

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Tese será disponibilizado
somente a partir de 30/07/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Sérgio Luiz Borges de Souza

**Participação do metabolismo energético lipídico
miocárdio na atenuação da disfunção cardíaca pelo
treinamento físico precoce em ratos com
estenose aórtica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Cicogna

Sérgio Luiz Borges de Souza

**Participação do metabolismo energético lipídico
miocárdio na atenuação da disfunção cardíaca pelo
treinamento físico precoce em ratos com
estenose aórtica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor(a) em (Nome
do Programa).

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Cicogna

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Souza, Sérgio Luiz Borges de.

Participação do metabolismo energético lipídico
miocárdio na atenuação da disfunção cardíaca pelo
treinamento físico precoce em ratos com estenose aórtica /
Sérgio Luiz Borges de Souza. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Antonio Carlos Cicogna

Capes: 40101002

1. Estenose da válvula aórtica. 2. Testes funcionais do
coração. 3. Exercício físico. 4. metabolismo energético.

Palavras-chave: Estenose aórtica; Função cardíaca;
Treinamento físico.

Dedicatória

Se pela necessidade de encontrar caminhos mais desafiadores e prósperos, ou simplesmente pela irreverência de alçar solos ainda não ocupados pelas minhas raízes, fato é que há muito eu tenho trilhado para além dos arredores que se podia supor. E nunca sozinho! À medida que o tempo passa, novas pessoas vão assumindo papel de importância em nossas vidas, e cada conquista é mérito também daqueles que estiveram comigo; familiares, amigos, desconhecidos que em alguns minutos de conversa somam muito aprendizado. Dedicar mais essa conquista é tarefa difícil, não pela falta de nomes, mas pelo sem-número da lista. A solução foi eleger alguns elementos-chave dos quais absorvi conhecimento humano, profissional e social até aqui...

À minha mãe, Maria do Carmo

É inenarrável o que essa mulher foi capaz de fazer para driblar as dificuldades e oferecer aos filhos a oportunidade de avançar. O ato de antecipar a nossa alfabetização, minha e de minha irmã, ainda em casa e com as limitações que eram próprias da época, ilustra bem o quão relevante foi o seu papel. Quando um único lápis era dividido em dois, o que ficava evidente não era a dificuldade financeira, mas a nobreza do compartilhar. À esta mulher eu dedicarei tantas quantas forem as etapas vencidas por mim.

Ao Professor Dr. Cicogna

O pesar de fazer parte do último grupo liderado pelo Professor Cicogna divide espaço com o prazer e honra de ter desfrutado do que há de melhor em termos de ciência e humanidade. A ciência que nos ensinou foi a ciência elementar, purista, à qual dedicou sua carreira, resistindo para que o belo da reflexão não fosse sobrepujado pelo superficial da automação e do imediatismo. Este trabalho também é dedicado a esse professor de ciência, moral e ética, sociologia, humanidade,

senso de comunidade e tantas outras disciplinas que domina como poucos, e se empenha em inseri-las no processo de formação dos seus alunos.

Às vítimas da Covid-19 (in memoriam)

Dedico esse trabalho também às pessoas que perderam suas vidas em razão da pandemia da Covid-19, pela necessidade de lembrá-las, mas principalmente pelo simbolismo das suas mortes no contexto social e da ciência. Se Mikhail Saltykoy-Stcherdrine diz, no século XIX, que de tempos em tempos a sociedade, tomada de pânico, se desvia da ciência e procura a salvação na ignorância, nos é de obrigação propagar, sobretudo em momentos de crise como o atual, que a ciência está para a vida assim como a ignorância está para a morte. Dedico o científico desse trabalho a quem não teve tempo de gozar das soluções da ciência, pela morosidade dos seus processos ou pela sua negação.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Cicogna, pela oportunidade, paciência, e pela dedicação ímpar. Seu exemplo é escola. Muito obrigado!

À Faculdade de Medicina de Botucatu e ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica por possibilitarem a condução desse trabalho.

À CAPES, CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro que viabilizou a realização do estudo.

Aos docentes e servidores técnico-administrativos da Faculdade de Medicina de Botucatu, Comissão de Ética no Uso de Animais, Sessão Técnica de Pós-Graduação, FAMESP e Unipex, pelo empenho e presteza ao atenderam nossas necessidades.

Ao Professor Alexandre Todorovic Frabro, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela contribuição no desenho do estudo e ensaios imunohistoquímicos.

Ao Dr. Gilson Murata do Departamento de Clínica Médica da Universidade de São Paulo, pela parceria e inestimável contribuição na realização dos ensaios enzimáticos.

Aos professores Willian Zambuzi e Daniela Ponce pelas contribuições por ocasião do Exame Geral de Qualificação.

À professora Silmeia Garcia Zanati Bazan, pela presteza em conduzir o exame ecocardiográfico dos nossos experimentos.

Aos professores Mário Sugizaki, Patrícia Brum, André Nascimento, Camila Correa e Carlos Padovani, pelas conversas e colaborações ao longo desses anos de trabalho.

*Ao Professor Anderson Souza, da UFMT. Suas palavras foram o primeiro incentivo.
Me ajudou a acreditar que eu poderia ir mais longe. Muito obrigado!*

*Aos amigos da Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas da FMB,
Dr. Laércio, Aline, Cibele, Diane e Marina, pela acolhida e compreensão das minhas
necessidades nessa fase de dupla jornada. A parceria e amizade de vocês foi
fundamental!*

*Aos frateros, Rosa, Moisés e Nayara. O carinho e amparo de vocês tornaram os
obstáculos mais tênues desde a minha chegada em Botucatu. Muito obrigado!*

*Aos amigos do Lab Cic e vizinhos, aos quais agradeço de forma particular. Dijon,
Loreta, Paulinha, Dani Vileigas, Vitor, Luana, Mariana Janini, Mariana Gatto, e de
forma especial aos parceiros Cristina e Gustavo. Obrigado pelos momentos
compartilhados, pela parceria e cumplicidade nessa longa caminhada.*

A Deus.

*À minha família, especialmente à minha mãe e irmã, pelo amor incondicional, pelo
apoio às minhas decisões, apesar da distância que elas impuseram entre nós, e pela
inspiração de vida.*

Epigrafe



Em uma nação carente de conhecimento, uma escola sem ciência estará predestinada à mediocridade. A formação de recursos humanos deve ser pautada na criticidade e reflexão, próprias da pesquisa, para que haja crescimento intelectual, social e humanista, e a sociedade se diferencie.

Antonio Carlos Cicogna

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	9
REVISÃO DE LITERATURA.....	9
ASPECTOS ESTRUTURAL, FUNCIONAL E METABÓLICO DA REMODELAÇÃO CARDÍACA - INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO.....	10
1. INTRODUÇÃO	10
2. REMODELAÇÃO CARDÍACA: CONCEITO E EXPERIÊNCIA DO GRUPO	10
3. METABOLISMO LIPÍDICO MIOCÁRDICO	14
3.1. Fontes e utilização de ácidos graxos no coração normal	14
3.2. Regulação do metabolismo dos ácidos graxos no coração normal....	20
3.3. Metabolismo dos ácidos graxos no coração remodelado	21
4. ANGIOGÊNESE NO CORAÇÃO REMODELADO.....	23
5. TREINAMENTO FÍSICO: CONCEITO E EFEITOS NO CORAÇÃO NORMAL E REMODELADO	25
6. REFERÊNCIAS	30
CAPÍTULO 2.....	45
ARTIGO CIENTÍFICO	45
ANEXO A	88
ANEXO B.....	89

CAPÍTULO 1

Revisão de literatura

ASPECTOS ESTRUTURAL, FUNCIONAL E METABÓLICO DA REMODELAÇÃO CARDÍACA - INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO

1. INTRODUÇÃO

A sobrecarga pressórica crônica tem papel relevante como causa de insuficiência cardíaca (IC), síndrome de grande impacto na morbimortalidade da população em todo o mundo [1]. Em termos fisiopatológicos, a agressão cardíaca impõe uma nova demanda e exige do coração um processo adaptativo que inclui rearranjo estrutural, funcional e metabólico. Os mecanismos que tardiamente convertem esse remodelamento fisiológico em patológico não estão completamente compreendidos, assim como as estratégias terapêuticas seguem sendo investigadas. Nessa revisão será dado enfoque às adaptações metabólicas que ocorrem durante o processo de remodelação cardíaca, especialmente as que ocorrem no metabolismo energético lipídico miocárdico, e no papel do exercício como ferramenta não-farmacológica para o manejo dessa síndrome.