ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO VENTRICULAR

BEATRIZ BOJIKAN MATSUBARA, ANA LÚCIA DOS ANJOS FERREIRA, LUIZ SHIGUERO MATSUBARA

Departamento de Clínica Médica — Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP

Endereço para correspondência: Distrito de Rubião Júnior, s/n — CEP 18618-000 — Botucatu — SP

A disfunção ventricular está associada a um conjunto de alterações envolvendo miócitos, vasos coronários e interstício, que caracterizam a remodelação miocárdica. Esse processo não ocorre de maneira uniforme e depende de vários fatores, associados à agressão cardíaca e à resposta individual. Esta revisão inclui alguns aspectos anatomopatológicos da remodelação miocárdica, ao mesmo tempo que discute os aspectos fisiopatológicos das lesões miocárdicas.

Palavras-chave: hipertrofia miocárdica, remodelação cardíaca, fibrose intersticial, necrose miocárdica.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;3:361-70)

RSCESP (72594)-1221

INTRODUÇÃO

A estrutura do coração e as alterações anatomopatológicas do miocárdio têm sido preocupação de pesquisadores há muitos anos, na medida em que determinam as alterações de função do órgão. Por muito tempo, a atenção foi direcionada para as alterações miocíticas causadas pelos diferentes tipos de agressão cardíaca, no sentido de encontrar no miócito todas as explicações para a disfunção ventricular. Assim, essa disfunção foi associada ao aumento da massa miocárdica e, portanto, ao tamanho dos miócitos, passando a ser interpretada como fator de risco independente para insuficiência cardíaca[1, 2]. Foi somente no final dos anos 80 que alguns investigadores chamaram a atenção para o papel do componente não-miocítico sobre a função ventricular[3, 4]. A utilização de diferentes modelos experimentais, assim como as análises realizadas em amostras de miocárdio humano, revelaram que o aumento ou a degradação do colágeno miocárdico implicavam disfunção ventricular[5-7]. A partir daí, grande número de pesquisas indicou que esse componente tem importância fundamental em diferentes aspectos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca. Por exemplo, a literatura é rica em indicações de que a disfunção diastólica do ventrículo hipertrofiado por sobrecarga crônica de pressão é decorrente, principalmente, do excesso de colágeno intersticial miocárdico[8, 9]. Além disso, a degradação patológica da matriz intersticial, tal como ocorre precocemente após isquemia miocárdica aguda, também está associada a alterações funcionais e estruturais do músculo[10].

Dessa forma, a disfunção ventricular deixou de ser associada, exclusivamente, ao processo de crescimento muscular e passou a ser atribuída a um conjunto de alterações envolvendo os compartimentos muscular, vascular e intersticial, que caracteriza o fenômeno de remodelação miocárdica ou remodelação cardíaca[11, 12]. Esse termo tem sido utilizado largamente na literatura e é definido como correspondendo às "modificações de expressão gênica, moleculares, celulares ou intersticiais que se manifestam, clinicamente, com alterações do tamanho, da forma e da função do coração, após uma agressão"[13].

É importante salientar que essas alterações

ventriculares não ocorrem sempre da mesma forma, e que dependem de vários fatores associados à agressão propriamente dita e à resposta do indivíduo. Quanto às variáveis relacionadas à agressão, sabe-se, por exemplo, que o tipo, a intensidade e o tempo de instalação de uma dada sobrecarga hemodinâmica têm influência nos efeitos sobre o miocárdio. Também importam a presença e a gravidade da isquemia miocárdica e de doenças associadas, como o diabetes melito, a ativação neuro-humoral e fatores genéticos, entre outros[13,14].

Esta revisão pretende abordar alguns aspectos anatomopatológicos da remodelação cardíaca, os quais estão associados à disfunção ventricular, e que envolvem a fibrose intersticial e a perivascular, e a hipertrofia miocárdica.

FIBROSE MIOCÁRDICA E PERIVASCULAR

Embora 70% do tecido cardíaco seja ocupado pelos miócitos, esse tecido é composto por inúmeros outros tipos de células, além dos vasos sanguíneos, nervos, substâncias amorfas intersticiais e tecido conectivo, sendo este composto, predominantemente, de colágeno[15].

O colágeno é um material relativamente rígido, que resiste ao estiramento. Portanto, o aumento de sua concentração no miocárdio causa aumento da rigidez passiva do músculo e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Já em 1971, Bing e colaboradores[1] observaram que o aumento de 31% na concentração miocárdica de hidroxiprolina causava aumento de 50% na rigidez passiva do músculo papilar de ratos com estenose supravalvar aórtica. Holubarsch e colaboradores[16] observaram a mesma associação, em diversos modelos experimentais de sobrecarga crônica de pressão em ratos. Em nosso laboratório, relatamos a associação entre aumento da concentração miocárdica de colágeno e aumento da rigidez passiva do músculo papilar, na presença e na ausência de hipertrofia miocárdica, sugerindo que o componente intersticial é mais importante na determinação das características passivas do músculo que a massa muscular propriamente dita, na ausência de isquemia[6] (Fig. 1). Esses achados foram concordantes com os resultados de Conrad e colaboradores[9], que descreveram sinais de insuficiência cardíaca em ratos hipertensos idosos, associada à fibrose miocárdica. Animais de mesma idade, com hipertrofia ventricular, mas sem

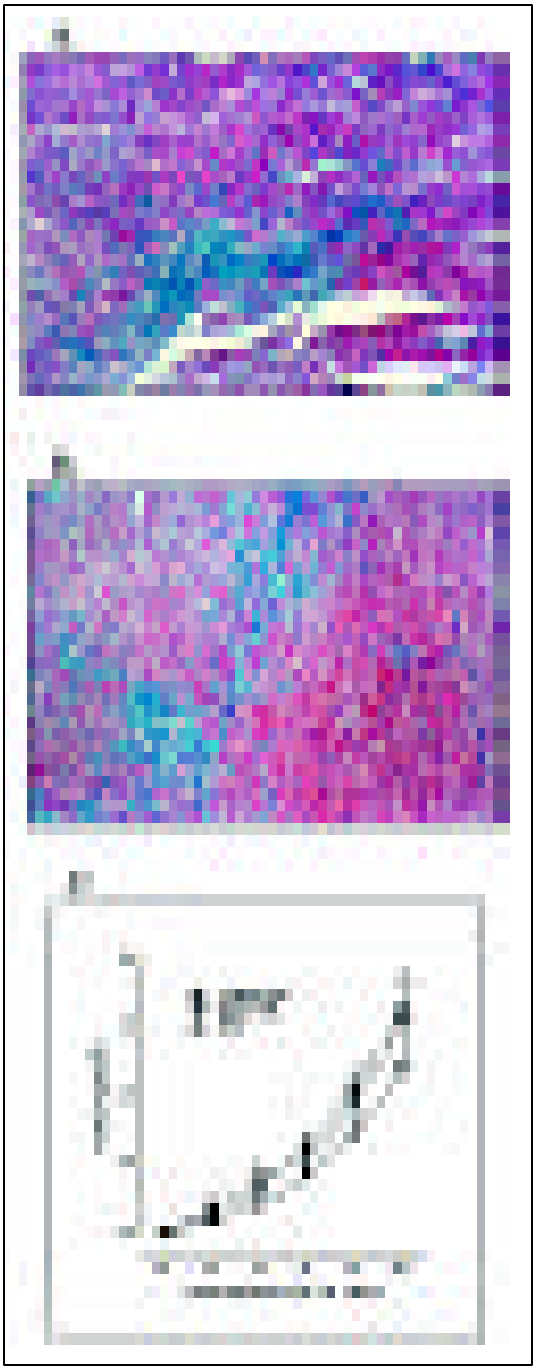


Figura 1. Fotomicrografias de miocárdio de rato com isquemia renal unilateral e hipertensos não tratados (A) ou tratados com ramipril por 3 semanas (B). O aumento de colágeno intersticial miocárdico, presente nos grupos com hipertensão renovascular (HRV) e com hipertensão renovascular tratada com ramipril (HRV RAM), associou-se à maior rigidez passiva miocárdica (C).

aumento do colágeno miocárdico, não apresentavam falência miocárdica.

Em humanos, Rossi[17] descreveu a associação direta entre a intensidade do depósito de colágeno intersticial miocárdico e o peso de corações hipertrofiados de pacientes hipertensos submetidos a necropsia. Seus dados sugeriram que a fibrose era tanto mais pronunciada quanto mais intensa era a hipertrofia.

Mady e colaboradores[18] estudaram pacientes com doença de Chagas em diferentes estágios evolutivos da doença, e correlacionaram variáveis de função ventricular com a intensidade da fibrose intersticial miocárdica obtida em amostras de tecido, a partir de biópsias endocárdicas. Os autores concluíram que a função cardíaca estava inversamente associada ao grau de fibrose miocárdica.

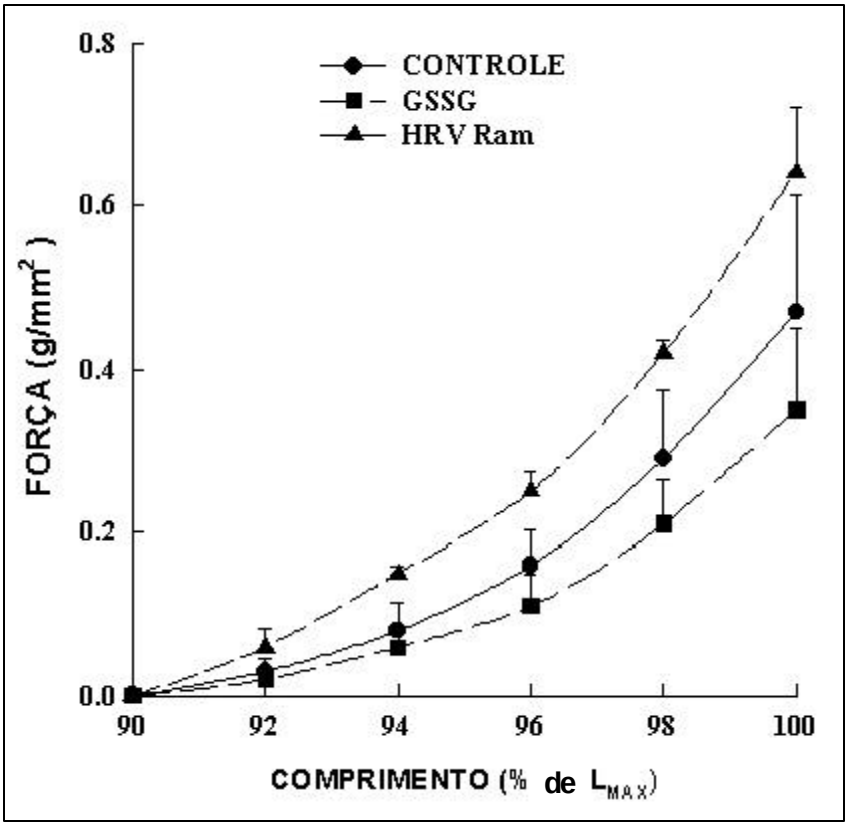


Figura 2. Relações tensão-comprimento obtidas em miocárdio não-hipertrofiado de ratos com quantidade normal de colágeno (CONTROLE), com diminuição de colágeno, secundário a infusão endovenosa de glutationa oxidada (GSSG), e com aumento de colágeno intersticial miocárdico, secundário a isquemia renal unilateral e na vigência de tratamento com ramipril (HRV Ram).

Além disso, existem evidências experimentais de que a diminuição da concentração de colágeno reduz a rigidez passiva do músculo e associa-se à dilatação ventricular[19,20] (Fig. 2).

A fisiopatologia do acúmulo anormal de colágeno no miocárdio, que se constitui em um nos aspectos mais característicos da remodelação cardíaca, ainda não é totalmente esclarecida. Atualmente, são descritos dois mecanismos: a fibrose reativa e a fibrose reparativa[21].

A fibrose reativa foi definida, em meados da década de 80, como sendo o acúmulo anormal de colágeno no miocárdio, decorrente de ativação neuro-humoral na ausência de necrose de miócitos[21]. A principal evidência utilizada para defender esse conceito foi a observação da fibrose de ambos os ventrículos, na presença de hipertensão arterial sistêmica e de hipertrofia apenas do ventrículo esquerdo[22]. Inúmeros estudos realizados "in vivo" indicaram redução da fibrose miocárdica com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina I, em condições patológicas semelhantes[5,23]. Além disso, a aldosterona adicionada à cultura de fibroblastos aumentou significativamente a síntese de colágeno pelas células. Apesar de todos esses argumentos, esse mecanismo fisiopatológico vem sendo questionado por diversos autores. Em nosso laboratório, observamos que, no modelo de hipertensão renovascular e no hiperaldosteronismo experimental de ratos, a fibrose está intimamente associada à necrose de miócitos[6,24], a qual pode ocorrer por diferentes mecanismos. Por exemplo, nesses modelos experimentais, classicamente utilizados para demonstrar a fibrose reativa, observamos que a necrose de miócitos ocorre com infiltrado linfomononuclear,

ao redor de capilares, afetando células isoladas ou em pequenos grupos (Fig. 3). Após a reparação desses pequenos focos de necrose, haveria alargamento de espaços intersticiais, simulando depósitos anormais de colágeno, na ausência de necrose[24, 25].

Existem, no entanto, informações na literatura que impedem a desconsideração definitiva desse fenômeno de fibrose reativa. Yu e colaboradores[26] relataram ausência de necrose celular e fibrose miocárdica e renal em ratos Wistar-Kyoto normotensos, submetidos a dieta com alta concentração de sódio. Em nosso laboratório, estudamos ratos Wistar normotensos, submetidos a alta ingesta de sódio, por seis semanas, e observamos fibrose perivascular em artérias coronárias intramiocárdicas, na ausência de sinais de necrose celular ou infiltrado inflamatório local (Fig. 4). Assim, defendemos o conceito de que a fibrose que acompanha a remodelação miocárdica ocorre principalmente por meio da reparação. A fibrose reativa, se presente, parece ser pouco relevante como indutor direto de remodelação. Se há papel secundário, dependente de redução de reserva coronária, após remodelação vascular, ainda é questão a ser investigada.

A fibrose reparativa seria o mecanismo clássico que se segue à necrose celular e à conseqüente reação inflamatória. Esse tipo de fibrose, descrito no miocárdio de animais e de seres humanos, na presença de hipertrofia secundária à sobrecarga de pressão, após isquemia e nas cardiomiopatias de diferentes etiologias, está intimamente associado à morte celular induzida por ativação neuro-humoral[11, 13, 14].

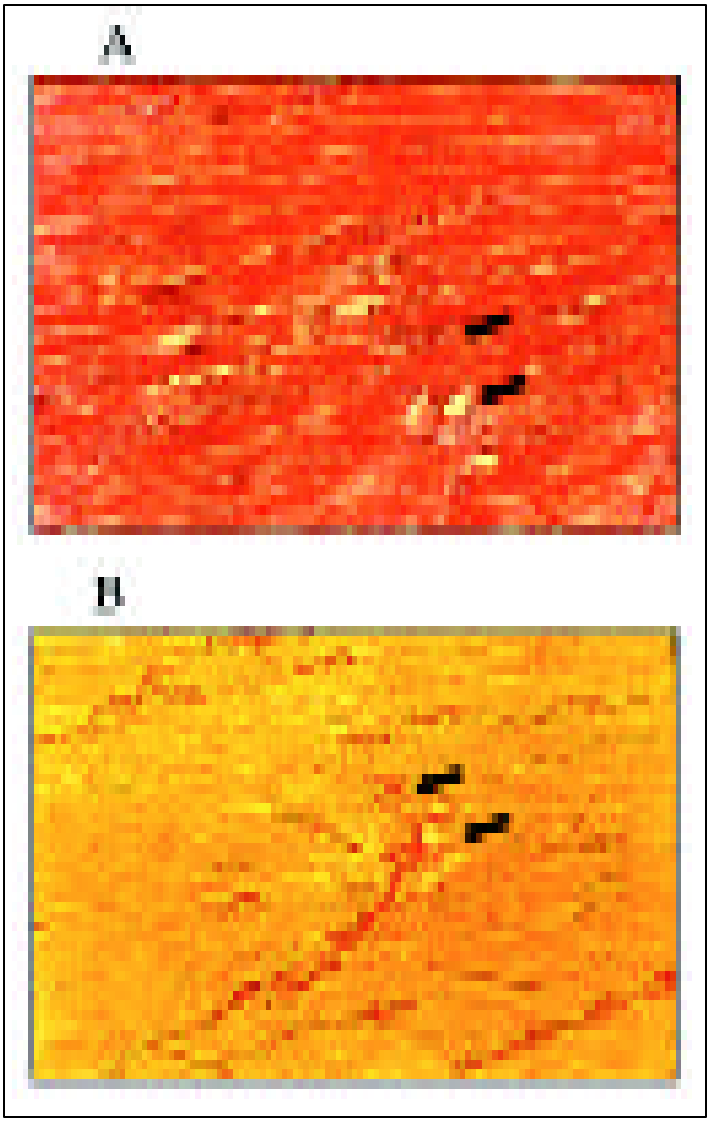


Figura 3. Fotomicrografias de miocárdio de rato hipertenso com isquemia renal unilateral. Os cortes seqüenciais foram corados pelo HE (A) ou pela impregnação pela prata (B). Os espaços intersticiais alargados correspondem a áreas de colapso da rede de sustentação, decorrente da perda de miócitos (setas).

Evidências experimentais e clínicas indicam que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona promove fibrose reparativa. A infusão subcutânea contínua de angiotensina II em ratos foi associada com necrose miocítica precoce, antes que se registrasse aumento da pressão arterial ou hipertrofia. Além disso, o tratamento de animais hipertensos em decorrência de isquemia renal unilateral, com doses subterapêuticas de ramipril, preveniu a necrose e a fibrose miocárdicas, apesar da persistência da hipertensão e da hipertrofia, sugerindo efeito citotóxico independente desses fatores[24].

As alterações histopatológicas induzidas pela

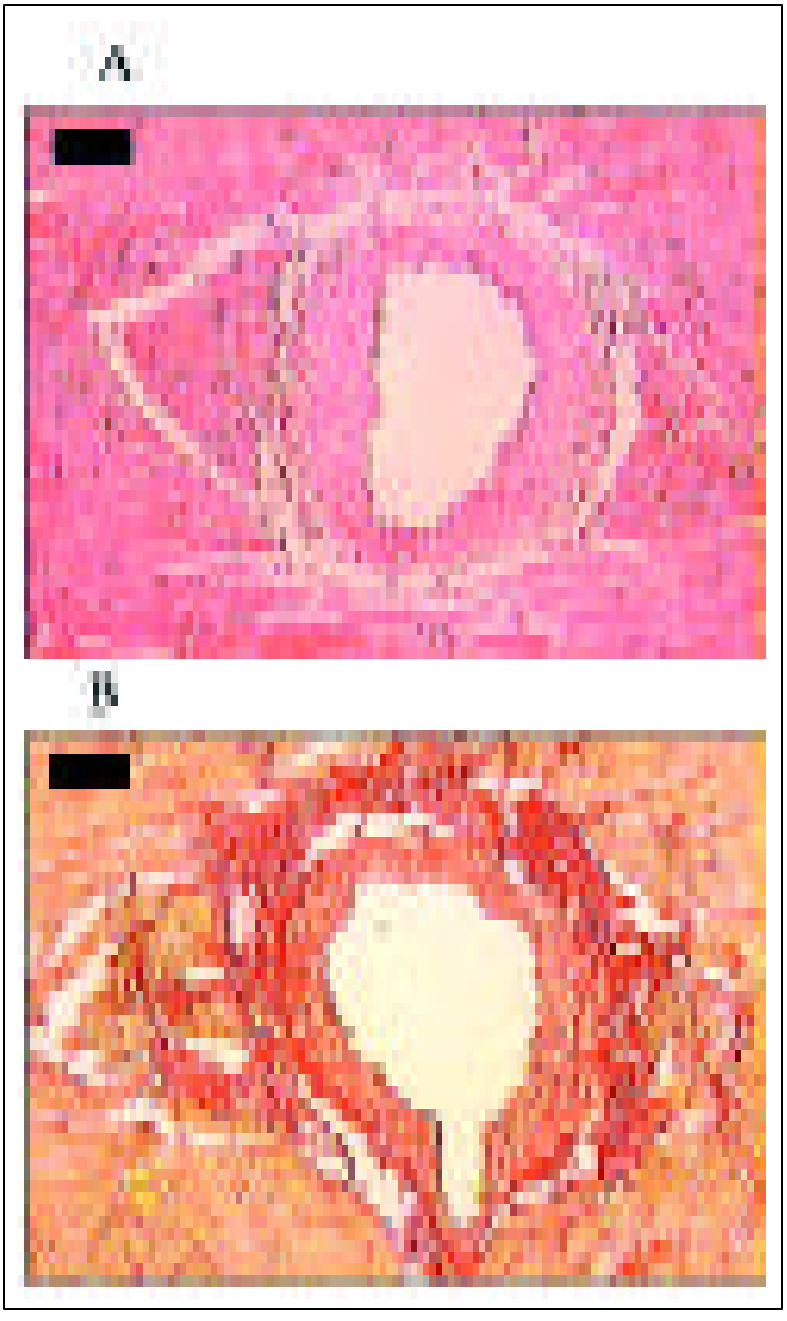


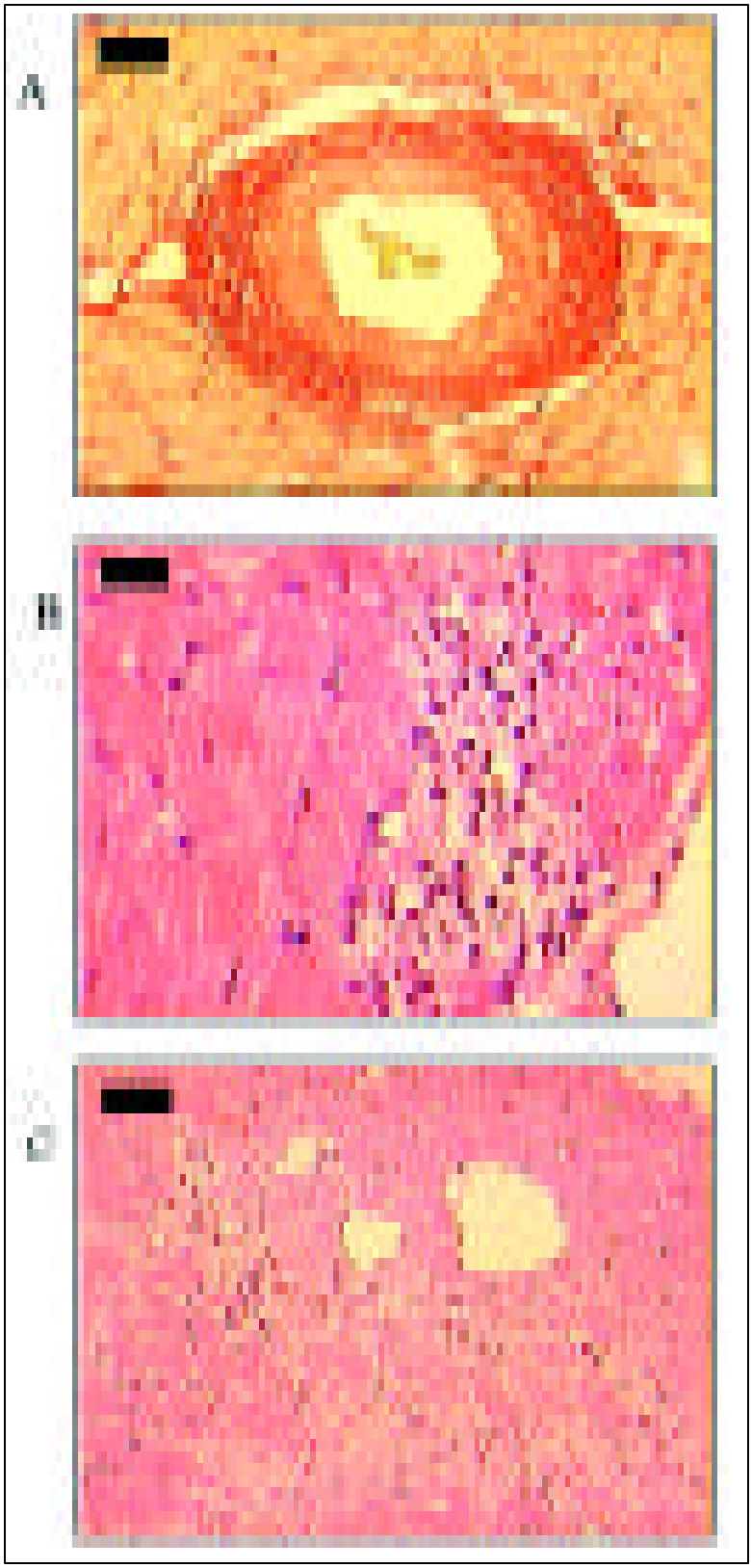
Figura 4. Fotomicrografias de miocárdio de rato com alta ingestão de sódio, ilustrando uma arteríola coronária. Há hipertrofia da camada média e fibrose perivascular (A), sem necrose celular ou reação inflamatória perivascular (B).

angiotensina II ou pela aldosterona no miocárdio em diferentes modelos experimentais são: hipertrofia de camada média de vasos coronários; reação inflamatória exsudativa perivascular, associada ou não a necrose de miócitos subjacentes, com fibrose; infiltrado inflamatório linfomononuclear com mastócitos, localizado ao longo de capilares intersticiais, associado a dano miocítico, mas nem sempre relacionado anatomicamente com o vaso; e necrose isquêmica de miócitos isolados ou confluentes, nitidamente relacionada com insuficiência arterial, decorrente de necrose de parede de arteríolas[24, 25] (Fig. 5).

Um aspecto intrigante da lesão miocítica e perivascular induzida pela infusão crônica de angiotensina II é a demonstração de que a necrose de miócitos e da parede de artérias é atenuada com o tratamento com betabloqueador, mesmo numa fase precoce e na ausência de níveis séricos elevados de catecolaminas. Esses dados sugerem papel relevante de catecolaminas tissulares no mecanismo de lesão.

Recentemente, foi descrita, em nosso laboratório, outra forma de remodelação miocárdica, que cursa com aumento de colágeno, na ausência de hipertrofia ou de necrose celular. Trata-se da desnutrição crônica experimental em ratos. Nesse caso, há atrofia das células musculares, com aumento relativo do componente de colágeno intersticial, a qual se associa com aumento da rigidez passiva do miocárdio, mesmo na ausência de isquemia[27,28].

Um possível mecanismo adicional de acúmulo anormal de colágeno seria aquele que se segue à perda de miócitos isolados, como, por exemplo, na apoptose, processo bastante distinto da necrose celular secundária a isquemia ou inflamação (Fig. 6).



Na Tabela 1 estão apresentadas as principais diferenças entre necrose e apoptose[29,30].

A apoptose é um processo fundamental durante a formação do coração, mas é infreqüente no órgão adulto normal. Durante a evolução de doenças, esse processo pode se intensificar e participar da remodelação miocárdica. A isquemia, por exemplo, é um indutor potente tanto da necrose celular como da apoptose[30]. No infarto agudo do miocárdio, a apoptose ocorre, principalmente, nas áreas isquêmicas localizadas nas bordas dos focos de necrose bem como em áreas remotas ao infarto[31]. Nos estágios mais avançados de falência cardíaca, a apoptose é freqüente e pode contribuir para a má evolução da doença. Também é observada durante o envelhecimento e na transição da hipertrofia compensada para a forma descompensada. Recentemente, foram descritas evidências de que a cardiotoxicidade induzida pela adriamicina está associada com a apoptose intensificada de miócitos[30].

Apesar de todas essas evidências, não se sabe em que extensão a apoptose contribui

Figura 5. Fotomicrografias de miocárdio de rato hipertenso, com hiperaldosteronismo experimental. Presença de fibrose perivascular, com coloração "picro-sirius red" (A), de infiltrado linfomononuclear subepicárdico, com coloração HE (B), e de focos de necrose isquêmica, relacionados com lesão de arteríola coronária, com coloração HE (C).

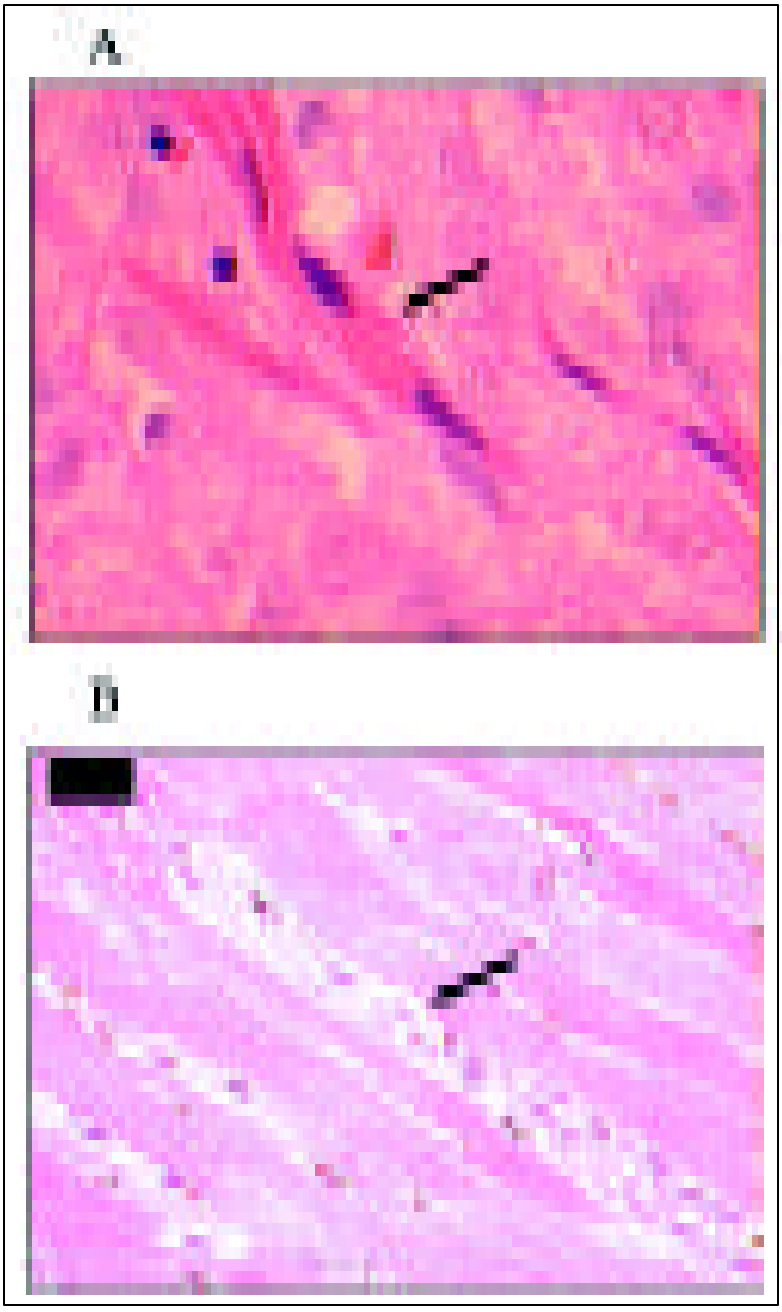


Figura 6. Fotomicrografias de miocárdio de rato, ilustrando apoptose (A) e necrose de miócito (B).

para desencadear ou intensificar a insuficiência cardíaca. Esse fenômeno é detectado em áreas localizadas do miocárdio e parece representar menos que 0,5% das perdas celulares que ocorrem na fase final da insuficiência cardíaca, sendo a necrose celular muito mais freqüente.

HIPERTROFIA MIOCÁRDICA

A hipertrofia ventricular é um dos principais mecanismos compensatórios, diante da sobrecarga hemodinâmica. Quando o estímulo primário é a sobrecarga de pressão, o aumento do estresse sistólico na parede da câmara induz a hipertrofia concêntrica, a qual tende a normalizar o estresse[22]. Quando o estímulo primário é a sobrecarga de volume, há aumento do estresse diastólico na parede, com conseqüente hipertrofia excêntrica. Esta, por sua vez, determina aumento do raio da cavidade e, portanto, do estresse sistólico na parede. Como resultado, a hipertrofia excêntrica também determina aumento proporcional da espessura da parede. Portanto, em indivíduos compensados, tanto a sobrecarga de pressão como a sobrecarga de volume causam alteração da geometria ventricular e aumento da espessura da parede, de tal modo que o estresse sistólico não se modifica significativamente e o desempenho sistólico ventricular é preservado[32].

Após iniciado determinado estímulo para a hipertrofia, uma das modificações celulares mais precoces é a síntese de mitocôndrias, provavelmente necessária para fornecer maior quantidade de energia para o tecido em crescimento. A sobrecarga hemodinâmica reativa fatores de crescimento presentes no coração fetal, mas sem expressão no órgão adulto normal. Esses fatores de crescimento reativados estimulam a hipertrofia dos cardiomiócitos e estimulam também a síntese e a degradação da matriz extracelular[29].

Na sobrecarga de pressão, verifica-se au-

Tabela 1. Principais diferenças histológicas entre apoptose e necrose celular. [30]

Apoptose	Necrose
Condensação/aglutinação da cromatina nuclear	Cromatina nuclear degradada de forma não-específica
Redução do volume celular	Aumento do volume celular
Células adjacentes fagocitam os restos celulares	Fagocitose de restos celulares por células inflamatórias
Ruptura de membrana celular mínima e pouca reação inflamatória	Perda da integridade da membrana, liberação de enzimas proteolíticas e reação inflamatória
Organelas íntegras durante quase todo o processo	Destruição precoce das estruturas das organelas e perda de função

mento da área de secção transversa dos miócitos e aumento desproporcional de colágeno, caracterizado por fibrose intersticial e perivascular, conforme discutido anteriormente. Esse tipo de remodelação está associado a prejuízo da função ventricular, e a disfunção diastólica, geralmente, precede a disfunção sistólica[20].

Na sobrecarga crônica de volume, os miócitos são mais alongados, podendo apresentar também maior área de secção transversa. No entanto, nesse tipo de sobrecarga, a remodelação da matriz extracelular é bastante diferente. Ocorre ativação de metaloproteases, que permite a degradação de pontes de colágeno intersticial e conseqüente deslizamento de feixes musculares. Acredita-se que seja esse um dos mecanismos responsáveis pela dilatação ventricular. Nesse caso, a câmara adquire maior complacência e a diástole ventricular permanece preservada por longos períodos. O estudo do modelo de sobrecarga crônica de volume imposto pela fístula aortocava infra-renal em ratos permitiu identificar que, nesse caso, a hipertrofia do tipo excêntrico se desenvolve sem acúmulo anormal de colágeno e sem sinais de necrose celular. A função ventricular normal está associada com a situação em que existe equilíbrio entre o crescimento do raio da cavidade e da espessura da parede. Havendo aumento desproporcional do raio da cavidade, estabelece-se a disfunção sistólica, que pode estar associada à pressão de enchimento ventricular normal, decorrente de mudança anatômica da câmara[32]. Esse tipo de remodelação justifica a ausência de sintomas de congestão pulmonar, ainda que a função sistólica esteja prejudicada.

HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF VENTRICULAR DYSFUNCTION

BEATRIZ BOJIKAN MATSUBARA, ANA LÚCIA DOS ANJOS FERREIRA,
LUIZ SHIGUERO MATSUBARA

Ventricular dysfunction is associated with changes in muscular, vascular, and interstitial compartments of the myocardium, characterizing the cardiac remodeling. These changes are largely variable among the patients and depend on the degree of cardiac insult as much as the individual response to the aggression. In the present review we addressed some histological aspects of the hypertrophied myocardium and we discussed the physiopathology of myocardial damage, as well.

Key words: myocardial hypertrophy, cardiac remodeling, interstitial fibrosis, myocardial necrosis.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;3:361-70)

RSCESP (72594)-1221

REFERÊNCIAS

1. Bing OHL, Matsushita S, Farburg BL, Levine HJ. Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy. Circ Res 1971;28:234-45.
2. Frohlich ED. The heart in hypertension — a 1991 overview. Hypertension 1991;18:S62-S68.
3. Weber KT, Janicki JS, Pick R, Abrahams C, Shroff SG, Bashey RI. Collagen in the hypertrophied pressure-overloaded myocardium. Circulation 1987;75:140-7.
4. Capasso JM, Robinson TF, Anversa P. Alteration in collagen cross-linking impair myocardial contractility in mouse heart. Circ Res 1989;65:1657-64.
5. Brooks WW, Bing OHL, Robinson KG, Slawsky MT, Chaletsky DM, Conrad CH. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on myocardial fibrosis and function in hypertrophied and failing myocardium from the spontaneously hypertensive rat. Circulation 1997;96:4002-10.
6. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Franco M, Cicogna AC. Myocardial fibrosis rather than hypertrophy induces diastolic dysfunction in renovascular hypertensive rats. Can J Physiol Pharmacol 1997;75:1328-34.
7. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation 2000;102:1388-93.
8. Janicki JS, Matsubara BB. Myocardial collagen and left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch W, LeWinter M, eds. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p.125-40.
9. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, Sen S, Robinson KG, Bing OHL. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in spontaneously hypertensive rats. Circulation 1995;91:161-70.
10. Swan HJ. Left ventricular dysfunction in ischemic heart disease: fundamental importance of the fibrous matrix. Cardiovasc Drugs Ther 1994;8:305-12.
11. Anversa P, Zhang X, Li P, et al. Ventricular remodeling in global-ischemia. Cardioscience 1995;6:89-100.
12. Auer J, Berent R, Eber B. Therapy of left ventricular remodeling after myocardial infarction. Acta Med Austriaca 2001;28:117-22.
13. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000;35:569-82.
14. Diez J, Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R.

Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. Curr Opin Cardiol 2001;16:328-35.
15. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. Curr Opin Cardiol 2000;15:264-72.
16. Holubarsch CH, Holubarsch T, Jacob R, Medugorac I, Thiedemann K. Passive elastic properties of myocardium in different models of hypertrophy: a study comparing mechanical, chemical, and morphometric parameters. Perspect Cardiovasc Res 1983;7:323-36.
17. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. J Hypertens 1998;16:1031-41.
18. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. Am J Cardiol 1999;84:354.
19. Caulfield JB, Norton P, Weaver RD. Cardiac dilatation associated with collagen alterations. Mol Cell Biochem 1992;118:171-9.
20. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. Am J Physiol-Heart Circul Physiol 2000;279:H1534-H1539.
21. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. J Mol Cell Cardiol 1989;21(suppl V):121-31.
22. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. Hypertension 2001;38:588-91.
23. Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats — lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. Hypertension 1996;28:269-75.
24. Matsubara BB, Matsubara LS, Franco M, Padovani JC, Janicki JS. The effect of non-antihypertensive doses of angiotensin converting enzyme inhibitor on myocardial necrosis and hypertrophy in young rats with renovascular hypertension. Int J Exp Pathol 1999;80:97-104.
25. Okoshi MP, Matsubara LS, Franco M, Cicogna AC, Matsubara BB. Myocyte necrosis is the basis for fibrosis in renovascular hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 1997;30: 1135-44.
26. Yu H, Burrell L, Black M, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. Circulation 1998;98:2621-8.
27. Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai V, Dal Pai-Silva M, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food-restricted rats. Can J Physiol Pharmacol 2001;79:754-60.
28. Fioretto JR, Querioz SS, Padovani CR, Matsubara LS, Okoshi K, Matsubara BB. Ventricular remodeling and diastolic myocardial dysfunction in rats submitted to protein-calorie malnutrition. Am J Physiol-Heart Circul Physiol 2002;282:H1327-H1333.
29. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. Physiol Rev 1999;79: 215-62.
30. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. Heart 2002;87:480-7.
31. Baldi A, Abbate A, Bussani R, et al. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling. J Mol Cell Cardiol 2002;34:165-74.
32. Brower GL, Henegar JR, Janicki JS. Temporal evaluation of left ventricular remodeling and function in rats with chronic volume overload. Am J Physiol-Heart Circul Physiol 1996; 40:H2071-H2078.