

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS NO DESEMPENHO DE
ATLETAS DE ELITE E NA DETECÇÃO DE TALENTOS

Bruno Duque de Freitas

SÃO PAULO
2021

INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS NO DESEMPENHO DE ATLETAS DE
ELITE E NA DETECÇÃO DE TALENTOS

BRUNO DUQUE DE FREITAS

Monografia apresentada ao Departamento de
Esporte da Escola de Educação Física e
Esporte da Universidade de São Paulo como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Esporte

ORIENTADOR: PROF. DR. GUILHERME GIANNINI ARTIOLI

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Freitas, Bruno Duque de
Influência dos polimorfismos no desempenho de atletas de elite e na detecção de talentos / Bruno Duque de Freitas. -- São Paulo : [s.n.], 2021.
36p.

Monografia (Bacharelado em Esporte) - -Escola de Educação de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientador: Prof. Dr. Guilherme Giannini Artioli

1. Desempenho esportivo 2. Talento esportivo 3. Atletas
4. Polimorfismo I. Título.

SUMÁRIO

Página

RESUMO.....	i
1.INTRODUÇÃO	4
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 Características quantitativas e desempenho esportivo.....	5
2.2 Genes candidatos.....	6
2.2.1 Polimorfismo R577X do gene da α -ACTININA 3 (ACTN3)	8
2.2.2 Polimorfismo I/D da enzima conversora de angiotensina (ECA)	11
2.2.3 Mutação C34T do gene AMPD1	12
2.2.4 Polimorfismos dos receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR)	18
2.2.5 Polimorfismo do gene da enzima creatina quinase (CK).....	22
2.3 Marcadores gênicos e detecção de talentos	24
2.4 Ética da testagem genética em atletas e aspirantes.....	26
3. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

RESUMO

INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS NO DESEMPENHO DE ATLETAS DE ELITE E NA DETECÇÃO DE TALENTOS

Autor: BRUNO DUQUE DE FREITAS

Orientador: PROF. DR. GUILHERME GIANNINI ARTIOLI

Os objetivos do presente artigo são revisar a literatura disponível sobre estudos genéticos de alguns dos mais relevantes polimorfismos associados ao desempenho em atletas de elite e na seleção de talentos e discutir possíveis comportamentos éticos relacionados à pesquisa genética e sua interação com o meio esportivo. Os estudos apresentaram fortes indícios de uma associação entre o perfil genético e o desempenho de atletas de elite. Fazendo com que os testes genéticos fossem incorporados também na seleção de talentos. Considerando que a triagem genética deve ser usada como uma ferramenta preditiva do potencial do atleta e não uma medida de todo o seu potencial, seria mais apropriado incluir jovens atletas em programas de desenvolvimento baseados em seu genótipo, uma vez que a maioria dos esportes tem uma combinação multifatorial de variáveis, que ainda incluem elementos físicos, ambientais e psicológicos. No campo da pesquisa, apesar de alguns dos resultados serem controversos, verificou-se uma clara associação da influência dos polimorfismos com o desempenho atlético. Apesar de apresentarem evidências robustas, os maiores problemas encontrados nos estudos foram pequena amostragem, irrelevância estatística e a falta de abrangência étnica, levando à necessidade de mais estudos, para corroborar alguns dos dados

encontrados. Por fim, na questão ética, existe uma crescente preocupação em resguardar os direitos dos atletas, seja com relação à segurança da obtenção e armazenagem dos dados, ou mesmo com a decisão de participar ou não de pesquisas genéticas.

Palavras-chave: Atleta. Desempenho. Genética. Polimorfismo. Talentos

1. INTRODUÇÃO

Ao longo da evolução das modalidades esportivas, muito se tem discutido acerca dos fatores que influenciam a performance de atletas de alto nível. Acreditava-se que esse desempenho superior era proveniente, exclusivamente, de estratégias de treinamento e acompanhamento nutricional específico, vertentes preponderantes para o desenvolvimento das características físicas e técnicas dos atletas de elite (DIAS et al., 2007).

Porém, à medida que estes fatores, isoladamente, se mostraram insuficientes para determinar um fenótipo de alta performance física, passou-se a investigar na predisposição genética, a resposta para a caracterização dos indivíduos como atletas de elite. Adquirindo papel fundamental na identificação de fatores relacionados às capacidades físicas e à prática esportiva, ressaltando características como a força muscular e a coordenação motora (ROPPONEN et al., 2004; YANG et al., 2011). Ainda que a formação de um atleta de elite seja complexa e multifatorial, englobando aspectos comportamentais e ambientais, a predisposição genética vem se mostrando, cada vez mais, um elemento preponderante nessa equação.

Por exemplo, através do polimorfismo R577X do gene da α -actinina 3 (ACTN3), é possível detectar se o indivíduo possui maior aptidão para desempenhar tarefas que exijam potência muscular anaeróbia (AHMETOV et al., 2010; DRUZHEVSKAYA et al., 2008; MORAN et al., 2007; NIEMI & MAJAMAA, 2005; PAPADIMITRIOU et al., 2008; YANG et al., 2003). Indivíduos homozigotos RR ou heterozigotos RX para a ACNT3 apresentam predisposição genética para modalidades de curta duração e alta velocidade. Enquanto o genótipo XX resulta na proteína não funcional, todavia, essa mutação não resulta em patologia, nem compromete as funções musculares (NORMAN et al., 2009).

Já o polimorfismo I-D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA), que é uma das variações genéticas mais amplamente investigadas na ciência do esporte, aparentemente, relaciona o alelo I aos esportes de resistência e o alelo D às atividades de

força. No entanto, os estudos têm apresentado resultados controversos quanto a sua ocorrência em vários esportes, onde as frequências I-D genótípicas e alélicas do gene da ECA não pareceram influenciar o desempenho tanto nos esportes individuais quanto nos coletivos (ROCHA et al., 2020).

No campo da detecção de talentos, o futuro dos estudos genéticos envolvendo atletas têm se mostrado promissor, com a caracterização genética do indivíduo despontando como parte significativa na seleção de jovens atletas. Entretanto, ainda não se têm evidências científicas para o valor preditivo da genética nos esportes. Sendo este, apenas um dos múltiplos fatores que contribuem para o desempenho atlético (GUILHERME et al., 2014).

Embora um grande número de marcadores genéticos já tenha sido documentado, associado a fenótipos de performance física, ainda há um longo caminho até que seja elucidado o exato papel da genética, dentro do desempenho esportivo. Dessa forma, o objetivo do trabalho é apontar a relevância das variantes genéticas nos fenótipos relacionados à performance física em atletas de elite e na seleção de talentos, focando em determinados genes com potencial para influenciar o desempenho em modalidades que exigem resistência ou força/potência muscular e discutir a ética envolvida na pesquisa genética voltada para o esporte.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Características quantitativas e desempenho esportivo

Para entender como os polimorfismos podem influenciar o desempenho esportivo, devemos ressaltar que este desempenho é resultado de uma complexa característica fenotípica, influenciada por muitos outros fatores, tais como a distribuição do tipo de fibra muscular, capacidade aeróbia, capacidade anaeróbia e treinabilidade das características físicas (BOUCHARD, RANKINEN & TIMMONS, 2011).

Em teoria, alguns traços quantitativos importantes para o desempenho, sofrem grande influência de fatores genéticos. Como a maioria das características relevantes para o desempenho físico são quantitativas, podemos mensurar mais facilmente o impacto da genética em modalidades cujo resultado final também é uma característica quantitativa. Corridas, saltos, arremessos, entre outras modalidades onde o resultado final pode ser quantificado, são consideradas quantitativas. Porém, em modalidades imprevisíveis, como as coletivas, as individuais que dependem de ações dos adversários e as que dependem das condições da natureza, a influência de fatores genéticos é menor (**Figura 1**). Tornando as relações genótipo-fenótipo mais difíceis de serem comprovadas (GUILHERME et al., 2014).

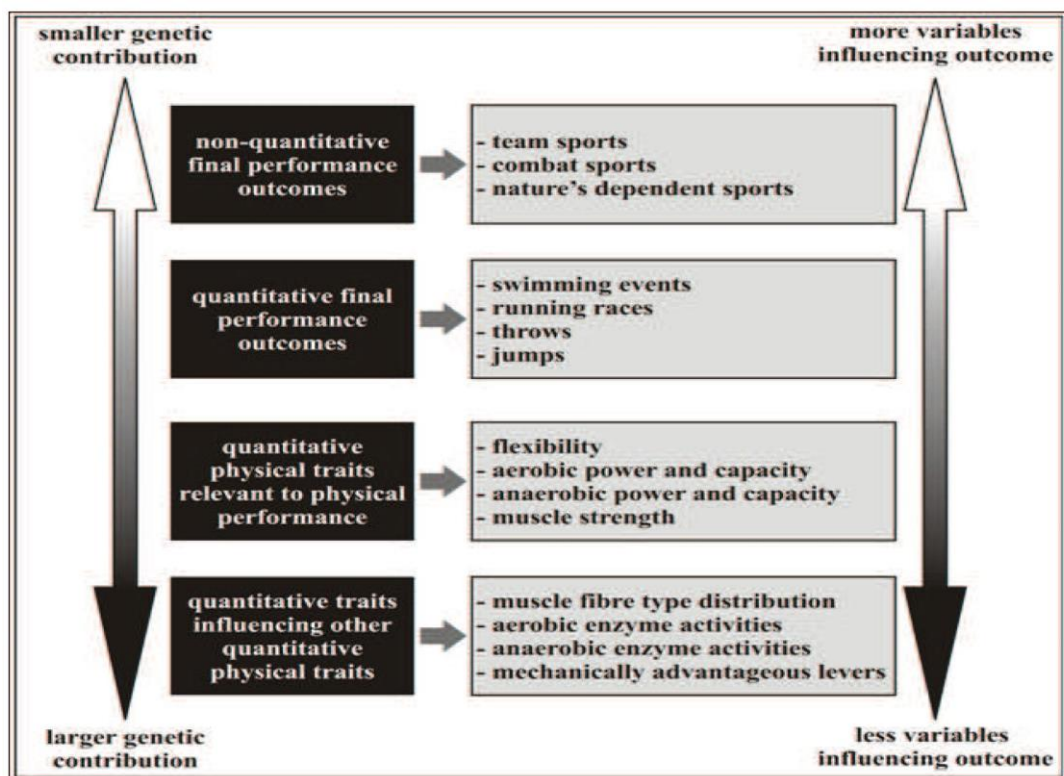


Figura 1: Contribuição de fatores genéticos para características quantitativas relevantes para o desempenho (GUILHERME et al., 2014).

2.2 Genes candidatos

Os chamados “genes candidatos”, são aqueles potencialmente relevantes para uma determinada característica a ser estudada, devendo possuir bases teóricas ou receber aporte

de dados, para estabelecer uma relação com sua influência nos sistemas metabólico e fisiológico.

Apesar de muitos estudos não se mostrarem metodologicamente adequados, por apresentarem pequena amostragem, irrelevância estatística, ou desconsiderar a estratificação da população, os testes de associação baseados na hereditariedade se mostraram eficazes para mitigar a presença de estratificação populacional. Caso um determinado alelo esteja mais presente que o esperado, em indivíduos com uma característica específica, pode indicar uma relação com a característica apresentada (BOUCHARD, RANKINEN & TIMMONS, 2011).

Para estudos de associação genética, o que se faz é relacionar um gene candidato com uma característica relevante para o desempenho. Por exemplo, comparando a frequência de um polimorfismo candidato entre duas populações distintas, como atletas de elite e não atletas. Caso o polimorfismo seja significativamente mais frequente no grupo de atletas, presume-se que esse polimorfismo está associado ao status do atleta e contribui para o desempenho de elite. Em geral, um polimorfismo é considerado candidato com base no papel fisiológico do gene e em como a diferença na sequência de nucleotídeos afeta a função e / ou expressão do gene.

Existem 3 categorias principais de estudos de associação e cada uma das abordagens é importante para demonstrar a relevância de uma variante genética para o desempenho. Estudos de caso-controle, comparam a frequência de genótipos em uma coorte de controles (não atletas) e uma coorte de atletas de elite; estudos transversais, comparam dados fisiológicos e / ou de desempenho, selecionados entre diferentes genótipos; e estudos longitudinais, nos quais as respostas a uma determinada intervenção (por exemplo, treinamento físico ou dieta) são comparadas entre grupos de genótipos. Entretanto, polimorfismos emergentes de estudos de associação permanecem como variantes genéticas "candidatas" até que a associação seja replicada em outras coortes independentes e seja formulada uma explicação biológica plausível para o impacto do polimorfismo. Estudos de associação de caso-controle são relativamente econômicos e fáceis de serem realizados, especialmente quando um grande número de amostras de DNA de atletas e controles estão

prontamente disponíveis, o que faz dessa abordagem uma ferramenta interessante para rastrear polimorfismos candidatos em potencial. Em contrapartida, os estudos de associação não fornecem relações de causa-efeito, portanto, para determinar um polimorfismo como candidato, é necessário utilizar os métodos de estudo transversais e longitudinais, para fornecer mais evidências sobre a influência desse polimorfismo no desempenho físico (Figura 2) (GUILHERME et al., 2014).

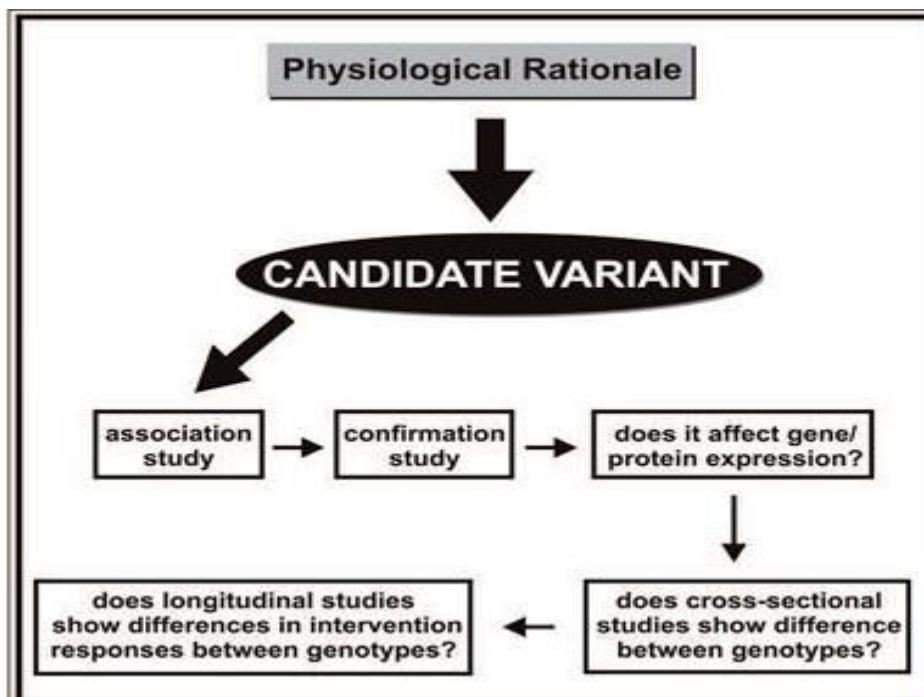


Figura 2: Etapas críticas e abordagens experimentais necessárias para validar um gene candidato como relevante para o desempenho esportivo (GUILHERME et al., 2014).

2.2.1 Polimorfismo R577X do gene da α -ACTININA 3 (ACTN3)

Um dos primeiros marcadores genéticos associados ao desempenho atlético e um dos mais estudados, o gene ACTN3 codifica a proteína α -actinina-3. Composto a linha Z sarcomérica nas fibras musculares esqueléticas, essa proteína forma uma estrutura que ancora os miofilamentos de actina, sendo importante para a manutenção do arranjo miofibrilar (MACIEJEWSKA-SKRENDÓ et al., 2019).

Esta proteína faz parte do aparelho contrátil das fibras glicolíticas rápidas do aparelho músculo-esquelético humano, responsáveis pela geração de contrações rápidas e vigorosas

em atividades como corrida, natação e levantamento de peso. As funções exatas da α -actinina-3 ainda foram totalmente esclarecidas, mas é válido inferir que possui um papel estrutural na manutenção de integridade mecânica muscular e possivelmente outras funções relacionadas à sinalização e metabolismo muscular. Existem três possíveis combinações ou genótipos de alelos R577X. Em indivíduos de ascendência europeia, menos de um terço da população tem duas cópias do alelo R funcional (o genótipo RR), enquanto pouco mais da metade da população tem uma cópia de cada um dos dois alelos (o genótipo RX). Notavelmente, os 18% restantes da população saudável europeia europeus - e mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo - tem duas cópias da variante 577X não funcional (o genótipo XX), resultando em deficiência completa de α -actinina-3 em seu aparelho músculo-esquelético. (MACARTHUR & NORTH, 2007).

Um estudo avaliou atletas do Australian Institute of Sport, 107 deles competindo em eventos de velocidade ou potência (natação, corrida e ciclismo em curtas distâncias), 194 atletas competindo em eventos de resistência (corrida e ciclismo em longas distâncias e esqui cross-country) e uma coorte de 436 controles, não-atletas. Foi determinado o genótipo R577X para cada uma das amostras para permitir a comparação da frequência da deficiência de α -actinina-3 entre grupos de atletas e controles. Encontraram uma diferença significativa na frequência dos alelos entre os atletas de velocidade e força e os indivíduos controles, tanto para o sexo masculino ($p < 0,001$) quanto para o feminino ($p < 0,01$). Foram observados 107 atletas (72 masculinos e 35 femininos), que apresentaram uma frequência menor do genótipo XX, quando comparados com os indivíduos controles. A análise dos 107 atletas evidenciou uma maior frequência dos genótipos RR e RX, quando comparados com o grupo controle. Em nenhuma das 35 atletas de velocidade e força, do sexo feminino, foi identificado o genótipo XX. Os resultados sugerem uma possível relação entre a presença do genótipo 577RR e a vantagem em provas que exigem força e velocidade, como mostra a **Figura 3** (YANG et al., 2003).

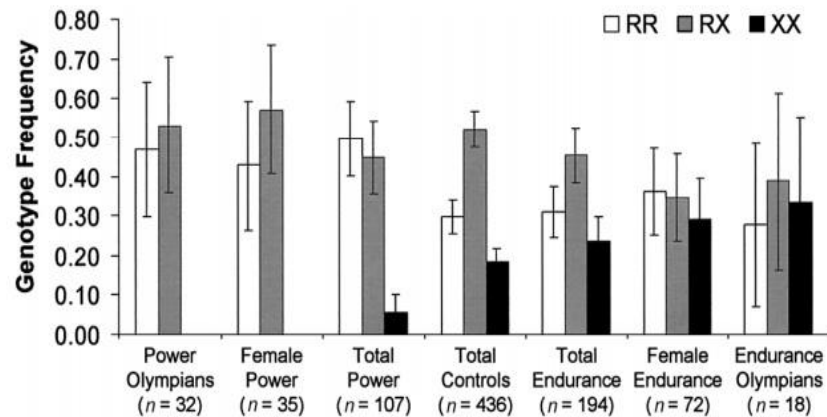


Figura 3: Frequência do genótipo ACTN3 em controles, atletas de elite de sprint / potência e atletas de resistência. Comparado com controles brancos, saudáveis, há uma redução acentuada na frequência do genótipo ACTN3 577XX (associado à deficiência de α -actinina-3) em atletas de elite brancos de sprint; nenhuma das atletas de sprint femininas ou atletas de sprint que competiram no nível olímpico (25 homens e 7 mulheres) eram deficientes em α -actinina-3. Por outro lado, há uma tendência de aumento no genótipo 577XX em atletas de resistência, embora esta associação seja estatisticamente significativa apenas no sexo feminino (YANG et al., 2003).

Posteriormente, outro estudo comparou a frequência de deficiência de α -actinina-3 em um grupo de 68 atletas de sprint, 40 atletas de resistência e 120 controles etnicamente pareados e encontraram um padrão muito semelhante ao estudo com os atletas australianos: uma acentuada diminuição na frequência da deficiência de α -actinina-3 nos atletas de velocidade e um ligeiro, porém, não significativo, aumento na frequência do genótipo XX em atletas de resistência. Ambos os estudos apontam evidências sólidas para a percepção de que a presença de α -actinina-3 é importante para o desempenho ideal de fibras rápidas em atividades de velocidade / força (MACARTHUR & NORTH, 2007).

Com base nesses e em outros estudos, podemos supor que indivíduos que expressam os genótipos RR ou RX, tendem a levar vantagem em modalidades que necessitem de força muscular e explosão, quando comparados a indivíduos que possuem o genótipo XX (DIAS et al, 2007; JOHN, DHILLON & DHILLON, 2020).

2.2.2 Polimorfismo I/D da enzima conversora de angiotensina (ECA)

Este gene diferencia a atividade da ECA que regula a pressão arterial, desempenhando assim, um papel fundamental na eficiência cardiorrespiratória. O alelo I é uma inserção de 287 pares de base no íntron 16, provocando um aumento na eficiência muscular visto em atletas de resistência, como maratonistas de elite, remadores e nadadores de longa distância. Já o alelo D está associado a altos níveis circulatórios e teciduais de ECA e angiotensina II, favorecendo esse fenótipo à geração de força/potência (YANG et al., 2003).

Vários estudos corroboram a relação entre os genótipos da ECA e a distribuição percentual de fibras I, I_{1a} e I_{1b}. Indivíduos com genótipo II quando comparados com o genótipo DD apresentaram maior média percentual de fibras do tipo I e menor média percentual de fibras do tipo I_{1b}. Sem encontrar diferença entre os genótipos para os valores de média percentual para as fibras do tipo I_{1a} (WILLIAMS et al., 2000; ZHANG et al., 2003).

Polimorfismos de DNA derivados da enzima conversora de angiotensina (ACE), do receptor de angiotensina tipo 1 (AT1) e do receptor de angiotensina tipo 2 (AT2) foram estudados em 64 remadores nacionais australianos. O remo foi escolhido por ser um esporte de resistência. Todos os remadores (43 homens e 21 mulheres) eram caucasianos e 41 dos 64 foram selecionados para representar a Austrália nos Jogos Olímpicos de Atlanta, em 1996, alcançando o melhor resultado já obtido, entre todos os países, em competições de Remo. Para o grupo controle, 114 amostras de DNA normal foram preparadas de voluntários saudáveis, bem como de doadores de sangue. Considerando a associação dos alelos ACE com origem étnica e potenciais riscos para doenças cardiovasculares, o grupo de controle foi pareado o mais próximo possível com os remadores. Assim, a proporção de homens para mulheres era de aproximadamente 2: 1 (75:39); a idade máxima foi de 65 anos (86 de 118 controles normais tinham <40 anos de idade) e todos eram caucasianos. O alelo I foi significativamente aumentado nos remadores ($\chi^2 = 5,93$, 1 df, $P < 0,02$) e a mesma tendência foi detectada nas distribuições genotípicas com os remadores mostrando um excesso do genótipo II ($\chi^2 = 6,91$, 2 df, $P = 0,03$) (**Tabela 1**).

Group	ACE allele		ACE genotype		
	I	D	II	ID	DD
Rowers (n=64)	73 (0.57)	55 (0.43)	19 (0.30)	35 (0.55)	10 (0.16)
Controls (n=118)	98 (0.43)	130 (0.57)	20 (0.18)	58 (0.51)	36 (0.32)

Tabela 1: Frequência dos alelos de inserção (I) e deleção (D) da enzima de conversão da angiotensina (ACE) e seus genótipos nas duas populações. Os números são valores absolutos e as frequências estão entre parênteses. Pela análise χ^2 , os remadores tiveram uma probabilidade significativamente maior de apresentar o alelo I ($P < 0,02$) ou o genótipo II em comparação com os controles ($P = 0,03$) (GAYAGAY et al., 1998).

O excesso do alelo I e uma concomitante redução no alelo D, podem produzir menos atividade sistêmica da ECA, levando à redução da pós-carga cardíaca e talvez uma menor predisposição à aterosclerose, demonstrando uma relação importante entre um polimorfismo genético mensurável e o desempenho atlético de elite. Evidenciando que um fator genético associado ao alelo ECA I, no adulto jovem, pode fornecer alguma vantagem competitiva em termos de desempenho cardiovascular (GAYAGAY et al. 1998).

De forma controversa, outros estudos têm mostrado efeitos potencialmente adversos do genótipo DD associado à ECA e sua relação com uma série de processos patológicos. A hiperatividade da ECA pode ser prejudicial, uma vez que pode predispor à hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda patológica e aterosclerose. Outros estudos apontam que as baixas frequências do alelo D estão associadas à redução da prevalência de doenças cardiovasculares, em certas populações (MORRIS 1996).

2.2.3 Mutação C34T do gene AMPD1

Enquanto muitos polimorfismos são estudados pela sua suposta influência na melhora do desempenho físico esportivo, outros, são observados por uma possível relação

controversa com o desempenho. É o caso da mutação C34T no gene que codifica a isoforma de Adenosina Monofosfato Desaminase (AMPD1), uma mutação comum entre os caucasianos que pode prejudicar a capacidade de exercício. Para um estudo, foi determinada a distribuição de frequência da mutação C34T em um grupo de atletas de resistência, caucasianos (espanhóis), de alto nível, do sexo masculino (ciclistas e corredores, n° 104). Foram comparados com um grupo controle de não-atletas, caucasianos (também espanhóis), saudáveis (assintomáticos) e selecionados aleatoriamente (n 100). Verificou-se uma frequência do alelo T mutante menor ($P < 0,05$), no grupo de atletas (4,3%), em comparação com os controles (8,5%). Em comparação dentro do grupo de atletas, os índices de desempenho de resistência não diferiram ($P > 0,05$) entre atletas portadores ou não portadores da mutação C34T. Os resultados apontaram que, embora a distribuição de frequência do alelo mutante T, do genótipo AMPD1, seja mais baixa em atletas de resistência caucasianos de elite, do que em controles, a mutação C34T não prejudica significativamente o desempenho de resistência uma vez que o status de nível de elite foi alcançado nos esportes (RUBIO et al., 2005).

Um estudo semelhante foi conduzido com atletas lituanos e um grupo controle, formado por não-atletas. Os objetivos eram, primeiramente, determinar a frequência do alelo / genótipo C34T AMPD1 nessa população e compará-los com as distribuições de frequência do alelo / genótipo em não-atletas, lituanos e saudáveis, selecionados aleatoriamente (n = 260) e, depois, comparar medidas antropométricas comuns e fenótipos de desempenho físico entre os três grupos de atletas, dependendo de seu genótipo AMPD1. Para isso, os atletas (n = 204) foram divididos em 3 grupos: resistência, velocidade / potência e misto. De acordo com os resultados, a distribuição do genótipo AMPD1 C34T estava em linha com o equilíbrio de Hardy-Weinberg em todos os grupos ($P > 0,05$). As frequências do genótipo AMPD1 foram significativamente diferentes entre o grupo total de atletas (74,2% CC; 24,9% CT; 0% TT) e o grupo controle (72,2% CC; 25,5% CT; 2,4% TT; $P = 0,025$) (**Tabela 2**).

Individuals	Group size (n)	Allele frequencies (%)		p-value compared with control	AMPD1 C34T genotype frequencies (%)			P-value HWE	P-value compared with control
		C	T		CC	CT	TT		
Endurance group	84	86.9	13.1	0.603	62 (72.9)*	22 (25.9)*	0*	0.167	0.359
Sprint and power group	47	95.7*	4.3*	0.039	43 (86.3)*	4 (11.8)*	0*	0.761	0.010
Mixed group	73	83.6*	16.4*	0.999	49 (67.1)	24 (32.9)*	0*	0.092	0.216
Total athletes	204	87.7	12.3	0.287	154 (74.2)	50 (24.9)	0	0.050	0.025
Control subjects	260	84.0	16.0	-	185 (72.2)	67 (25.5)	8 (2.4)	0.525	-

* $\chi^2 = 5.62$, d.f. = 2, $P = 0.021$ for AMPD1 genotype frequencies in endurance athletes versus sprint/power athletes.

* $\chi^2 = 9.09$, d.f. = 2, $P = 0.002$ for AMPD1 genotype frequencies in sprint/power athletes versus mixed athletes.

* $\chi^2 = 6.32$; df = 1; $P = 0.004$ for AMPD1 alleles frequencies in sprint/power athletes versus mixed athletes.

Significant mean differences ($P < 0.05$) are in bold.

Tabela 2: Distribuição de frequência dos alelos e genótipos C34T AMPD1 (GINEVICIENE et al., 2014).

Ainda foi constatado que a frequência do genótipo AMPD1 TT foi de 2,4% no grupo controle, enquanto estava ausente no grupo de atletas e também se constatou uma frequência significativamente menor do alelo T nos atletas orientados para velocidade / potência (4,3%) em comparação com os atletas mistos (16,4%) e controles (16,0%). Havia uma predominância de atletas orientados para velocidade / potência com o genótipo AMPD1 CC (86,3%) em comparação com os atletas orientados para a resistência (72,9%), atletas mistos (67,1%), e controles (74,2%), como demonstra a tabela 3. Não foram encontradas diferenças significativas na análise da distribuição dos alelos AMPD1, entre os gêneros, nos grupos de atletas e controle. Uma vez que o genótipo AMPD1 TT estava completamente ausente no grupo de atletas, apenas os genótipos CT e CC foram usados para análises posteriores. As variáveis fenotípicas do grupo de controle não foram medidas devido a várias limitações. As diferenças entre os valores médios das variáveis fenotípicas foram analisadas em relação ao gênero e grupos esportivos. Independentemente do genótipo AMPD1, os valores médios dos parâmetros de potência anaeróbia - potência muscular alática anaeróbia (AAMP), força de preensão da mão direita e esquerda (LGS e RGS) - foram significativamente maiores para os homens em comparação com as mulheres ($P < 0,01$) (**Tabela 3**). Homens portadores do genótipo AMPD1 CC tinham massa gorda significativamente menor do que mulheres atletas.

Phenotype	Gender	AMPD1 CC genotype				AMPD1 CT genotype				p-value between genotype
		n	Mean	SD	p-value	n	Mean	SD	p-value	
Height (cm)	Total	154	178.3	9.5		50	176.2	9.3		
	Male	123	179.9	9.3	0.000	37	177.3	9.7	0.164	0.146
	Female	31	172.2	7.3		13	173.1	7.7		0.736
Weight (kg)	Total	154	73.2	13.4		50	69.4	13.6		
	Male	123	75.4	13.5	0.000	37	71.4	14.3	0.082	0.127
	Female	31	64.5	8.6		13	63.8	9.8		0.810
BMI (kg/m ²)	Total	154	22.74	2.84		50	22.04	3.15		
	Male	123	23.06	3.00	0.000	37	22.36	3.45	0.115	0.231
	Female	31	21.47	1.56		13	21.12	1.87		0.526
RGS (kg)	Total	154	46.9	9.6		50	44.9	12.1		
	Male	123	49.5	8.4	0.000	37	48.0	11.4	0.002	0.469
	Female	31	36.6	6.8		13	36.2	9.7		0.891
LGS (kg)	Total	154	46.0	9.8		50	42.7	11.5		
	Male	123	48.4	8.7	0.000	37	45.3	11.1	0.005	0.079
	Female	31	36.3	8.0		13	35.2	9.6		0.687
Fat mass (kg)	Total	154	7.98	2.41		50	8.15	2.70		
	Male	123	7.65	2.02	0.010	37	7.28	2.01	0.000	0.330
	Female	31	9.32	3.26		13	10.62	2.97		0.224
Muscle mass (kg)	Total	154	39.1	8.9		50	36.6	8.8		
	Male	123	40.6	8.5	0.000	37	37.7	9.5	0.055	0.072
	Female	31	33.0	7.6		13	33.4	5.3		0.870
STEMP (W)	Total	154	1943.0	486.2		50	1771.8	447.0		
	Male	123	2010.4	489.9	0.001	37	1790.2	489.4	0.628	0.018
	Female	31	1675.6	370.1		13	1719.3	305.4		0.710
AAMP (W)	Total	154	1204.1	219.3		50	1164.1	218.3		
	Male	123	1253.7	205.5	0.000	37	1216.1	225.9	0.000	0.342
	Female	31	1007.5	153.3		13	1016.0	97.1		0.854
VO _{2max} (ml/kg/min)	Total	154	61.6	6.0		50	59.8	6.2		
	Male	123	62.2	5.9	0.019	37	60.3	6.1	0.321	0.085
	Female	31	59.4	6.2		13	58.3	6.4		0.603

BMI = body mass index. RGS and LGS = right and left hand grip strength. STEMP = short-term explosive muscle power. AARG = anaerobic alactic muscular power. VO_{2max} = maximum oxygen uptake.
Significant mean differences (p < 0.05) between gender groups are in bold.

Tabela 3: Resumo descritivo das características fenotípicas dos atletas com relação ao gênero e genótipos dos atletas (GINEVICIENE et al., 2014)

Nos atletas do genótipo CC, do sexo masculino, outras variáveis antropométricas importantes, como altura, peso, índice de massa corporal (IMC), massa muscular, a variável de potência anaeróbia - potência muscular explosiva de curto prazo (STEMP) e parâmetro aeróbio de consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) foram significativamente maiores ($P < 0,02$). Devido à confirmação de uma diferença fisiológica de gênero entre os valores fenotípicos, as diferenças masculinas e femininas entre os genótipos AMPD1 CC e CT foram comparadas separadamente. Homens portadores do genótipo AMPD1 CC apresentaram maior STEMP em comparação aos atletas com genótipo CT ($2010,4 \pm 486,2W$ vs. $1790,2 \pm 489,4W$; $P = 0,018$). Os atletas do grupo velocidade / potência tinham em média maior massa muscular, força de prensão manual, STEMP e AAMP do que o grupo misto ($P < 0,006$).

Independentemente do genótipo, massa muscular média, força de preensão manual e os valores de AAMP foram significativamente diferentes entre os atletas de resistência e o grupo misto ($P < 0,0001$). Para os atletas do genótipo AMPD1 CC, o valor médio de STEMP do grupo de sprint / potência foi significativamente maior do que o grupo de resistência ($P < 0,0001$). Para o genótipo CT o valor médio de STEMP do grupo de resistência foi significativamente maior do que o grupo misto ($P < 0,0001$) (**Tabela 4**). A comparação das características fenotípicas dos grupos esportivos, especificamente os atletas com genótipo AMPD1 CC e CT, revelou que atletas de velocidade / potência portadores do genótipo CC tinham força de preensão manual significativamente menor em comparação com atletas com genótipo CT ($P < 0,05$) e os atletas mistos portadores do genótipo AMPD1 CC apresentaram maior força de preensão manual e STEMP em comparação com os atletas do genótipo CT ($P < 0,03$).

Phenotype	Group	AMPD1 CC genotype				AMPD1 CT genotype				p-value between genotype
		n	Mean	SD	p-value	n	Mean	SD	p-value	
Height (cm)	Endurance (1)	62	181.4	9.0	$p_{12} = 0.157$	22	179.1	8.6	$p_{12} = 1.000$	0.308
	Power (2)	43	177.8	10.0	$p_{23} = 0.369$	4	179.0	9.3	$p_{23} = 0.678$	0.826
	MIX (3)	49	174.9	8.3	$p_{31} = 0.001$	24	173.0	9.3	$p_{31} = 0.080$	0.393
Weight (kg)	Endurance (1)	62	75.3	13.2	$p_{12} = 1.000$	22	72.9	12.1	$p_{12} = 0.027$	0.446
	Power (2)	43	77.7	14.3	$p_{23} = 0.000$	4	89.9	4.9	$p_{23} = 0.000$	0.100
	MIX (3)	49	66.5	10.0	$p_{31} = 0.001$	24	62.9	11.4	$p_{31} = 0.014$	0.171
BMI. (kg/m ²)	Endurance (1)	62	22.66	2.34	$p_{12} = 0.003$	22	22.60	2.32	$p_{12} = 0.000$	0.925
	Power (2)	43	24.40	3.37	$p_{23} = 0.000$	4	28.20	2.00	$p_{23} = 0.000$	0.032
	MIX (3)	49	21.40	2.14	$p_{31} = 0.037$	24	20.50	2.50	$p_{31} = 0.013$	0.115
RGS (kg)	Endurance (1)	62	47.0	9.9	$p_{12} = 0.051$	22	49.6	8.6	$p_{12} = 0.023$	0.272
	Power (2)	43	51.3	8.9	$p_{23} = 0.000$	4	63.5	6.6	$p_{23} = 0.000$	0.011
	MIX (3)	49	42.8	8.1	$p_{31} = 0.049$	24	37.5	10.0	$p_{31} = 0.000$	0.018
LGS (kg)	Endurance (1)	62	46.8	9.5	$p_{12} = 0.202$	22	46.8	7.3	$p_{12} = 0.010$	0.990
	Power (2)	43	50.2	9.0	$p_{23} = 0.000$	4	61.5	8.4	$p_{23} = 0.000$	0.020
	MIX (3)	49	41.2	9.1	$p_{31} = 0.006$	24	35.8	9.9	$p_{31} = 0.000$	0.021
Fat mass (kg)	Endurance (1)	62	8.12	2.28	$p_{12} = 1.000$	22	7.65	1.68	$p_{12} = 0.035$	0.370
	Power (2)	43	7.94	2.51	$p_{23} = 1.000$	4	11.33	1.91	$p_{23} = 0.071$	0.012
	MIX (3)	49	7.84	2.51	$p_{31} = 1.000$	24	8.08	3.24	$p_{31} = 1.000$	0.740
Muscle mass (kg)	Endurance (1)	62	40.3	9.4	$p_{12} = 0.246$	22	39.7	7.4	$p_{12} = 0.020$	0.785
	Power (2)	43	43.2	8.7	$p_{23} = 0.000$	4	50.2	3.3	$p_{23} = 0.000$	0.119
	MIX (3)	49	34.1	5.6	$p_{31} = 0.000$	24	31.4	6.5	$p_{31} = 0.000$	0.077
STEMP (W)	Endurance (1)	62	1786.6	444.0	$p_{12} = 0.000$	22	1918.2	399.2	$p_{12} = 0.080$	0.224
	Power (2)	43	2405.9	347.8	$p_{23} = 0.000$	4	2380.5	310.2	$p_{23} = 0.000$	0.889
	MIX (3)	49	1734.8	359.5	$p_{31} = 1.000$	24	1536.1	353.1	$p_{31} = 0.003$	0.029
AAMP (W)	Endurance (1)	62	1224.1	248.3	$p_{12} = 0.603$	22	1258.9	191.8	$p_{12} = 1.000$	0.503
	Power (2)	43	1277.8	186.5	$p_{23} = 0.001$	4	1339.0	339.2	$p_{23} = 0.020$	0.562
	MIX (3)	49	1114.3	175.8	$p_{31} = 0.022$	24	1048.0	158.0	$p_{31} = 0.001$	0.122
VO _{2max} (ml/kg/min)	Endurance (1)	62	62.3	5.4	$p_{12} = 1.000$	22	61.3	4.0	$p_{12} = 1.000$	0.372
	Power (2)	43	62.1	6.3	$p_{23} = 0.567$	4	58.4	2.9	$p_{23} = 1.000$	0.250
	MIX (3)	49	60.4	6.5	$p_{31} = 0.298$	24	58.6	7.8	$p_{31} = 0.409$	0.293

BMI = body mass index. RGS and LGS = right and left hand grip strength. STEMP = short-term explosive muscle power. AARG = anaerobic alactic muscular power. VO_{2max} = maximum oxygen uptake.

For each phenotypic characteristic, we report p-values between 12, 23 and 31 groups respectively as indicated in the second column of the table. P-values adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni test.

Significant mean differences ($p < 0.05$) between sports groups and genotype are in bold.

Tabela 4: Resumo descritivo das características fenotípicas dos atletas com relação aos grupos esportivos e genótipos dos atletas (GINEVICIENE et al., 2014).

Os resultados alcançados estão de acordo com estudos anteriores que mostram que o alelo C do gene AMPD1 está associado com desempenho anaeróbio. Concluindo que existe uma frequência significativamente menor do alelo AMPD1 T entre o grupo investigado de atletas lituanos de elite de velocidade / potência, em comparação com controles sedentários e que o genótipo AMPD1 CC está associado ao desempenho muscular anaeróbio (salto vertical). A frequência de homozigotos TT no grupo controle foi de 2,4%, mas nenhum foi encontrado entre os atletas. A frequência do alelo T foi determinada em 16,0% no grupo de controle (em linha com outras populações europeias do Cáucaso) e apenas 4,3% em atletas de sprint / potência ($P = 0,039$). Havia significativamente mais atletas de velocidade / potência com o genótipo AMPD1 CC (86,3%) em comparação com os atletas de resistência (72,9%), atletas mistos (67,1%) e controles (74,2%) ($P < 0,025$). Os resultados apresentados corroboram a associação do alelo C com desempenho de velocidade / potência. Os dados da predominância do alelo AMPD1 C e do genótipo CC em atletas de velocidade / potência estavam de acordo com os achados de outros estudos sobre a associação de AMPD1 C34T e desempenho muscular anaeróbio. Para o genótipo CC, o valor da força muscular explosiva de curto prazo (com base no Teste Vertical de Salto) de atletas do grupo de velocidade / potência foi significativamente maior do que o dos atletas do grupo de resistência ($P < 0,05$).

Baseado nas informações apresentadas, pode-se afirmar que o polimorfismo AMPD1 C34T não está associado ao fenótipo de desempenho muscular aeróbio (VO_{2max}), que o genótipo AMPD1 CC está associado ao desempenho anaeróbio (salto vertical) que o alelo AMPD1 C pode ajudar os atletas a atingir o status de elite em esportes de velocidade / potência e que o alelo T é um fator desfavorável para o atletismo nas categorias de esportes de velocidade / potência. Dessa forma, ainda que o alelo AMPD1 C possa ser considerado um marcador associado ao desempenho físico de velocidade e potência, são necessários mais estudos de replicação para confirmar esta associação (GINEVICIENE et al., 2014).

2.2.4 Polimorfismos dos receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR)

Receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR) são receptores nucleares que pertencem à superfamília dos fatores de transcrição nuclear. Esses fatores de transcrição compartilham semelhanças funcionais, mas são codificados por genes distintos de cópia única, localizados em cromossomos diferentes. PPAR δ , também conhecido como PPAR β ou NR1C2, é um dos três isotipos PPAR que juntos constituem o grupo C na subfamília 1 da superfamília dos receptores nucleares. Os outros membros são PPAR α ou NR1C1 e PPAR γ ou NR1C3. Várias variantes de splice foram detectadas para os três PPARs, no entanto, os papéis fisiológicos dessas variantes ainda precisam ser mais elucidados. O PPAR δ atua como um importante sensor e regulador metabólico nutricional e também demonstrou estar envolvido em muitas atividades biológicas diferentes, como metabolismo de lipídeos e lipoproteínas, oxidação de lipídios do músculo esquelético, inflamação, diferenciação neuronal, respiração mitocondrial, termogênese, determinação do tipo de fibra muscular esquelética, diferenciação de queratinócitos e cicatrização de feridas. O PPAR α é expresso principalmente no fígado, rim, coração e músculo esquelético, onde grandes quantidades de ácidos graxos são metabolizados. Enquanto o PPAR γ é expresso principalmente no tecido adiposo, promovendo adipogênese e armazenamento de lipídios, mas também é expresso no intestino e macrófagos (EHRENBORG & KROOK, 2009).

Ainda de acordo com EHRENBORG & KROOK, 2009, há evidências crescentes de que o PPAR δ é um importante regulador do metabolismo do músculo esquelético, em particular, a oxidação de lipídios musculares. Também mostra indícios de ser um regulador chave do tipo de fibra músculo-esquelética e possível mediador das adaptações observadas no músculo esquelético em resposta ao exercício.

O PPAR δ é expresso predominantemente em fibras de contração lenta oxidativa da musculatura esquelética e o treinamento físico parece potencializar a expressão desta isoforma. Ela está envolvida na plasticidade muscular estimulando a biogênese mitocondrial, na expressão de genes relacionados à via oxidativa, podendo influenciar diretamente o desempenho atlético humano (WANG et al., 2004).

AHMETOV et al., 2006, teorizaram que os homozigotos GG deveriam ser mais prevalentes dentro de um grupo de atletas orientados para a resistência, com metabolismo de ácidos graxos normal e aumento da porcentagem de fibras de contração lenta. O estudo testou esta hipótese em uma coorte mista de 786 atletas russos de 13 modalidades esportivas diferentes prospectivamente estratificados por desempenho (atletas orientados para a resistência, atletas orientados para a potência e atletas com atividade mista de resistência / potência). O genótipo do polimorfismo PPAR α intron 7 e frequências de alelos foram comparados a 1.242 controles, e foi detectada uma tendência linear crescente do alelo C com o aumento do componente anaeróbio do desempenho físico ($P = 0,029$). Frequências do genótipo GG em atletas orientados para a resistência e orientados para a potência foram 80,3 e 50,6%, respectivamente, e foram significativamente ($P < 0,0001$) diferentes em comparação aos controles (70,0%). Biópsias musculares de m. vastus lateralis foram obtidas e analisadas em 40 jovens homens, para examinar a associação entre a variante do gene PPAR α e a composição do tipo de fibra muscular. Homozigotos GG ($n = 25$) tiveram porcentagens significativamente maiores ($P = 0,003$) de fibras de contração lenta ($55,5 \pm 2,0$ vs $38,5 \pm 2,3\%$), do que homozigotos CC ($n = 4$). Concluindo que o polimorfismo do íntron 7 G / C do PPAR α foi associado ao desempenho físico em atletas russos, e isso pode ser explicado, em parte, pela associação entre o genótipo PPAR α e a composição do tipo de fibra muscular. A distribuição do genótipo entre os controles foi semelhante ao observado em outros grupos relatados e nenhuma diferença foi encontrada nas frequências do alelo C, dentro dos grupos de controles. A distribuição de genótipos e frequência de alelos em toda a coorte foi semelhante àquela entre controles sedentários (**Tabela 5**).

Group	Sport	n	Genotype			P value	C allele, %	P value
			GG, %	GC, %	CC, %			
Endurance-oriented events	Swimming (800–1,500 m)	24	91.7	8.3	0	0.068	4.2	0.023*
	Cross-country skiing	62	88.7	9.7	1.6	0.006*	6.4	0.003*
	Triathlon	30	86.7	13.3	0	0.129	6.7	0.043*
	Biathlon	28	85.7	14.3	0	0.178	7.1	0.063
	Skating (3,000–5,000 m)	33	87.9	9.1	3.0	0.657	7.6	0.055
	Road cycling	63	79.4	17.5	3.1	0.228	11.9	0.183
	Rowing	251	74.9	23.1	2.0	0.281	13.5	0.113
Events with mixed Power/endurance (acyclic) activity	All	491	80.3	17.9	1.8	0.0001*	10.8	0.0001*
	Boxing	22	72.7	22.7	4.6	0.817	15.9	0.933
	Ice hockey	15	73.4	13.3	13.3	0.032*	20.0	0.595
	Wrestling	63	63.5	30.2	6.3	0.199	21.4	0.138
	Court tennis	15	66.7	20.0	13.3	0.047*	23.3	0.308
	All	115	67.0	25.2	7.8	0.012*	20.4	0.115
	Running (60–400 m)	77	55.8	41.6	2.6	0.025*	23.4	0.024*
Power-oriented events	Weightlifting	30	53.3	40.0	6.7	0.107	26.7	0.034*
	Skating (500 m)	39	43.6	53.8	2.6	0.001*	29.5	0.002*
	Swimming (50–100 m)	34	44.1	44.1	11.8	0.0004*	33.8	0.0002*
	All	180	50.6	44.4	5.0	0.0001*	27.2	0.0001*
Totals	786	71.5	25.1	3.4	0.397	16.0	0.725	
Controls	1242	70.0	27.3	2.7	1.000	16.4	1.000	

* $P < 0.05$ statistically significant differences

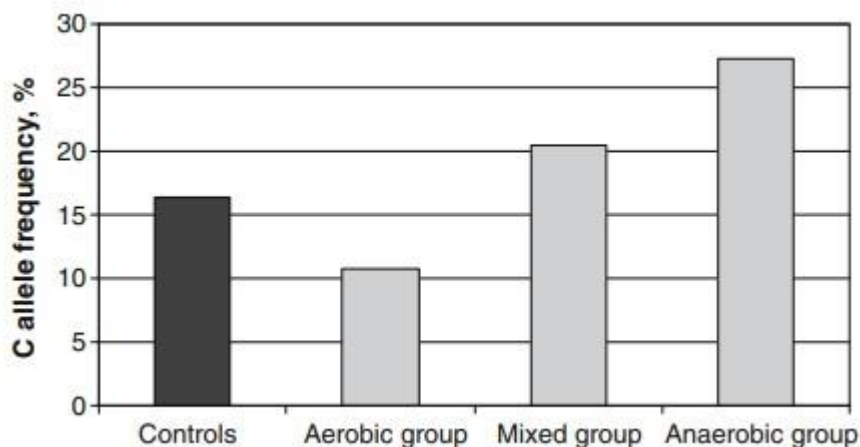
Tabela 5: Distribuição do genótipo do íntron 7 do PPAR α e frequências do alelo do gene C do PPAR α em atletas estratificados por orientação em resistência / potência e modalidade esportiva. A comparação com os controles foi feita pelo teste χ^2 (AHMETOV et al., 2006).

Ficou evidenciada uma tendência linear crescente do alelo C, com o aumento do componente anaeróbio do desempenho físico ($P < 0,029$ para tendência linear) (**Figura 4**). As frequências do alelo C do Intron 7, em eventos orientados à resistência e à potência foram de 10,8% ($P < 0,0001$, comparação com controles) e 27,2% ($P < 0,0001$, comparação com controles), respectivamente. Não foi observada diferença significativa nas frequências do alelo C, entre atletas com atividades mistas de resistência / potência e o grupo controle ($P = 0,115$). Entretanto, a distribuição do genótipo em atletas com atividade mista de resistência / potência mostrou diferença significativa ($P = 0,012$), em comparação com controles. Ao considerar as modalidades esportivas individuais, como previsto, atletas orientados para a resistência tinham uma porcentagem significativamente maior do genótipo GG. Nadadores (91,7%, $P = 0,021$), esquiadores cross-country (88,7%, $P = 0,0015$), patinadores (87,9%, $P = 0,026$) e triatletas (86,7%, $P = 0,048$) comparados aos controles (70,0%). Houve diferenças significativas na distribuição do genótipo PPAR α apenas no hóquei no gelo ($P = 0,032$) e jogadores de tênis de campo ($P = 0,047$) dentro do grupo de atividades mistas de resistência / potência, em comparação com os controles. No grupo de eventos orientados à potência, encontramos frequências significativamente elevadas de genótipos GC e CC, comparados aos controles, de modo que as frequências do alelo C em corredores de curta distância, levantadores de peso, patinadores de curta distância e nadadores de curta distância,

eram 23,4% ($P = 0,024$), 26,7% ($P = 0,034$), 29,5% ($P = 0,002$) e 33,8% ($P = 0,0002$), respectivamente.

Figura 4: Frequência do alelo C do íntron 7 do polimorfismo PPAR α de 786 atletas russos e 1.242 controles.

A frequência do alelo C nos controles foi de 16,4%. Em comparação, foi de 10,8, 20,4 e 27,2% para o grupo predominantemente aeróbio ($n = 491$), grupo misto de aeróbio e anaeróbio ($n = 115$) e grupo predominantemente anaeróbio ($n = 180$), respectivamente ($P = 0,029$ para tendência linear) (AHMETOV et al., 2006).



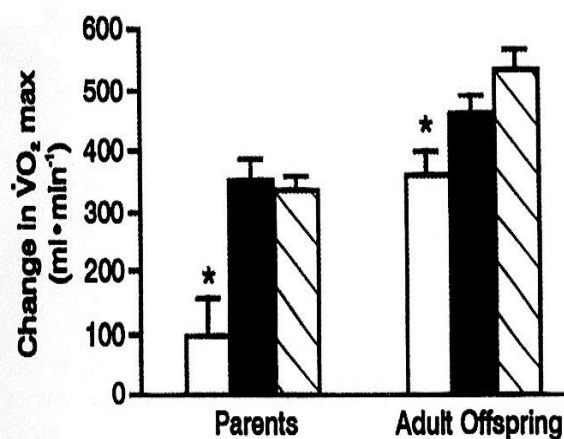
Este foi o primeiro estudo a demonstrar que essa variação do PPAR α está associada ao desempenho físico em atletas e correlacionada ao seu status de elite. O íntron 7 do alelo C parece associado a modalidades orientadas para a potência, e o alelo G, com desempenho em resistência. A distribuição do genótipo e as frequências do alelo C em atletas com atividades mistas de resistência / potência estavam em uma posição intermediária entre os atletas orientados para resistência e potência, sendo semelhantes a controles. A expressão PPAR α é elevada no tipo I (oxidativas) em vez de fibras musculares do tipo II. Contudo, nossos dados também sugerem uma associação alélica não apenas com função dentro de um tipo de fibra, mas com a distribuição do tipo de fibra em si: o alelo G foi associado a um aumento da proporção de fibras do tipo I, em comparação com fibras do tipo II. Os dados indicam uma potencial influência da expressão do PPAR α na diferenciação das fibras musculares. Pela primeira vez, ficou demonstrado que essa variação no gene PPAR α está intimamente associada ao desempenho físico, em atletas russos, e com o tipo de fibra muscular, nos controles. Apesar de promissor, o estudo apresenta limitações, como a escassez de dados funcionais relacionados aos alelos PPAR α , que precisa ser abordada com mais estudos *in vitro*, a falta de dados de biópsia de atletas de elite e a necessidade de replicação em outros grupos étnicos.

2.2.5 Polimorfismo do gene da enzima creatina quinase (CK)

Entre os vários genes candidatos responsáveis pela heterogeneidade, dentro da população, dos fenótipos que determinam a capacidade de desempenhar bem atividades que requerem resistência muscular e cardiorrespiratória, estão os genes para as várias subunidades da isoenzima creatina quinase (CK). As diferentes subunidades da isoenzima CK (CK-M e CK-B) são expressas diferencialmente nos tecidos do corpo. Embora a CK-M seja a forma predominante no músculo esquelético e cardíaco, a CK-B é expressa em maior extensão no coração do que no músculo esquelético. (ECHEGARAY & RIVERA, 2001).

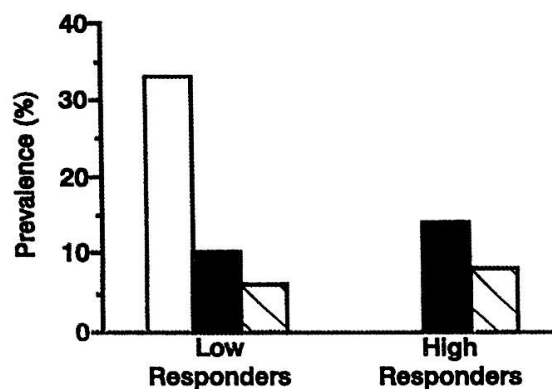
Outras percepções sobre o componente genético do desempenho foram obtidas a partir do exame das variações da sequência de DNA nuclear nas regiões codificantes e não codificantes do gene CK. Com base em sua maior atividade nas fibras musculares do tipo I, o CK-M foi identificado como um gene candidato a investigar quanto ao seu papel no $\dot{V}O_{2max}$ no estado sedentário e em sua resposta ao treinamento de endurance. um estudo analisou o genótipo CK-M, com base em sua suscetibilidade à digestão com a enzima de restrição NcoI, entre participantes caucasianos do estudo HERITAGE Family (160 pais com idade média = 53 anos, idade média de descendência de 80 adultos = 23 anos). O alelo mais comum (tipo selvagem) foi clivado por NcoI e designado alelo de 985 + 185 pares de bases (pb), enquanto o menos frequente foi designado alelo 1170 pb. O achado mais importante desse estudo foi a existência de uma associação significativa entre o genótipo CK-MM e a covariável ajustada do estado sedentário (idade, sexo, massa corporal e $\dot{V}O_{2max}$ inicial) $\dot{V}O_{2max}$, bem como a mudança ajustada no $\dot{V}O_{2max}$ em resposta a 20 semanas do treinamento físico aeróbio ($\Delta\dot{V}O_{2max}$) (Figura 5).

Figura 5: Mudanças ajustadas por covariáveis (sexo, idade, $\dot{V}O_{2max}$ e massa corporal) em $\dot{V}O_{2max}$ após 20 semanas de treinamento de endurance por creatina quinase muscular específica - Genótipo NcoI em 160 pais caucasianos sedentários biologicamente não relacionados e 80 filhos adultos sedentários biologicamente não relacionados do HERITAGE Family Study. Barras abertas, homozigotos para o raro alelo de 1170 bp; barras cheias, heterozigotos; barras tracejadas, homozigotos para o alelo comum de 985 + 185 bp. Os valores são médias \pm SE. * Significativamente ($P < 0,05$) diferente dos outros dois genótipos (RIVERA et al., 1997).



Tanto os pais quanto os homozigotos da prole adulta para o alelo 1170 pb tiveram um ΔVO_{2max} significativamente menor do que os heterozigotos ou homozigotos para o alelo 985 + 185 pb (fig. 4). Além disso, a frequência de homozigotos para o alelo raro foi 3 vezes maior do que os outros 2 genótipos entre os que responderam com baixa resposta ao treinamento (o decil mais baixo para ΔVO_{2max}). Enquanto o genótipo homozigoto de 1170 pb não foi observado entre os respondedores altos (decil mais alto para ΔVO_{2max}) (**Figura 6**).

Figura 6: Prevalência de CKMM - Genótipo NcoI em respostas baixas e altas ao treinamento para 160 pais caucasianos sedentários biologicamente não relacionados do HERITAGE Family Study. As respostas baixa e alta ao treinamento foram definidas como os decis inferior e superior, respectivamente, da distribuição para as mudanças ajustadas por covariável (sexo, idade + idade2 + idade3, $\dot{V}O_{2max}$ e massa corporal) em $\dot{V}O_{2max}$. A prevalência de homozigotos para o raro alelo de 1170 bp é pelo menos três vezes maior que a dos outros dois genótipos. Nenhum caso de homozigotos para o raro alelo 1170 bp foi observado nos pacientes com alta resposta ao treinamento. Barras abertas, homozigotos para alelo raro de 1170 bp; barras a cheio, heterozigotos; barras tracejadas, homozigotos para o alelo comum de 985 + 185 bp (RIVERA et al., 1997).



Uma associação significativa entre o genótipo CKMM e o estado sedentário VO_{2max} também foi detectada entre os pais. Os heterozigotos 985 + 185 / 1170pb tiveram um VO_{2max} maior do que os homozigotos para os alelos 1170 ou 985 + 185pb. Este foi o primeiro estudo publicado a mostrar uma associação significativa entre um polimorfismo de DNA e a treinabilidade (Δ) do VO_{2max} . O polimorfismo definido por NcoI está localizado na região 3 'não traduzida do gene CK-M. Portanto, as diferenças observadas no ΔVO_{2max} não podem resultar de uma alteração na sequência codificadora do gene. No entanto, esse polimorfismo serve como um marcador de diferenças genótípicas, ou seja, o polimorfismo pode estar em desequilíbrio de ligação com a região do alelo diretamente responsável pelas diferenças fenotípicas. Ainda verificou-se que a região 3 'não traduzida do gene CK influencia a localização intracelular de seu mRNA e pode impactar em sua estabilidade e taxa de transcrição, levando às diferenças em sua expressão.

Um polimorfismo diferente com base na enzima de restrição TaqI foi encontrado no códon 463 do mRNA de CK-M, mas não resulta em uma substituição de aminoácido. Embora os polimorfismos NcoI e TaqI estejam em forte desequilíbrio de ligação, nenhum deles poderia discriminar entre atletas de resistência de elite e controles sedentários. Dessa forma, foi sugerido que a associação entre o genótipo e o status de atleta de resistência de elite provavelmente não era o efeito direto dos polimorfismos conhecidos do gene CK-M.

No entanto, é possível que outro polimorfismo, ainda não detectado, no mesmo gene e em desequilíbrio de ligação com a mutação NcoI, seja responsável pela associação entre o gene CK-M e os fenótipos do VO_{2max} (RIVERA et al., 1997).

Posteriormente, os aumentos no conteúdo de CK-B do tecido muscular se mostraram energeticamente favoráveis por causa de sua constante de Michaelis (Km) mais baixa para ADP. A atividade da isoforma mitocondrial da CK também foi positiva e significativamente correlacionada com a capacidade oxidativa e com a atividade da CK-MB no músculo. Estudos conduzidos em humanos e camundongos apontaram que a expressão do RNA mensageiro CK-B (mRNA) e a abundância e atividade do dímero CK-MB aumentam em resposta ao treinamento de resistência cardiorrespiratória em camundongos onde o gene CK-M foi inativado, foram observados aumentos significativos na resistência à fadiga, juntamente com adaptações celulares que elevam a capacidade aeróbia. Estudos da variação da sequência do gene CK-M, em humanos, mostraram uma associação significativa entre um polimorfismo, diferenciado pela enzima de restrição NcoI, e um aumento na resistência cardiorrespiratória indexada pelo consumo máximo de oxigênio após 20 semanas de treinamento. Evidenciando, nos níveis tecidual, celular e molecular, que o sistema CK-PCr desempenha um papel importante na determinação dos fenótipos de resistência muscular e cardiorrespiratória (ECHEGARAY & RIVERA, 2001).

As diferentes isoformas da CK, juntamente com a creatina fosfato (PCr), formam um sistema metabólico de tamponamento em células com dramáticas flutuações de demanda energética. Somando-se a essa função de caráter temporal, o sistema CK-PCr também desempenha uma função de tamponamento espacial, relacionada ao transporte do composto fosforil de alta energia da mitocôndria e das enzimas glicolíticas, para os sítios de hidrólise do ATP. Altas concentrações celulares de PCr e alta atividade da CK, poderiam tamponar o acúmulo de ADP, promovendo a manutenção favorável da relação ATP/ADP durante períodos de atividade metabólica intensa (STEEGHS et al., 1997).

2.3 Marcadores gênicos e detecção de talentos

Apesar de muitos marcadores gênicos já terem sido associados ao desempenho de atletas de elite, os polimorfismos de DNA relacionados ao esporte não conseguem elucidar completamente a herdabilidade do status de atleta. Sendo necessário estudar mais profundamente outras formas de variação como mutações raras, marcadores epigenéticos e a identificação de marcadores genéticos relacionados a outros fenótipos relevantes para o desempenho esportivo, como coordenação e flexibilidade (AHMETOV et al., 2016).

Embora alguns polimorfismos tenham sido associados a altos níveis de desempenho em certas modalidades esportivas, apenas a mutação nula ACTN3 e sua relação com a habilidade de sprint (MACARTHUR & NORTH, 2007), tem sido de relevância suficiente para ser usada na seleção de atletas, como demonstraram AHMETOV et al. (2009).

Atualmente, são utilizados “testes de desempenho” (como o tempo para correr uma determinada distância) ou testes de laboratório tradicionais (como avaliação de VO₂máx, força muscular ou antropometria) para ajudar a identificar jovens atletas com potencial fisiológico adequado e para guiá-los em um treinamento e competição compatíveis, mas a triagem em grande escala pode ter potencial para complementá-los, identificando combinações alélicas mais raras que estão fortemente associadas com potencial de treinamento específico ou "capacidade latente". Outras variantes genéticas também foram associadas a aspectos de resistência e há evidências de que muitos polimorfismos comuns adicionais e, provavelmente, mutações raras, serão mostradas como associadas com desempenho de resistência ou um fenótipo de resistência. A natureza poligênica de desempenho de resistência demonstra que a probabilidade de se tornar um atleta de resistência de elite depende do número de alelos relacionados à resistência que um indivíduo possui (AHMETOV et al., 2009).

Porém, basear a seleção de talentos considerando apenas o genoma dos indivíduos, pode ser visto como uma atitude controversa e antiética. Principalmente, se considerarmos que a triagem genética deve ser usada como uma ferramenta preditiva do potencial do atleta e não uma medida de seu potencial completo. Assim, pode ser uma medida mais correta para a detecção de talentos, incluir jovens atletas em programas de desenvolvimento baseados em seu genótipo. Permitindo que aqueles que se desenvolvem mais tarde, recebam um treinamento de acordo com seu amadurecimento e acarretando uma seleção mais justa, considerando que todos os atletas poderiam atingir sua maturidade completamente (GUTH & ROTH, 2013; JACOB et al., 2018).

2.4 Ética da testagem genética em atletas e aspirantes

Os rápidos avanços em tecnologias no campo da genômica do exercício, como sequenciamento de DNA de alto rendimento e técnicas de edição genética, tornaram a medicina de precisão e a terapia gênica uma realidade maior. Junto com este desenvolvimento, muitas questões novas e importantes estão sendo levantadas, incluindo questões éticas, morais, sociais e de privacidade. Portanto, existe uma necessidade urgente de referências orientadoras para a genômica do esporte e do exercício que nos possibilitem avançar neste campo, garantindo a proteção dos atletas de qualquer invasão de privacidade e uso indevido de suas informações genômicas (TANISAWA et al., 2020).

O uso da terapia gênica ainda está em seu início e demonstrou ter uma série de riscos associados a ela, incluindo reações do sistema imunológico, direcionamento do gene para as células / sequências erradas e a possibilidade de causar tumores ou doenças malignas, isso atraiu a atenção de diversos órgãos reguladores pelo mundo. No caso do uso de terapia genética para tratar doenças graves, os benefícios do tratamento, geralmente, superam os riscos. Porém, considerando a relação risco-benefício, é improvável que o uso de modificação genética na tentativa de melhorar o desempenho esportivo confira resultados tão favoráveis. O doping genético ou celular é definido pela Agência Mundial Antidopagem (WADA) como "o uso não terapêutico de genes, elementos genéticos e / ou células que têm a capacidade de melhorar o desempenho atlético". Sendo assim, a transferência de material genético ou modificação genética de células para melhoria de desempenho é uma prática proibida e não deve ser utilizada em atletas ou aspirantes. Para este fim, dada a falta de quaisquer ensaios clínicos apropriados de tais procedimentos, a modificação genética, além de antiética, é insegura.

O exame de perfis genéticos por si só não pode, atualmente, prever com segurança o desempenho atlético, uma vez que a maioria dos esportes tem uma combinação multifatorial de variáveis, incluindo um amplo espectro de elementos genéticos, físicos, ambientais e psicológicos. Sendo os atributos genéticos, apenas um dos muitos fatores que contribuem para o sucesso atlético. No entanto, várias empresas passaram a disponibilizar "previsões"

sobre a capacidade atlética usando testes genéticos diretos ao consumidor, fornecendo uma análise de genes em associação com desempenho esportivo e talento esportivo, baseados principalmente no gene da enzima de conversão da angiotensina I (ACE) e no gene da α -actinina-3 (ACTN3). Fato que tem gerado muitas preocupações sobre o efeito da utilização destes testes diretos ao consumidor, especialmente quando envolve crianças e adolescentes. Pois, a falta de interpretação baseada em evidências dos resultados dos testes pode resultar em atletas e aspirantes recebendo conselhos inadequados sobre sua adequação para atividades esportivas específicas.

No ambiente esportivo, é comum que os atletas assinem uma renúncia de sigilo médico ao ingressarem em um programa de esportes profissionais ou de elite. Tal isenção permite à equipe médica compartilhar as informações médicas do atleta com o pessoal técnico e de apoio não médico, em situações em que a condição médica afeta o treinamento ou a participação em competições. Há exceções incorporadas a tais acordos, quando as informações médicas são de natureza particularmente sensível. Faz-se importante garantir que a vontade de participar seja atribuída ao próprio atleta e não a um técnico ou organização esportiva, com a qual o atleta possa ter uma relação direta. O posicionamento emitido pelo Australian Institute of Sport (AIS), através da Declaração Nacional, fornece orientação sobre o processo de consentimento para "pessoas em relacionamentos dependentes ou desiguais". Portanto, o papel do corpo diretivo / técnico na decisão do atleta de participar, requer consideração cuidadosa. Não significa que o corpo diretivo / treinador não deva fornecer apoio ou aconselhamento na decisão do atleta, mas "constitui um motivo para prestar atenção especial ao processo por meio do qual o consentimento é negociado". Eticamente, o atleta deve ter a opção de participar ou não da pesquisa e, em caso de recusa, sua decisão deve ser respeitada, sem risco de ser imposta nenhuma discriminação ou penalidade. A Declaração Nacional dedica um capítulo aos estudos da genética humana, disponibilizando uma série de considerações éticas a serem levadas em consideração ao projetar pesquisas envolvendo testes genéticos (**Figura 7**).

Como em toda pesquisa realizada em humanos, a pesquisa genética obriga as instituições de pesquisa a aceitarem a responsabilidade pelo estabelecimento de

procedimentos para a revisão ética da pesquisa proposta. As preocupações éticas em torno da pesquisa genética em outros campos da saúde humana se aplicam igualmente à pesquisa genética envolvendo atletas de elite e recreativos. É crucial que os participantes da pesquisa sejam totalmente informados sobre a natureza da pesquisa, os riscos potenciais e os benefícios esperados de uma conclusão bem-sucedida. A linguagem usada no campo da genômica é desconhecida para a maioria e havendo qualquer falta de compreensão ou confusão em relação aos termos ou linguagem usados, haverá potencial para falha do consentimento informado apropriado.

Figura 7: Posições adotadas pelo Instituto Australiano de Esporte em pesquisa e testes genéticos em atletas australianos (VLAHOVICH et al., 2016)

Possíveis barreiras ao consentimento informado incluem linguagem vaga e variável, palavras com significados técnicos e comuns, novas frases sem significado claro, falta de definições e conceitos comuns que pressupõem

novas definições em pesquisa genética. As lacunas de linguagem entre o pesquisador e os potenciais participantes da pesquisa podem prejudicar a compreensão de forma não intencional e, em última análise, prejudicar o consentimento informado na pesquisa genômica. Os propósitos para os quais as informações genéticas serão usadas devem ser claramente articulados em linguagem simples. Assim, os pesquisadores devem 'testar' os formulários de consentimento dos atletas para validar a compreensão do atleta sobre o assunto. Quando os testes genéticos são realizados para fins de pesquisa, o processo de aprovação de ética deve levar em consideração o potencial para descobertas adversas, como a detecção não intencional de uma mutação genética associada ao aumento da incidência de

- ▶ Genetic testing for health-related purposes will be ordered by a medical practitioner.
- ▶ Genetic testing for health-related purposes will be ordered in conjunction with genetic counselling.
- ▶ Should individuals choose to undergo direct-to-consumer genetic testing, they should be discouraged from acting on advice from the commercial company without seeking clarification from a medical practitioner.
- ▶ Genetic testing as part of a research project will only occur with the informed, written consent of participants.
- ▶ The purposes for which genetic information will be used are clearly articulated to athletes.
- ▶ Participants in genetic research will be informed about the possibility of unintentional discoveries that could potentially impact on the participant's health or the health of their relatives.
- ▶ Athletes have the right to decline a genetic test.
- ▶ There will be no discrimination against athletes who decline genetic testing.
- ▶ The management of, and confidentiality pertaining to, genetic testing results will be clearly articulated to the athlete, prior to the participation in research.
- ▶ The results of genetic testing will remain confidential unless otherwise explicitly stated.
- ▶ Genetic testing for the purpose of research in sport will not be conducted on athletes under the age of 18 years.
- ▶ Athletes participating in genetic research have the right to withdraw from research at any time and/or have all of their material and/or results destroyed at any time during the process of testing or research.
- ▶ Athletes participating in genetic research have the right to have their material and/or results sent to a third party.
- ▶ Genetic testing for research in athletes will involve the least invasive method of sample collection required to deliver the research outcomes.
- ▶ Genetic manipulation will not be used for performance enhancement.
- ▶ Direct-to-consumer genetic testing in relation to sports performance is strongly discouraged.
- ▶ Genetic testing will not be used to include or exclude athletes from a high-performance programme.
- ▶ Genetic testing will not be used as a method of talent identification.
- ▶ Directing evidence-based interventions to reduce injury and improve health is a legitimate and valid use of genetic information.
- ▶ Clear guidelines must define the dissemination of genetic information before a research study or testing regimen is started.

doenças graves para os participantes ou seus parentes e deve haver um acordo prospectivo claro com o paciente sobre como estas descobertas serão gerenciadas (VLAHOVICH et al., 2016).

3. CONCLUSÃO

Indubitavelmente, a pesquisa genética se tornou um aspecto importantíssimo, tanto na medicina, quanto na prática esportiva. Entender mais profundamente como o desempenho atlético sofre influência dos genes e sua provável capacidade de predizer a predisposição às diferentes demandas das modalidades esportivas, pode ser o próximo grande passo na evolução do desenvolvimento do treinamento esportivo. Portanto, a pesquisa nesta área pode determinar se um determinado genótipo confere aos atletas um melhor desempenho e melhor adaptação a certos estímulos de treinamento, permitindo uma maior individualização do processo.

No entanto, mesmo com inúmeros estudos apontando uma estreita relação entre os polimorfismos e o desempenho físico de atletas de elite, há muito a ser explorado. Devido à característica poligênica de muitos polimorfismos, ainda é incerto estimar o tamanho de sua influência no desempenho atlético. Estudos de associação em genética apresentaram limitações e apontaram que a interpretação da associação de um único gene com um determinado fenótipo deve ser cautelosa. Deve-se enfatizar ainda que a identificação do talento atlético dificilmente será apenas o resultado de um pequeno número de variantes genéticas, mas sim de uma complexa combinação de um enorme número e padrão de genes expressos, assim como de uma série de condições ambientais. Isso nos faz olhar com cuidado para a detecção de talentos, pois devemos considerar que a triagem genética deve ser usada como uma ferramenta preditiva complementar do potencial do atleta.

No âmbito da ética na pesquisa genética, as lacunas são ainda maiores. Como em toda área que avança rapidamente, muitas questões foram levantadas com relação ao impacto que a utilização da pesquisa genética pode ter no esporte. Desde uma possível falta de acompanhamento adequado, até o direito legal de armazenamento e uso dos dados coletados, passando pelo risco de manipulação genética, é preciso discutir amplamente como resguardar os interesses dos atletas, nas mais variadas situações que possam surgir. Mesmo com todos os benefícios que o estudo genético dos polimorfismos possa oferecer, considerando os riscos de doping genético e as questões legais envolvidas na pesquisa genética, são necessárias mais diretrizes globais de controle e estudos mais abrangentes, com populações maiores e mais heterogêneas, para validar alguns dos resultados encontrados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMETOV, Ildus I. et al . PPAR α gene variation and physical performance in Russian athletes. **European Journal of Applied Physiology**, v. 97, n. 1, p. 103–108, Fev. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16506057/>> doi:10.1007/s00421-006-0154-4

AHMETOV, Ildus I. et al . The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes. **Human Genetics**, v. 126, n. 6, p. 751–761, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19653005/>> doi: 10.1007/s00439-009-0728-4

AHMETOV, Ildus I. et al . The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes.

British Journal of Sports Medicine, v. 44, n. 9, p. 649-652, Jul. 2010. Disponível em: <<https://bjsm.bmj.com/content/44/9/649>> doi: 10.1136/bjsm.2008.051540

AHMETOV, Ildus I. et al . Genes and Athletic Performance: An Update. **Medicine and Sport Science**. Basel. v. 61, p. 41-54, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287076/#:~:text=Abstract,mostly depends on genetic factors.&text=Of note, 31 genetic markers,in 3 or more studies.>> doi: <https://doi.org/10.1159/000445240>

BOUCHARD, Claude; RANKINEN, Tuomo; & TIMMONS, James A. . Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 3, p. 1603–1648, Jul. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3938186/>> doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c100059>

DIAS, Rodrigo Gonçalves et al . Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói , v. 13, n. 3, p. 209-216, Jun. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922007000300016&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Dec. 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000300016>.

DRUZHEVSKAY, Anastasiya M. et al . Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. **European Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 6, p. 631-4, Ago. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470530/>> doi: 10.1007/s00421-008-0763-1.

ECHEGARAY, Marcos, & RIVERA, Miguel A. Role of Creatine Kinase Isoenzymes on Muscular and Cardiorespiratory Endurance. **Sports Medicine**, v. 31, n. 13, p. 919–934. 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11708401/>> doi:10.2165/00007256-200131130-00003

EHRENBORG, Ewa & KROOK, Anna . Regulation of Skeletal Muscle Physiology and Metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ . **Pharmacological Reviews**, v. 61, n. 3, p. 373–393, Set. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805479/>> doi:10.1124/pr.109.001560

GAYAGAY, George et al . Elite endurance athletes and the ACE I allele - the role of genes in athletic performance. **Human Genetics**, 103(1), 48–50. Mar. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s004390050781>> doi: 10.1007/s004390050781

GINEVICIENE, Valentina et al . (2014). AMPD1 rs17602729 is associated with physical performance of sprint and power in elite Lithuanian athletes. **BMC Genetics**, v. 15, n. 1, p. 58. 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2156/15/58>> doi:10.1186/1471-2156-15-58

GUILHERME, João P. L. F. et al . Genetics and sport performance: current challenges and directions to the future. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo , v. 28, n. 1, p. 177-193, Mar. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-55092014000100177&lng=en&nrm=iso>. acessado em: 02 Dez. 2020 . doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-55092014000100177>.

GUTH, Lisa M. & ROTH, Stephen M. . Genetic influence on athletic performance. **Current opinion in pediatrics**. v. 25, n. 6, p. 653-658, Dez. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3993978/>>. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283659087

JACOB, Ysabel et al . The Potential Role of Genetic Markers in Talent Identification and Athlete Assessment in Elite Sport. **Sports**, Basel, Ago. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200182/>> doi: <https://doi.org/10.3390/sports6030088>

JOHN, Rakesh, DHILLON, Mandeep S. & DHILLON Sidak. Genetics and the Elite Athlete: Our Understanding in 2020. **Indian Journal of Orthopaedics** v. 54, n. 3, p. 256–263, Mar. 2020. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/341380706_Genetics_and_the_Elite_Athlete_Our_Understanding_in_2020> doi: <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00056-z>

MACARTHUR, Daniel G., & NORTH, Kathryn N. . ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 35, n. 1, p. 30–34. Jan 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17211191/>> doi:10.1097/jes.0b013e31802d8874

MACIEJEWSKA-SKRENDO, Agnieszka et al . Genetic Markers Associated with Power Athlete Status. **Journal of Human Kinetics** v. 68, n.1, p. 17-36, Aug. 2019. Disponível em: <[https://content.sciendo.com/configurable/contentpage/journals\\$002fhukin\\$002f68\\$002f1\\$002farticle-p17.xml](https://content.sciendo.com/configurable/contentpage/journals$002fhukin$002f68$002f1$002farticle-p17.xml)> doi:10.2478/hukin-2019-0053

MORAN, Colin et al . Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks. **European Journal of Human Genetics**, v. 15, p. 88-93. 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/5201724>> doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201724>

MORRIS, Brian J. . Hypothesis: an angiotensin converting enzyme/genotype, present in one in three caucasians, is associated with an increased mortality rate. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 23(1), 1–10. Jan. 1996. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.1996.tb03054.x>> doi: 10.1111/j.1440-1681.1996.tb03054.x

NIEMI, Anna-Kaisa, & MAJAMAA, Kari . Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. **European Journal of Human Genetics**, v. 13, p. 965–969, Mai. 2005. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/5201438>> doi: <<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201438>>

NORMAN, Barbara et al . Strength, power, fiber types, and mRNA expression in trained men and women with different ACTN3 R577X genotypes. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 3, p. 959-965, Mar. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19150855/>> doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91435.2008>

PAPADIMITRIOU, Ioannis, et al . The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, n. 4, p. 352-355, Abr. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17879893/>> doi: 10.1055/s-2007-965339

RIVERA, Miguel A. et al. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and VO₂max in the HERITAGE Family Study. **Med Sci Sports Exerc.** 29(10):1311-7. Out. 1997. Disponível em: <https://journals.lww.com/acsm-mssse/Fulltext/1997/10000/Muscle_specific_creatine_kinase_gene_polymorphism.6.aspx> doi: 10.1097/00005768-199710000-00006. PMID: 9346161.

ROCHA, Agnelo Weber de Oliveira et al . Frequency of gene ACE I polymorphism I-D in athletes of different sports. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 107-112, Apr. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922020000200107&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 28 de Out. de 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220202602218862>

ROPPONEN, Annina et al . The role of genetics and environment in lifting force and isometric trunk extensor endurance. **Physical Therapy**, v. 84, n. 7, p. 608-621, Jul. 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ptj/article/84/7/608/2857532>> doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/84.7.608>

RUBIO, Juan C. et al . Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 6, p. 2108–2112, Jan. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677729/>> doi:10.1152/jappphysiol.01371.2004

STEEGHS, Karen. et al . Use of gene targeting for compromising energy homeostasis in neuro-muscular tissues: The role of sarcomeric mitochondrial creatine kinase. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 71, n. 1, p. 29–41. Jan. 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165027096001240?via%3Dihub>> doi:10.1016/s0165-0270(96)00124-0

TANISAWA, Kumpei et al. Sport and exercise genomics: the FIMS 2019 consensus statement update. **British Journal of Sports Medicine**, bjsports–2019–101532. Ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418627/>> doi:10.1136/bjsports-2019-101532

VLAHOVICH, Nicole et al. Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport. **British Journal of Sports Medicine**, v. 51, n. 1, p. 5–11. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899345/>> doi:10.1136/bjsports-2016-096661

WANG, Y.-X. et al . Regulation of Muscle Fiber Type and Running Endurance by PPAR δ . **PLoS Biology**, 2(10):e294. Out. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC509410/>>

doi:10.1371/journal.pbio.0020294

WILLIAMS, A. G. et al . The ACE gene and muscle performance. **Nature**. Fev. 2000
Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/35001141#Abs1>> doi: 10.1038/35001141

YANG, Nan et al . ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance.
American Journal of Human Genetics, v. 73, n. 3, p. 627-631, Set. 2003. Disponível em:
<[https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(07\)62024-2](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(07)62024-2)> doi: 10.1086/377590

YANG, Nan et al . Alpha-Actinin-3 deficiency is associated with reduced bone mass in human and mouse. **Bone**, v. 49, p. 790-798, Out.2011. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784188>> doi: 10.1016/j.bone.2011.07.009

ZHANG, B et al . The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. **Clinical Genetics**. v. 63, n. 2, p. 139-144, Fev. 2003. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12630962/>> doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00029.x