

INTOLERANCIA AO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA: PAPEL DA ENZIMA ALDEÍDO DESIDROGENASE 2 (ALDH2)

^{1,2}RIBEIRO, M.A.C.; ^{1,2}FERREIRA, A.N.; ²CAMPOS, J.C.; ²FERREIRA, J.C.B.

¹Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo; ²Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. FAPESP e CNPq.

A intolerância ao exercício físico é o principal sintoma clínico observado na doença arterial periférica (DAP), caracterizada pela redução do aporte sanguíneo para os membros inferiores e atrofia muscular. Levantamos nesse trabalho a hipótese que alterações mitocondriais associadas à deficiência na função da enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2) é essencial na progressão da DAP e intolerância ao exercício físico. A ALDH2 é essencial no combate ao estresse oxidativo através da remoção de aldeídos tóxicos. Resultados preliminares do nosso grupo demonstram que a ativação da ALDH2 é capaz de aumentar em 58% o desempenho físico em camundongos. Baseado nessas informações nosso objetivo é caracterizar a participação da ALDH2 na musculatura esquelética durante a progressão da DAP em modelo animal, bem como avaliar sua contribuição para a intolerância ao exercício observada na doença.

Inicialmente caracterizamos o modelo experimental em 40 camundongos C57BL/6 machos (5 meses, 30 gramas) divididos em grupos controle e DAP (Comite de ética 181/139/02). Os animais submetidos à cirurgia de oclusão permanente da artéria femoral (pata esquerda) foram sacrificados 7 (DAP7), 14 (DAP14), 21 (DAP21) e 35 (DAP35) dias após o procedimento cirúrgico. Foram avaliados: 1) progressão do quadro clínico por meio da avaliação funcional da pata; 2) função muscular esquelética *in vivo* através do teste de desempenho motor *Rota-Rod* e 3) tolerância ao esforço por um teste progressivo escalonado até a exaustão em esteira rolante. Os animais submetidos à cirurgia de obstrução do fluxo sanguíneo apresentaram arraste da pata ao caminhar 1, 3 e 5 dias após a cirurgia. Esse comportamento motor foi restaurado no decorrer do período experimental, com ausência de sintomas a partir do 21º dia. Em paralelo, intolerância ao esforço foi observada nos grupos DAP quando comparados ao grupo controle (controle 656±111 vs. DAP7 435±64; DAP14 327±59; DAP21 237±41; DAP35 201±27 metros, p<0,05). Por outro lado, a função muscular esquelética obtida no teste *Rota-Rod* não se mostrou diferente entre os animais (controle 105±1; DAP7 72±10; DAP14 93±18; DAP21 109±2; DAP35 96±5 segundos). Nossos resultados preliminares indicam uma redução do desempenho físico com a progressão da

DAP em camundongos, sem alteração nos padrões motores associados ao comportamento. Atualmente estamos analisando a área de secção transversa e infiltração leucocitária no músculo TA; e a força tetânica máxima e a resistência à fadiga muscular esquelética *ex vivo*.

Na tentativa de melhor entendermos o papel da ALDH2 na progressão da DAP nosso próximo passo envolve o tratamento dos animais por 14 dias com um ativador seletivo da ALDH2 (Alda-1, 10mg/kg/dia). Em seguida avaliaremos parâmetros clínicos, funcionais e moleculares. Acreditamos que a caracterização da ALDH2 contribuirá sobremaneira para o entendimento dos processos celulares que acompanham a propagação dos sinais crônico-degenerativos da DAP, bem como para a evolução da biologia/fisiologia do exercício.