

Paulo J. F. Tucci *

CONTRAÇÃO CARDÍACA. II - AS BASES FISIOLÓGICAS DO MECANISMO DE FRANK- STARLING.

Atualmente, admite-se que a contração miocárdica resulta da interação, ao nível do sarcômero, entre a miosina (formadora dos filamentos grossos) e a actina (um dos componentes dos filamentos finos).

O mecanismo de Frank-Starling ganhou uma explicação lógica depois de estudos de microscopia eletrônica¹⁻³, que permitiram relacionar a desenvolvida pelo músculo com o comprimento sarcômeros. Esses estudos evidenciaram que, quando o miocárdio desenvolve a maior força, o comprimento dos sarcômeros varia entre 2,05 e 2,25 μ e existe uma relação espacial bem definida entre os filamentos de miosina de actina. Aceita-se que, nesse comprimento do sarcômero, toda porção ativa do fio grosso pode interagir com o filamento fino, possibilitando o maior número possível de ligações entre a miosina e a actina. Estiramentos da fibra, que se acompanham de decréscimos da força de contração, se estabelecem com comprimentos de sarcômeros maiores que 2,25 μ . Admite-se que a força de contração se reduz porque o filamento fino se afasta do centro do filamento grosso, implicando, este alongamento, em perda pontos de interação miosina-actina. A partir de 2,25 μ , o afastamento dos filamentos finos será tanto maior quanto mais estirado estiver o sarcômero e, em conseqüência, é progressiva a redução do número de pontos de interação miosina-actina e, portanto, da tensão gerada durante a contração (fig. 1). A fase descendente das relações estiramento-tensão ficou, então, aparentemente, muito clara depois dessas análises e das respectivas interpretações.

Os mecanismos envolvidos na chamada fase ascendente são, entretanto, menos claros. Admite-se que forças internas, despertadas pelos conflitos entre os filamentos finos no centro do sarcômero, se opõem à força que se estabelece no sentido da con-

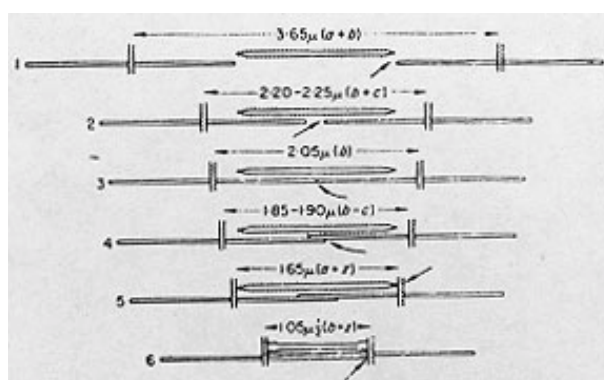


Fig. 1 - Relações espaciais entre o filamento grosso e o filamento fino, conforme varie o comprimento do sarcômero.

tração e constituem o fator preponderante na redução da tensão ativa. Tais forças internas seriam tanto mais acentuadas quanto menor fosse o comprimento dos sarcômeros. Sejam esses ou outros os mecanismos que se admitam como envolvidos nas relações estiramento-tensão, o aspecto conceitual que deve ser ressaltado é que o mecanismo de Frank-Starling era considerado como dependente, apenas, de fatores de ordem física ligados às relações espaciais entre os filamentos de miosina e de actina.

E esse conceito tem uma implicação muito importante. Fundamentado no mesmo, é necessário admitir que a contração do músculo cardíaco pode variar em função de dois fatores absolutamente independentes: 1) **mecanismo de Frank-Starling**, relacionado com fatores estritamente físicos e 2) **contratilidade miocárdica ou inotropismo cardíaco** que seria regulado apenas pelas condições bioquímicas ou iônicas reinantes no meio intracelular. Portanto, a composição do meio interno é que interferiria sobre a intensidade da interação miosina actina. Esse

Conferência proferida no curso "Contração Cardíaca", ministrado durante o XXXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, sob o patrocínio do Departamento de Fisiologia Cardiovascular e Respiratória (Coordenador: Prof. Carlos A. M. Gottschall).

Os dados apresentados neste manuscrito resultam de trabalhos realizados durante a vigência de contratos de auxílio à pesquisa: FAPESP - processo 78/1392 e CNPq - processo 2222.1608/78.

*Professor-djuncto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu. Bolsista pesquisador nível Ib do CNPq.

era o conceito que prevalecia até alguns anos atrás.

Mais recentemente ⁴⁻⁹, foram divulgados alguns dados que abalaram essa conceituação tradicional sobre contração muscular, especialmente no que diz respeito às bases estritamente físicas do mecanismo de Frank-Starling, de tal forma que hoje encontramos uma situação diferente da de 6 a 7 anos atrás. Pretendemos neste artigo abordar as mudanças que estão ocorrendo na concepção sobre os mecanismos íntimos da contração miocárdica.

Apenas para situar o problema, no momento, diríamos que existem fortes indícios de que, ao contrário do que pensava anteriormente, o estiramento miocárdico parece modificar os fatores bioquímicos e iônicos participantes do processo contrátil. Número apreciável de experiências conduzidas em amostras isoladas de miocárdio indicam que o estiramento exacerba a quantidade de cálcio liberada dos depósitos celulares quando da ativação celular ¹⁰⁻¹² da mesma forma que acentua o fluxo trans-sarcolemal do íon ^{5,8}. Há, ainda, sugestão de que é maior afinidade da troponina pelo cálcio, conforme comprimento em repouso da miofibrila seja aumentado ¹³.

Com o propósito de avaliar esse aspecto da contração miocárdica no coração, estudamos o fenômeno em corações isolados de cães, mantidos em condições ilustradas na figura 2.

O coração isolado era nutrido pelo sangue arterial de outro cão, estando a pressão de perfusão coronária mantida em 100 mm Hg. O sangue efluente do coração isolado era

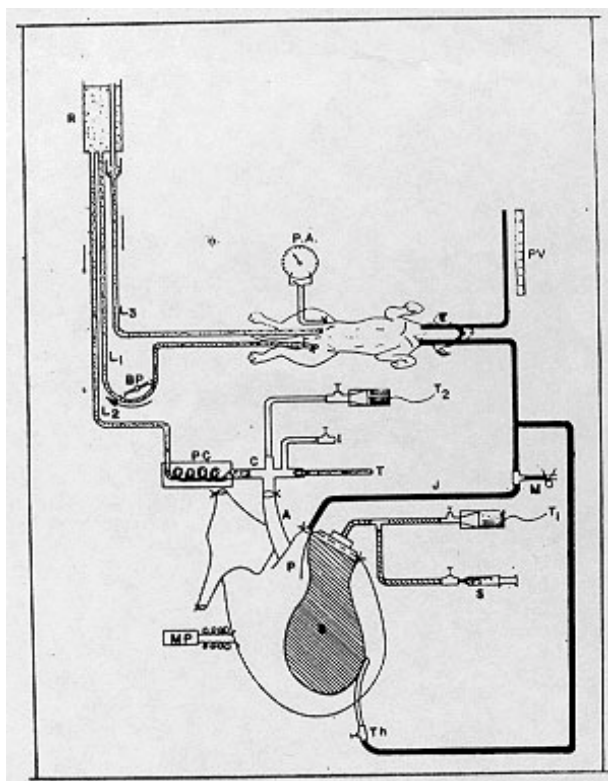


Fig. 2 - Esquema da preparação de coração isolado de cães perfundido pelo sangue arterial de outro animal. As explicações fundamentais são encontradas no texto.

colhido na artéria pulmonar e voltava para as jugulares do cão suporte. Era promovido bloqueio atrioventricular no coração isolado e a frequência cardíaca mantida fixa por um marca-passo artificial. O aparelho valvar mitral era extirpado e um balão de látex colocado dentro do ventrículo esquerdo (VE). O balão era mantido em contacto com o transdutor, para se avaliarem as pressões ventriculares, e com uma seringa, que permitia controlar o volume de líquido dentro do balão. Na figura 3 é apresentado registro obtido em experiência conduzida em uma das preparações. Nessas condições experimentais, o nível de pressão desenvolvida pelo VE depende do grau de estiramento das miofibrillas (mecanismo de Frank-Starling) e das condições intrínsecas do processo contrátil (contratilidade miocárdica). Variações da pressão desenvolvida que ocorram em um mesmo grau de estiramento miocárdico indicam flutuações da contratilidade.

Deixava-se a preparação alcançar equilíbrio funcional estando o balão intraventricular vazio e, subitamente, o VE era dilatado, injetando-se líquido dentro do balão, por meio de seringa. A resposta ventricular à distensão súbita é ilustrada na figura 4.

Concomitantemente à dilatação ventricular ocorre aumento da pressão desenvolvida (PD) e, seguindo-se, há aumento tempo-dependente da pressão, que leva minutos para completar-se.

A análise das curvas individuais nos momentos controle (C), imediatamente após a dilatação ventricular (I) e nas condições estáveis finais (S) indicou a existência de ativação do processo contrátil durante o aumento tempo-dependente da PD (fig. 5). Foi verificado que o aumento da PD concomitante à dilatação ventricular se estabelece com prolongamento da contração, de tal forma que é difícil definir que este aumento inicial envolva uma potencialização das ligações miosina-actina. Pode ser que a força desenvolvida tenha aumentado apenas porque a contração foi mais demorada, apenas porque os mecanismos envolvidos no processo contrátil tenham permanecido ativados por tempo mais prolongado e não porque eles tenham sido ativados mais intensamente. Entretanto, o aumento tempo-dependente (de I para S) se estabelece sem prolongamento da contração, caracterizando que o aumento tardio se deveu a uma real potencialização da contração, desde que em um mesmo intervalo de tempo a força desenvolvida foi maior. Essa verificação implica a existência de modificação da contratilidade miocárdica, seguindo-se à dilatação ventricular.

Existia, porém, um aspecto a ser analisado para poder vincular o aumento tempo-dependente ao estiramento miocárdico. Com a dilatação ventricular ocorreu, inevitavelmente, aumento da pressão sistólica ventricular. Era viável que essa elevação da PD se constituísse no fator determinante do aumento tempo-dependente e não o estiramento miocárdico, como em princípio se pensava. Havia, então, necessidade de eliminar-se o aumento inicial da PD como desencadeante do aumento tardio. Esse fenômeno é registrado na literatura como efeito Anrep ^{14,15} e imagina-se que dependa de modificações da circulação coronária subendocárdica. As elevações

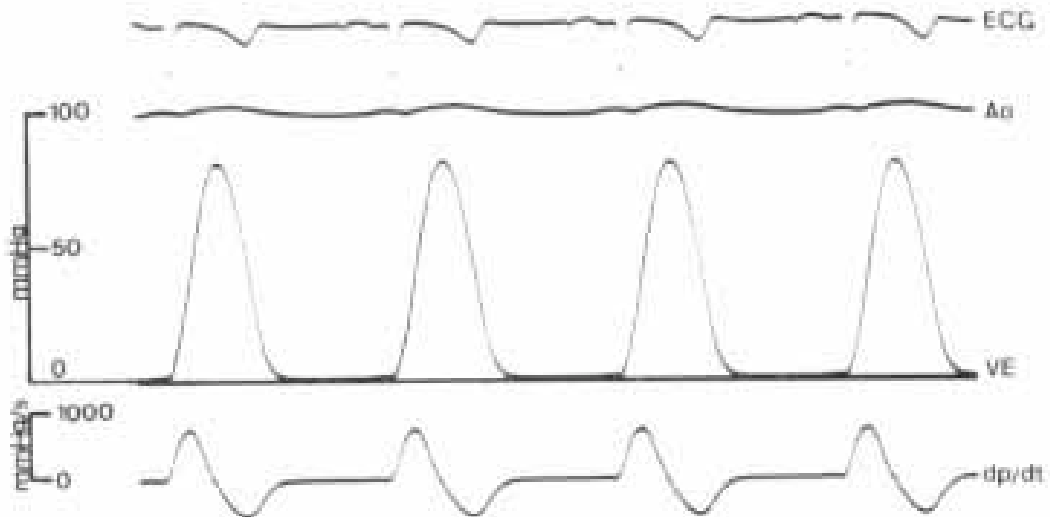


Fig. 3 - Traçado ilustrativo das variáveis registradas durante as experiências em corações isolados de cães. De alto a baixo estão registrados: eletrocardiograma epicárdico (ECG); pressão de perfusão coronária (Ao); pressão intraventricular (VE); primeira derivada temporal da pressão ventricular (dp/dt). Nota: neste exemplo a frequência cardíaca era comandada por estímulos elétricos liberados no átrio direito.

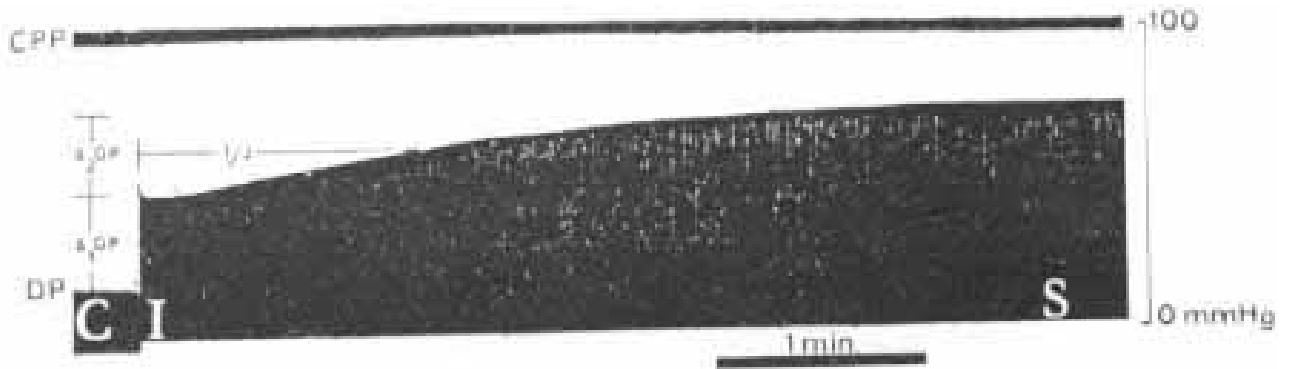


Fig. 4 - Registro obtido em uma das preparações quando da dilatação ventricular. Estão registradas a pressão de perfusão coronária (CPP) e a pressão desenvolvida (DP) durante a contração. A letra C indica o momento controle; I indica o momento imediatamente após a dilatação ventricular e S os valores estáveis finais. ΔDP corresponde ao aumento imediato de PD ΔDP ao aumento tempo-dependente. $T/2$ corresponde ao tempo necessário para que metade do aumento tempo-dependente se estabelecesse.

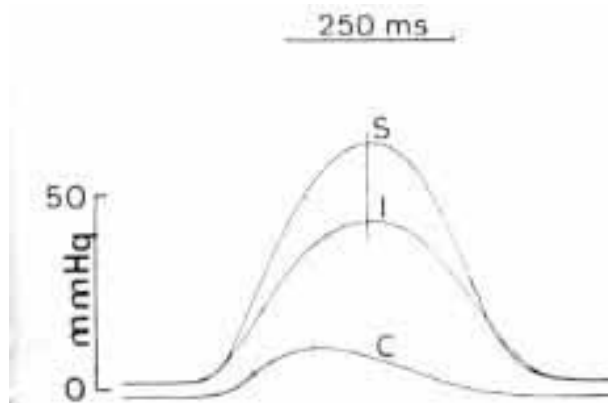


Fig. 5 - Comparação entre curvas individuais de pressão desenvolvida nos momentos controle (C), imediatamente após a dilatação ventricular (I) e na fase estável final (S). Os traços verticais indicam o instante em que a pressão máxima ocorre. Pode ser observado que o aumento inicial (de C para I) ocorre com alongamento da contração, enquanto o aumento tardio (de I para S) se estabelece sem alongamento da contração.

súbitas da pressão sistólica ventricular aparentemente condicionam o colapso da circulação subendocárdica; por essa razão, as primeiras sístoles que se seguem a eleva-

ções súbitas da pressão intraventricular ocorrem durante regime de isquemia miocárdica. Com o passar do tempo, a isquemia miocárdica vai se aliviando, em razão do que a pressão intraventricular paulatinamente vai se elevando. Deriva dessas considerações a possibilidade de o aumento tempo-dependente, anteriormente verificado, relacionar-se com o efeito Anrep, refletindo, então, alívio da isquemia condicionada pelo aumento inicial da PD.

Para afastar essa possibilidade, foi concebido um segundo tipo de experimento que permitisse estudar o comportamento do desempenho ventricular, quando apenas a pressão sistólica é alterada, sem modificações do enchimento em repouso da câmara. A figura 6 esquematiza as condições utilizadas. O sistema de perfusão do coração era o mesmo do protocolo anterior e apenas o sistema do balão mantido dentro do VE foi modificado. A cânula do balão foi conectada a um dos ramos de um tubo em T de plástico; ao segundo ramo foi acoplado um tubo de borracha que estava em comunicação com um reservatório de líquido. O terceiro ramo do tubo T era ocluído e transpassado por um tubo de polietileno que era

mantido em contacto com uma seringa. Estando aberta a comunicação do balão com o reservatório, o nível de líquido dentro do reservatório rege os níveis da pressão de enchimento ventricular e também o ventrículo ejeta livremente para o reservatório durante a contração.

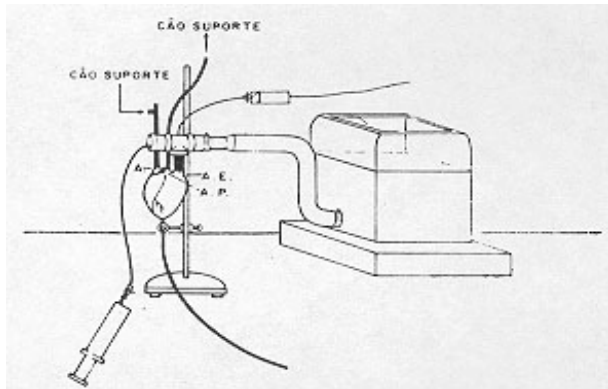


Fig. 6 - Esquema do sistema de reservatório utilizado para analisar a influência do aumento isolado da pressão sistólica sobre o desempenho ventricular. O sistema de perfusão do coração é idêntico ao ilustrado na figura 2. Um dos ramos de um tubo em T é conectado ao balão intraventricular. O segundo ramo do tubo está em comunicação com um reservatório e o terceiro ramo está ocluído e transpassado por uma sonda de polietileno. Uma seringa é colocada na extremidade dessa sonda.

Na primeira fase da experiência, o coração era deixado em franca comunicação com o reservatório e, nessas condições, a pressão desenvolvida na contração era de pequena magnitude. Durante uma diástole, a comunicação entre o balão e o reservatório era ocluída e as contrações passavam a ser isovolumétricas. O gráfico superior da figura 7 ilustra o resultado observado nesses ensaios em que a pressão sistólica se elevou e não variou o grau de enchimento diastólico ventricular. Verifica-se que, já no início, a PD atinge valores semelhantes aos da fase estável final; há rápido período de contrações discretamente mais fracas e seguem-se sístoles progressivamente mais fortes até a recuperação completa da contração. Não se observa, propriamente, potencialização da contração, mas apenas uma recuperação dos valores iniciais da PD. Em seqüência, o volume ventricular era reduzido pela retirada de líquido para a seringa, estando ainda ocluída a comunicação balão-reservatório. Após ter sido atingido novo estado de equilíbrio, o líquido previamente retirado era, subitamente, reintroduzido no balão. O gráfico inferior da figura 7 exemplifica os resultados verificados. Observa-se que, diversamente do que ocorria quando apenas a pressão sistólica se elevava, há nítida potencialização das contrações, antes de serem atingidos os valores estáveis finais, seguindo-se à distensão ventricular.

Essas experiências nos permitiram concluir que, seguindo-se à dilatação ventricular, ocorre estímulo dos mecanismos íntimos envolvidos na contração.

Uma outra etapa consistiu em investigar o envolvimento da cinética do cálcio na potencialização do processo contrátil, dependente do estiramento. Para tanto, a resposta ventricular à dilatação súbita

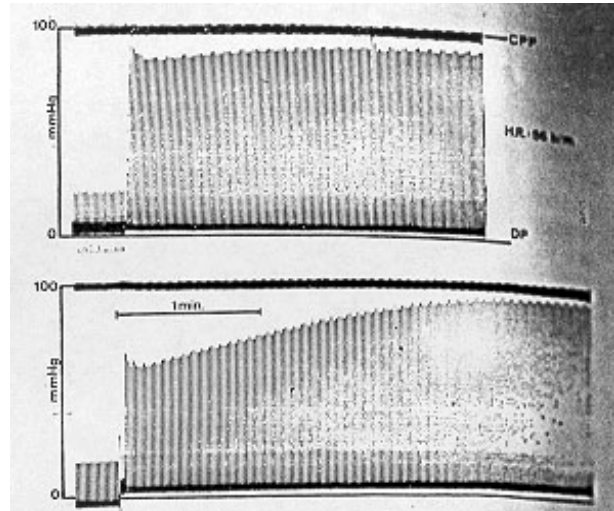


Fig. 7 - Registros obtidos em uma preparação para confrontar as alterações do desempenho ventricular devidas ao efeito Anrep (traçado superior) e à dilatação ventricular (traçado inferior).

foi analisada antes e durante a infusão de substâncias que alterem os níveis de cálcio nos depósitos celulares: cloreto de cálcio e verapamil. Os resultados, expostos na figura 8, evidenciaram que o cloreto de cálcio acentua o aumento inicial. Verifica-se também que na dose utilizada (10 mEq/min) o efeito o aumento tempo-dependente não chegou a atingir valores estatisticamente significantes. Por outro lado, o verapamil reduziu tanto o aumento inicial, quanto o aumento tempo-dependente.

Nessas experiências, foi analisada ainda a influência dessas drogas sobre o tempo de latência da resposta lenta (fig. 4). Avaliou-se o tempo necessário para que 50% da resposta lenta completa fosse atingido. Constatou-se que a latência da resposta lenta não é alterada pelo cloreto de cálcio; todavia, o verapamil tornou mais lento o aumento tempo-dependente.

Esses resultados estão coerentes com a hipótese, anteriormente mencionada, de que o estiramento envolve alterações da cinética do cálcio. Não é difícil admitir que o cloreto de cálcio tenha acentuado o aumento inicial por haver saturado os depósitos celulares do íon, de forma que, ao ocorrer a dilatação ventricular, havia mais cálcio disponível para ativar a contração e o aumento instantâneo da PD foi mais acentuado. São compreensíveis, ainda, os resultados verificados sob o efeito bloqueador da entrada de cálcio promovido pelo verapamil. Sob infusão de verapamil, foram rebaixados os níveis dos depósitos celulares de cálcio, resultando decréscimo do aumento inicial. Em adição, o impedimento do influxo de cálcio justifica, também, a diminuição do aumento lento e o alongamento do tempo de latência, visto que a coexistência desses dois dados é antecipável, para situações que dificultem a penetração do íon na célula.

A avaliação conjunta desses resultados conduz, portanto, à sugestão de que o mecanismo de Frank-Starling inclui ajustes da cinética intracelular e trans-sarcolemal, do cálcio, que representam modificações da contratilidade miocárdica.

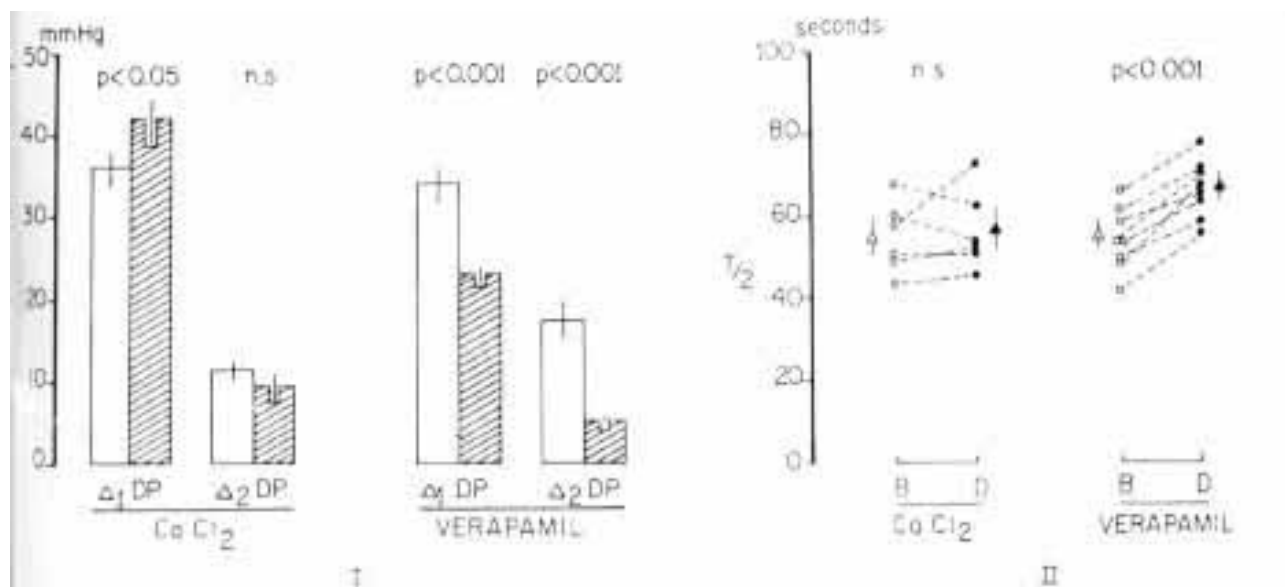


Fig. 8 - Influência do cloreto de cálcio e do verapamil nas características do aumento tempo-dependente de PD, seguindo-se à dilatação ventricular súbita. Em I estão representados os efeitos sobre os valores do aumento inicial (Δ_1 DP) e do aumento tempo-dependente (Δ_2 DP). Em II são representados os valores de T/2 (tempo necessário para que metade do aumento tempo-dependente ocorresse) antes (B) e durante (D) a infusão das drogas. Os triângulos indicam os valores médios e as barras verticais os erros padrões das médias.

Se considerarmos que os conhecimentos atuais acerca da função ventricular se fundamentam na concepção básica de que o mecanismo de Frank-Starling e a contratilidade miocárdica são duas propriedades distintas e autônomas da miofibrila, pode-se compreender que deverão ser profundas as adaptações que ocorrem nessa área relacionada com a função cardíaca, caso se confirme a versão atual de interação entre estiramento-dinâmica do cálcio. A primeira implicação prática previsível seria a improcedência de buscar-se um indicador fiel do estado contrátil, desprovido de influência mecanismo de Frank Starling, tal qual ocorreu até os dias atuais¹⁶⁻¹⁸.

Um outro aspecto controverso relacionado com o mecanismo de Frank-Starling diz respeito à viabilidade da ocorrência da fase descendente das relações estiramento-tensão ativa, no coração intacto. Já há anos¹⁹, Katz postulou ser, teoricamente, impossível a existência da fase descendente da curva de Frank Starling no coração "in situ". Seguiram-se demonstrações experimentais²⁰⁻²², apoiando a suposição da inexistência da fase descendente no coração intacto. Nesses trabalhos, dois detalhes metodológicos considerados críticos como determinantes ocorrência ou não da fase descendente da curva de Frank-Starling. O primeiro deles era relacionado com o estado contrátil da preparação utilizada para a análise. Propunha-se que a fase descendente das relações estiramento-tensão era uma particularidade de preparações cujo estado contrátil já houvesse deteriorado. Além disso, admitia-se que o desempenho cardíaco podia rebaixar quando a compressão miogênica, dependente do estiramento muscular, reduzia o fluxo coronário.

Com o intuito de avaliar a correção desses conceitos ligados à fase descendente das relações estiramento-tensão ativa, estudamos o desempenho cardíaco de corações isolados de cobaia durante progressiva dilatação

ventricular. O coração era perfundido pela técnica de Langendorf com solução de Krebs-Henseleit, oxigenada pelo borbulhamento de mistura gasosa contendo 95% de O₂ e 5% de CO₂. Um pequeno balão de látex colocado dentro do ventrículo esquerdo possibilitava a obtenção de contrações isovolumétricas. A pressão de perfusão coronária foi mantida constante em 75 mm Hg e a preparação era deixada em perfusão até que ficasse patente a depressão do estado contrátil. Nove preparações foram estudadas e no início do período experimental propriamente dito, as pressões desenvolvidas alcançavam, em média, 70% do maior valor observado anteriormente, isto é, havia ocorrido depressão do inotropismo cardíaco de cerca de 30% em relação à maior capacidade contrátil identificada após a extração do coração. O volume de líquido dentro do balão intraventricular era ajustado de forma que a pressão de repouso fosse zero e era iniciada a coleta dos dados. Sob registro pressórico contínuo, o balão intraventricular era lenta e progressivamente insuflado, até que a pressão diastólica ventricular atingisse 60 mm Hg.

É evidente que nessas condições, ao lado da dilatação ventricular, ocorria crescente redução do gradiente pressórico de perfusão coronária, que predisponha à diminuição do débito coronariano. Para aferir o volume de líquido que perfundia o miocárdio, amostras do perfusato que fluía do coração eram colhidas durante períodos de um minuto.

Os resultados evidenciaram a não ocorrência de fase descendente do desempenho ventricular. A figura 9 ilustra os registros obtidos em um ensaio. A relação entre os atributos fluxo coronário e pressão de repouso está representada na figura 10. Verificou-se que a insuflação ventricular se acompanhou de elevação do fluxo coronário, até valores de pressão de repouso da ordem de 14 mmHg. A partir desses valores de pressão diastólica, o fluxo coronário decres-

ceu. Quatro preparações foram deixadas em perfusão até que o estado contrátil se deteriorasse o suficiente para que a pressão desenvolvida fosse inferior a 10 mm Hg e o ventrículo esquerdo foi novamente dilatado, até que a pres-

são de repouso atingisse 60 mm Hg. Nessas preparações também não foi evidenciada a presença da fase descendente. O exemplo da figura 11 ilustra o resultado verificado em uma das preparações.

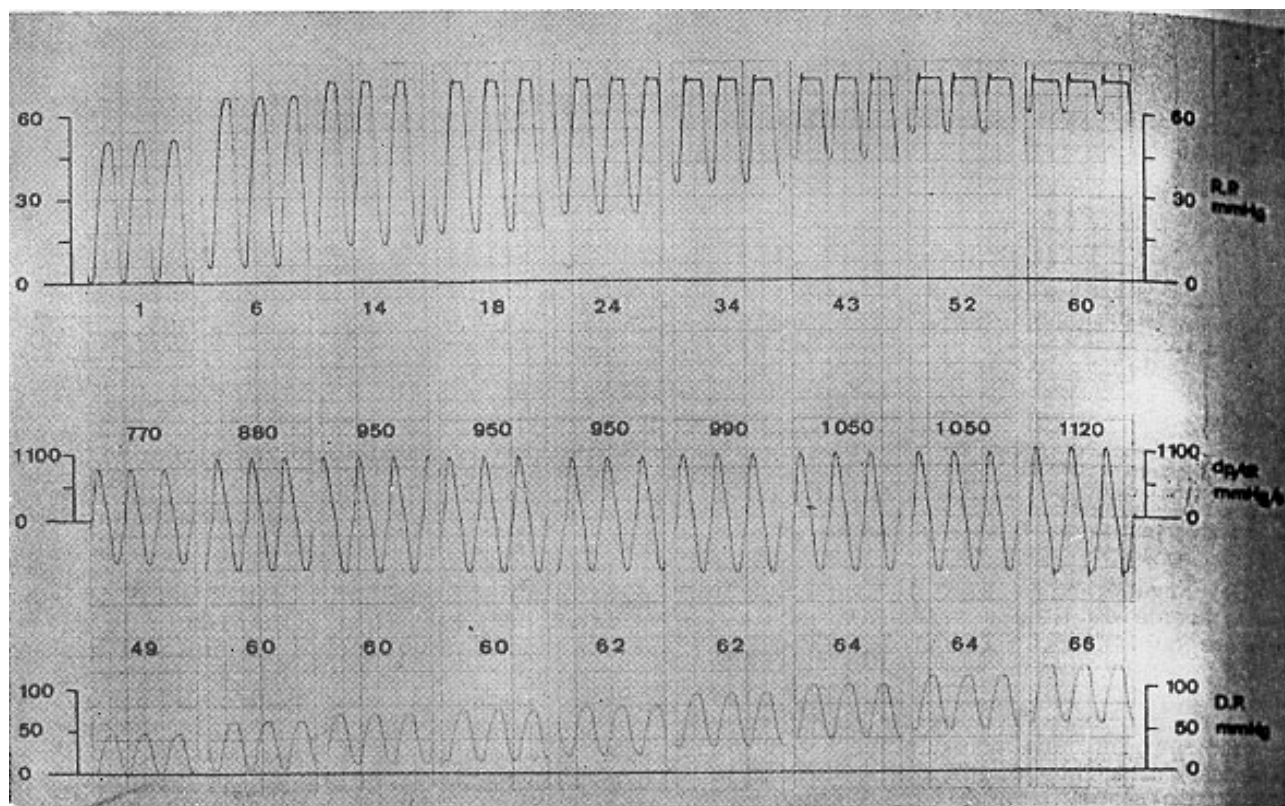


Fig. 9 - Traçados demonstrativos do desempenho mecânico do ventrículo esquerdo durante dilatação progressiva. O registro superior mostra a pressão ventricular ampliada, para avaliar a pressão de repouso (RP). O traçado inferior mostra as pressões ventriculares para análise da pressão desenvolvida (DP) e o traçado do meio a primeira derivada temporal da pressão ventricular (dp/dt).

Essas observações coincidem com a versão de que a fase descendente das relações estiramento-tensão não é evidenciável no ventrículo esquerdo, mesmo em condições experimentais favoráveis à sua manifestação: estado contrátil deprimido e perfusão coronária limitada pela compressão dependente do estiramento miocárdico.

Dados verificados em pesquisas de outros autores possibilitam a interpretação desses resultados. Monroe e col.²⁰, Yoran e col.²¹ e Grimm e col.²³ analisaram o comprimento dos sarcômeros do miocárdio ventricular esquerdo durante dilatações ventriculares que, certamente, ultrapassavam as condições fisiológicas habituais. Verificaram que, no ventrículo intacto, o sarcômero atinge seu comprimento ótimo quando a pressão diastólica ventricular é de cerca de 25 mmHg. Ao serem atingidas essas dimensões, a resistência oferecida pelos sarcômeros a novos alongamentos torna-se elevada e dilatações ventriculares subsequentes se estabelecem provavelmente às custas de estiramentos do tecido conectivo. Mencione-se que nas experiências de Monroe e col. o comprimento ótimo dos sarcômeros foi preservado, mesmo quando a pressão diastólica ventricular atingiu valores de 100 mm Hg. Destaque-se

que, nesses trabalhos, os estudos de ultra-estrutura miocárdica foram acompanhados de avaliação da capacidade contrátil. Houve, então, oportunidade para documentar que as variações da força desenvolvida durante as contrações ocorreram de forma concordante com as modificações dimensionais dos sarcômeros. Assim, enquanto houve alongamento dos sarcômeros, a tensão parietal aumentou; atingido o comprimento máximo dos sarcômeros, a força se estabilizou em níveis máximos.

É digno de nota o fato de a impossibilidade de identificar-se a fase descendente das relações de Frank-Starling no ventrículo intacto ter sido uma constante, apenas em trabalhos que focalizaram, exclusivamente, a força desenvolvida pelo miocárdio. Curiosamente, em pesquisas que analisaram a função cardíaca, avaliando atributos ligados à ejeção ventricular^{27,28}, e relatada a existência de comprometimento da capacidade ejetante, simultaneamente a dilatações ventriculares tidas como excessivas.

Essas verificações fundamentam as impressões que vigoram²⁷⁻²⁸ atualmente, acerca da fase descendente das relações de Frank-Starling, a saber: 1) **as dilatações ventriculares, diversamente do que ocorre com o estiramento de amostras musculares isoladas, não promovem**

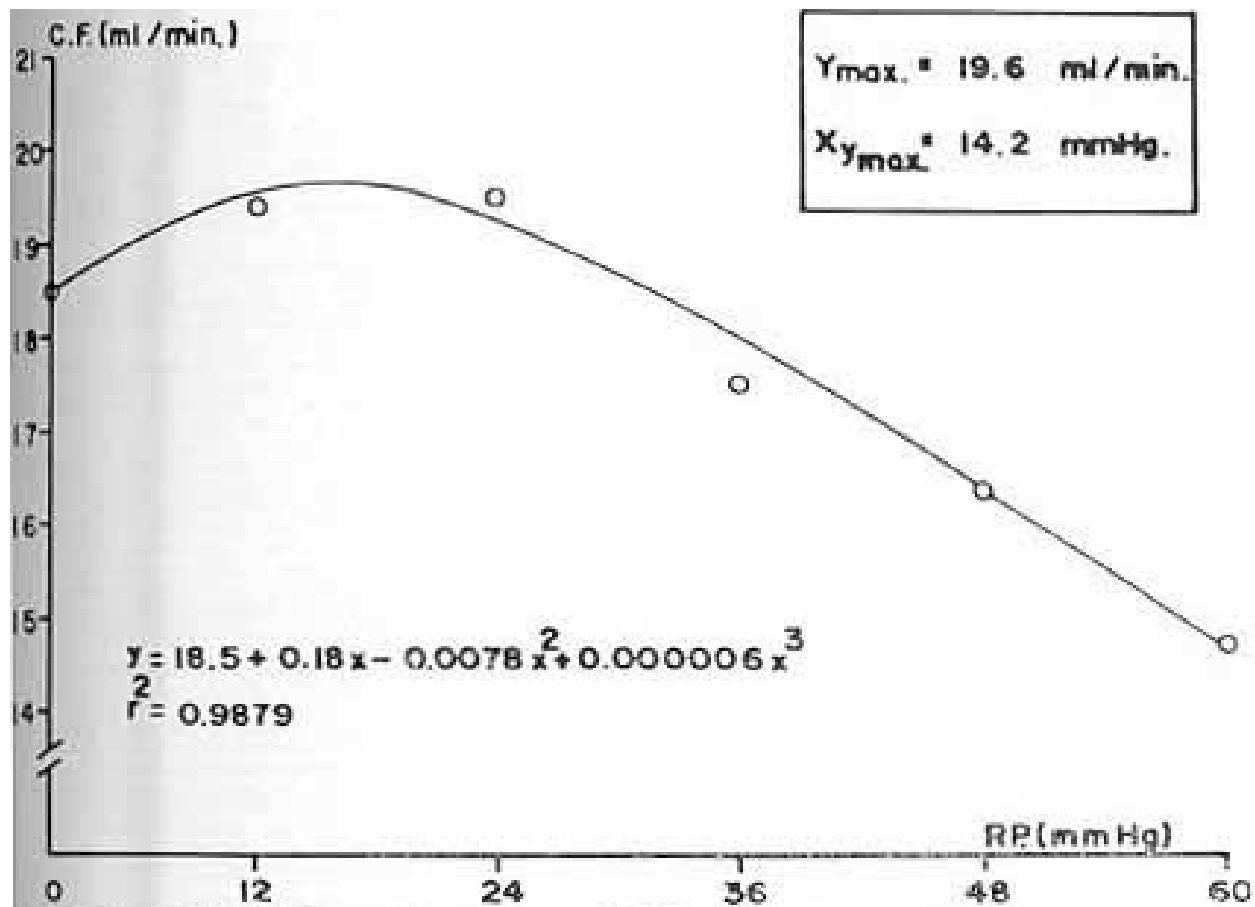


Fig. 10 - Valores médios do fluxo coronário expressos em função da pressão de repouso (RP). As relações entre essas variáveis foram analisadas por curva polinomial do terceiro grau ($r^2 = 0,9873$). Os valores máximos do fluxo coronário (19,6 ml/min) correspondem a valores de pressão de repouso de 14,2 mmHg.

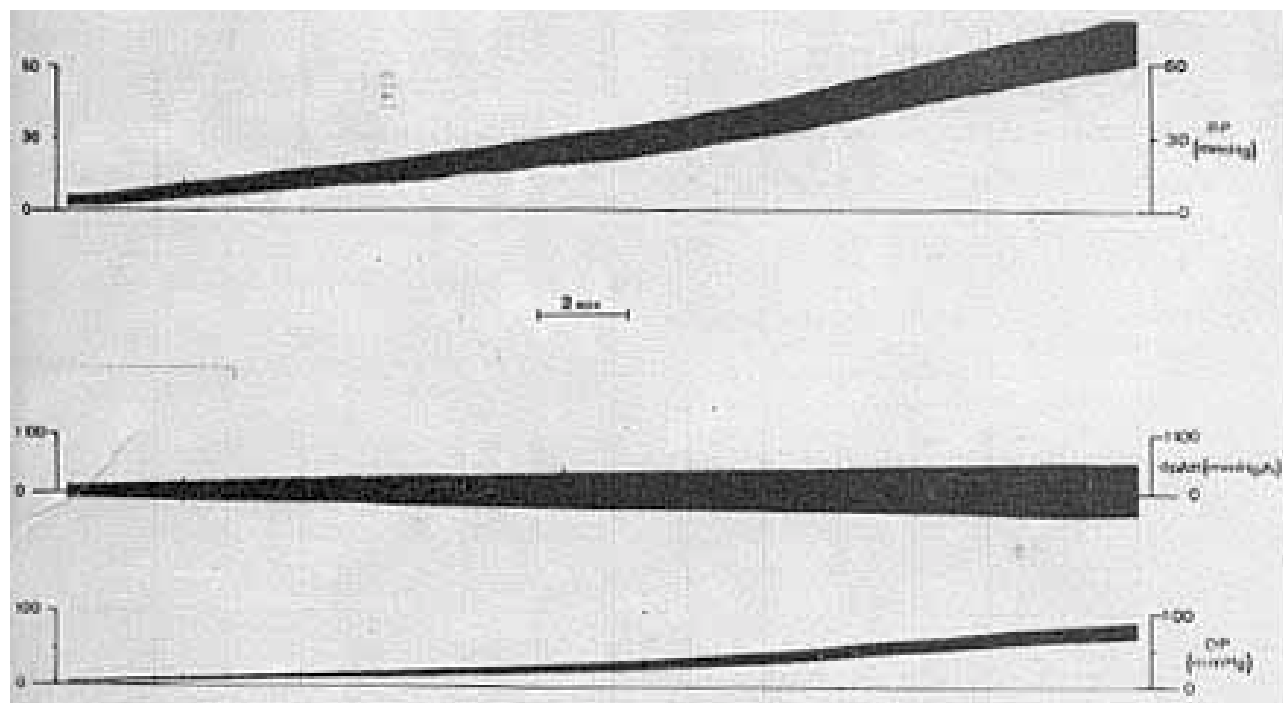


Fig. 11 - Registro obtido durante distensão ventricular progressiva do VE depois que as propriedades contráteis sofreram acentuada depressão (pressão desenvolvida inferior a 10 mmHg). O traçado superior indica a pressão ventricular ampliada para análise da pressão de repouso (RP); o traçado inferior corresponde à pressão ventricular para análise da pressão desenvolvida (DP) e o traçado do meio indica a primeira derivada temporal da pressão ventricular (dp/dt).

depreciação da capacidade miocárdica em gerar força; 2) admite-se a possibilidade de restrição da capacidade cardíaca em ejetar, sob regime de dilatações ventriculares excessivas; 3) os mecanismos que conduzem à limitação à ejeção não são conhecidos.

Outras razões, que não o estiramento excessivo dos sarcômeros devem ser averiguadas como fundamento para compreender-se a menor capacidade da fibra em encurtar, quando o potencial máximo de força é atingido.

REFERÊNCIAS

1. Huxley, A. F.; Gordon, A. M. - Striation patterns in active and passive shortening of muscle. *Nature*, 193: 280, 1962.
2. Gordon, A. M.; Huxley, A. F.; Julian, F. J. - The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibers. *J. Physiol. (Lond.)*, 184: 170, 1966.
3. Julian, F. J.; Moss, R. L.; Sollins, M. R. - The mechanism for vertebrate striated muscle contraction. *Circ. Res.* 42: 2, 1978.
4. Parmley, W. W.; Chuck, L. - Length-dependent changes in myocardial contractile state. *Am. J. Physiol.* 224: 1195, 1973.
5. Lakatta, E.G.; Jewell, B. R. - Length-dependent activation. Its effect on the length-tension relation in cat ventricular muscle. *Circ. Res.* 40: 251, 1977.
6. Chuck, L.H.S.; Parmley, W. W. - Caffeine reversal of length-dependent changes in myocardial contractile state in the cat. *Circ. Res.* 47: 592, 1980.
7. Gordon, A. M.; Pollack, G. H. - Effects of calcium on the sarcomere, length-tension relation in rat cardiac muscle. Implications for the Frank-Starling mechanism. *Circ. Res.* 47: 610, 1980.
8. Ter Keurs, H. E. D. J.; Rijnburger, W. H.; Heuninger, R. V.; Nagelsmit, M. J. - Tension development and sarcomere length in rat cardiac trabeculae. Evidence of length dependent activation. *Circ. Res.* 46: 703, 1980.
9. Tucci, P. J. F. - As bases do mecanismo de Frank-Starling estudadas em corações isolados de cães. Interferência do estiramento do miocárdio no processo ativador da contração. Tese, 1981.
10. Fabiato, A.; Fabiato, F. - Dependence of the contractile activation of skinned cardiac muscle cell on the sarcomere length. *Nature*, 256: 54, 1975.
11. Ridgway, E. B.; Gordon, A. M. - Muscle activation; effects of small length changes of calcium release in single fibers. *Science*. 189: 881, 1975.
12. Blinks, J. R.; Prendergast, F. G.; Alleen, D. G. -Photoproteins as biological indicators. *Pharmacol.*, Ver. 28: 1, 1976.
13. Endo, M. - Length-dependence of activation of skinned muscle fibers by calcium. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 37: 505, 1973.
14. Monroe, R. G.; Gamble, W. J.; La Farge, C.G.; Kumar, A. E.; Stark, J.; Sanders, G. L.; Phornphutkul, C.; Davis, M. - The Anrep effect reconsidered. *J. Clin. Invest.* 51: 2573, 1972.
15. Monroe, R. G.; Gamble, W. J.; La Farge, C. G.; Vatner, S. F. - Homeometric autoregulation. In: *Ciba Foundation Symposium: The physiological basis of Starling's law of the heart.* Associated Scientific Publishers. Amsterdam, 1974. p. 257.
16. Mason, D. T.; Braunwald, E.; Covell, J.W.; Sonnenblick, E. H.; Ross, J. Jr. - Assessment of cardiac contractility: The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systolic. *Circulation*, 44: 47, 1971.
17. Peterson, K. L.; Skloven, D.; Ludbrook, P.; Uther, J. B.; Ross, J. Jr. - Comparison of isovolumic and ejection phase indices of myocardial performance in man. *Circulation*, 49: 1088, 1974.
18. Cicogna, A. C.; Spadaro, J.; Tucci, P. J. F. -Influência da elevação pré- carga sobre índices de contratilidade obtidos a partir das pressões isovolumétricas e dp/dt. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 89, 1978.
19. Katz, A. M. - The descending limb of the Starling curve and the failing heart. *Circulation*, 32: 871, 1965.
20. Monroe, R. G.; Gamble, W. J.; La Farge, C. G.; Kumar A. E.; Manasek, F. J. - Left ventricular performance at high end-diastolic pressures in isolated perfused dog hearts. *Circ. Res.* 26: 95, 1970.
21. Yoran, C.; Covell, J. W.; Ross, J. Jr. -Structural basis for the ascending limb of left ventricular function. *Circ. Res.* 32: 297, 1973.
22. Lewartowski, B.; Michalowski, J.; Sedek, G.- Direct measurement of tension in the intact heart: diastolic volume-systolic pressure - tension relation. In *Ciba Foundation Symposium: The physiological basis of Starling's law of the heart.* Associated Scientific Publishers, Amsterdam, 1974. p.257.
23. Grimm, A. F.; Lin, H. L.; Grimm, B.R. -Left ventricular free wall and intraventricular pressure-sarcomere length distributions. *Am. J. Physiol.* H101- H107, 1980.
24. Patterson, S. W.; Starling, E. H. -On the mechanical factors which determine the output of the ventricle. *J. Physiol.* 48: 357, 1914.
25. Cross, C. E.; Rieben, P. A.; Salisbury, F. -Influence of coronary perfusion and myocardial edema on pressure-volume diagram of the left ventricle. *Am. J. Physiol.* 201: 107, 1961.
26. Bishop, V. S.; Stone, H. L.; Guyton, A. C. -Cardiac function curves in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 207: 667, 1964.
27. Mac Gregor, D.; Covell, J. W.; Mahler, F.; Dilley, R. B.; Ross, J. Jr. - Relations between afterload, stroke volume and the descending limb of Starling's curve. *Am. J. Physiol.* 227: 884, 1974.
28. Parmley, W. W.; Tyberg, J. V.; Glantz, S. A. - Cardiac dynamics. *Ann. Rev. Physiol.* 39: 277, 1977.