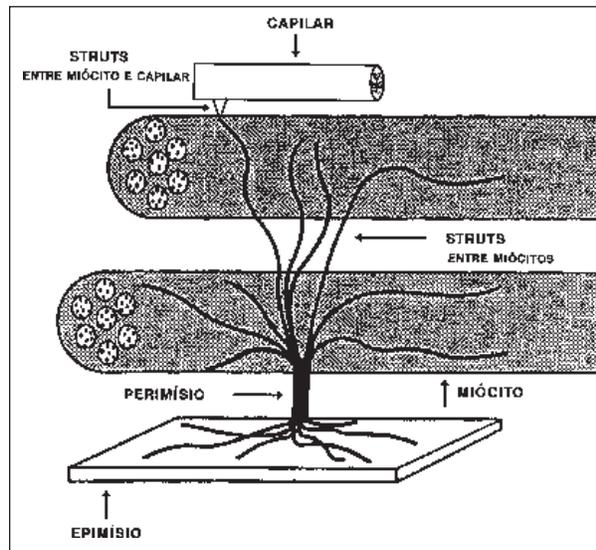


Fig. 2 - Representação esquemática da rede fibrilar colágena intersticial no miocárdio. Epimísio, perimísio e endomísio são estruturas contínuas envolvendo o coração, os grupos musculares, as miofibras e cada miócito. Os miócitos e os capilares são conectados entre si pelo componente mais fino e delicado dessa rede, denominado de *strut*.

liais, fibroblastos e outras células intersticiais<sup>18</sup>. Circundando e interligando todas essas estruturas está uma complexa e bem organizada rede de colágeno (fig. 2).

A rede de colágeno intersticial miocárdico é sintetizada pelos fibroblastos cardíacos a uma velocidade bastante lenta, em torno de 0,56% ao dia<sup>19</sup>. O colágeno é uma proteína bastante estável, em condições normais e acredita-se que sua vida média seja de 90 a 120 dias. Também são os fibroblastos que sintetizam a collagenase, enzima específica capaz de degradar o colágeno. No miocárdio, esta degradação ocorre lentamente em condições normais, porém, em condições de sobrecargas excessivas ou durante hipóxia, o colágeno é degradado rapidamente<sup>20</sup>.

Os tipos de colágeno encontrados no interstício cardíaco são: I e III, principalmente; pequena proporção de colágenos tipos IV, V e VI, este último identificado recentemente no tecido cardíaco<sup>20</sup>. O que diferencia os diversos tipos de colágeno é a sua composição química e configuração espacial, resultando em diferenças físicas importantes.

Os colágenos tipos I e III são as maiores proteínas estruturais do interstício, constituem 95% do colágeno total intersticial e ocupam 3 a 4% do volume miocárdico. Formam a rede fibrilar em volta dos miócitos e fibras musculares, os septos delicados interligando miócitos e capilares (*struts*), os septos maiores interligando fibras musculares (*strands*) e os tendões que percorrem a espessura do tecido. O colágeno tipo I é o mais resistente e predomina nas estruturas maiores, como os tendões e os *strands*. O tipo III é menos resistente e constitui o principal elemento das estruturas menores (*struts*); também está presente na camada média e adventícia dos vasos de calibre médio, no tecido conjuntivo ao redor de vasos pequenos e em volta de capilares<sup>21</sup>.

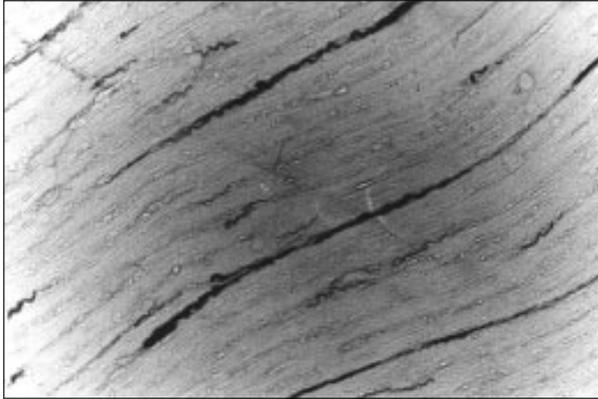


Fig. 3 - Fotomicrografia de miocárdio de ventrículo esquerdo de rato. Os miócitos aparecem em cor cinza claro e as fibras colágenas espiraladas aparecem em cor escura, acompanhando paralelamente os feixes musculares. Esse aspecto histológico é muito semelhante ao do miocárdio humano. Magnificação original: 100X.

O colágeno tipo IV é encontrado na camada média dos vasos e na membrana basal das células musculares e endoteliais. Os colágenos tipos V e VI localizam-se em torno dos miócitos, estando o último em estreita associação com a fibronectina ao redor das células e, principalmente, ao redor dos vasos<sup>21</sup>. Esses três tipos de colágeno apresentam pequena rigidez e não fazem parte da rede fibrilar descrita acima. Embora não esteja bem definido o exato papel dessas proteínas, é possível que elas constituam elemento importante de ligação entre a rede fibrilar e a intimidade das células e parede dos vasos.

A rede fibrilar intersticial colágena, por outro lado, resiste às deformações, ao mesmo tempo em que mantém os miócitos e os grupos musculares alinhados durante todo o ciclo cardíaco. Essa rede tridimensional garante a integridade estrutural do miocárdio e transmite para a câmara ventricular a força e o encurtamento gerados pelo músculo<sup>22,23</sup>.

O colágeno fibrilar miocárdico constitui uma estrutura contínua que inclui os folhetos valvares, as cordoalhas tendíneas, o endocárdio e o pericárdio, além de toda a rede fibrilar intersticial (fig. 2). Essa estrutura é dividida em três componentes que, à semelhança da musculatura esquelética, são denominados de epimísio, perimísio e endomísio<sup>24</sup>.

O epimísio é o colágeno fibrilar que envolve todo o músculo cardíaco, portanto, constitui as superfícies endocárdica e epicárdica. Sua função é a de proteger a câmara ventricular contra estiramentos excessivos.

A partir do epimísio, os tendões compostos de fibras colágenas estendem-se para dentro do miocárdio, ocupando espaços entre os grupos musculares. Os tendões se espalham em forma de redes que envolvem grupos de miócitos, compondo as miofibras ou envolvem grupos de miofibras, compondo as bandas musculares. Essa estrutura, juntamente com os *strands*, que interligam miofibras ou grupos de miofibras, é denominada perimísio. A função do perimísio é distribuir o estresse muscular, além de interferir com a rigidez do músculo<sup>25</sup>. Também fazendo parte do perimísio, estão as

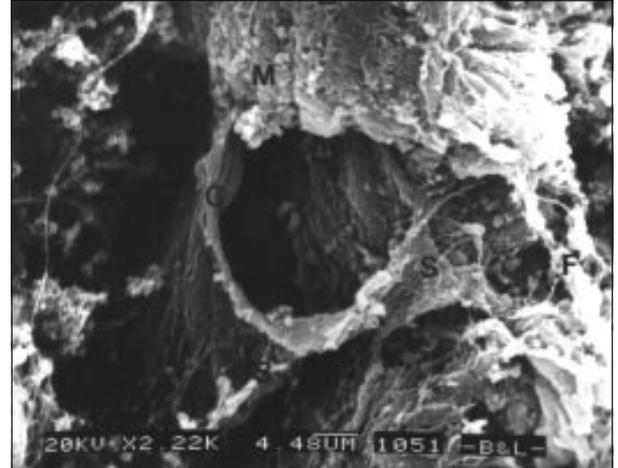


Fig. 4 - Ultra-estrutura de miocárdio, observado à microscopia eletrônica de varredura. As fibras colágenas (F) envolvem os miócitos (M) e capilares. A fina rede ligando o capilar (C) ao tecido adjacente é formado por *struts* (S), os quais são compostos de colágeno tipo III e fazem parte do endomísio.

fibras espiraladas que correm em paralelo com grupos musculares (fig. 3). Essas fibras são alongadas durante o encurtamento sistólico do músculo e estocam energia que é utilizada durante o estiramento diastólico<sup>26</sup>.

As fibras perimisiais dão origem ao endomísio que se constitui de uma fina rede em volta de cada miócito, ligando-os uns aos outros e aos capilares vizinhos. As finas fibrilas colágenas que fazem estas interligações são os *struts* (fig. 4). A função do endomísio é manter o alinhamento dos miócitos durante o ciclo cardíaco, preservando a estrutura e a arquitetura do músculo<sup>23,27</sup>.

Poderíamos, então, concluir que todos os miócitos e todas as fibras musculares são firmemente atados uns aos outros, de forma a resistir a potenciais deformações e desalinhamento pelo trabalho cardíaco. Há vários pesquisadores que defendem a hipótese de que isso não seria possível sem a rede fibrilar intersticial colágena<sup>28-31</sup>.

A magnitude da resistência mecânica dessa rede foi bem demonstrada por Factor e col<sup>32</sup>, que estudaram o miocárdio de ratos na situação em que o ventrículo esquerdo era preenchido por líquido, sob pressões diastólicas crescentes. Quando a pressão diastólica era 30mmHg, as fibras perimisiais, correndo paralelas às fibras musculares, eram espiraladas. Com aumento das pressões, as fibras eram progressivamente estiradas. Somente com pressões diastólicas acima de 100mmHg, portanto, muito acima dos níveis fisiológicos, é que as fibras espiraladas estavam totalmente estiradas ou rompidas.

### Fisiopatologia da expansão miocárdica sob o ponto de vista das alterações intersticiais

A rede de colágeno intersticial miocárdica seria mecânica e estruturalmente capaz de resistir às deformações patológicas como aquela que ocorre na expansão pós-infarto. No entanto, a expansão ocorre.

Para explicar esse fenômeno, Whittaker e col.<sup>33</sup> testaram a hipótese de que a expansão miocárdica pós-infarto somente acontece após lesão da rede intersticial colágena, produzindo IAM em ratos e observando seus corações nos dias 1 e 4 após o evento agudo. Os resultados mostraram afinamento da parede ventricular no dia 1 e expansão da área infartada no dia 4. Ao mesmo tempo, observaram que a expansão ventricular estava associada à perda dos *struts* endomisiais, a qual foi muito acentuada no 4º dia após o infarto. Nessa época, Sato e col.<sup>20</sup> já haviam demonstrado que curtos períodos de isquemia, em torno de 40min, eram suficientes para produzir importantes alterações estruturais no interstício miocárdico, associadas a alterações mitocondriais.

Esses estudos forneceram subsídios morfológicos para explicar o fenômeno da expansão, mas não analisaram as alterações funcionais da parede do ventrículo submetida à agressão isquêmica e que acompanham o processo.

Crozatier e col.<sup>34</sup> estudaram corações de cães submetidos à oclusão da artéria coronária descendente anterior por 15, 45 ou 120min. Analisaram amostras de miocárdio, por meio de microscópio eletrônico, de forma a possibilitar a mensuração dos comprimentos dos sarcômeros durante a sístole e a diástole, nas áreas isquêmicas e não isquêmicas. Os autores observaram que os sarcômeros das áreas não isquêmicas encurtavam durante a sístole e alongavam-se durante a diástole. Contrariamente, nas áreas isquêmicas, os sarcômeros alongavam-se durante a sístole.

Villarreal e col.<sup>35</sup> demonstraram, em cães, que após 5min de isquemia, o ventrículo esquerdo dilatava-se durante a sístole, ao mesmo tempo em que a parede isquêmica apresentava diminuição da sua espessura.

Esses estudos permitiram concluir que mesmo após curto período de isquemia, quando ainda não há necrose miocárdica, o músculo comprometido sofre expansão durante a sístole. Essa expansão estaria relacionada à perda de colágeno endomisial ou dos *struts* se nós nos reportarmos ao estudo de Whittaker e col. Restaria identificar quais as alterações que ocorrem na intimidade da parede muscular, permitindo a manutenção definitiva da área expandida.

Segundo a hipótese defendida por diversos autores, a deformação definitiva da cavidade ventricular seria causada pelo deslizamento dos miócitos na espessura da parede.<sup>3,36-38</sup> Esta hipótese aceita a suposição de que, durante o período de isquemia, as fibras colágenas intersticiais são rompidas em pontos estratégicos, sob maior tensão, permitindo o rearranjo dos miócitos. Como consequência, há aumento do volume ventricular e adelgaçamento da parede. Assim, o tecido muscular torna-se mais susceptível ao estiramento, mesmo sob efeito de níveis fisiológicos de estresse. O rompimento ocorreria por mecanismos ainda não elucidados. Recentemente, Whittaker<sup>39</sup> propôs a hipótese de que a própria isquemia

miocárdica causaria lesão do colágeno intersticial. Tal lesão seria ou não suficiente para levar à expansão do músculo, a qual evoluiria com o processo de cicatrização normal ou com a complicação da rotura. O acúmulo de radicais livres de oxigênio no local ativaría a colagenese cardíaca e promovería maior agressão ao colágeno e maior probabilidade de expansão e rotura miocárdica.

Finalizando, deve-se reconhecer que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da expansão miocárdica pós-infarto ainda precisam ser melhor entendidos para que métodos preventivos sejam propostos.

## Referências

1. Sole MJ, Liu P - Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 99A-105A.
2. Factor SM - Role of the extracellular matrix in dilated cardiomyopathy. *Heart Failure* 1994; 9: 260-8.
3. Zhao M, Zhang H, Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH, Eng C - Profound structural alterations of the extracellular collagen matrix in postischemic dysfunction (stunned) but viable myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1322-34.
4. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA, Przyklenk K - Stunned myocardium and myocardial collagen damage: differential effects of single and repeated occlusions. *Am Heart J* 1991; 121: 434-41.
5. Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S - Routine medical management of acute myocardial infarction. Lessons learned from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82(suppl II): 117-34.
6. Hutchins GM, Bulkley BH - Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127-32.
7. Schuster EH, Bulkley BH - Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979; 60: 1532-8.
8. Eaton LW, Bulkley BH - Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. *Circ Res* 1981; 49: 80-8.
9. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E - Progressive ventricular remodeling in rat myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991; 260: H1406-H14.
10. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G - Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanism and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755-63.
11. Gaudron P, Eilles C, Ertl G, Kochsiek K - Adaptation to cardiac dysfunction after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87(suppl IV): IV83-IV9.
12. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Lamas GA - Development and prevention of congestive heart failure following myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87(suppl IV): IV120-IV5.
13. Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JR, Reed JE, Gersh BJ - Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 673-82.
14. Pirollo JS, Hutchins GM, Moore GW - Infarct expansion. Pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 349-54.
15. Braunwald E, Pfeffer MA - Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1D-6D.
16. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML - Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med* 1979; 300: 57-62.
17. Hochman JS, Bulkley BH - Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982; 65: 1446-50.
18. Grove D, Zak R, Nair KG, Aschenbrenner V - Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. IV. Observations on the cellular organization of growth during myocardial hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1969; 25: 473-80.
19. Bonnim CN, Sparrow MP, Taylor RR - Collagen synthesis and content in right ventricular hypertrophy in the dog. *Am Physiol* 1981; 241: H708-H14.
20. Sato S, Ashraf M, Millard RW, Fujiwara H, Schwartz A - Connective tissue changes in early ischemia of porcine myocardium: an ultrastructural study. *J Mol*

- Cell Cardiol 1983; 15: 261-75.
21. Bashey RI, Martinez-Hernandez A, Jimenez SA - Isolation, characterization, and localization of cardiac collagen type VI. Association with other extracellular matrix components. *Circ Res* 1992; 70: 1006-17.
  22. Janicki JS, Matsubara BB - Myocardial collagen and left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, LeWinter MM. eds - *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Philadelphia: Lea & Febinger 1994; 127-9.
  23. Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EK - The heart as a suction pump. *Sci Am* 1986; 254: 84-91.
  24. Caulfield JB, Borg TK - The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-71.
  25. Borg TK, Ranson WF, Moshlehy FA, Caulfield JB - Structural basis of ventricular stiffness. *Lab Invest* 1981; 44: 49-54.
  26. Factor SM, Robinson TF - Comparative connective tissue structure-function relationship in biologic pumps. *Lab Invest* 1988; 58: 150-6.
  27. Robinson TF, Factor SM, Capasso JM, Wittenberg BA, Blumenfeld OO, Seifter S - Morphology, composition and function of struts between cardiac myocytes of rat and hamster. *Cell Tissue Res* 1987; 249: 247-55.
  28. Dawson R, Milne G, Williams RB - Changes in the collagen of rat heart in copper deficiency-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1982; 16: 559-65.
  29. Factor SM, Robinson TF, Dominitz R, Cho S - Alterations of the myocardial skeletal framework in acute myocardial infarction with and without ventricular rupture. A preliminary report. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 91-7.
  30. Matsubara BB, Henegar JR, Janicki JS - Structural and function role of myocardial collagen. *Circulation* 1991; 84: II-212.
  31. Caulfield JB, Norton P, Weaver RD - Cardiac dilatation associated with collagen alterations. *Mol Cell Biochem* 1992; 118: 171-9.
  32. Factor SM, Flomenbaum M, Zhao MJ, Eng C, Robinson TF - The effects of acutely increased ventricular cavity pressure in intrinsic myocardial connective tissue. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1582-9.
  33. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA - Role of collagen in acute myocardial infarct expansion. *Circulation* 1991; 84: 2123-34.
  34. Crozatier B, Ashraf M, Franklin D, Ross Jr J - Sarcomere length in experimental myocardial infarction: evidence for sarcomere overstretch in dyskinetic ventricular regions. *J Moll Cell Cardiol* 1977; 9: 785-97.
  35. Villarreal FJ, Lew WYW, Waldman LK, Covell JK - Transmural myocardial deformation in the ischemic canine left ventricle. *Circ Res* 1991; 68: 368-81.
  36. Ross Jr J, Sonnenblick EH, Taylor RR, Spotnitz HM, Covell JW - Diastolic geometry and sarcomere lengths in the chronically dilated canine left ventricle. *Circ Res* 1971; 28: 49-61.
  37. Spotnitz HM, Spotnitz WD, Cottrell TS, Spiro D, Sonnenblick EH - Cellular basis for volume related wall thickness changes in the rat left ventricle. *J Moll Cell Cardiol* 1974; 6: 317-31.
  38. Olivetti G, Capasso M, Sonnenblick EH, Anversa P - Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1990; 67: 23-34.
  39. Whittaker P - Role of collagen in myocardium ischemia, infarction and healing. *Heart Failure* 1990; 151-7.
-