

O Efeito Anrep

Marina Politi Okoshi, Paulo José Ferreira Tucci, Antonio Carlos Cicogna
Botucatu, SP

O efeito Anrep foi descrito em 1912, contemporaneamente, por von Anrep¹ e por Knowlton e Starling (apud Monroe e col)², como sendo a resposta inotrópica positiva que se seguia à elevação da pressão arterial sistólica (PAS) do ventrículo esquerdo (VE).

Analisando a adaptação cardíaca à elevação súbita da pressão arterial (PA), esses autores verificaram que havia variação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (Pd₂VE) em duas etapas: 1) imediatamente após a hipertensão, a Pd₂VE se elevava; 2) em seguida, havia declínio da Pd₂VE, apesar da PA manter-se elevada. A queda da Pd₂VE foi interpretada como reflexo do estímulo inotrópico positivo decorrente do aumento da PA. Gráficos que ilustram o efeito Anrep são apresentados na figura 1.

Anrep¹ observou este fenômeno em preparações coração-pulmão de cães. O autor sugeriu a existência de um fator desconhecido, operando logo após a dilatação inicial do VE, que promovia melhora da contratilidade miocárdica. Este fator possibilitaria melhor desempenho sistólico, estando o coração operando em seu volume original.

Posteriormente, Patterson e col³, em cujo laboratório os experimentos de Anrep foram realizados, relataram resultados semelhantes em corações de cães. Admitiram que o aumento do fluxo sanguíneo para o coração, que ocorre após elevação da PA, melhoraria o desempenho cardíaco e permitiria ao miocárdio desenvolver a mesma força com menor comprimento muscular.

O efeito Anrep ganhou maior divulgação depois que Sarnoff e col^{4,5} propuseram a sistematização dos mecanismos cardíacos de auto-regulação da capacidade contrátil. Nessa época, o efeito Anrep foi incluído entre os mecanismos de auto-regulação que não dependiam de variações do comprimento diastólico da miofibrila. Estes mecanismos foram considerados como de auto-regulação homeométrica (ARH), para diferenciá-la da auto-regulação heterométrica (ou mecanismo de Frank-Starling), na qual as variações do desempenho cardíaco ocorrem às custas de mudanças do comprimento da fibra cardíaca.

Diversos autores reafirmaram, décadas após, a hipótese de Starling, em que a melhora do desempenho cardíaco, posterior à elevação da pressão aórtica (PAo), seria

decorrente de aumento do fluxo sanguíneo coronário⁶⁻¹¹.

No coração *in situ*, a pressão de perfusão e o fluxo coronário podem guardar estreita relação. Por esta razão, as informações disponíveis não permitiam determinar se o estímulo da contratilidade, verificado após aumento da resistência aórtica, seria ocasionado pela elevação da pressão de perfusão e/ou do fluxo sanguíneo coronário¹²⁻¹⁵.

Para definir o papel preciso da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo coronariano na melhora do estado contrátil, após aumento da PAo, foram realizados experimentos em que eram controlados, separadamente, a pressão e o fluxo coronário. Assim, Abel e Reis¹⁶, mantendo constante a pressão de perfusão, verificaram que a elevação do fluxo coronário produzia melhora da contratilidade. Arnold e col¹⁷ constataram o inverso: mantendo constante o fluxo coronário, observaram que a pressão de perfusão coronária era o fator determinante do melhor desempenho cardíaco, após a elevação da resistência aórtica.

Há investigadores que verificaram que a elevação da pressão de perfusão e/ou do fluxo coronário só promove melhora da contratilidade miocárdica quando resulta em alívio de hipoperfusão miocárdica^{18,19}. Downey¹⁸, Ross e col²⁰ e Sarnoff e col¹⁹ consideraram que elevações do fluxo coronário, acima dos valores determinados pela auto-regulação coronariana, não alteram a capacidade contrátil miocárdica. Os autores que propuseram que o aumento do fluxo coronário é o fator determinante da ARH, admitiram que a elevação do fluxo sanguíneo pro-

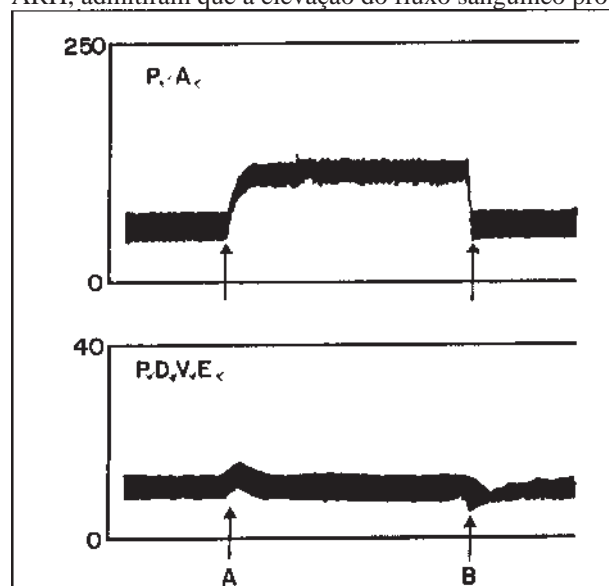


Fig. 1 — PA — Pressão aórtica (mmHg); PDVE — pressão diastólica do ventrículo esquerdo (cm H₂O); A) aumento súbito da PA; B) decréscimo súbito da PA. Notar que a hipertensão arterial (A) é acompanhada de elevação da PDVE, seguida de redução de seus valores. A queda da pressão arterial (B) é seguida de flutuações da PDVE.

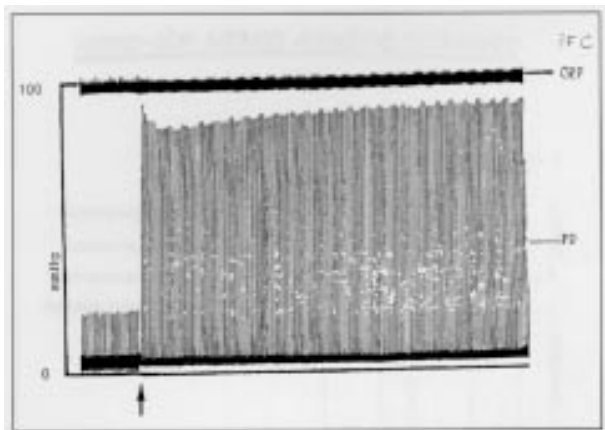


Fig. 2 - Registro da pressão desenvolvida (PD) e da pressão de perfusão coronária (PPC) obtida em um experimento. A seta indica o momento em que as contrações passaram de ejetantes para isovolumétricas.

moveria melhor irrigação do coração. Esta circunstância, podendo aumentar a disponibilidade e consumo de oxigênio para o miocárdio, seria capaz de melhorar o metabolismo e, portanto, o desempenho cardíaco^{6,8-11,13,15}.

Os autores^{17,21} que consideram o aumento da pressão coronária como fator interveniente na resposta inotrópica positiva, após elevação da resistência aórtica, sugerem uma interpretação para o fenômeno. Arnold e col¹⁷ admitiram que a elevação da pressão de perfusão em artérias coronárias promove estiramento dos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, das fibras cardíacas próximas às artérias. O aumento do tamanho da fibra miocárdica seria o responsável pela melhora do desempenho cardíaco. Como o estiramento dos vasos, sob regime de hipertensão, assemelha-se às modificações sofridas por mangueiras de jardim submetidas à vazão de líquido sob pressão, o fenômeno foi denominado *garden-hose-effect*. Miller e col²² reestudaram o fenômeno em preparações isovolumétricas de coração de rato. Seus resultados são concordantes com a hipótese de que o *garden-hose-effect* pode condicionar variações de tamanho da fibra cardíaca.

Paralelamente aos estudos que avaliaram o efeito da pressão de perfusão e do fluxo coronário na ARH, outros trabalhos mostraram que a melhora do estado contrátil subsequente à elevação da pressão sistólica ventricular pode ocorrer independentemente de alterações da pressão e/ou do fluxo coronário^{2,4,23,24}. Foi verificada a ocorrência do efeito Anrep, após elevação da PAS da artéria pulmonar, em ventrículo direito (VD) de coração isolado de cão, com perfusão das artérias coronárias mantida relativamente constante²⁴. O efeito também foi observado em VE, em experimentos nos quais o fluxo e/ou a pressão coronariana foram mantidos constantes^{2,4,23}. Os trabalhos citados indicavam, portanto, que outros fatores, além da pressão de perfusão ou do fluxo coronário, poderiam estar envolvidos no efeito Anrep.

A influência das catecolaminas na ARH foi estudada a partir de 1966. Monroe e col²⁵ verificaram, em VE isolado de cão, perfundido por sangue arterial de animal intacto, que a elevação da PAS do VE é acompanhada por

aumento do efluxo de noradrenalina do seio coronário. O aumento desta catecolamina no seio coronário foi semelhante em corações inervados e desnervados, quando submetidos a níveis comparáveis de hipertensão sistólica do VE²⁶. A participação das catecolaminas no efeito Anrep foi reforçada em experimentos nos quais a administração de propranolol e a perfusão do coração com baixas concentrações de catecolaminas reduziram a amplitude do efeito Anrep²⁷.

Entretanto, outros autores²⁸, trabalhando com cães em estado de vigília, observaram que os bloqueios autonômicos simpático e parassimpático não influenciaram a ocorrência e magnitude do efeito Anrep.

Em 1972, Monroe e col² apresentaram outra proposta para a gênese do efeito Anrep. Em experimentos com corações isolados de cães, verificaram que: a ARH só foi verificada quando a elevação da PAo ocorria de maneira abrupta; o uso de vasodilatadores coronarianos aboliu o efeito Anrep; o rápido aumento da pressão ventricular provocou diminuição transitória do fluxo coronário para camadas subendocárdicas do miocárdio; o eletrocardiograma intracavitário evidenciou alterações isquêmicas da onda T e do segmento ST após elevação da PAo, seguidas de recuperação dos padrões normais no transcorrer de alguns minutos.

A partir desses experimentos, Monroe e col² consideraram o efeito Anrep sob enfoque diferente daquele que prevalecia. Sugeriram que a elevação abrupta da pressão ventricular era seguida de alterações cíclicas do desempenho cardíaco, em função de flutuações da perfusão coronária regional. Simultaneamente à elevação da pressão ocorreria comprometimento do aporte sanguíneo para as camadas subendocárdicas do miocárdio ventricular. A redução da perfusão miocárdica comprometeria a capacidade contrátil da musculatura local, resultando em depressão do desempenho cardíaco. A seguir, devido à auto-regulação do fluxo sanguíneo coronário, haveria fase de recuperação da perfusão subendocárdica, e alívio da isquemia regional. Nesta fase, as propriedades contráteis miocárdicas seriam recuperadas. Esta seqüência de acontecimentos nem sempre era refletida pelos valores do fluxo coronário total.

Os dados de Monroe e col² sugeriram que a concepção vigente sobre o efeito Anrep deveria ser modificada. Os conceitos até então existentes consideravam que o efeito Anrep consistia em melhora da contratilidade miocárdica subsequente à elevação abrupta da PAS ventricular, porque a fase inicial de depressão do inotropismo era ignorado. As informações decorrentes desse estudo esclareceram que os ajustes cardíacos às hipertensões ventriculares são mais complexos. Há depressão inicial do desempenho cardíaco seguida de recuperação da capacidade contrátil. Até a divulgação deste trabalho, apenas a fase final das flutuações do inotropismo havia sido identificada. Em apoio à proposição desses autores, deve-se considerar que o efeito Anrep foi abolido por

manobras que evitaram a isquemia miocárdica, tais como o uso de vasodilatadores coronarianos e a elevação apenas gradual da pressão ventricular.

O conceito de que o fenômeno está relacionado à recuperação de isquemia subendocárdica transitória foi reforçado pelos trabalhos de Vatner e col²⁸ e Tucci e col²⁹. No primeiro, em experimentos com cães em estado de vigília, observaram: presença de hiperemia reativa, na circulação coronariana, quando a PAo é normalizada precocemente (7s), durante o curso do efeito Anrep e ausência da hiperemia quando a PAo é reduzida após período maior de tempo (65s). O encontro de hiperemia reativa, logo após a elevação súbita da PAS do VE, sugere que, durante o transcorrer do efeito Anrep, há isquemia miocárdica. Também foi verificada maior amplitude do efeito Anrep em vigência de taquicardia. O aumento da frequência cardíaca implica em maior consumo de oxigênio pelo miocárdio, potencializando o aparecimento de isquemia subendocárdica transitória. No segundo, Tucci e col²⁹ estudaram, em coração isolado de cão com volume ventricular diastólico constante, o efeito da elevação súbita da PAS do VE, provocada por mudança de contrações ejetantes para isovolumétricas. Após aumento da carga sistólica do VE, a pressão desenvolvida (PD) elevou-se instantaneamente; a seguir, apresentou modesto declínio, que foi seguido de elevação gradual, até igualar-se à PD no 1º batimento em contração isovolumétrica (fig. 2). Os autores consideraram que o efeito Anrep, nestas preparações, expressa-se como redução e recuperação da PD.

Outro aspecto que foi considerado como possível participante do efeito Anrep diz respeito às variações do estiramento miocárdico que se seguem à sobrecarga cardíaca abrupta. As variações do volume ventricular decorrentes do aumento da resistência aórtica possibilitam que o mecanismo de Frank-Starling seja um componente do efeito Anrep. No coração de cão, isolado³⁰ ou *in situ*³¹, foi verificado que a ARH podia ser encontrada mesmo nas situações em que as variações do enchimento ventricular não são permitidas. Entretanto, sem participação do mecanismo de Frank-Starling, o efeito Anrep tem menor amplitude, apresentando papel menos expressivo na regulação do desempenho cardíaco. Monroe e col²⁷ realizaram experimento em corações isolados de cães, mantendo sob controle a Pd₂VE e o volume ventricular. A PAS do VE foi subitamente elevada, com Pd₂VE constante. Após estabilização da pressão desenvolvida, o volume ventricular foi reduzido. Esta manobra provocou discreta diminuição da PD, que se manteve em nível superior aos observados imediatamente após aumento da resistência aórtica. Com o uso deste artifício, pareceu aos autores que a ARH pode ocorrer independentemente do mecanismo de Frank-Starling.

Tendo em conta que variações súbitas de carga cardíaca podem alterar as relações diastólicas entre pressão e volume ventriculares, alguns autores^{23,32} avaliaram a possibilidade de o efeito Anrep incluir modificações da com-

placência ventricular. Em corações isolados de cães, Gilmore e col²³ verificaram que, durante o efeito Anrep, a redução da Pd₂VE era mais evidente que a redução da circunferência ventricular, indicando possível alteração da complacência da câmara cardíaca durante a ARH. Este achado foi confirmado por Sonnenblick e col³².

Além dos autores anteriormente citados, que verificaram a presença do efeito Anrep em suas preparações, há pesquisadores que não aceitam a existência da ARH³³. Elzinga e col³³, estudando o efeito do aumento da pressão aórtica no estado contrátil do VE de cães e gatos, não conseguiram detectar melhoria da contratilidade induzida por elevação da PAo. Assim, passaram a questionar a existência do efeito Anrep e os seguintes argumentos foram utilizados pelo grupo para refutá-lo: em condições fisiológicas normais, o coração tem auto-regulação do fluxo coronário, não havendo melhora do fluxo pelo aumento da PAo; o aumento isolado da pressão de perfusão coronária induz efeito inotrópico positivo, sem necessitar de elevação da PAo; o coração normal não tem áreas isquêmicas para que se possa pensar em redistribuição de fluxo coronário para estas áreas, conseqüente ao aumento de PAo; a liberação de catecolaminas induzida pelo aumento de PAo constitui influência extrínseca, atuando sobre o desempenho cardíaco. Embora interessante, os achados e a opinião desses autores constituem dados isolados na literatura.

Recentemente, Kitakaze e Marban¹² voltaram a estudar, com sofisticada metodologia, o efeito da perfusão coronariana sobre o desempenho cardíaco. Esses pesquisadores trabalharam com preparações isovolumétricas de corações de doninha mantidos em condições em que as relações de Frank-Starling permitiam desempenho sistólico máximo. Verificaram que, mesmo com o músculo cardíaco em estiramento ótimo, a elevação da pressão de perfusão e do fluxo coronário ainda promovia aumento da pressão desenvolvida. Portanto, em contraposição à teoria do *garden-hose-effect*, alterações no comprimento do sarcômero não são necessárias para a perfusão coronariana afetar a força contrátil. Além disso, os autores observaram que as modificações da pressão em artérias coronárias são acompanhadas por concomitantes alterações na concentração intracelular de cálcio. Este fato está em consenso com Haneda e col³⁴, que mostraram, em coração de rato perfundido, que a captação de cálcio pelas células miocárdicas aumenta quando a pressão coronariana é elevada. O mecanismo celular deste fenômeno não foi determinado.

O estudo do efeito Anrep em músculos isolados constitui área de muito interesse. Nestas preparações é possível o controle adequado da pré-carga e da pós-carga e não há o problema de interferência da perfusão coronariana no desempenho muscular. Em músculo cardíaco isolado, a ARH deveria manifestar-se³⁵ como aumento na contratilidade que acompanha a súbita elevação da pós-carga, ou nas transições abruptas de contrações

isotônicas para isométricas. Nesta última condição, a 1ª contração isométrica seria a mais fraca, com a tensão desenvolvida (TD) aumentando a cada batimento subsequente, até se estabilizar.

Os estudos do efeito Anrep em músculo cardíaco isolado levaram a resultados conflitantes na literatura. De um lado, há relatos que a ARH não foi encontrada em músculo cardíaco isolado^{23,36}. Por outro lado, trabalhando com músculos papilares de gato, Bowen e Hefner³⁷ observaram o efeito Anrep e Parmley e col³⁸ observaram outro fenômeno que denominaram de anti-auto-regulação homeométrica (anti-ARH). Parmley e col³⁸ verificaram que, após transição de contração isotônica para isométrica, o 1º batimento foi o mais forte e a TD diminuiu em cada contração subsequente, até se estabilizar, em cerca de 20 a 30s. Os achados não dependeram da pré-carga, da frequência de estímulos do músculo, da temperatura do banho e de manobras inotrópicas. Kaufman e col³⁹ e Jewell e Rovell⁴⁰ confirmaram as observações de Parmley e col³⁸. Descreveram que os resultados dependem da espécie animal estudada; encontraram anti-ARH em músculo papilar de gato e não verificaram ARH ou antiARH em músculo papilar de coelho.

Donald e col³⁵, trabalhando com trabécula isolada de VD de cão, observaram que o encontro de ARH dependia basicamente de 3 fatores: frequência de estímulos do músculo, concentração de cálcio no banho e temperatura da solução do banho. O efeito Anrep foi verificado sob maior frequência de estímulos, menor concentração de cálcio e/ou menor temperatura. Promovendo diminuição da frequência de estímulos, aumento da concentração de cálcio e/ou elevação da temperatura, ocorria o efeito inverso, ou anti-ARH. Os fenômenos ARH ou anti-ARH completavam-se em segundos. Esses achados foram confirmados por Wahler e col⁴¹ que, em músculo isolado de gato, estudaram o efeito de drogas em situações nos quais se observava a ARH. A presença de propranolol no banho não alterou a ARH; cafeína aboliu ou inverteu o efeito Anrep e verapamil diminuiu a amplitude do efeito. Com estes dados, os autores concluíram que a liberação de Catecolaminas não tem papel no efeito Anrep e este deve estar relacionado à cinética intracelular do cálcio.

A comparação entre os dados verificados em corações intactos e em músculos isolados indicava que uma particularidade permanecia intrigante: o tempo de ocorrência do efeito Anrep. Em coração *in situ*, o efeito Anrep demora 1min ou mais para se completar, enquanto em músculo isolado o efeito estava completo em poucos segundos. Os autores questionavam se a ARH encontrada em músculo isolado seria o mesmo fenômeno do efeito Anrep verificado em coração *in situ*^{35,41,42}.

Com o intuito de esclarecer esta dúvida, Nichols e col⁴² estudaram o efeito Anrep, em músculos papilares, em condições metodológicas diversas daquelas utilizadas anteriormente. A técnica habitual de estudo dos músculos isolados conduz a resultados nos quais o relaxamen-

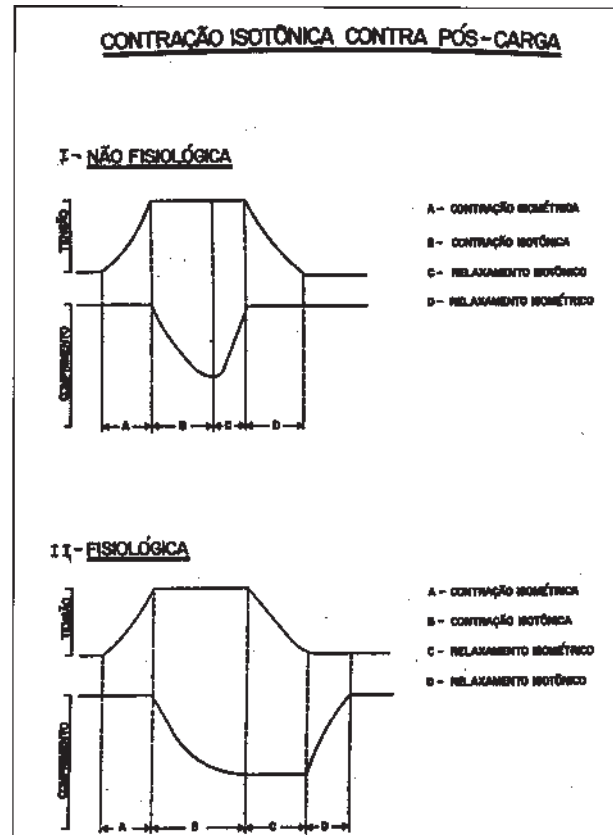


Fig. 3 - Gráficos ilustrativos obtidos de contrações isotônicas não fisiológica (I) e fisiológica (II).

to miocárdico ocorre de modo diverso daquele verificado no coração *in situ*. O retomo do miocárdio ao seu comprimento original se estabelece antes da redução da força, conferindo a esta fase do relaxamento um caráter de relaxamento isotônico. Por esta razão, considera-se que estas circunstâncias configuram uma contração não fisiológica (fig. 3-I). Na chamada contração fisiológica (fig 3-II), um artifício metodológico possibilita que o músculo seja mantido encurtado no início da diástole e este período do ciclo mecânico do miocárdio passe a configurar o relaxamento isométrico, tal como acontece em corações intactos. Em seguida, o músculo papilar é estirado lentamente.

Nichols e col⁴² analisaram o efeito Anrep em músculos papilares de gatos em contrações fisiológicas e não fisiológicas. Verificaram que o aumento da pós-carga, por mudança de contração isotônica para isométrica, provocou melhora da contratilidade somente quando os músculos eram estudados em contrações fisiológicas. Nestas condições experimentais, o efeito Anrep se manifestou tal como ocorre em coração *in situ*, inclusive, demorando minutos para se completar. De seus dados, concluíram que o estudo em condições de contração fisiológica permitiram: conciliar as controvérsias anteriores sobre o efeito Anrep em músculos papilares, no que diz respeito à sua própria existência e ao tempo necessário para ele se completar; propor que o estímulo inotrópico, após elevação da pós-carga, é determinado por modificação na cinética do cálcio, durante as altera-

ções do comprimento muscular na diástole; considerar o efeito Arrep como uma propriedade intrínseca do miocárdio, desde que o mesmo foi observado em músculo isolado. Nestas preparações não há interferência de pressão ou fluxo coronário ou de catecolaminas circulantes.

Wahler e col⁴¹, Lakatta⁴³ e Pawlusch e col⁴⁴ também posicionaram-se de acordo com o conceito de que o efeito Anrep é uma propriedade intrínseca do miocárdio.

Em conclusão, a revisão da literatura mostra-nos que os mecanismos envolvidos no efeito Arrep permanecem controversos. Há condições para se considerar que a recuperação de isquemia subendocárdica, após elevação da PAS do VE, pode ter participação na ARH. Publicações levam a crer que a perfusão miocárdica, interferindo na cinética intracelular de cálcio, pode participar do fenômeno. Há indicações, também, que a interação entre a pós-carga e o comprimento diastólico da fibra influi no inotropismo miocárdico, podendo ser fator fundamental na gênese do efeito Anrep.

Referências

1. Von Anrep G - On the part played by the suprarenals in the nonrral vascular reactions of the body. *J Physiol* 1912; 45: 307-17.
2. Monroe RG, Gamble WJ, LaFarge CG et al - The Anrep effect reconsidered. *J Clin Invest* 1972; 51: 2573-83.
3. Patterson SW, Piper H, Starling EH - Regulation of the heart beat. *J Physiol* 1914; 43: 465-508.
4. Sarnoff SJ, Mitchel JH, Gilmore JP, Remensnyder JP - Homeometric autoregulation in the heart. *Circ Res* 1960; 8: 1077-91.
5. Sarnoff SJ, Mitchel JH - The regulation of the performance of the heart. *Am J Med* 1961; 30: 747-65.
6. Bacaner MB, Liyo F, Visscher MB - Coronary blood flow, oxygen delivery rate and cardiac performance. *J Physiol* 1971; 216: 111-27.
7. Bacarer MB, Liyo F, Visscher MB - induced change in heart metabolism as a primary determinant of heart performance. *Am J Physiol* 1965; 209: 519-31.
8. Daniell HB - Coronary flow alterations on myocardial contractility, oxygen extraction, and oxygen consumption. *Am J Physiol* 1973; 225: 1020-5.
9. Gregg DE, Rayford CR, Khocri EM, Kattus AA, McKeever WP - Effect of alternation of coronary perfusion pressure on oxygen uptake of left myocardium. *Circulation* 1957; 16: 888.
10. Poche R, Arnold G, Gahlen D - Über den einflub des perfusionsdruckes im coronarsystem des stillgestellten, aerob perfundierten, isolierten meerschweinchenherzens auf stoffwechsel und feinstruktur des herzmuskels. *Virchows Arch Abt B Zellpath* 1971; 8: 252-66.
11. Scharf SM, Bromberger-Barnea B - Influence of coronary flow and pressure on cardiac function and coronary vascular volume. *Am J Physiol* 1973; 224: 918-25.
12. Kitakaze M, Marban E - Cellular mechanism of the modulation of contractile function by coronary perfusion pressure in ferret hearts. *J Physiol* 1989; 414: 455-72.
13. Opie LH - Coronary flow rate and perfusion pressure as determinants of mechanical function and oxidative metabolism of isolated perfused rat heart. *J Physiol* 1965; 180: 529-41.
14. Weisberg H, Katz LN, Boyd E - Influence of coronary flow upon oxygen consumption and cardiac performance. *Circ Res* 1963; 13: 522-8.
15. Weisfeldt ML, Shock NW - Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of nonworking heart. *Am J Physiol* 1970; 218: 95-101.
16. Abel RM, Reis RL - Effect of coronary blood flow and perfusion pressure on left ventricular contractility in dogs. *Circ Res* 1970; 27: 961-71.
17. Arnold G, Kosche F, Miessner E, Neitzert A, Lochner W - The importance of the perfusion pressure in the coronary arteries for the contractility and the oxygen consumption of the heart. *Pflügers Arch* 1968; 299: 339-56.
18. Downey JM - Myocardial contractile force as a function of coronary blood flow. *Am J Physiol* 1976; 230: 1-6.
19. Sarnoff SJ, Gilmore P, Skinner NS, Wallace Jr AG, Mitchel JH - Relation between coronary blood flow and myocardial oxygen consumption. *Circ Res* 1963; 13: 514-9.
20. Ross Jr J, Klocke F, Kaisa G, Braunwald E - Effect of alterations of coronary blood flow on the oxygen consumption of the working heart. *Circ Res* 1963; 13: 510-3.
21. Arnold G, Morgentern C, Lochner W - The autoregulation of the heart work by the coronary perfusion pressure. *Pflügers Arch* 1970; 321: 34-55.
22. Miller WP, Shimamoto N, Nellis SH, Liedtke AJ - Coronary hyperperfusion and myocardial metabolism in isolated and intact heart. *Am J Physiol* 1987; 253: 1271-8.
23. Gilmore JP, Cingolani HE, Taylor RR, McDonald Jr RH - Physical factors and cardiac adaptation. *Am J Physiol* 1966; 211: 1219-26.
24. Rosenblueth A, Alanis J, López E, Rubio R - The adaptation of ventricular muscle to different circulatory conditions. *Arch Int Physiol Biochim* 1959; 67: 358-73.
25. Monroe RG, LaFarge CG, Gamble WJ, Hammond RP, Morgam CL - Norepinephrine release and left ventricular pressure in the isolated heart. *Circ Res* 1966; 19: 774-90.
26. LaFarge CG, Monroe RG, Gamble WJ, Rosenthal A, Hammond RP - Left ventricular pressure and norepinephrine efflux from the innervated heart. *Am J Physiol* 1970; 219: 519-24.
27. Monroe RG, LaFarge CG, Gamble WJ, Rosenthal A, Honda S - Left ventricular pressure -volume relations and performance as affected by sudden increase in developed pressure. *Circ Res* 1968; 22: 333-44.
28. Vatner SF, Monroe RG, McRitchie RJ - Effects of anesthesia, tachycardia, and autonomic blockade on the Anrep effect in intact dogs. *Am J Physiol* 1974; 226: 1450-6.
29. Tucci PJF, Bregagnollo EA, Spadaro J, Cicogna AC, Ribeiro MCL - Length dependence of activation studied in the isovolumic blood-perfused dog heart. *Circ Res* 1984; 55: 59-66.
30. Levy MN, Imperial ES, Zieske H - Ventricular response to increased outflow resistance in absence of elevated intraventricular end-diastolic pressure. *Circ Res* 1963; 12: 107-17.
31. Clancy RL, Graham Jr TP, Ross Jr J, Sonneblick EH, Braunwald E - Influence of aortic pressure-induced homeometric autoregulation on myocardial performance. *Am J Physiol* 1968; 214: 1186-92.
32. Sonneblick EH, Ross Jr J, Covell JW, Braunwald E - Alterations in resting length-tensio relations of cardiac muscle induced by changes in contractile force. *Circ Res* 1966; 19: 980-8.
33. Elzinga G, Noble MIM, Stubbs J - The effect of an increase in aortic pressure upon the inotropic state of cat and dog left ventricles. *J Physiol* 1977; 273: 597-615.
34. Haneda T, Watson PA, Morgan HE - Elevated aortic pressure, calcium uptake, and protein synthesis in rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21(suppl 1): 131-8.
35. Donald TC, Peterson DM, Walker AA, Hefner LL - Afterload-induced homeometric autoregulation in isolated cardiac muscle. *Am J Physiol* 1976; 231: 545-50.
36. Blinks JR, Koch-Weser J - Physical factors in the analysis of the actions of drugs on myocardial contractility. *Pharmacol Rev* 1963; 15: 531-99.
37. Bowen Jr TE, Hefner LL - Homeometric autoregulation in isolated cat papillary muscle. *Circulation* 1968; 37/38(suppl 6): 46.
38. Parmley WW, Brustsaert DL, Sonneblick EH - Effects of altered loading on contractile events in isolated cat papillary muscle. *Circ Res* 1969; 24: 521-32.
39. Kaufman RL, Lob MJ, Hennekes R, Krause H - Feedback interction of mechanical and electrical events in isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle). *Pflügers Arch* 1971; 324: 100-23.
40. Jewell BR, Rovll JM - Influence of previos mechanical events on the contractility of isolated cat papillary muscle. *J Physiol* 1973; 235: 715-40.
41. Wahler GM, Swayze CR, Fox B - A Ca²⁺-dependent mechanism for the positive inotropic response to an increase in afterload in cat papillary muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 296-301.
42. Nichols CG, Hanck DA, Jewell BR - The Arnep effect an intrinsic myocardial mechanism. *Can J Physiol Pharmacol* 1988; 66: 92-9.
43. Lakata EG - Starling's law of the heart is explained by an intimate interation of muscle length and myofilament calcium activation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1157-64.
44. Pawlusch DG, Musch TI, Moore RL - Ca²⁺-dependent heterometric and homeometric autoregulation in hypertrophied rat heart. *Am J Physiol* 1989; 256: H1139-47