



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE

**AVALIAÇÃO MOLECULAR DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA
PERFORMANCE MOTORA DE ATLETAS DE FUTEBOL**

WANDELISA CANÇADO FLORES MENEZES

Goiânia-GO

2019

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ Dissertação ☐ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

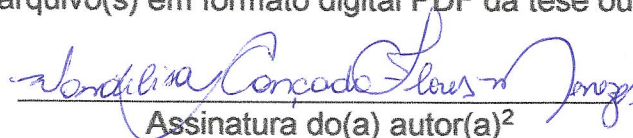
Nome completo do autor: Wandelisa Cançado Flores Menezes

Título do trabalho: Avaliação Molecular Dos Polimorfismos Genéticos Na *Performance* Motora De Atletas De Futebol

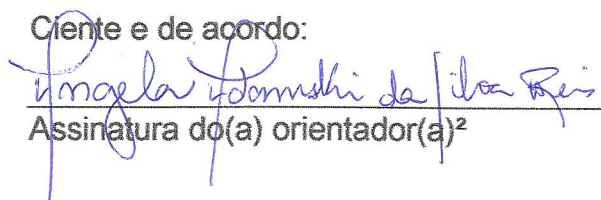
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 28 / 06 / 2019

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE

**AVALIAÇÃO MOLECULAR DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA
PERFORMANCE MOTORA DE ATLETAS DE FUTEBOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Angela Adamski da Silva Reis

Co-orientador: Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos

Goiânia-GO

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Cançado Flores Menezes, Wandelisa
AVALIAÇÃO MOLECULAR DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS
NA PERFORMANCE MOTORA DE ATLETAS DE FUTEBOL
[manuscrito] / Wandelisa Cançado Flores Menezes. - 2019.
80 f.

Orientador: Profa. Dra. Angela Adamski da Silva Reis; co
orientador Dr. Rodrigo da Silva Santos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em
Assistência e Avaliação em Saúde, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui abreviaturas, lista de figuras.

1. Atletas de futebol. 2. Gene ECA. 3. Genes GSTT1/ GSTM1. 4.
Polimorfismos genéticos. I. Adamski da Silva Reis, Angela, orient. II.
Título.

CDU 796

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 39

Aos vinte e oito dias do mês de junho do ano de 2019, às 9...h:00... no Auditório do Instituto de Ciências Biológicas - ICB II da UFG, realizou-se a Defesa de dissertação, intitulada “**Avaliação molecular dos polimorfismos genéticos na performance motora de atletas de futebol**”, de autoria de Wandelisa Cançado Flores Menezes, aluna do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, nível: Mestrado. A Comissão Examinadora esteve constituída pelos professores Angela Adamski da Silva, Valéria Christina de Rezende Feres, Claudio Andre Barbosa de Lira. Concluídos os trabalhos de apresentação e arguição, cada avaliador emitiu um parecer sobre o desempenho da candidata, sendo a mesma Aprovada pela Comissão Examinadora. Cumpridas as formalidades de pauta, às 11...h:00... min a presidência da mesa encerrou a sessão e para constar, eu, Angela Adamski da Silva, lavrei a presente Ata que, depois de lida e aprovada, segue assinada pelos membros da banca examinadora e pelo discente.

Parecer da Comissão Examinadora

Membro	Aprovado/ Reprovado
Angela Adamski da Silva	<u>Aprovada</u>
Valéria Christina de Rezende Feres	<u>Aprovada</u>
Claudio Andre Barbosa de Lira	<u>APROVADA</u>
Flavio Marques Lopes	
Aline Andrade Mourão	

Goiânia, 28 de junho de 2019

Angela Adamski da Silva
Prof.^a Dr.^a Angela Adamski da Silva
Presidente

Valéria Christina de Rezende Feres
Prof.^a Dr.^a Valéria Christina da Silva
Membro Titular

Claudio Andre Barbosa de Lira
Prof. Dr. Claudio Andre Barbosa de Lira
Membro Titular

Wandelisa Cançado Flores Menezes
Wandelisa Cançado Flores Menezes
Discente



Ministério da Educação
Universidade Federal de Goiás
Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde



Obs.: Caso haja mudança de título trazer imediatamente na Secretaria para alteração da Ata

[Handwritten signature in blue ink]

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos vão para os meus familiares e amigos que fizeram parte da minha vida neste momento tão decisivo.

Em especial para o meu esposo, meu amor, que por tantas vezes precisou abrir mão do seu tempo, da minha companhia e que precisou ter paciência por vários momentos quando eu me sentia pressionada e estressada. Mas sempre com muito carinho e amor soube me guiar e acalmar e me faz crescer de forma exponencial todos os dias.

Aos meus pais, Wander e Heloisa, que estavam ao meu lado apoiando e incentivando sempre, com muito carinho e amor, não deixando que eu me desfizesse e não desistisse de um objetivo que tracei a partir desse momento, que com muita paciência puderam me dar o que de mais importante levarei para a minha, educação e conhecimento. Ao meu irmão que sempre me apoiou, mesmo de longe, com palavras de incentivo e com abraços que me confortavam nos momentos mais críticos que passei.

As minhas amigas/ irmãs que adquiri com o mestrado, Stefani Borges, Lara Tomazinho, Nathalia Sardinha e Jaqueline Vieira, que estavam passando comigo todo o rojão de fazer mestrado, trabalhar e ainda ter uma vida social.

Aos meus colegas de Laboratório, Rômulo, Rayanna, Jéssica, Kamilla, Elaine que me ajudaram em tudo, desde o projeto à coleta de dados e bancada do meu trabalho, foram cruciais para que meu sonho se tornasse realidade.

À minha querida orientadora, Dra. Angela Adamski da Silva Reis, que de forma amável e exigente soube me guiar e fazer com que esse trabalho e essa conclusão fossem tão brilhantes quanto ela. Ao meu co-orientador, Dr. Rodrigo da Silva Santos, que soube puxar minhas orelhas e exigir o melhor de mim, pois ele sabia que eu era capaz.

A minha querida amiga Eliane Miyagy que me incentivou todas as vezes que demonstrei a vontade de fazer mestrado, me encorajou a entrar em contato com a Dra. Angela e dar início a esse sonho agora realizado.

As minhas alunas (os) que estavam ao meu lado sempre que precisei desmarcar algumas aulas e com muita compreensão e carinho me incentivaram e me apoiaram nesta decisão. Aos meus queridos professores e funcionário que estiveram sempre ao meu lado apoiando e ajudando com as minhas aulas.

As equipes de futebol, Goiás Esporte Clube e Vila Nova Esporte Clube, que me deram a oportunidade de entrar em seus times do sub-20 e me receberam de portas abertas.

Meu muito obrigada a todos, e se esqueci de alguém me desculpem, pois é de forma muito emocionada que escrevo essas palavras. Esse trabalho é completamente dedicado a vocês. Muito obrigada!!

SUMÁRIO

Lista de Figuras	07
Lista de Anexos	08
Lista de Siglas e Abreviaturas	09
Resumo	10
Abstract	11
1.Introdução	12
2.Referencial Teórico	13
2.1. Performance Esportiva	13
2.2. Futebol X Teste RAST (Running Anaerobic Sprint Test)	15
2.3. Polimorfismos genéticos e performance esportiva	16
3. Justificativa	22
4. Objetivos	22
4.1. Objetivo Geral	22
4.2. Objetivos Específicos	23
5. Métodos	23
5.1. Delineamento do estudo	23
5.2. População amostral	23
5.2.1. Atletas de futebol	23
5.2.2. Jovens ativos	23
5.3. Comitê de Ética	24
5.4. Critério de seleção	24
5.4.1. Atletas de futebol	24
5.4.2. Jovens ativos	24
5.5. Instrumentos e procedimentos de coleta	25
5.6. Análise Molecular	26
5.6.1. Extração de DNA	26
5.6.2. Genotipagem	26
5.6.2.1. Polimorfismo de I/D do gene ECA	26
5.6.2.2. Polimorfismos de deleção para os genes GSTM1 e GSTT1	27

5.7. Análise estatística	27
6. Resultados	28
7. Conclusão	35
8. Considerações/ recomendações	35
9. Referências	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais polimorfismos genéticos associados às valências motoras.

Figura 2. Teste RAST (*Running Anaerobic Sprint Test*). Teste para mensuração de força/potência. Consiste em 6 tiros máximos de 35 metros com 10 segundos de descanso entre os tiros.

Figura 3. Funções da enzima conversora da angiotensina e da enzima conversora da angiotensina 1 e 2 no sistema renina angiotensina (da Silva, 2018).

Figura 4. A atuação das *GSTM1* e *GSTT1* em relação ao dano oxidativo no músculo esquelético. Quando há a presença do polimorfismo de deleção das GSTs não ocorre resposta antioxidante.

Figura 5. Genotipagem para o polimorfismo de I/D no gene ECA. Curva de melting da qPCR (SYBR Green). Na curva de melting os picos correspondem aos alelos de Inserção (73,5°C) e Deleção (74°C), e suas respectivas temperaturas de melting.

Figura 6. Genotipagem para o polimorfismo de deleção dos genes *GSTM1* e *GSTT1*. - Curva de *melting* da qPCR *multiplex* (SYBR Green). Os picos correspondem aos genótipos presentes de *GSTM1* (77,5°C), *GSTT1* (82,5°C) e *RH92600* (74°C). A ausência dos picos correspondentes a *GSTM1* e/ou *GSTT1*, na presença do controle endógeno (*RH92600*), permite a identificação dos respectivos genótipos nulos.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) – Versão Curta

Anexo 2: Classificação do Nível de Atividade Física (IPAQ)

Anexo 3: Parecer Consubstanciado do CEP

Anexo 4: Resumo e certificado do Conpeex 2018

Anexo 5: Resumo e certificado do XVII Congresso de Ciências do Desporto e de Educação Física dos Países de Língua Portuguesa.

Anexo 6: Ensino, Assistência e Avaliação de Tecnologias na Saúde. Capítulo: Polimorfismos genéticos como determinantes na performance física de atletas de alto rendimento. Editora Brazil Publishing, 2019.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE: *Angiotensin-Converting Enzyme*

Alelo: Versão alternativa de um gene

DD: Deleção/ Deleção

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina

ERO: Espécies Reativas de Oxigênio

FF: Faculdade de Farmácia

GST: Glutathione S-Transferase

GWAs: Genoma Wide Association/Estudo de associação de Genômica Ampla

ICB: Instituto de Ciências Biológicas

ID: Inserção/ Deleção

II: Inserção/ Inserção

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*

Pb: Pares de base

PPGAAS: Programa de Pós – Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde

RAST: *Running Anaerobic Sprint Test*

SNPs: *Single Nucleotide Polymorphism* / Polimorfismos de nucleotídeo único

SRA: Sistema Renina Angiotensina

STREGA: *Staging of Genetic Association*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFG: Universidade Federal de Goiás

RESUMO

Vários genes candidatos foram identificados como críticos no desempenho atlético, dentre eles o polimorfismo de inserção / deleção (I/D) da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), que tem sido relacionado a melhoras no desempenho em relação a força/ potência e nos exercícios de longa duração. Alguns estudos demonstraram que o exercício extenuante geralmente sobrecarrega a capacidade do sistema antioxidante endógeno, levando a danos oxidativos nos músculos e outros tecidos em atletas. Além disso, poucos estudos relataram associações significativas entre polimorfismos de deleção de glutathione S-transferases (GSTs) e desempenho de resistência em atletas. Este primeiro estudo na população do Estado de Goiás, e neste sentido teve como objetivo caracterizar os efeitos dos polimorfismos I/D e deleção de GST em jovens futebolistas. Investigamos 65 jogadores de equipes de futebol maiores de 18 a 20 anos e 60 jovens ativos em um estudo de comparação entre os grupos. Todos os sujeitos tiveram seu desempenho físico investigado através do *Running Anaerobic Sprint Test* (RAST) e tiveram o sangue periférico coletado em tubos heparinizados. A genotipagem foi realizada utilizando a Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real. Os achados demonstram que o genótipo I/D foi significativamente mais frequente em atletas em comparação com os jovens ativos ($p = 0,01$). Indivíduos com os genótipos ID e DD tiveram um aumento de aproximadamente 3,13 e 4,37 vezes na força e no desempenho orientado para a potência, respectivamente. O genótipo DD em atletas apresentou resultados considerados excelentes a bons quando comparados com não atletas para o teste RAST. Para a associação dos polimorfismos de deleção de GST e teste RAST, não houve influência no desempenho atlético. Adicionalmente, descrevemos as associações entre o polimorfismo I/D da ECA e o desempenho atlético. Neste estudo, foi verificado que os polimorfismos de GSTs não indicaram associações para o desempenho dos atletas. Nossas descobertas podem ajudar a selecionar jovens atletas com o potencial genético mais favorável para ter sucesso como jogadores de futebol.

Palavras-chaves: Atletas de futebol; Gene ECA; Genes GSTT1/GSTM1; Polimorfismos genéticos.

ABSTRACT

Several genes have been identified as critical in athletic performance. The angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism has been related to improvements in performance and exercise duration. However, there are large divergences among the studies with on the influence of ACE I/D polymorphism results for physical performance. Other studies have demonstrated that strenuous exercise generally overloads the endogenous antioxidant system's capacity, leading to oxidative damage to muscles and other tissues in athletes. Moreover, few studies reported significant associations between Glutathione S-Transferases (GST) deletion polymorphisms and resistance performance in athletes. This first study on the central Brazilian population aimed to characterize the effects of ACE I/D and GST deletion polymorphisms on young soccer players. We investigated 65 soccer players from the Under-20 (18 to 20 years old) soccer teams and 60 non-athletes in a case-control study. All subjects had their physical performance investigated through the Running-based Anaerobic Sprint Test (RAST). Genotyping was performed using real-time Polymerase Chain Reaction. We found that the I/D genotype was significantly more frequent in athletes compared with the non-athletes ($p=0.01$). Individuals with the ID and DD genotypes had an approximately 3.13-fold and 4.37-fold increase in strength and power-orientated performance, respectively. The DD genotype in athletes presented results considered as excellent to good when compared with non-athletes for RAST test. For the association of the GST deletion polymorphisms and RAST test, there was no influence in the athletic performance. Most importantly, we described the associations between ACE I/D polymorphism and athletic performance. In this study, we found that GST polymorphisms indicated no associations for the risk of oxidative damage to the muscle. Our findings may help to select young players with the most favorable genetic potential to succeed as soccer athletes.

Key Words: Soccer players, ECA gene, GSTT1/GSTM1 gene, Genetic polymorphisms.

1. INTRODUÇÃO

Estudos na área de medicina esportiva têm ganhado grande destaque nos últimos anos, dessa forma os atletas de elite, por terem um padrão diferenciado da população e um reconhecimento nacional e internacional, tornaram-se o principal foco dos estudos ^(1,2). Pode-se notar que o principal interesse da medicina do esporte são os fatores que potencializam as *performances* nas diversas modalidades esportivas. Nesse sentido, estudos têm mostrado que marcadores e variantes genéticas possuem forte influência no destaque de atletas em suas modalidades específicas ^(3,4).

Quando se trata de desenvolvimento de eficiência e desempenho, em âmbito esportivo, o método de treinamento ganha extrema significância. Acreditava-se que o conjunto de fatores extrínsecos como: treinamento, nutrição e auxílio psicológico, fossem suficientes para uma alta *performance* ⁽⁵⁾. Entretanto, com novas metodologias, e conceitos no âmbito da fisiologia e nutrição, o atleta alcança um melhor desempenho, diminuindo as chances de lesão e aumentando a força muscular ^(6,7,8). Com o projeto genoma na década de 90, foi possível identificar diversos genes, no entanto, vale ressaltar que a *performance* física em atletas é multifatorial, sendo alguns genes selecionados como genes candidatos os quais estão associados ao desempenho físico ⁽⁹⁾.

Com todos os estudos com ênfase em genética e desempenho esportivo ocorreram avanços tecnológicos sobre o papel da genética na resposta esportiva dos atletas de alto rendimento ⁽¹⁰⁾. Diversos genes têm apresentado relevância na medicina esportiva, sobretudo alguns polimorfismos genéticos ⁽¹⁾. Estudos têm descrito genes associados a maior força/potência e genes associados a *endurance* (capacidade de resistência), como o polimorfismo de Inserção (I) / Deleção (D) do gene da *Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)* e o polimorfismo de deleção do sistema *Glutationa S-Transferase (GST)* com sua superfamília, destacando-se *GSTM1* e *GSTT1*, que estão associados a resposta do dano oxidativo induzido pelo esforço físico ⁽¹¹⁾.

Nesse sentido, a tendência da medicina esportiva segue para a incorporação de análises genéticas para traçar o perfil de cada indivíduo, tornando-se crucial para a comissão técnica a identificação da interferência fisiológica que o genótipo pode gerar sob o atleta. Assim, é possível que o atleta seja orientado de forma mais adequada ou até mesmo que jovens promessas sejam selecionadas para a modalidade onde se destacará. Lembrando que estudos de associação genética precisam ter uma boa interpretação, já que a *performance* esportiva é multifatorial.

2. Referencial Teórico

2.1. Performance Esportiva

A genética tem mostrado que a *performance* física é multifatorial, e envolve vários fatores, como ambientais, alimentares e genéticos. Vários genes candidatos já foram identificados com polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), mas nenhum desses polimorfismos forneceu evidência forte para as diferenças nas frequências de alelos e genótipos entre atletas de elite em comparação com indivíduos controle ⁽¹²⁾.

Na atualidade são descritos mais de 200 genes que podem interferir diretamente na *performance* física, fazendo com que os treinamentos e dietas sejam mais personalizados e permitam que os *dopings* genéticos também sejam facilmente evitados ^(13,14). Os estudos associados a esses genes e seus polimorfismos demonstram que as variantes genéticas podem influenciar na resposta de treinamento de alta intensidade e associar com fenótipos de aptidão física ⁽¹⁰⁾. A figura 1 descreve os principais polimorfismos genéticos associados às valências motoras. Estes polimorfismos que atuam como determinantes genéticos associados a força/potência e endurance estão destacados e descritos no Anexo 6 (produção técnica).

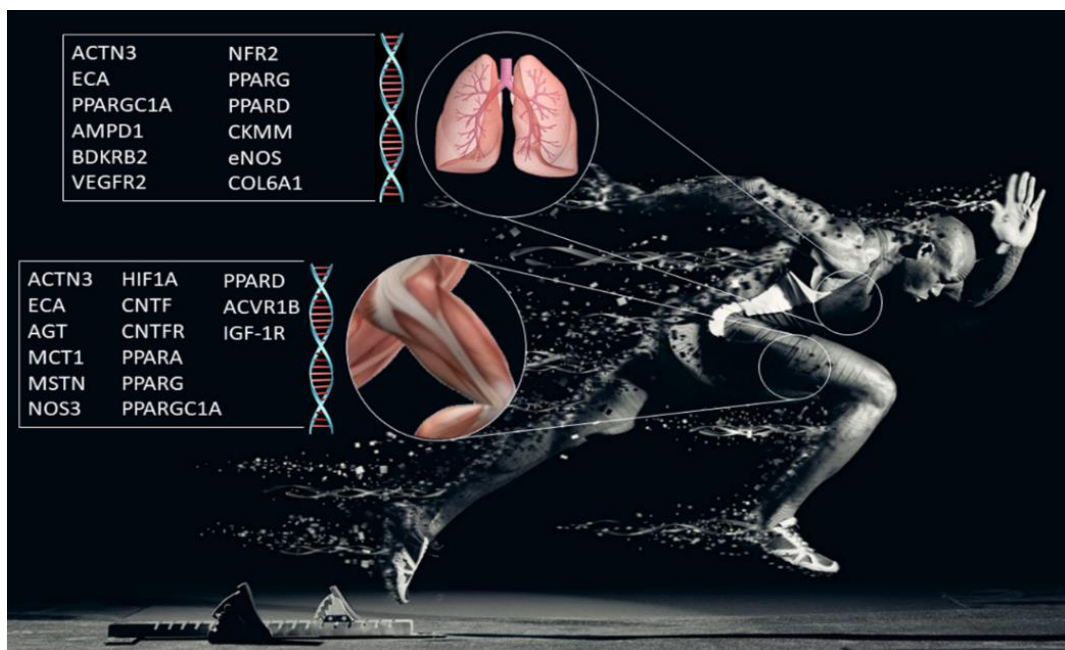


Figura 1. Principais polimorfismos genéticos associados às valências motoras.

Além disso, os estudos de associação genômica ampla (GWAS) são uma caracterização de marcadores para delimitar variações associadas a um traço particular sendo a principal vantagem a identificação de genes candidatos ⁽¹⁵⁾. O conceito que traços genéticos estão fortemente associados ao desempenho de atletas e vêm sendo

investigados, uma estratégia que tem sido estudada em larga escala para que seja possível identificar no genoma, é a interação dos genes com determinado tipo de exercício e modalidade esportiva ^(16,2,15). Assim, esses genes candidatos explicam as variações fenotípicas dos atletas e suas variações das valências motoras, como força e resistência física ⁽¹⁷⁾.

Contudo, a capacidade de um atleta se destacar em sua modalidade é determinada também por fatores genéticos, pois o fenótipo e o desempenho esportivo podem estar associados aos polimorfismos genéticos, e estes podem ter influências positivas e/ou negativas, dependendo da modalidade escolhida ⁽¹⁸⁾. Identificar os perfis genéticos de um atleta pode contribuir para o desempenho esportivo e determinar os mecanismos subjacentes envolvidos em campos específicos da *performance* física, sobretudo em atletas de elite ⁽¹⁹⁾.

Por outro lado, estudos desenvolvidos com polimorfismos genéticos envolvendo jogadores de futebol, são mais direcionados para a interferência e prevalência dos polimorfismos ⁽²⁰⁾. Nesse sentido, estudos sinalizam uma propensão dos jogadores expressarem um perfil genotípico associados aos alelos relacionados a valências motoras ⁽²¹⁾.

2.2. Futebol X Teste RAST (*Running Anaerobic Sprint Test*)

De acordo com a FIFA (*Fédération Internationale de Football Association*), o futebol é a modalidade esportiva mais jogada no mundo, praticada em mais de 211 países, de forma oficial, e com mais de 200 milhões de jogadores ⁽²²⁾. Esse é um dos motivos que os diversos estudos buscam a melhoria do desempenho físico em jogadores de futebol ⁽²⁾.

Segundo Salgueirosa ⁽⁸⁾, o futebol é uma modalidade esportiva considerada mista, quando se trata de metabolismo. Durante um jogo, o atleta pode percorrer de 10 à 13 km dentro do campo, com característica de atividade intermitente com mudanças de intensidades, próximas ao limiar de atividades anaeróbias, a cada 4 à 6 segundos. Com todas as alterações de atividades, saltos, *sprints* (corridas rápidas e de curta duração), chutes e disputas de bola, que um jogador de futebol é sujeito durante os 90 minutos de jogo, o esporte ainda é considerado predominantemente aeróbio ⁽²³⁾.

Em suma, exercícios aeróbios são aqueles que possuem características de longa duração de tempo de execução, como as maratonas, percursos de 42 quilômetros, em que corredores de elite competem ⁽²⁴⁾. Os exercícios anaeróbios são aqueles que necessitam

de uma oxigenação muscular súbita para executar movimentos rápidos e de curta duração, até mesmo os que são executados de forma repetida, como chutes e sprints ⁽²⁵⁾.

Os jogadores profissionais, podem executar de 150 à 250 ações durante o jogo, desprendendo energia anaeróbia em vários momentos da partida, colocando a potência muscular como a principal valência em momentos de decisão na partida ⁽²⁶⁾. Portanto, mostra-se que a exigência física e fisiológica de um jogador durante uma partida de futebol necessita que o mesmo seja altamente condicionado a várias valências físicas ⁽²⁷⁾.

O estudo de Zagatto ⁽²⁸⁾ sugere que o teste *Running Anaerobic Sprint Test* (RAST) é o mais indicado para mensurar as potências média, máxima e mínima e também o índice de fadiga do jogador de futebol. Esse teste permite a execução de movimentos específicos de cada modalidade, não alterando a especificidade que o atleta necessita. Além de ser um teste de baixo custo, uma vez que não é necessário equipamento sofisticado, os *sprints* devem ser executados no próprio ambiente de treinamento do atleta. O teste consiste em seis tiros máximos, em um percurso de 35 metros e 10 segundos de descanso passivo entre os tiros. Os resultados mostram o desempenho anaeróbio máximo do atleta, mostrado como um bom protocolo de avaliação em esportes que utilizam a corrida como principal forma de locomoção ⁽²⁹⁾. A figura 2 demonstra de forma sumarizada o teste RAST.

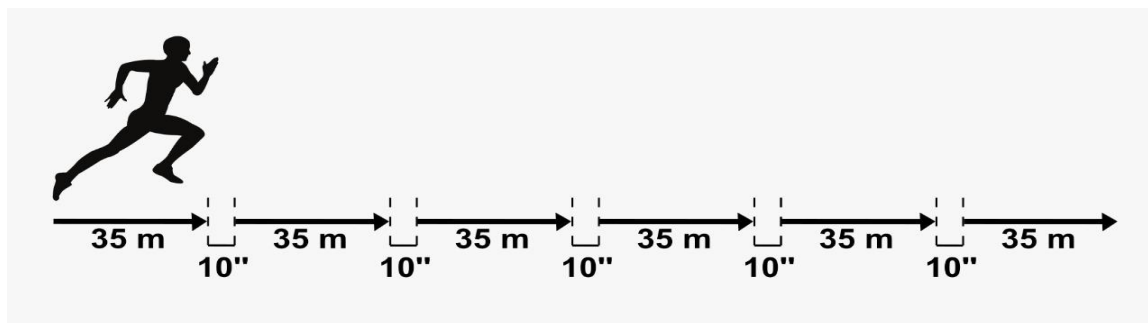


Figura 2. Teste RAST (*Running Anaerobic Sprint Test*). Teste para mensuração de força/ potência. Consiste em 6 tiros máximos de 35 metros com 10 segundos de descanso entre os tiros.

2.3. Polimorfismos genéticos e *performance* esportiva

Dentre os polimorfismos genéticos que podem influenciar na *performance* física, o polimorfismo de Inserção/Deleção (I/D) no gene da *Enzima Conversora de Angiotensina* (ECA) tem demonstrado forte influência nas respostas ao exercício físico interagindo com componentes bioquímicos e fisiológicos do corpo, e pode influenciar na melhoria do condicionamento aeróbio ou aquisição de força muscular. Esse polimorfismo tem sido

relacionado com melhorias no desempenho e duração do exercício em uma variedade de populações como jogadores de futebol, militares e lutadores de boxe ^(20,30,2).

Há alguns anos, o polimorfismo I/D no gene *ECA* foi o primeiro elemento genético a se destacar e demonstrar diferenças impactantes na *performance* física humana ^(30,31,15). O Sistema Renina Angiotensina (SRA) é o principal sistema endócrino regulador da homeostase no sistema circulatório e possui a capacidade de desempenhar algumas funções de vasoconstrição em alguns tecidos e células locais, aperfeiçoando o sistema circulatório do nosso organismo ^(32,33,34). Uma das ações do gene *ECA* é ajudar a modulação da resposta vasopressora da formação de Angiotensina 2 e assim, auxiliar o controle da pressão arterial ⁽³⁵⁾.

O SRA tem a função de controlar a pressão interna do organismo por meio da liberação da enzima renina liberada pelos rins quando a pressão no organismo se encontra em níveis mais baixos (hipotensão arterial). A Renina é sintetizada e armazenada de forma inativa nas células justaglomerulares dos rins e só é disponibilizada para o organismo quando ocorre uma sinalização do sistema nervoso simpático por baixas pressões de líquidos nos rins ou por baixas concentrações de sódio ^(36,35).

Sendo assim a Renina age enzimaticamente sob a proteína Angiotensinogênio ativando a Angiotensina 1. Uma vez formada, a Angiotensina 1, libera 2 aminoácidos formando a Angiotensina 2, a qual possui uma forte ação vasoconstritora, mas com baixa duração no organismo, apenas 1 ou 2 minutos ⁽³⁶⁾. Contudo os dois tipos de Angiotensina, 1 e 2, interferem na ação vasoconstritora e estão associadas ao controle da pressão arterial, tanto em repouso quanto durante o exercício físico ⁽³⁷⁾. A *ECA* além de interferir na formação da Angiotensina 2 também degrada o hormônio da bradicinina, que tem ação vasodilatadora ⁽⁵⁾. A Figura 3, descreve de forma sumarizada as funções da enzima conversora da angiotensina e da enzima conversora da angiotensina 1 e 2 no SRA.

O gene *ECA* tem uma função relevante no organismo, no SRA, gera ação vasoconstritora, a qual se expressam nos músculos esqueléticos e também pode estar envolvida no metabolismo durante a atividade física. Pelo fato do exercício físico consistir em qualquer atividade física sistematizada, planejada com o intuito de obter condicionamento físico e também pode ser definido por ser qualquer atividade muscular que ocasione força e interrompa a homeostase ⁽³⁸⁾.

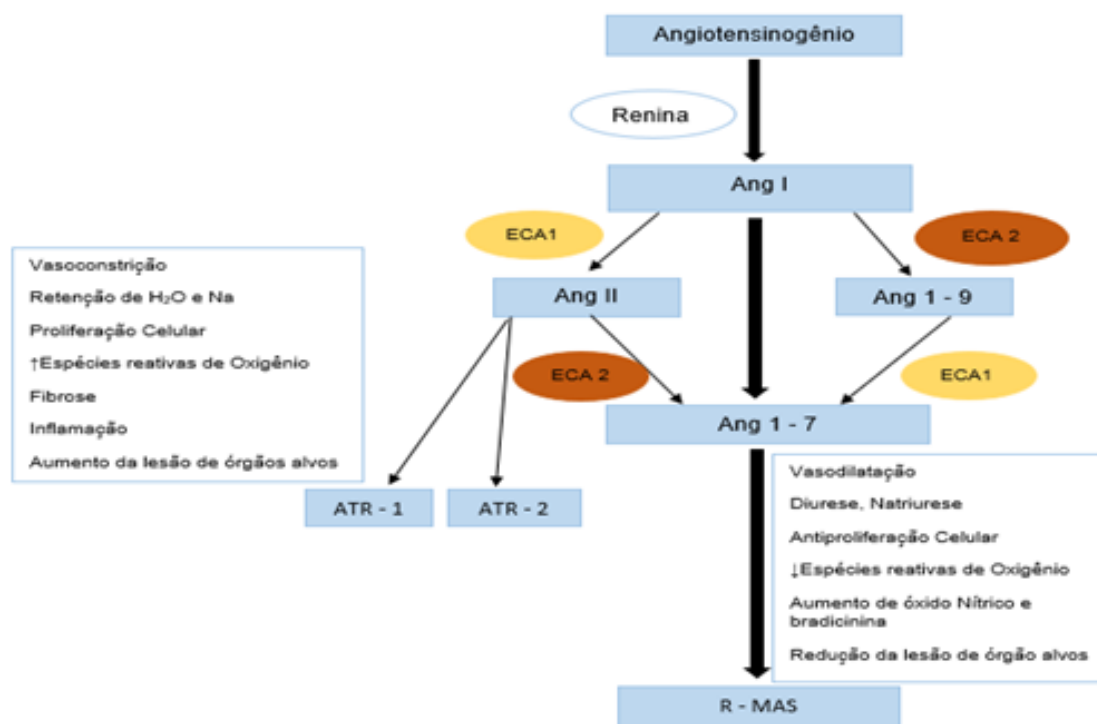


Figura 3. Funções da enzima conversora da angiotensina e da enzima conversora da angiotensina 1 e 2 no sistema renina angiotensina (39).

Segundo Ma ⁽³⁾, o polimorfismo I/D no gene *ECA*, o alelo I representa a inserção de 287 pares de base (pb) que está associado aos exercícios e atividades de maior resistência física e vasodilatação, aumentando assim os níveis de oxigênio no sangue para os músculos, sendo este alelo associado a esportes de *endurance* ⁽³¹⁾. O alelo deleção (D) está associado a exercícios e atividades relacionados a força e de curta duração, com uma maior atividade circulante e tecidual da *ECA*, sendo relacionado a força potência ⁽⁴⁰⁾.

A maior parte das informações do possível efeito deste polimorfismo possui indicadores de *performance* física e está relacionada à indicadores de *endurance* ⁽⁴¹⁾. A frequência do alelo D vem sendo associada a atletas de força/potência e, especialmente o genótipo DD, o qual apresenta melhor desempenho pelos níveis aumentados de *ECA* na circulação sanguínea, influenciando na resposta hipertrófica ao exercício ⁽⁴²⁾. Estudos relatam a interferência deste polimorfismo em várias populações, como soldados caucasianos, jogadores de futebol e corredores profissionais ^(35, 43).

Quando se trata de modalidades que trabalham com atletas de alta *performance*, este polimorfismo está associado a várias delas ⁽³⁾. Em estudos com atletas de levantamento de peso, o alelo D, foi considerado vantajoso. Já em atletas de natação, a

presença do alelo I se torna um diferencial nos resultados de competição ⁽³⁴⁾. Ahmetov ⁽⁴⁴⁾ sugere que no esporte de alto rendimento aconteça uma seleção natural de atletas. Com isso, o desenvolvimento e resposta desse jogador será de grande importância para a sua permanência no esporte.

No estudo de Michelli ⁽²⁰⁾, foi demonstrado uma relação entre o genótipo I/D e o desempenho dos atletas em relação a potência muscular no teste de salto vertical envolvendo jogadores de futebol italianos, associando assim, que este polimorfismo pode contribuir para a seleção de possíveis talentos e posições dentro da modalidade esportiva, e também explorar o perfil genético destes atletas, a fim de associar o fenótipo e definir o melhor método de treinamento para o jogador no futebol.

O estudo de Juffer ⁽⁴⁵⁾ que envolve jogadores de futebol espanhóis da segunda divisão e o polimorfismo no gene *ECA*, demonstrou uma diferença significativa para indivíduos do genótipo ID em relação ao um grupo de corredores de elite, que percorriam distâncias maiores que 5.000m, com nível olímpico e que apresentaram maior frequência ao genótipo II. Contudo, a frequência do alelo D nos jogadores de futebol foi de 60%, enquanto o alelo I foi de 40%.

Muitos atletas e indivíduos que participam de programas de exercícios regulares consomem suplementos antioxidantes para evitar a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO) em resposta ao exercício. No entanto, exercícios extenuantes (realizados acima da intensidade habitual de esforço) ou treinamento com frequência cardíaca muito elevada geralmente sobrecarregam a capacidade do sistema antioxidante endógeno, levando a um aumento na peroxidação lipídica plasmática, além de danos oxidativos nos músculos e outros tecidos. Alguns polimorfismos também têm sido implicados na alteração dos níveis lipídicos, na reatividade imunológica e na biotransformação de muitas substâncias, como produtos de estresse oxidativo e desempenho atlético ⁽⁴⁶⁾.

Quando radicais livres são formados de forma excessiva no organismo, podem levar a um desequilíbrio gerando danos a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, alterações essas capazes de gerar disfunções celulares associadas a fisiopatologias de algumas doenças, entre elas cardiovasculares. As enzimas Glutathione S-Transferases (GSTs) fazem parte do sistema de defesa do organismo contra o estresse oxidativo, as classes M1 e T1 apresentam polimorfismos caracterizado por deleção completa do gene e gerando total ausência de atividade enzimática ⁽⁴⁷⁾.

As GSTs compõem uma superfamília multigênica de enzimas que são expressas em diversas isoformas, estando envolvidas na desintoxicação e eliminação das ERO ⁽⁴⁸⁾. As GSTs têm grande importância para o organismo, pois, promovem a conjugação da glutathiona reduzida a espécies eletrofílicas, levando à eliminação de compostos tóxicos e, assim, favorecendo a resposta antioxidante ^(49,50). Além disso, os polimorfismos de deleção *GSTM1* e *GSTT1* podem influenciar o desempenho induzido por esforço e resistência, por atuarem neutralizando as ERO ^(46,51). A Figura 4 representa de forma sumarizada a atuação das *GSTM1* e *GSTT1* em relação ao dano oxidativo no músculo esquelético. Quando há a presença do polimorfismo de deleção das GSTs, não ocorrendo a resposta antioxidante.

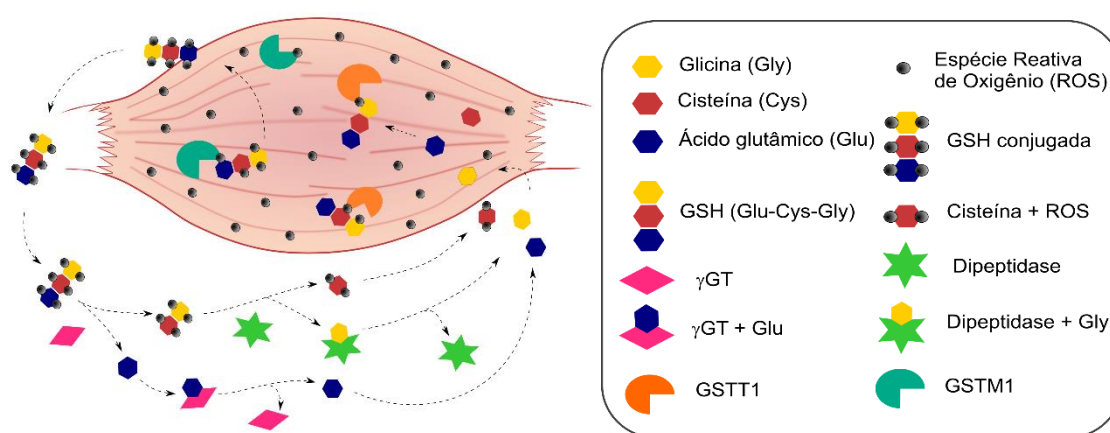


Figura 4. A atuação das *GSTM1* e *GSTT1* em relação ao dano oxidativo no músculo esquelético. Quando há a presença do polimorfismo de deleção das GSTs não ocorre resposta antioxidante.

A alta intensidade em exercícios físicos pode desencadear um processo inflamatório que compromete o desempenho do atleta e promove a síndrome de *over-training* (excesso de treinamento) ⁽⁴⁶⁾. Esse estresse oxidativo pode apresentar diferente estado oxidativo, pois depende da intensidade e especificidade do treinamento esportivo adotado. O grau do dano e o tempo que se leva para chegar nele, tanto no exercício aeróbio quanto no anaeróbio, dependem diretamente do tipo, intensidade, volume e duração do exercício que leva a contração muscular se diferenciando em cada modalidade esportiva ⁽⁵²⁾.

Dentro da medicina esportiva, o treinamento de resistência era apontado como o principal causador de estresse oxidativo e seus danos ao organismo, no entanto, sabe-se que os exercícios de alta intensidade com baixa duração, também geram radicais livres, e que as vias metabólicas de geração de energia estejam associadas a demanda de oxigênio, ou seja, qualquer tipo de exercício que o consumo de oxigênio seja aumentado, pode gerar um estresse oxidativo ⁽⁵³⁾.

Diante do exposto faz-se necessário delimitar através do estudo o perfil genotípico para os polimorfismos nos genes *ECA* e *GSTs* (*GSTT1* e *GSTM1*) para que técnicos e comissão técnica saibam qual o padrão genotípico é importante na discriminação de treinamentos e dietas para que os atletas possam ter melhor rendimento em *performance* física.

Adicionalmente, será possível determinar o perfil genético de cada atleta e assim conseguir pré-estabelecer a posição deles em campo com uma maior rentabilidade para o indivíduo que irá otimizar seus resultados, tendo uma preparação física personalizada e precisão com menores índices de lesões.

3. JUSTIFICATIVA

Os atletas são um grupo seletivo de pessoas com habilidades específicas que possuem destaque nacional e internacional, e os estudos genéticos são capazes de fazer com que esse grupo possa se sobressair e então, atingir o auge da sua carreira em sua modalidade específica. Alguns indivíduos apresentam capacidades muito melhores que outros em suas modalidades, e essa explicação pode ser justificada pela predisposição genética e não somente pelo condicionamento físico e nutricional. De acordo com dados da literatura, existem divergências entre estudos que relatam a interferência do polimorfismo I/D no gene *ECA* no desempenho físico, em relação às populações estudadas. Bem como, para as GSTs há poucos estudos publicados sobre a associação entre os polimorfismos de deleção *GSTT1/GSTM1* e a *performance* motora.

A hipótese deste trabalho foi: “Os polimorfismos do gene *ECA* I/D e de deleção das GSTs (*GSTT1* e *GSTM1*) influenciam na *performance* de jogadores de futebol em relação à população controle (jovens fisicamente ativos)?”

Nesse sentido, este estudo foi o primeiro a avaliar os polimorfismos nos genes *ECA* e *GSTT1/GSTM1* em atletas de futebol na região Centro-Oeste no Brasil. Com o intuito de verificar a interferência desses polimorfismos nesta população estudada.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar os polimorfismos de inserção/deleção no gene *ECA* e de deleção nos genes *GSTs* (*GSTT1* e *GSTM1*) na *performance* motora de atletas de futebol, comparando com jovens fisicamente ativos.

4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar e classificar a valência motora: força/potência em atletas de futebol de times goianos pela aplicação do Teste RAST;
- ✓ Avaliar e classificar a valência motora: força/potência em um grupo de jovens fisicamente ativos de uma academia pela aplicação do teste RAST;
- ✓ Determinar o perfil genotípico dos atletas de futebol e jovens ativos;
- ✓ Avaliar/ determinar a associação dos polimorfismos entre os grupos avaliados;
- ✓ Correlacionar os perfis genéticos do polimorfismo no gene *ECA* I/D e *GSTs* (*GSTT1* e *GSTM1*) nos resultados da *performance* motora em atletas de futebol comparado aos resultados da *performance* motora no grupo de jovens fisicamente ativos.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo de comparação entre dois grupos, onde avaliou-se a estimativa do desempenho físico em relação ao perfil genotípico.

5.2 População amostral

5.2.1 Atletas de futebol

O grupo foi composto de 65 atletas de futebol de dois times goianos das categorias de base, Sub-20, com idade entre 18 e 20 anos, com sede na cidade de Goiânia, GO, Brasil.

5.2.2. Jovens ativos

Foi composto por jovens, maiores de 18 anos, que praticavam atividades físicas regularmente (no mínimo três vezes por semana) de uma academia (Flectir Academia), que possui sede em Goiânia, GO, Brasil. Eles responderam ao IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*), versão curta, validado no estudo de Matsudo ⁽⁵⁴⁾ (Anexo 1).

5.3 Comitê de ética

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás (UFG) e aprovado sob o número 2.987.832, seguindo os Princípios Éticos para Pesquisa em humanos envolvendo seres humanos da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki (Anexo 3).

Todos os procedimentos feitos na pesquisa foram realizados de acordo com os padrões Éticos de Pesquisa em Ciências do Esporte e do Exercício. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes do estudo.

5.4 Critérios de seleção

5.4.1 Atletas de futebol

Para seleção dos jogadores, foi necessário que os mesmos fossem maiores de 18 anos e que consentissem em assinar o TCLE e que estavam aptos para a execução dos testes físicos. Os 65 jogadores de futebol selecionados dos dois times goianienses que estavam liberados pela comissão técnica e que estavam devidamente inscritos na categoria sub-20 (de 18 a 20 anos de idade) foram considerados o grupo atleta. Os que não quiseram

participar de qualquer procedimento relacionado ao estudo, e que não assinaram o TCLE, e que não estavam se sentindo bem ou que a comissão técnica considerava inapto, foram excluídos sem qualquer prejuízo ao atleta.

5.4.2 Jovens ativos

Os jovens ativos foram selecionados na Flectir Academia, eram maiores de 18 anos e responderam ao questionário de IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) versão curta ^(55,54) e quando considerados ativos, segundo os resultados do questionário, assinavam o termo de consentimento. Foram excluídos da pesquisa os jovens que desejaram abster-se a qualquer procedimento relacionado ao estudo da pesquisa e que retiraram o consentimento.

5.5 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados

O teste RAST se resume pela execução de 6 tiros de 35 metros de corrida, sendo que há um intervalo passivo de 10 segundos entre cada tiro. Através de variáveis como distância e tempo aplicadas nos deslocamentos podemos determinar níveis de potência. O teste RAST foi utilizado para avaliar o desempenho em pequenas distâncias, e é um indicador próprio para mensurar a velocidade, força e desempenho orientado a potência.

Os dados foram coletados em espaços distintos: nos clubes de futebol envolvidos na pesquisa, e na Flectir Academia. Foi apresentado para os participantes da pesquisa o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Assim, os que leram e aceitaram participar da pesquisa foi coletado a amostra de sangue periférico e encaminhados para o teste físico.

Os locais de pesquisas foram adaptados e equipados com a infraestrutura necessária para a coleta de dados, isto é, espaço com ambiente arejado e iluminado para coleta de sangue, feita por um biomédico da equipe do Laboratório de Patologia Molecular (LPM) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil. Após coletado o material biológico, o sangue foi transferido para tubos identificados, nos quais foram armazenados em gelo e encaminhado ao LPM da UFG, onde foi realizada a extração e purificação do DNA para análises moleculares para determinação dos genótipos dos participantes do estudo.

Foram coletados 5 mL de sangue periférico, por biomédicos do Laboratório de Patologias Moleculares da UFG (Universidade Federal de Goiás /Instituto de Ciências Biológicas) colhidos em tubos heparinizados e posteriormente processados a 2.000 rpm durante 15 minutos, para separação do anel leucocitário. A partir dessa etapa, foram feitas alíquotas em tubos cônicos de 2 mL devidamente identificados e preservados em *freezer* a -80°C, para serem utilizadas posteriormente na análise molecular.

5.6 Análise Molecular

5.6.1 Extração de DNA

Foi feita a extração do DNA seguindo as instruções do Kit Purilink, Invitrogen by Life Technologies, USA (Invitrogen®). Após a extração de DNA, as amostras foram submetidas a quantificação em nanodrop™ seguindo as instruções do fabricante. As amostras de DNA foram rotuladas e armazenadas no freezer a -80°C para preservar as características do ácido nucléico, a serem utilizadas posteriormente nas reações de Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (qPCR).

5.6.2 Genotipagem

5.6.2.1. Polimorfismo de I/D do gene *ECA*

Para a genotipagem do polimorfismo de I/D do gene *ECA* foi utilizado o fluoróforo SYBR® *Green I*, com discriminação dos genótipos inserção/inserção (I/I), inserção/deleção (I/D) e deleção/deleção (D/D) por análise das curvas de *melting* que foram geradas após as reações de amplificação por ensaio de qPCR. A figura 5 descreve a discriminação alélica utilizada para a genotipagem. Os *primers* e as condições de termociclagem foram aplicados conforme Lin ⁽⁵⁶⁾ com adaptações.

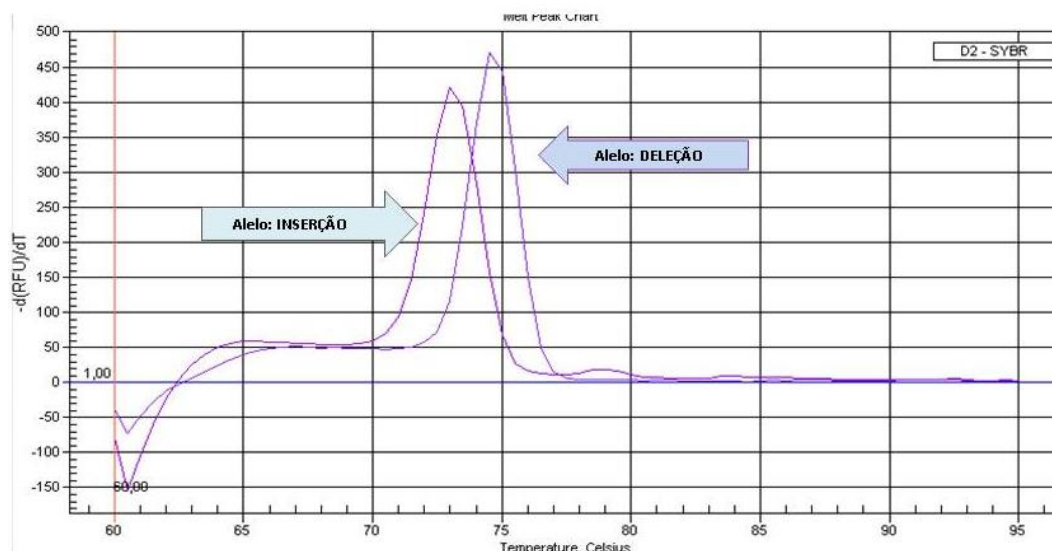


Figura 5. Genotipagem para o polimorfismo de I/D no gene *ECA*. Curva de *melting* da qPCR (SYBR Green). Na curva de *melting* os picos correspondem aos alelos de Inserção (73,5°C) e Deleção (74°C), e suas respectivas temperaturas de *melting*.

5.6.2.2. Polimorfismos de deleção para os genes *GSTM1* e *GSTT1*

Os polimorfismos de deleção para os genes *GSTM1* e *GSTT1* foram determinados por meio de PCR multiplex em tempo real (figura 6) utilizando o corante fluoróforo SYBR Green I, seguido de análise da curva de *melting*, conforme descrito por Pinheiro ⁽⁴⁷⁾. A deleção homozigótica foi designada como genótipo nulo (deleção completa de ambos os alelos), e o genótipo positivo pelo menos um alelo presente de tipo selvagem e / ou heterozigotos. Foi utilizado como controle interno da reação a amplificação de um gene endógeno *RH92600*.

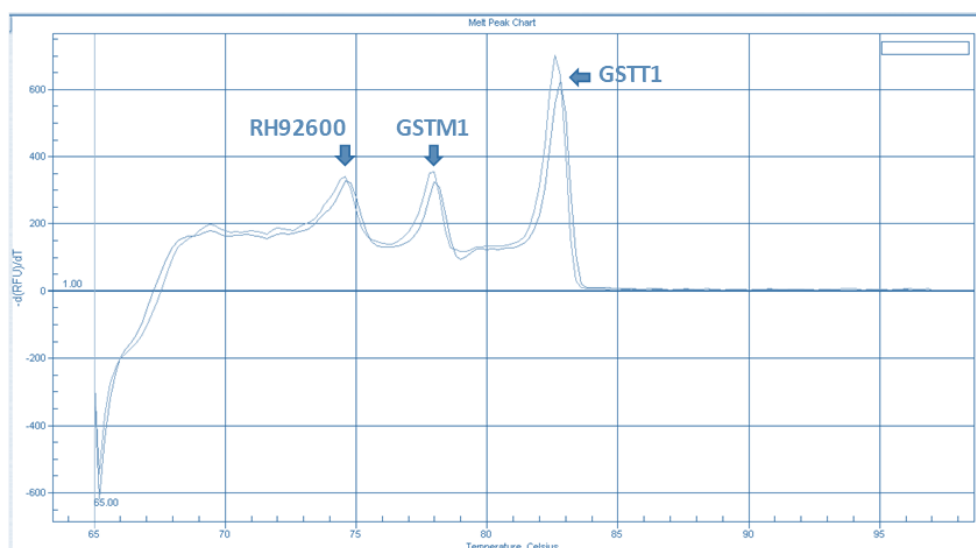


Figura 6. Genotipagem para o polimorfismo de deleção dos genes *GSTM1* e *GSTT1*. - Curva de *melting* da qPCR multiplex (SYBR Green). Os picos correspondem aos genótipos presentes de *GSTM1* (77,5°C), *GSTT1*

(82,5°C) e *RH92600* (74°C). A ausência dos picos correspondentes a *GSTM1* e/ou *GSTT1*, na presença do controle endógeno (*RH92600*), permite a identificação dos respectivos genótipos nulos.

5.7 Análise estatística

Para avaliar as frequências gênicas e frequência genotípica, foi utilizado o Teste do Qui-quadrado para avaliar a associação com a *performance* esportiva. A análise de *Odds Ratio* (OR) com Intervalo de Confiança (IC) a 95% foi utilizado para mensurar o efeito dos polimorfismos genéticos na *performance* esportiva dos jogadores de futebol. A Razão de Prevalência foi utilizada para estimar a associação entre o teste RAST, o polimorfismo de I/D no gene *ECA* e o polimorfismo de deleção dos genes *GSTM1* e *GSTT1*. A regressão logística foi utilizada para determinar a relação entre o teste RAST e os polimorfismos, bem como as combinações dos genótipos para o polimorfismo dos genes *GSTM1* e *GSTT1*. Foram considerados estatisticamente significantes os valores em que $p < 0,05$ e o programa utilizado para fazer todas as análises estatísticas foi o pacote STATA (v. 13.0).

6. RESULTADOS



The Original by FUNPEC-RP

Assessment of effects of the genetic polymorphisms on soccer athletes

W.C.F. Menezes¹, T.C.V. Gingoza², L.A.S. Oliveira², G.R. Pedrino³,
Y.M.F. Ternes⁴, R.S. Santos^{1,5} and A.A.S. Reis^{1,6*}

¹ Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

² Faculdade do Esporte, Universidade Estadual de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

³ Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

⁴ Departamento de Saúde Pública, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

⁵ Departamento de Ciências da Natureza, Unidade Acadêmica Especial de Ciências Humanas, Universidade Federal de Goiás, Goiás, GO, Brasil

⁶ Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

Corresponding author: A.A.S. Reis

E-mail: angeladamski@gmail.com

Genet. Mol. Res. 18 (2): gmr18192

Received November 29, 2018

Accepted May 07, 2019

Published April XX, 2019

DOI <http://dx.doi.org/10.4238/gmr18192>

ABSTRACT. Several genes have been identified as important in athletic performance. The angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism has been related to improvements in performance and exercise duration. However, there are large divergences among studies on the influence of ACE I/D polymorphism on physical performance. Other studies have demonstrated that strenuous exercise generally overloads the endogenous antioxidant system's capacity, leading to oxidative damage to muscles and other tissues in athletes. Few studies have reported significant associations between glutathione S-transferase (GST) deletion polymorphisms and resistance performance in athletes. We examined the effects of ACE I/D and GST deletion polymorphisms in young soccer players in central Brazil. We included 65 soccer players from under-20 (18 to 20 years old) soccer teams and 60 non-athletes in a case-control study. All subjects had their physical performance investigated through the Running-based Anaerobic Sprint Test (RAST). Genotyping was performed using real-time PCR. We found that the I/D genotype was significantly more frequent in athletes compared with the non-athletes. Individuals with the ID and DD genotypes had an approximately 3.13-fold and 4.37-fold increase in strength and power-orientated performance, respectively. The DD genotype in athletes presented RAST-test results considered as excellent to good when compared with non-athletes. When we examined a possible association of the GST deletion polymorphisms and RAST test, we found no influence on athletic performance. We did find association between ACE I/D polymorphism and athletic performance. However, there was no association between GST polymorphisms and risk of oxidative damage in the muscles. Our findings may help to select young players with the most favorable genetic potential to succeed as soccer athletes.

Key words: ACE I/D polymorphism; GSTT1/GSTM1 deletion polymorphisms; RAST test, young soccer athletes

INTRODUCTION

Several genes have been identified as relevant for improving athletic performance. In the case-control GENATHLETE study, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in several candidate genes were investigated, but none provided strong evidence for differences in allele and genotype frequencies between elite athletes compared with control subjects (Rankinen et al., 2016). Previously published reports have focused on differences in allele frequencies between athletes and non-athletes in some polymorphisms, such as angiotensin I converting enzyme (ACE) alleles (Rankinen et al., 2000; Rankinen et al., 2016). This polymorphism became the first genetic element shown to substantially impact human physical performance (Greal et al., 2015; Papadimitriou et al., 2018).

The renin-angiotensin system (RAS) is an endocrine regulator that also influences local tissues and cells, where it serves a variety of functions. The ACE insertion/deletion (ACE I/D, rs1799752) polymorphism has been related to improvements in performance and exercise duration in various populations (De Mello Costa et al., 2012; Ma et al., 2013; Weyerstra et al., 2017). The I allele, represented by a 287 bp insertion, has been consistently linked to endurance-orientated events, lower serum levels of ACE, and improved performance in endurance sports. The deleted form of the variant (D allele) has been associated with higher circulating and tissue ACE activity, promoting strength, and powerorientated performance (Nazarov et al., 2001; Micheli et al., 2011; Almeida et al., 2012; Jacob et al. 2018).

Many athletes and individuals participating in regular exercise programs consume antioxidant supplements to avoid enhanced production of reactive oxygen species (ROS) in response to exercise (Akimoto et al., 2010; Miranda-Vilela et al., 2011). However, strenuous exercise (undertaken above the habitual intensity of effort), or training with a very elevated cardiac frequency will generally overload the endogenous antioxidant system's capacity, leading to an increase in plasma lipid peroxidation plus oxidative damage to muscles and other tissues (Vecchio, 2017). Some polymorphisms have also been implicated in changed lipid levels, immune reactivity, and biotransformation of many substances, such as products of oxidative stress and athletic performance (Miranda-Vilela et al., 2011).

Individual genetic differences may affect the antioxidant response and influence athlete performance and health. Glutathione S-transferase (GST) is a multigenic superfamily of phase II detoxification enzymes. GST plays a crucial role in cellular protection against oxidative stress by promoting detoxification. Moreover, this group of genes mediate the conjugation of reduced glutathione to electrophilic species, leading to the elimination of toxic compounds and thus favoring an antioxidant response (Pinheiro et al., 2017; Zarebska et al., 2017). Furthermore, GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms could influence performance induced by effort and resistance (Akimoto et al., 2010; Miranda-Vilela et al., 2011).

There are significant divergences among studies reporting the impact of ACE I/D polymorphism on physical performance. However, few studies have been published on the association between the GSTT1/GSTM1 deletion polymorphisms and athletic performance. This first study on the Central Brazilian population was designed to provide more information about the effects of the ACE I/D and GSTT1/GSTM1 polymorphisms on soccer players and their performance.

MATERIAL AND METHODS

In our study, we investigated 65 young soccer players from two under-20 (18 to 20 years old) soccer teams in Goiás, Brazil. Our control group was composed of 60 nonathletes from a fitness center in the metropolitan region of Goiânia, Goiás, Brazil. This research was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Goiás (UFG), Brazil. This study was conducted following the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects of the World Medical Association and the Declaration of Helsinki.

All procedures followed in this study meet the ethical standards in Sport and Exercise Science Research and were approved by appropriate local ethics committees. Written informed consent was obtained from all participants of this research. We set the inclusion criteria according to The STrengthening the REporting of Genetic Association studies (STREGA) guidelines for improved reporting of genetic association studies (Little et al., 2009).

Each subject involved in the study had their physical performance evaluated using the Running-based Anaerobic Sprint Test (RAST). The RAST test was used for collecting indicators related to speed, strength, and power-oriented performance. In this test, all individuals of the study were asked to run a distance of 35m six times at their maximum possible speed, with rest periods of 10s between each of the six runs.

Peripheral blood samples were collected in heparinized tubes, and genomic DNA was extracted using the DNA PureLink® kit (Invitrogen by Life Technologies, USA). The DNA samples were stored in a freezer (-80°C).

To determine ACE polymorphism, the Insertion (I) and Deletion (D) alleles were analyzed by a real-time PCR assay, followed by melting curve analysis. The primers and the thermocycling conditions were applied as previously described (Lin et al., 2001).

The GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms were determined through a multiplex real-time PCR, followed by melting curve analysis, as previously described (Pinheiro et al., 2013). The homozygous deletion was designated as null genotype (complete deletion of both alleles), and the positive genotype had at least one wild-type allele.

Statistical analysis

The chi-square test was used to compare the genotype frequencies. Allelic frequencies were tested for Hardy-Weinberg equilibrium. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) provided a measure of the strength of association to assess the impact of young soccer players' genotype on physical performance. The prevalence ratio was used to estimate the association between the RAST test, ACE genotypes, and GSTs polymorphisms. Logistic regression was used to determine the relationship between the RAST test and the polymorphisms. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were conducted using the STATA (v. 13.0).

RESULTS

Genotyping was carried out successfully in all individuals. The genotype frequencies are shown in Table 1. In the young soccer players, the frequency of the I allele was 49%, whereas for the control group it was 60%. In addition, the frequency for the D allele was 51 and 40% for young athletes and non-athletes, respectively.

The ID and DD genotypes were significantly more frequent in athletes than in the control group, with $P = 0.01$ and $P = 0.03$, respectively. For the GSTM1/GSTT1 frequency, the GSTM1 genotype did not reach statistical significance in differentiating individuals with null and positive genotypes ($P = 0.065$). For the GSTT1 genotype, we did not observe significant differences between individuals with null and positive genotypes ($P = 0.281$, Table 1).

The high frequency of the D allele in young soccer players demonstrated that this polymorphism could influence physical performance. The DD individuals presented a 4.37fold increase in athletic performance in relation to the other ID genotypes ($P = 0.039$). In addition, the ID genotype was associated with a 3.13-fold increase in athletic performance. Conversely, for the GST polymorphism, significant differences were not observed for any genotype (Table 1).

Table 1. The distribution of genotypes in young soccer players (YSP) and non-athletes (NA).

Gene	Genotype	YSP n	NA n	χ^2	P	OR (CI 95%)	p
ACE	II	7	17			1.00 (Reference)	
	ID	49	38	5.54	0.018*	3.13 (1.1790 - 8.3179)	0.022*
	DD	9	5	4.47	0.034*	4.37 (1.0742 - 17.7900)	0.039*
GSTM1	Positive	49	36			1.00 (Reference)	
	Null	16	24	3.39	0.065	0.48 (0.2279 - 1.0526)	0.067
GSTT1	Positive	46	37			1.00 (Reference)	
	Null	19	23	1.15	0.281	0.66 (0.3151 - 1.4011)	0.282
Total		65	60				

Young soccer players (YSP) and non-athletes (NA). χ^2 = Chi-Square; OR = odds ratio, CI = confidence interval, * $P < 0.05$ denotes significance.

We quantified the strength of the association between the young soccer players' genotype and performance on the RAST test through an OR and a 95% confidence interval (Table 2). The performance was compared with the control group (non-athletes) and adjusted for confounding factors. The athletes with the DD genotype had excellent to good results and a 9.33-fold increase in performance when compared to the control group ($P = 0.010$). Furthermore, the D allele was associated with a 4.14-fold increase in excellent to good results in the RAST test for ID individuals ($P = 0.04$). Acceptable to weak results for the RAST test demonstrated that the I allele had no influence on performance.

For the association between the GSTM1 and GSTT1 genotypes and the RAST test, there was no apparent influence of these polymorphisms on athletic performance. However, for the combination genotypes, the data

showed a tendency for GSTM1/T1 (+/-) to be associated with excellent to good results in the RAST test. However, there was the increase in physical performance, but was not significant (OR = 0.33; CI = 0.100 - 1.109; P = 0.073, Table 2).

Table 2. Distribution of ACE and GSTM1/GSTT1 (combination) genotypes; and the association analysis for the RAST test in young soccer players (YSP) and non-athletes (NA).

RAST ACE		YSP n	NA n	χ^2	P	OR (95%CI)	p
Excellent to Good	II	3	14	4.60	0.031*	1 (Reference)	0.040*
	ID	24	27			4.14 (1.062 - 16.208)	
	DD	8	4	7.18	0.007*	9.33 (2.014 - 76.874)	0.010*
Acceptable to Weak	II	4	3	0.40	0.525	1 (Reference)	0.528
	ID	25	11			1.70 (0.325 - 8.933)	
	DD	1	1	0.03	0.858	0.75 (0.032 - 17.507)	0.857
RAST GST M1/T1		YSP n	NA n	χ^2	p	OR (95%CI)	P
Excellent to Good	+/+	18	13	3.31	0.068	1.00 (Reference)	0.073
	+ / -	6	13			0.33 (0.100 - 1.109)	
	- / +	7	13			0.38 (0.121 - 1.245)	
	- / -	2	7	3.58	0.058	0.20 (0.037 - 1.159)	0.073
Acceptable to Weak	+/+	14	6	0.07	0.792	1 (Reference)	0.791
	+ / -	6	2			1.28 (0.199 - 8.294)	
	- / +	5	3			0.71 (0.122 - 3.994)	
	- / -	7	1	0.93	0.333	3.00 (0.0299 - 30.020)	0.350

RAST= Running-based Anaerobic Sprint Test, χ^2 = Chi-Square; OR=odds ratio, CI= Confidence Interval, *P < 0.05 denotes statistical significance.

In the logistic regression model, we evaluated the association between the RAST test and the polymorphisms (Table 3). It was not possible to observe any association between the analyzed variables.

Table 3. RAST test comparison between the polymorphisms.

Polymorphism	RAST PR* (CI 95%)	P
GST (M1/T1)	1.19 (0.879 – 1.632)	0.77
Genotype ID/DD and II	1.19 (0.879 – 1.632)	0.68

RAST= Running-based Anaerobic Sprint Test; CI = confidence interval. * Prevalence Rate

DISCUSSION

Human athletic performance is a highly complex phenotype that could be considered as a multifactorial, polygenic trait. In general, the association of genetic polymorphisms with sporting prowess is recognized in studies of elite athletes drawn from a single sport (Pitsiladis et al., 2013). Notably, the ACE I/D polymorphism has been reported variably in different sports modalities (Puthuchery et al., 2011). However, some studies have shown a significant association between these genomic features and sports performance (Papadimitriou et al., 2018). For GSTM1/GSTT1 deletion polymorphisms, there are few studies relating these polymorphisms to athletic performance.

In our findings, for both groups, there was a greater frequency of the ID genotype of the ACE I/D polymorphism, such as in the frequency of the GSTM1/GSTT1 positive genotype. However, the DD genotype and GSTM1/GSTT1 null genotype were less frequent than other genotypes in this population.

The finding of the D allele in young soccer players demonstrated that this polymorphism could influence physical performance. The DD and ID individuals showed an increased potential for improved sporting performance. These findings are in agreement with other reports (Gineviciene et al., 2016; Ribas et al., 2017; Weyerstra et al., 2017; Jacob et al., 2018) and can be justified by the high degree of heterogeneity found in the Brazilian population (Santos et al., 2015).

In a sporting context, according to Jacob et al., (2018), the frequency of I alleles presumably increases with racing distance elite Caucasian runners and swimmers. Therefore, the insertion allele appears to be an advantageous genotype for endurance sports. Athletes with this allele tend to have an increased aerobic capacity and better

performance in a range of endurance sports (Thaylor et al., 1999). The ACE allele deletion has commonly been associated with sporting performance dependent on strength and power.

This particular allele is related to circulating plasma levels of ACE, with a DD genotype resulting in significantly higher levels of ACE compared to the II genotype (Ostrander et al, 2009). Our study suggests that individuals with DD and ID genotypes are more predisposed to greater physical strength and power due to the presence of the D allele. Concordantly, our findings are in agreement with the studies made in Australia and Turkey (Ulucan et al., 2015; Jacob et al., 2018). In a Serbian study with female soccer players, there was a high prevalence of the DD genotype, suggesting that individuals with this genotype tend to perform better in soccer (Jeremic et al., 2019).

The RAST test has been used as an indicator of anaerobic power and oxygen uptake profile as it requires a greater contribution from aerobic metabolism (Keir et al., 2013). The main finding of our study is that ACE polymorphism was associated with anaerobic performance. We demonstrated that in the RAST test, athletes with the DD genotype presented excellent to good performance, indicating that the DD genotype may be more beneficial for anaerobic power (OR=9.33, $p=0.010$). A meta-analysis demonstrated a significant association of the ACE D allele with elite power athletes' status, suggesting that the ACE D allele can be considered a power allele (Weyerstra et al., 2017).

On the other hand, there is a higher level of ACE activity for D allele carriers, resulting in an increase in both angiotensin II and metabolism of bradykinin, which, in addition to blood pressure regulation, has a significant impact on metabolic processes (De

Mello Costa et al., 2012). In a Brazilian study, it was found that the ACE – DD genotypic distribution in wrestlers was favorable to activities involving strength and power. The authors reported that the DD genotype was more predominant in wrestlers compared with controls (45.7 vs. 32.2%, respectively). This study also suggested that the more predisposed to fight sports are individuals with ACE gene alleles related to strength and muscle power (Ribas et al., 2017). Thus, based on the role of ACE I/D polymorphism in anaerobic power, strength, and muscle power, we speculate that determining ACE genomic status could facilitate identifying athletes with optimal performance in distinct soccer positions.

On the other hand, several investigations have provided evidence that exercise can either positively or negatively affect oxidative status based on training load, training specificity, and the basal level of training (Akimoto et al., 2010). Indeed, studies have shown that even anaerobic exercise (*e.g.*, high-intensity training) can produce similar levels of oxidative stress (Miranda-Vilela et al., 2011). The degree of oxidative damage and the time course for elevation in oxidative stress markers - during and following both acute aerobic and anaerobic exercise - are dependent on the type, intensity, volume, and duration of muscle contraction. Moreover, the oxidative mechanisms are also influenced by gender, age, individual fitness levels, and nutritional status, leading to differences in the oxidative status between athletes in different sporting disciplines (Vecchio et al., 2017). However, in our study, there was no association between the GSTM1/GSTT1 deletion polymorphisms and better athletic performance.

This first study of the central Brazilian population, in which we investigated gene polymorphisms and exercise-induced oxidative stress, DNA damage was dependent on the interaction between the combinations of specific genotypes. These results indicate that, in runners, other polymorphisms may influence performance but not GSTM1/GSTT1 deletion or ACE polymorphism (Akimoto et al., 2010). Our study is also the first to relate genetic polymorphisms to athletic performance in young Brazilian soccer players. Our findings are in keeping with those of Akimoto et al. (2010), who reported that GSTM1/GSTT1 deletion did not significantly affect performance.

Zarebska et al. (2017) emphasized that the G allele of the GSTP1 gene (c.313AG single nucleotide polymorphism) is associated with improved endurance performance. These observations could support the hypothesis that the GSTP1 G allele improves exercise performance by better elimination of exercise-induced reactive oxygen species (Pitsiladis et al., 2013). In addition, our study also investigated the role of the GSTM1/GSTT1 polymorphisms in young soccer players' performance, but the results did not reach statistical significance.

Soccer is an intermittent sport characterized by approximately 1200 acyclical and unpredictable changes in activity (every 3 to 5s). These typically involve as many as 40 sprints, more than 700 turns, seven jumps, and up to 40 tackles. In addition, the game requires other intense actions such as decelerations, kicking, dribbling, and tackling. All these efforts exacerbate the physical strain imposed on players and contribute to making football a physiologically demanding sport (Iaia et al., 2009), which involves both aerobic and anaerobic metabolism (Vecchio et al., 2017). We found that the D allele and DD genotype predispose the individual to greater strength and muscle power. However, GSTM1/GSTT1 deletion polymorphisms should be further investigated with regards to the oxidative stress response in high-intensity training. Athletic performance is a highly complex, multifactorial, and polygenic trait. These results could be employed for identifying young athletes with the greater genetic

potential to succeed in soccer performance. Moreover, these athletes could undergo customized training based on their genotypes.

CONCLUSIONS

The first study in the Central Brazilian population that investigated the influences of genes polymorphisms, described the association on the ACE genotypes, and it's might help select young with the most favorable genetic potential to succeed such as soccer athletes. On the other hand, the GST polymorphism indicated no associations for risk oxidative damage muscle.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Goiás Sports Club, Vila Nova Sports Club, and Flectir Fitness Center for providing samples for this study. Funding for this study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES - Brazil) - Finance Code 001- grants AUXPE 1665/2016.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest that are relevant to the contents of this paper.

REFERENCES

- Akimoto AK, Miranda-Vilela AL, Alves PCZ, Pereira LCS, et al. (2010). Evaluation of gene polymorphisms in exercise-induced oxidative stress and damage. *Free Radic Res.* 44: 322-31.
- Almeida JA, Boullosa DA, Pardono E, et al. (2012). The Influence of ACE Genotype on Cardiorespiratory Fitness of Moderately Active Young Men. *Arq Bras Cardiol.* 98: 315-20.
- de Mello Costa MF, Slocombe R. The use of angiotensin-I converting enzyme I/D genetic polymorphism as a biomarker of athletic performance in humans. *Biosensors.* 2: 396-404.
- Iaia FM, Rampinini E, Bangsbo J. (2009). High-Intensity Training in Football. *Int J Sports Physiol Perform.* 4: 291-306.
- Gineviciene V, Jakaitiene A, Aksenov MO, Aksenova AV, et al. (2016). Association analysis of ACE, ACTN3, and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. *Biol. Sport.* 33: 199206.
- Grealy R, Herruer J, Smith CL, Hiller D, et al. (2015). Evaluation of a 7-Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. *PLoS ONE.* 10: e0145171.
- Jacob Y, Spiteri T, Hart NH, Anderton RS. (2018). The Potential Role of Genetic Markers in Talent identification and Athlete Assessment in Elite Sport. *Sports.* 6: e88.
- Jeremic D, Macuzic I, Vulonic M, Stevanovic J (2019). ACE/ACTN3 genetic polymorphisms and athletic performance of female soccer players. *Bras Med Esporte.* 25:35-39.
- Keir DA, Thériault F, Serresse O (2013). Evaluation of the running-based anaerobic sprint test as a measure of repeated sprint ability in collegiate-level soccer players. *J Strength Cond Res.* 27: 1671-8.
- Lin M-H, Tseng C-H, Tseng, CC, Huang C-H et al. (2001). Real-time PCR for rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Clin Biochem.* 34: 661-6.
- Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, Moher D et al. (2009). Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE Statement. *PLoS Medicine* 6: e1000022.
- Ma F, Yang Y, Li Y, Zhou F, et al. (2013). The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 8: e54685.
- Micheli ML, Gulisano M, Morucci G et al. (2011). Angiotensin-converting enzyme/vitamin d receptor gene polymorphisms and bioelectrical impedance analysis in predicting athletic performances of Italian young soccer players. *J Strength Cond Res.* 25: 2084-91.
- Miranda-Vilela AL, Lordelo GS, Akimoto AK et al. (2011). Genetic polymorphisms influence runners' responses to the dietary ingestion of antioxidant supplementation based on pequi oil (*Caryocar brasiliense* Camb.): a before-after study. *Genes Nutr.* 6: 369-395.
- Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV et al. (2001). The angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in Russian athlete. *Eur J Hum Genet.* 9: 797-801.
- Ostrander EA, Huson HJ, Ostrander GK. (2009). Genetics of athletic performance. *Annu Rev Genom Human Genet.* 10: 407-429.
- Papadimitriou ID, Lockett SJ, Voisin S, Herbert AJ et al. (2018). No association between ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms and endurance running times in 698 Caucasian athletes. *BMC Genomics.* 19: 13
- Pinheiro DS, Rocha Filho CS, Mundim CA, de Marco Júnior P et al. (2013). Evaluation of Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Deletion Polymorphisms on Type-2 Diabetes Mellitus Risk. *PLoS One.* 8: e76262.
- Pinheiro DS, dos Santos RS, de Brito RB, Cruz AHS et al. (2017). GSTM1/GSTT1 double-null genotype increases the risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS ONE* 12: e0183812
- Pitsiladis Y, Wang G, Wolfarth B et al. (2013). Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Br J Sports Med.* 47: 550-5.
- Puthucherry Z, Skipworth JRA, Rawal J et al. (2011). The ACE gene and human performance. *Sport Med.* 41: 433-48
- Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, et al. (2000). No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J App Physiol.* 88: 1571-5.
- Rankinen T, Fuku N, Wolfarth B, et al. (2016). No Evidence of a Common DNA Variant Profile Specific to World Class Endurance Athletes. *Plos One.* 11: e0147330

- Ribas M.R, Oliveira Neto ZC, Salgueirosa F, Fernandes P, (2017). Association of ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms in Brazilians wrestlers. *Rev Bras Med Esporte*. 23: 469-472.
- Santos RV, da Silva GO, Gibbonc O. (2015). Pharmacogenomics, human genetic diversity and the incorporation and rejection of color/race in Brazil. *Biosocieties* 10: 48-69.
- Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, van Bockxmeer FM, (1999). Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol*. 87: 1035-7.
- Ulucan K, Sercan C, Biyikli T (2015). Distribution of angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion and α -actinin3 codon 577 polymorphisms in Turkish male soccer players. *Genet Epigenet*. 7: 1-4.
- Vecchio M, Currò M, Trimarchi F, Naccari S, et al. (2017). The Oxidative Stress Response in Elite Water Polo Players: Effects of Genetic Background. *Biomed Res Int*. 2017: 7019694.
- Weyerstra J, Stewart K, Wesselius A, Zeegers M. (2017). Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status - A Meta-Analysis. *J Sci Med Sport*. 2: 213-220.
- Zarebska A, Jastrzebski Z, Ahmetov II, Zmijewski P, et al. (2017). GSTP1 c.313AG polymorphism in Russian and Polish athletes. *Physiol Genomics* 49: 127–131.

7. CONCLUSÃO

- O polimorfismo I/D do gene *ECA* demonstrou que o alelo D e o genótipo DD, estão associados com maior força/ potência muscular nos jogadores de futebol;
- O polimorfismo de deleção *GST*, tanto *M1* quanto *T1*, não influenciou na *performance* motora dos jogadores de futebol;
- A *performance* (desempenho) do atleta é multifatorial, extremamente complexo e é poligênico. No entanto, o presente estudo demonstrou que o polimorfismo I/D do gene *ECA* influenciou o desempenho dos atletas avaliados;

8. CONSIDERAÇÕES/ RECOMENDAÇÕES

- Quando identificado o perfil genético do atleta é possível fazer um treinamento personalizado e de precisão, bem como definir a melhor posição em campo para o jogador;
- As evidências encontradas no estudo demonstram que as chances de sucesso do atleta e melhor rendimento para o clube são aumentadas quando definido o perfil genotípico para força/potência associado sobretudo ao polimorfismo de I/D no gene *ECA*.

9. REFERÊNCIAS

1. Bouchard, C., Rankinen, T., & Timmons, J. A. (2011). Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1603-1648.
2. Gomes, E. B. Análise do polimorfismo ACE ID em jogadores de futebol e sua relação com a *performance* (dissertação). (2013) Curitiba: Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Federal do Paraná.
3. Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., & Gao, L. (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8(1), e54685.
4. Oliveira Netto Z.C. Estudo Molecular dos genes *Alfa Actina 3* e *ECA* I/D em atletas de esportes de combate, artes marciais e lutas de alto rendimento – Ênfase em luta de percussão (Dissertação). (2014). Paraná: Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
5. Ostrander, E. A., Huson, H. J., & Ostrander, G. K. (2009). Genetics of athletic performance. *Annual review of genomics and human genetics*, 10, 407-429.
6. Zemková, E., & Hamar, D. (2018). Sport-specific assessment of the effectiveness of neuromuscular training in young athletes. *Frontiers in physiology*, 9, 264.
7. Guilherme, J. P. L. F., Bertuzzi, R., Lima-Silva, A. E., Pereira, A. D. C., & Lancha Junior, A. H. (2018). Analysis of sports-relevant polymorphisms in a large Brazilian cohort of top-level athletes. *Annals of human genetics*, 82(5), 254-264.
8. Salgueirosa, F.M. Influência do polimorfismo do ACNT3 e ACE I/D em indicadores de *performance* em atletas profissionais de futebol. (Tese). (2013). Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Federal do Paraná.
9. Peplonska, B., Adamczyk, J. G., Siewierski, M., Safranow, K., Maruszak, A., Sozanski, H., & Zekanowski, C. (2017). Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 27(8), 788-800.
10. Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Rankinen, T., Roth, S. M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41(1), 34-72.
11. Gómez-Gallego, F., Santiago, C., González-Freire, M., Muniesa, C. A., Del Valle, M. F., Perez, M., & Lucia, A. (2009). Endurance performance: genes or gene combinations?. *International journal of sports medicine*, 30(01), 66-72.
12. Rankinen, T., Fuku, N., Wolfarth, B., Wang, G., Sarzynski, M. A., Alexeev, D. G., ... & Filipenko, M. L. (2016). No evidence of a common DNA variant profile specific to world class endurance athletes. *PLoS One*, 11(1), e0147330.
13. Trindade, M. C. S. (2018). A influência genética na performance esportiva. *REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE-RICS*, 4(2).

14. Garatachea, N., & Lucia, A. (2013). Genes, physical fitness and ageing. *Ageing research reviews*, 12(1), 90-102.
15. Ahmetov, I. I., & Fedotovskaya, O. N. (2015). Current progress in sports genomics. In *Advances in clinical chemistry* (Vol. 70, pp. 247-314). Elsevier.
16. Dias, R. G., Pereira, A. D. C., Negrão, C. E., & Krieger, J. E. (2007). Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. *Rev Bras Med Esporte*, 13(3), 209-16.
17. Ruiz, J. R., Gómez-Gallego, F., Santiago, C., González-Freire, M., Verde, Z., Foster, C., & Lucia, A. (2009). Is there an optimum endurance polygenic profile?. *The Journal of physiology*, 587(7), 1527-1534.
18. O'Connell, K., Posthumus, M., & Collins, M. (2011). COL6A1 gene and Ironman triathlon performance. *International journal of sports medicine*, 32(11), 896-901.
19. Calo, M. C., & Vona, G. (2008). Gene polymorphisms and elite athletic performance. *J Anthropol Sci*, 86, 113-131.
20. Micheli, M. L., Gulisano, M., Morucci, G., Punzi, T., Ruggiero, M., Ceroti, M., ... & Pacini, S. (2011). Angiotensin-converting enzyme/vitamin D receptor gene polymorphisms and bioelectrical impedance analysis in predicting athletic performances of Italian young soccer players. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 25(8), 2084-2091.
21. Pasquarelli, B. N., Santos, A. L., Frisselli, A., Dourado, A. C., & Stanganelli, L. C. R. (2010). Relationship between the Bangsbo Sprint Test with sprint, agility, lower limb power and aerobic capacity tests in soccer players. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 3(3), 87-91.
22. FÉDÉRATION Internationale de Football Association FIFA. [FIFA.com/About FIFA](https://www.fifa.com/associations/), Zurique Suíça, 2019. Disponível em: <https://www.fifa.com/associations/> acessado em 27/04/2019.
23. Coelho, D. B., Mortimer, L. Á., Condessa, L. A., Morandi, R. F., Oliveira, B. M., Marins, J. C. B., ... & Garcia, E. S. (2011). Intensity of real competitive soccer matches and differences among player positions. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 13(5), 341-347.
24. Moreira, M. M., Souza, H., Schwingel, P. A., Sá, C. K. C. D., & Zoppi, C. C. (2008). Efeitos do exercício aeróbico e anaeróbico em variáveis de risco cardíaco em adultos com sobrepeso. *Arq Bras Cardiol*, 91(4), 200-206.
25. Sienkiewicz-Dianzenza, E., Rusin, M., & Stupnicki, R. (2009). Resistência anaeróbica de jogadores de futebol. *Fitness & performance journal*, 8(3), 199-203.
26. Chelly, M. S., Ghenem, M. A., Abid, K., Hermassi, S., Tabka, Z., & Shephard, R. J. (2010). Effects of in-season short-term plyometric training program on leg power, jump-and sprint performance of soccer players. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 24(10), 2670-2676.

27. Ispirlidis, I., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Nikolaidis, M. G., Michailidis, I., Douroudos, I., & Alexiou, V. (2008). Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(5), 423-431.
28. Zagatto, A. M., Beck, W. R., & Gobatto, C. A. (2009). Validity of the running anaerobic sprint test for assessing anaerobic power and predicting short-distance performances. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 23(6), 1820-1827.
29. Pellegrinotti, Í. L., Daniel, J. F., Cielo, F. D. B. L., Cavaglieri, C. R., Neto, J. B., Montebelo, M. I. L., & de Castro Cesar, M. (2008). Análise da potência anaeróbia de jogadores de futebol de três categorias, por meio do “teste de velocidade para potência anaeróbia”(TVPA) do Running Based Anaerobic Sprint Test (RAST). *Arquivos em Movimento*, 4(2), 3-15.
30. Puthuchery, Z., Skipworth, J. R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., & Montgomery, H. E. (2011). The ACE gene and human performance. *Sports medicine*, 41(6), 433-448.
31. Guilherme J.P.L.F. Perfil poligênico de atletas brasileiros: distribuição de polimorfismos associados ao desempenho físico. 177 f. (Doutorado em Ciências). (2016) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo.
32. Gunel, T., Gumusoglu, E., Hosseini, M. K., Yilmazyildirim, E., Dolekcap, I., & Aydinli, K. (2014). Effect of angiotensin I-converting enzyme and α -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. *Molecular medicine reports*, 9(4), 1422-1426.
33. Papadimitriou, I. D., Lucia, A., Pitsiladis, Y. P., Pushkarev, V. P., Dyatlov, D. A., Orekhov, E. F., & Cieszczyk, P. (2016). ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC genomics*, 17(1), 285.
34. Gineviciene, V., Jakaitiene, A., Aksenov, M. O., Aksenova, A. V., Astratenkova, A. D. I., Egorova, E. S., ... & Utkus, A. (2016). Association analysis of ACE, ACTN3 and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. *Biology of sport*, 33(3), 199.
35. De Mello Costa, M. F., & Slocombe, R. (2012). The use of angiotensin-I converting enzyme I/D genetic polymorphism as a biomarker of athletic performance in humans. *Biosensors*, 2(4), 396-404.
36. Hall, J. E. (2017). *Guyton e Hall tratado de fisiologia médica*. Elsevier Brasil.
37. McKeever, K., & Gordon, M. E. (2008). Endocrine alterations in the equine athlete. *Equine Exercise Physiology: The science of exercise in the athletic horse*. Elsevier Health Sciences. Philadelphia, Estados Unidos, 274-300.
38. de Pinho, S. T., da Silva, R. L., & Núñez, R. C. (2011). Os benefícios do exercício físico no controle da pressão arterial de hipertensos. *Anais da semana educa*, 1(1).
39. Da Silva, E.G. Avaliação clínica e molecular dos polimorfismos dos genes ECA 1 e ECA 2 na susceptibilidade à nefropatia diabética. Dissertação apresentada no Programa de Pós-

Graduação em Ciências Biológicas. (2018). Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

40. Jacob, Y., Spiteri, T., Hart, N., & Anderton, R. (2018). The potential role of genetic markers in talent identification and athlete assessment in elite sport. *Sports*, 6(3), 88.

41. Pimenta, E. M., Coelho, D. B., Cruz, I. R., Morandi, R. F., Veneroso, C. E., de Azambuja Pussieldi, G., ... & Fernández, J. A. D. P. (2012). The ACTN3 genotype in soccer players in response to acute eccentric training. *European journal of applied physiology*, 112(4), 1495-1503.

42. Saber-Ayad, M. M., Nassar, Y. S., & Latif, I. A. (2014). Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism affects early cardiac response to professional training in young footballers. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 15(3), 236-242.

43. Weyerstraß, J., Stewart, K., Wesselius, A., & Zeegers, M. (2018). Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status—a meta-analysis. *Journal of science and medicine in sport*, 21(2), 213-220.

44. Ahmetov, I. I., & Rogozkin, V. A. (2009). Genes, athlete status and training—An overview. In *Genetics and sports* (Vol. 54, pp. 43-71). Karger Publishers.

45. Juffer, P., Furrer, R., González-Freire, M., Santiago, C., Verde, Z., Serratosa, L., & Arenas, J. (2009). Genotype distributions in top-level soccer players: a role for ACE?. *International journal of sports medicine*, 30(05), 387-392.

46. Miranda-Vilela, A. L., Lordelo, G. S., Akimoto, A. K., Alves, P. C. Z., da Silva Pereira, L. C., de Nazaré Klautau-Guimaraes, M., & Grisolia, C. K. (2011). Genetic polymorphisms influence runners' responses to the dietary ingestion of antioxidant supplementation based on pequi oil (*Caryocar brasiliense* Camb.): a before-after study. *Genes & nutrition*, 6(4), 369.

47. Pinheiro, D. S., Santos, R. D. S., de Brito, R. B., Cruz, A. H. D. S., Ghedini, P. C., & Reis, A. A. (2017). GSTM1/GSTT1 double-null genotype increases risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients. *PloS one*, 12(8), e0183812.

48. de Lima, R. M., dos Anjos, L. R. B., Alves, T. B., Coelho, A. S. G., Pedrino, G. R., da Silva Santos, R., ... & da Silva Reis, A. A. (2018). Do GST polymorphisms influence in the pathogenesis of diabetic nephropathy?. *Molecular and cellular endocrinology*, 478, 10-16.

49. Pinheiro, D. S., Rocha Filho, C. R., Mundim, C. A., de Marco Júnior, P., Ulhoa, C. J., Reis, A. A., & Ghedini, P. C. (2013). Evaluation of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk. *PLoS One*, 8(10), e76262.

50. Zarebska, A., Jastrzebski, Z., Ahmetov, I. I., Zmijewski, P., Cieszczyk, P., Leonska-Duniec, A., ... & Maciejewska-Skrendo, A. (2017). GSTP1 c. 313A> G polymorphism in Russian and Polish athletes. *Physiological genomics*, 49(3), 127-131.

51. Akimoto, A. K., Miranda-Vilela, A. L., Alves, P. C. Z., Pereira, L. C. D. S., Lordelo, G. S., Hiragi, C. D. O., ... & Klautau-Guimarães, M. D. N. (2010). Evaluation of gene

polymorphisms in exercise-induced oxidative stress and damage. *Free radical research*, 44(3), 322-331.

52. Vecchio, M., Currò, M., Trimarchi, F., Naccari, S., Caccamo, D., Ientile, R., & Di Mauro, D. (2017). The Oxidative Stress Response in Elite Water Polo Players: Effects of Genetic Background. *BioMed research international*, 2017.

53. Koyama, K. (2014). Exercise-induced oxidative stress: A tool for “hormesis” and “adaptive response”. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 3(1), 115-120.

54. Matsudo, S., Araújo, T., Marsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., & Braggion, G. (2001). Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev. bras. ativ. fís. saúde*, 05-18.

55. Fonseca D.H. Validação do questionário internacional de atividade física (IPAQ-Versão curta) para estimar o nível de atividade física em adultos. Monografia de conclusão de curso de Educação Física da Universidade Estadual de Londrina. (2012). Londrina, Paraná.

56. Lin, M. H., Tseng, C. H., Tseng, C. C., Huang, C. H., Chong, C. K., & Tseng, C. P. (2001). Real-time PCR for rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Clinical biochemistry*, 34(8), 661-666.

ANEXOS



Anexo 1

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

NOME: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender quão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. **Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.** Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- ⌚ atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal;
- ⌚ atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1.a. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa, na escola ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

⌚ dias ____ por **SEMANA** ☐ () Nenhum

1.b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

⌚ horas: ____ Minutos: ____

2.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração? **(NÃO INCLUA CAMINHADA)**

🕒 dias _____ por **SEMANA** ☐ () Nenhum

2.b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

🕒 horas: _____ Minutos: _____

3.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração?

🕒 dias _____ por **SEMANA** ☐ () Nenhum

3.b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? ☐ horas:

_____ Minutos: _____

Anexo 2



CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão
- b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; **ou**
- b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou
- c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

- a) Frequência : 5 dias /semana **ou**
- b) Duração: 150 min / semana

IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Exemplos:

Indivíduos	Caminhada	Moderada	Vigorosa	Classificação
------------	-----------	----------	----------	---------------

	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Frequência – D = Duração

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL– CELAFISCS -
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
 Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

Anexo 3
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO MOLECULAR DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE ECA I/D NA PERFORMANCE ESPORTIVA DE ATLETAS DE FUTEBOL. **Pesquisador:** ANGELA ADAMSKI DA SILVA

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 1

CAAE: 98898718.3.0000.5083

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.987.832

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO MOLECULAR DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE ECA I/D NA PERFORMANCE ESPORTIVA DE ATLETAS DE FUTEBOL. Pesquisador Responsável: ANGELA ADAMSKI DA SILVA. N. CAAE: 98898718.3.0000.5083. Membros da Equipe de pesquisa: Wandelisa Cançado Flores Menezes; Thaís Cidália Vieira; Rodrigo da Silva Santos. A performance física sempre foi alvo de muitos estudos, em várias áreas do conhecimento científico. Atualmente, pesquisas procuram traçar o perfil genético do atleta possibilitando personalizar cada treino e dieta, e assim alcançar o melhor desempenho do atleta dentro da modalidade específica. O presente projeto de pesquisa é oriundo do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia e tem como Instituição Proponente o ICB. Apresenta delineamento transversal analítico, e será conduzido com 100 atletas jovens com idade superior a 18 anos nas quais, 40 serão representados por atletas de futebol e 60 por jovens fisicamente ativos. A amostragem será por conveniência. Para coleta de dados serão realizados testes físicos que avaliem condicionamento cardiorrespiratório, velocidade, potência anaeróbia e força de membro superior, bem como análise molecular de amostras de sangue. Serão coletados 5 mL de sangue periférico heparinizado coletados por biomédicos (equipe do Laboratório de Patologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas -UFG). A partir das amostras coletadas, será feita a extração do DNA que inicia-se com a purificação das unidades amostrais. Genotipagem pelas técnicas de PCR Real Time Após a extração do DNA, as amostras serão submetidas à amplificação, visando à detecção dos polimorfismos nos genes ECA.

Objetivo da Pesquisa: OBJETIVO PRIMÁRIO:

Analisar a associação entre polimorfismo no gene ECA na performance esportiva de atletas de futebol comparado a jovens fisicamente ativos, na cidade de Goiânia.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Avaliar e classificar valências da performance motora em atletas de futebol. Avaliar e classificar valências da performance motora em um grupo de jovens fisicamente ativos. Correlacionar os perfis genéticos do polimorfismo no gene ECA I/D nos resultados da performance motora em atletas de futebol comparado aos resultados da performance motora no grupo de jovens fisicamente ativos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**RISCOS:**

Quanto ao risco em participar deste estudo: os participantes poderão sentir desconforto físico e fadiga ao realizarem os testes de esforço físico. Caso ocorra, eles serão amparados pela equipe multidisciplinar da pesquisa.

BENEFÍCIOS:

Quanto aos benefícios, todos os avaliados receberão relatório humanizado sobre os testes realizados, os quais poderão ser utilizados para seus melhores rendimentos em performance física. Caso encontrado polimorfismo, serão informados sobre a associação existente para o seu perfil genético. No caso dos atletas, os resultados serão repassados, com a colaboração do psicólogo do clube, para não haver impacto qualquer em relação a carreira desse atleta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa com relevância científica que será aplicada a atletas regulares jovens, com idade superior a 18 anos. O delineamento cerca-se de cuidado no tocante à atenção ao participante em todas as suas etapas com equipe multiprofissional.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão presentes e apresentam clareza. O TCLE assegura o princípio da autonomia, confidencialidade, acesso aos pesquisadores, e apresenta detalhamento dos passos metodológicos, riscos e benefícios.

Apenas falta a assinatura no Termo de Compromisso da pesquisadora Thaís Cidália Vieira, a qual está elencada junto à equipe de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise dos documentos postados somos favoráveis à aprovação do presente protocolo de pesquisa, smj deste Comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer

Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEPUG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	compromisso_CEP_Angelai.pdf	29/10/2018 14:43:54	João Batista de Souza	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_970919.pdf	19/09/2018 14:30:36		Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto.pdf	19/09/2018 14:27:35	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Wandelisa_Comite.pdf	19/09/2018 14:25:07	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/09/2018 14:24:42	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito
Outros	Termo_academia.pdf	05/09/2018 15:09:00	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito
Outros	Termo_Clube2.pdf	05/09/2018 15:08:36	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito
Outros	Termo_Clube1.pdf	05/09/2018 15:08:16	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_pesquisadores.pdf	05/09/2018 15:07:17	ANGELA ADAMSKI DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 29 de Outubro de 2018

**Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador(a))**

Anexo 4
Resumo Conpeex 2018

AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE ECA I/D NA PERFORMANCE ESPORTIVA EM ATLETAS DE FUTEBOL

MENEZES, Wandelisa Cançado Flores; **BORGES**, Stéfani Sousa; **SANTOS**, Rodrigo da Silva; **REIS**, Angela Adamski da Silva¹

Justificativa: Dentre os genes que podem influenciar na performance física de atletas de futebol, o gene da *Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)* tem demonstrado forte influência nas respostas ao exercício físico interagindo com componentes bioquímicos e fisiológicos, podendo influenciar na melhoria do condicionamento aeróbio ou aquisição de força muscular. **Objetivo:** avaliar o papel do polimorfismo de Inserção (I) e Deleção (D) no gene *ECA* na performance física de atletas de futebol. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal analítico com 35 jogadores de futebol da categoria sub-20 de um clube de futebol goianiense e jovens fisicamente ativos. Ambos os grupos foram avaliados para o teste RAST, Yoyo e de Velocidade. Para obtenção dos genótipos foi realizado PCR em tempo real SYBR GREEN. **Resultados:** A distribuição genotípica para o grupo atleta e jovens ativos foi de II 2,85%, ID 85,72% e DD 11,43% e II 28,33%, ID 63,33% e DD 8,34%, respectivamente. Sendo essas frequências significativamente diferente entre os grupos, com valor de $p=0.002$ para o genótipo ID e $p=0.01$ para o genótipo DD. As frequências alélicas entre os atletas foi de 0,51 para o alelo I e 0,49 para alelo D. Para jovens ativos, a frequência alélica foi de 0,60 para I e 0,40 para o alelo D. Nos testes de performance física, o genótipo DD foi considerado excelente em 38% dos indivíduos atletas no teste RAST. **Conclusão:** Estes resultados sugerem que o polimorfismo no gene *ECA* confere maior força muscular para os indivíduos com genótipo DD

Palavras-chaves: polimorfismo no gene *ECA*; jogadores de futebol; performance física.

Certificado Conpeex 2018



congresso de pesquisa, ensino e extensão

CERTIFICADO



conpeex também é UFG

ciência para redução das desigualdades

SECOM UFG

Certificamos que **Wandelisa Cançado** apresentou o trabalho "**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE ECA I/D NA PERFORMANCE ESPORTIVA EM ATLETAS DE FUTEBOL**", na forma Poster, com a coautoria de Angela Adamski da Silva Reis, BORGES, S. S. no 15º CONPEEX - Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão, promovido pela Universidade Federal de Goiás, Regional Goiânia, realizado de 15 a 17 de outubro de 2018.

Goiânia, 17 de outubro de 2018.



Liana Jayme Borges
Diretora de Extensão



Lucilene Maria de Sousa
Pró-Reitora de Extensão e Cultura



Edward Madureira Brasil
Reitor

APOIO:










A autenticidade deste documento pode ser verificada por meio de URL: eventos.ufg.br/certificados/FB4D9396736C6A95FE4463FE97DB5BEA2

Anexo 5



Cuidar da Casa Comum: da Natureza, da Vida, da Humanidade. Oportunidades e responsabilidades do desporto e da educação física.

Fortaleza: 25 a 28 de Setembro 2018

Avaliação do polimorfismo no gene ECA (Enzima Conversora de Angiotensina) I/D em atletas de futebol.

Wandelisa Cançado Flores Menezes¹

Lidia Acyole de Souza²

Thais Cidália Vieira Gigonzac²

Rodrigo da Silva Santos¹

Angela Adamski da Silva Reis¹

¹Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, angeladamski@gmail.com

¹Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás

²Universidade Estadual de Goiás, Goiânia, Goiás

Introdução: Dentre os genes que podem influenciar na resistência aeróbia de jogadores de futebol, o polimorfismo de inserção/deleção do gene da *Enzima Conversora de Angiotensina* (ECA) tem demonstrado forte influência nas respostas ao exercício físico, podendo influenciar na melhoria do condicionamento aeróbio ou aquisição de força muscular. Indivíduos com genótipo DD possuem maior nível plasmático de ECA, apresentando melhor desempenho pelos níveis aumentados de ECA na circulação sanguínea, influenciando na resposta força/potência. O futebol é uma das modalidades mais difundidas no mundo todo, e o estudo do polimorfismo pode explicar as várias diferenças de performance dos jogadores. O futebol sendo considerado uma modalidade esportiva de característica mista, onde se muda de direção com muita frequência, em curtas durações, é aceitável que o polimorfismo do gene ECA, alelo D, esteja altamente associado a essa modalidade. **Objetivo:** Avaliar o polimorfismo I/D do gene ECA em jogadores de futebol e comparar o polimorfismo com a força muscular de membros inferiores de jogadores de futebol. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal analítico com 30 jogadores de futebol da categoria sub-20 de um clube de futebol goianiense. Foi feito o teste de impulsão horizontal para avaliar a potência muscular com a média de três tentativas de salto, com o objetivo de alcançar a máxima projeção horizontal de cada atleta. Foi feita também a coleta de 5 mL de sangue venoso para a extração de DNA, e posterior genotipagem do gene ECA por qPCR. **Resultados:** A distribuição por genótipos e potência muscular (PM) foi: genótipo I/D 90% com PM de $2,27 \pm 0,130m$ e para o genótipo D/D 3% com PM $2,13 \pm 0,162m$, sendo o valor de $p=0,07$. Nos indivíduos avaliados não foi detectado genótipo I/I. **Conclusão:** O polimorfismo I/D do gene ECA neste grupo amostral

não foi capaz de caracterizar atletas com predisposição genética favorável para desenvolvimento de força de membro superior. No entanto, sabe-se que diversos fatores são responsáveis por determinar a performance, sendo assim, a análise de um único gene, pode não ter sido suficiente para determinação do fenótipo estudado.

Palavras-chave: polimorfismo no Gene *ECA*, jogadores de futebol, força muscular.

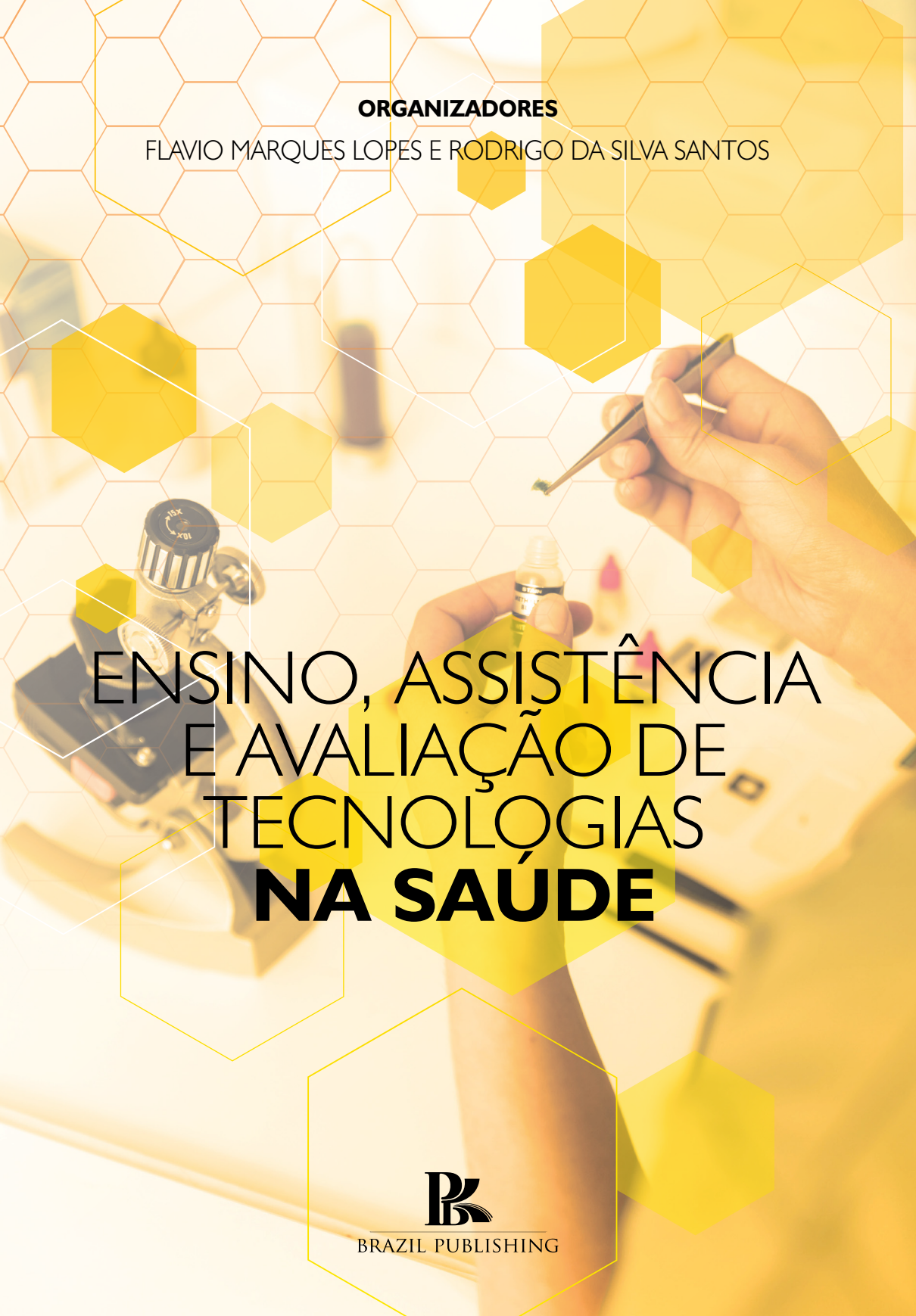
Certificado



Anexo 6**ENSINO, ASSISTÊNCIA E
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS NA
SAÚDE**

ORGANIZADORES

FLAVIO MARQUES LOPES E RODRIGO DA SILVA SANTOS



ENSINO, ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS **NA SAÚDE**



BRAZIL PUBLISHING

**ENSINO, ASSISTÊNCIA E
AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS NA SAÚDE**

Editora Brazil Publishing

Conselho Editorial Internacional

Presidente:

Rodrigo Horochovski (UFPR - Brasil)

Membros do Conselho:

Anita Leocadia Prestes (Instituto Luiz Carlos Prestes - Brasil)

Claudia Maria Elisa Romero Vivas (Universidad Del Norte - Colômbia)

José Antonio González Lavaut (Universidad de La Habana - Cuba)

Ingo Wolfgang Sarlet (PUCRS - Brasil)

Milton Luiz Horn Vieira (UFSC - Brasil)

Marilia Murata (UFPR - Brasil)

Hsin-Ying Li (National Taiwan University - China)

Ruben Sílvio Varela Santos Martins (Universidade de Évora - Portugal)

Fabiana Queiroz (UFLA - Brasil)



© Editora Brazil Publishing

Presidente Executiva: Sandra Heck

Rua Padre Germano Mayer, 407
Cristo Rei - Curitiba PR - 80050-270
+55 (41) 3022-6005

www.aeditora.com.br

FLAVIO MARQUES LOPES
E RODRIGO DA SILVA SANTOS

**ENSINO, ASSISTÊNCIA E
AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS NA SAÚDE**



BRAZIL PUBLISHING

Comitê Científico da área Ciências da Saúde

Presidente: Professor Doutor Daniel Canavese (UFRGS – Saúde Coletiva)
Professor Doutor Almir de Oliveira Ferreira (UENP – Educação Física)
Professor Doutor Rui Gonçalves Marques Elias (UENP – Educação Física)
Professora Doutora Carmem Lucia Mottin Duro (UFRGS – Enfermagem)
Professor Doutor Eduardo Ramirez Asquieri (UFG – Farmácia)
Professor Doutor Flávio Marques Lopes (UFG – Farmácia)
Professora Doutora Maria de Fátima Duques de Amorim (UFPB – Nutrição)
Professor Doutor Roberto Teixeira Lima (UFPB – Nutrição)
Professor Doutor Marcos C. Sgnorelli (UFPR – Saúde Coletiva)
Professora Doutora Milene Z. Vosgerau (UFPR – Saúde Coletiva)
Professor Doutor Aurean D'êça Junior (UFMA – Saúde Coletiva)
Professora Doutora Simone Travi Canabarro (UFCSPA – Pediatria)
Professora Doutora Aline Correa Carvalho (UNIFESSPA – Doenças Tropicais)
Professora Doutora Joana Corrêa de Magalhães Narvaez (UFCSPA – Psiquiatria)
Professora Doutora Letícia Pacheco Ribas (UFCSPA – Fonoaudiologia)

Editor Chefe: Sandra Heck
Diagramação e Projeto Gráfico: Brenner Silva
Capa: João Neto
Revisão de Texto: Os autores
Revisão Editorial: Editora Brazil Publishing
DOI: 10.31012/978-85-68419-78-6



DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP) BIBLIOTECÁRIA: MARIA ISABEL SCHIAVON KINASZ, CRB9 / 626

L864e Lopes, Flavio Marques
Ensino, assistência e avaliação de tecnologias na saúde [recurso eletrônico] / Flavio Marques
Lopes, Rodrigo da Silva Santos - 1.ed. - Curitiba: Brazil Publishing, 2019.

ISBN 978-85-68419-78-6 E-book

1. Saúde – Ensino. 2. Saúde – Assistência. 3. Saúde – Tecnologias. I. Santos, Rodrigo da Silva.
II. Título.

CDD 610.7 (22.ed)
CDU 614

Curitiba / Brasil
2019

POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO DETERMINANTES NA PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO

Wandelisa Cançado Flores Menezes¹, Stéfani Sousa Borges²,
Rodrigo da Silva Santos¹,
Angela Adamski da Silva Reis^{1*}

1. Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Goiás(UFG), Brasil.
2. Grupo de Pesquisa em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil.

*Autor para correspondência: angeladamski@gmail.com (A.A.S.R)

RESUMO

Nos últimos anos houve um crescente número de estudos relacionados a genética e desempenho físico. Neste capítulo, vamos descrever alguns polimorfismos genéticos relevantes descritos na literatura e que foram sugeridos como marcadores moleculares para a performance física de atletas. No âmbito do polimorfismo genético, dividimos os genes relacionados à força/potência e genes relacionados à endurance. Alguns genes têm sido demonstrados como marcadores em ambas as valências, como: *ACTN3*, *ECA* e *PPARGC1A*. Dez genes apresentaram destaque (*MCT1*, *MSTN*, *NOS3*, *HIF1A*, *CNTF*, *CNTFR*, *IGF-1R*, *PPARA*, *AGT* e *ACVR1B*), e seus polimorfismos estão relacionados a atividades de força, apresentando nos atletas estudados resultados para maior vasodilatação, maior ganho de massa muscular e outros. E nove genes (*AMPD1*, *BDKRB2*, *VEGFR2*, *NFR2*, *PPARG*, *PPARD*, *CKMM*, *eNOS*, *COL6A1*), e seus polimorfismos que estão associados a biogênese

mitocondrial ou até vasoconstrição sanguínea para uma melhor e maior abastecimento de oxigênio, apresentando maior capacidade aeróbica.

Palavras-chave: Genes. Polimorfismos genéticos. Performance física.

INTRODUÇÃO

Os estudos envolvendo atividade física, performance e medicina esportiva estão sendo cada vez mais aprimorados. Os atletas de elite procuram sempre pela perfeição física que incluem a tríade do esporte: o treinamento rigoroso, a dieta alimentar adaptada e o acompanhamento psicológico. São esses atletas que são foco de muito estudo, por possuírem treinamentos e acompanhamentos específicos ganhando visibilidade e reconhecimento nacional e internacional.^{1,2,3}

Para se conquistar uma excelente performance esportiva é necessário que haja uma interação da biomecânica com a fisiologia, incluindo genótipo – fenótipo.⁴ Os avanços tecnológicos proporcionaram associar a genética ao esporte, demonstrando a associação de genes com a performance esportiva, a qual cresce e ganha alta complexidade com cada gene reconhecido, mas em um ritmo menor quando comparado a outras áreas da genética, como as que trabalham com as doenças.⁵

Polimorfismo genético é um traço mendeliano que existe em uma certa população com, no mínimo dois fenótipos, onde nenhum dos quais ocorre com frequência menor que 1%. Os Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) são as variações responsáveis que determinam as diferenças fenotípicas de cada indivíduo, portanto a identidade genotípica de cada um, explicando assim as diferentes respostas a variabilidade de desempenho físico de cada atleta.⁶

A identificação de marcadores genéticos relacionados ao desempenho esportivo, com o objetivo de aprimorar, melhorar e compreender a compleição físicas dos indivíduos com alta complexidade, como nos atletas, tem sido foco de grandes estudos. Desde 1998 à 2015 foram descobertos uma média de 155 polimorfismos genéticos associados a desempenho atlético.⁷

Neste capítulo faremos uma breve discussão sobre os genes e seus respectivos polimorfismos, que estão relacionados e influenciam di-

reta e indiretamente na performance física de atletas de alto rendimento (Tabela 01, Figura 01), sendo suas respostas cardiovasculares, metabólica ou de força no exercício físico agudo ou na resposta ao treinamento físico, conforme o descrito na literatura científica.

DETERMINANTES GENÉTICOS ASSOCIADOS A FORÇA/POTÊNCIA E ENDURANCE

O gene α -actinina-3 (*ACTN3* R577X, rs1815739) está associado aos atletas que praticam atividades que exigem força e potência pelo seu polimorfismo R577X, por possuir a capacidade de contrações musculares mais rápidas e de grande potência.⁸ Segundo Eynon et al.⁹, o polimorfismo R577X está altamente associado a atletas tanto de força quanto de endurance. O alelo R beneficia os atletas que competem em modalidades que necessitam de força e potência enquanto o alelo X apresenta-se em destaque nos atletas que competem longas distâncias. No estudo de Massidda et. al.¹⁰, não foi possível identificar diferenças significativas entre os atletas de elite e os atletas que não disputavam competições oficiais, mas ambos os grupos tiveram maior sucesso em provas de grandes percursos para a presença do alelo X.

O polimorfismo C34T do gene *AMPD1*, auxilia na regulação dos ATPs e ADPs liberados na célula, auxiliando no equilíbrio e disponibilidade energética dos músculos esqueléticos dentro da célula. A ausência deste polimorfismo foi associada a leves dores musculares, câibras e fadigas, embora nem todos os indivíduos que apresentavam essa ausência relataram esses sintomas. Portanto o polimorfismo será vantajoso para atletas que competem em modalidades de grandes distâncias, endurance, pois evita as fadigas precoces, câibras e dores musculares.^{11,12}

O gene da *ECA* além de influenciar no controle da pressão arterial sanguínea, por ser um potente vasoconstritor também pode influenciar na função hipertrófica muscular. No seu polimorfismo genético

Inserção(I)/Deleção(D) descrito na literatura, o alelo D está altamente associado a atividades de força e o alelo I está associado a atividades de longas distâncias.^{8,11} O estudo de Puthuchearry et. al.¹³, descreve que o polimorfismo do gene *ECA I/D* foi um dos primeiros polimorfismos relatados na bibliografia que está relacionado a boa performance física humana. No entanto, há dados conflitantes na literatura, percebidos quais estão associados a estudos realizados com indivíduos heterozigotos (frequentemente mistos, raça e sexo e disciplina esportiva).

O polimorfismo do gene *BDKRB2*, está intimamente ligado ao gene *ECA*, pois o gene desempenha função inversa ao polimorfismo I/D do gene. Assim, elevadas concentrações *ECA* (alelo D), estão associadas a baixas concentrações de bradicinina, do gene *BDKRB2* e as baixas concentrações de *ECA* (alelo I), maior percentual de bradicinina. Portanto, este polimorfismo é totalmente dependente do gene *ECA* e é responsável pela captação de glicose muscular e também pela modulação hipertrófica do ventrículo esquerdo. Está associado as duas valências, tanto força quanto endurance, dependendo do gene *ECA* para a sua expressão.¹²

O gene *MCT1* é predominantemente encontrado nas fibras musculares oxidativas com maior atividade mitocondrial. E sua maior concentração é encontrada no músculo esquelético após um longo período de atividade e de treinamentos de alta intensidade, já que nessas atividades a concentração de lactato é aumentada. A expressão do gene tem uma participação na oxidação do lactato após a atividade física, facilitando o transporte de lactato intramuscular, diminuindo as fadigas. O polimorfismo A1470T é destaque e está associado a variabilidade individual de transporte de lactato, principalmente ao alelo T.^{14, 15}

Segundo Gineviciene et. al.¹⁶, a expressão do gene *PPARGC1A* está relatada tanto nos indivíduos que praticam atividades de curta duração quanto para os atletas que praticam atividades de longa duração. Em nível metabólico, a alta expressão deste gene consegue fazer conversão de tipos de fibras musculares e o controle dos substratos energéticos, melhorando a vascularização muscular. O polimorfismo Gly482Ser está associado a atletas de força, pela expressão do alelo Gly482, enquanto

a expressão do alelo 482Ser, é um “genótipo perfeito” para os atletas de elite de longas distâncias.^{17, 18, 19}

O gene *MSTN* está envolvido na codificação da miostatina, presente nos músculos esqueléticos, na qual essa miostatina auxilia no ganho de massa muscular e consequentemente no aumento de força. Este gene também tem sido alvo de estudos em cavalos de competições, devido a melhor performance de força.²⁰ Estudos tem demonstrando que o polimorfismo K153R está associado ao ganho de massa muscular, principalmente naqueles indivíduos que possuem o alelo variante R.^{21, 22}

Quando se pratica exercícios aeróbicos de longa duração, os vasos capilares tendem a trabalhar em sua máxima capacidade e o gene *VEGFR2* possui importante influencia na capacidade vascular. O polimorfismo His472Gln está associado a atletas de elite que praticam atividades de média duração, com fibras musculares tipo I. O alelo 472Gln está mais associado ao genótipo de maior capacidade aeróbica do que os atletas que são homozigotos His/His. Este polimorfismo é determinante nas diferenças entre os indivíduos na taxa máxima de captação de oxigênio. Também possui ligação com a longevidade, pois interfere em doença coronarianas, hemorragias cerebral e câncer de mama.^{23,24}

No âmbito do desempenho de força em atletas de elite, o gene *NOS3*, principalmente o alelo T, relacionado ao polimorfismo -786 T/C, pode beneficiar os eventos de força, como saltos, arremessos e corridas.⁷ Este gene está diretamente associado ao relaxamento vascular, auxiliando a chegada de sangue no músculo em atividade. No entanto, são necessários mais estudo sobre os efeitos da expressão desse gene candidato para a sua associação com performance física.²⁵

Os exercícios de curta duração que necessitam de força são atividades que induzem a hipóxia, e o gene *HIF1A* é o responsável por regular a hipóxia.²⁶ O polimorfismo Pro582Ser do gene *HIF1A* está intimamente ligado a fibras musculares tipo IIX (glicolítica), e o alelo Ser582 consegue melhorar a capacidade da célula de fazer hipóxia aumentando o potencial glicolítico. Como atletas de velocidade, de distâncias curtas, possuem mais fibras musculares tipo IIX, então sua proporção de alelo Ser582 será maior do que em atletas de resistência.²⁷

O gene *NFR2* auxilia na regulação mitocondrial da célula, que eleva a capacidade máxima de consumo de oxigênio em resposta ao treino de longa distância, aumenta a resposta do estresse oxidativo²⁸ e também a produção de ATP, melhorando a capacidade respiratória do atleta de resistência. Este gene possui dois polimorfismos, o A/C (rs12594956) e o C/T (rs8031031), onde os alelos A e CT estão presentes em atletas de endurance.¹⁹

O polimorfismo do gene *CNTF* G/A está associado à força muscular em mulheres, no entanto, ainda não foi possível constatar esse polimorfismo na performance em homens. A expressão deste gene está envolvida às características mitróticas e neurotóticas que auxiliam no ganho de volume muscular.²⁹ Como o gene *CNTF*, o gene *CNTFR* também está associado ao ganho de massa muscular, principalmente a atletas de força. O alelo T, do polimorfismo C/T, do gene *CNTFR* os atletas tiveram mais massa livre de gordura e um maior ganho de força com os treinamentos adequados. Ambos os genes *CNTF* e *CNTFR* estão associados a respostas mitróticas nos músculos, como tensão e taxa de contração.³⁰

O gene *IGF-1R* tem se destacado pela associação a resposta hipertrófica cardíaca, relacionado à hipertrofia do ventrículo esquerdo em atletas. O polimorfismo A/C, no qual o genótipo homozigoto AA, foi associado significativamente em atletas que competem durante muitos anos. O aumento da expressão de *IGF-1R* foi encontrado majoritariamente em atletas que disputam provas de força, enfatizando a importância de uma adaptação cardíaca para esses atletas, que costumam ter treinos mais intensos e por muitos anos.^{31, 32}

Os peroxissomos são organelas intracelulares que possuem papel fundamental no metabolismo de ácidos graxos, lipídeos e glicose. Existem três diferentes genes que atuam nesse metabolismo: *PPARA*, *PPARG* e *PPARD*. A variação de um único nucleotídeo no gene receptor alfa de ativado por um proliferador de peroxissomos (*PPARA*) está associado ao aumento na capacidade oxidativa dos ácidos graxos musculares. Os indivíduos que possuem o alelo C para o polimorfismo *PPARA* G/C apresentam mais propensão para as atividades de força e maior capacidade de adaptação muscular e transformação de fibras du-

rante o exercício.³³ O gene *PPARG* possui uma capacidade de fornecer energia, principalmente nos indivíduos que apresentam o alelo 12Ala, do seu polimorfismo Pro12Ala e um considerável declínio nos indivíduos homozigotos Pro12. Também é um polimorfismo que beneficia atletas que trabalham em uma máxima intensidade de força.³⁴ No estudo de Luo et. al.³⁵, traz o gene *PPARD* e seu polimorfismo +294T/C, que mostra a associação deste gene que utiliza lipídios como fonte de energia. E no estudo de Peplonska et. al.³⁶ e Ildus et. al.³⁷, mostram que este polimorfismo está associado a atletas de competem em longas distâncias. Por sua principal função ser o metabolismo de lipídios, tem uma grade importância na biogênese mitocondrial.³⁸

O polimorfismo A/G Ncol do gene *CKMM* está associado ao tamponamento de energia no músculo, pois seu gene da creatina quinase auxilia nesta energia e na tolerância ao dano muscular pós-treino. O alelo A/A está mais associado a atletas que praticam atividades de resistência, pois aumenta os níveis de VO₂, assim passa a ser um marcador genético para esses atletas.^{39,17}

O polimorfismo Glu298Asp do gene *eNOS* está altamente relacionado aos atletas de elite que competem provas de grandes distâncias, que precisam de resistência, principalmente em altas altitudes.³⁹ Apresenta uma função vascular que interage com as outras funções do organismo, como a função autonômica do sistema cardiovascular, gerando uma resposta compensatória ao organismo.⁴⁰

O gene *AGT*, assim como o *ECA*, tem uma função importante na homeostase da pressão arterial. O seu polimorfismo Met235Thr está associado a uma maior concentração dos níveis de angiotensina e consequentemente influencia a resposta da pressão arterial diastólica antes ou após os treinamentos físicos. Seu polimorfismo (rs699) está associado a atletas de força, pois auxilia na resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo, portanto favorece os atletas que necessitam de potência em suas modalidades.²⁵

Um outro gene candidato, associado a força, é o *ACVR1B*, e seu polimorfismo A/G, principalmente o alelo A, está associado a ganho de massa muscular em indivíduos ativos, é um gene relativamente com poucos estudos.^{41,42}

O polimorfismo T/C do gene *COL6A1* está associado a atletas de longas distância. No estudo de O'Connell et. al.⁴³, foi feito o estudo em atletas de triátlon, e foi possível perceber que este polimorfismo tem a capacidade de alterar a composição de alguns tecidos como tendões e músculos, gerando uma melhor adaptação a atividades de longas distâncias, o alelo T está altamente ligado a essa melhor composição dos tecidos.

TABELA 01: GENES RELACIONADOS À PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO.

Genes	Polimorfismos	Locus	Funções	Autor/Ano
<i>ACTN3</i>	R577X	Posição 1747 éxon 16 (rs1815739)	O polimorfismo está associado tanto nos atletas de força quanto nos de endurance. O genótipo XX está presente nos atletas de longas distâncias e o genótipo RR aos atletas de força.	Papadimitriou et al. 2016
<i>AMPD1</i>	C34T	Cromossomo 1 p13-p21; Posição 34 éxon 2 (rs17602729)	Indivíduos homozigotos mutantes (TT) apresentam maior susceptibilidade de câimbras, dores e fadigas musculares.	Dias et al. 2007
<i>ECA</i>	I/D	Cromossomo 17 q23, composto de 26 éxons (rs1799752)	Excelente vasoconstritor, os indivíduos que apresentam o alelo D estão associados a atividades de força, e os indivíduos que apresentam o alelo I estão associados à resistência.	Papadimitriou et al. 2016
<i>BDKRB2</i>	-9/+9 DO RECEPTOR β 2	Cromossomo 14 q32.1 q32.2 (rs)	Influencia na captação de glicose, resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo (VE) e fluxo sanguíneo muscular.	Dias et al 2007
<i>MCT1</i>	A1470T	Cromossomo 1 p12 (rs1049434)	Influencia no transporte de lactato através do sarcolema. Os indivíduos heterozigotos (TT) estão classificados em atletas de força.	Fedotovskaya et al. 2017
<i>PPARGC1A</i>	Gly482Ser	Cromossomo 4 p15.1, posição 1444 éxon 8 (rs8192678)	Interfere no metabolismo energético, regulação mitocondrial e biogênese. O alelo Gly482 está associado a exercícios de maior capacidade aeróbica.	Gineviciene et al. 2016
<i>MSTN</i>	K153R	Localizado no éxon 2 (rs1805086)	Possui uma alta resposta hipertrófica, associado a atletas de explosão/ força.	Santiago et al. 2011
<i>VEGFR2</i>	His472Gln	Localizado no éxon 11 (rs1870377)	Está associado a atletas de resistência com fibras tipo I, com contração lenta, com consumo máximo das taxas de oxigênio.	Ildus et al. 2009
<i>NOS3</i>	- 786 T/C	Localizado no éxon 7 (rs2070744)	Influencia na captação de oxigênio para utilização nos músculos. Possui associação no desempenho de potência e força.	Gómez-Gallego et al. 2009

<i>HIF1A</i>	Pro582Ser	Localizado no éxon 12 (rs11549465)	Está associado a atividades de força e explosão, aumentando a resistência hipóxica celular.	Eynon et al. 2010
<i>NRF2</i>	A/C	Cromossomo 15 q21.2 (rs12594956)	Este gene tem uma significativa importância na biogêneses mitocondrial. A maior parte dos atletas de longa distância possuem esse polimorfismo.	Eynon et al. 2009
<i>NRF2</i>	C/T	Cromossomo 15 q21.2 (rs8031031)	Aumenta a tradução da proteína NRF2, melhora a capacidade respiratória e aumenta as taxas de ATP durante o exercício, presente em atletas de endurance.	Eynon et al. 2009
<i>CNTF</i>	G/A	Localizado no éxon 2 (rs1800169)	Está associado a atletas de força muscular em mulheres. Não houve estudos conclusivos deste polimorfismo em homens.	De Mars et al. 2006
<i>CNTFR</i>	C/T	(rs41274853)	Está associado a força muscular, principalmente se for associado ao gene <i>CNTF</i> .	Miyamoto -Mikami et al. 2016
<i>IGF-IR</i>	A/C	(rs1464430)	Está associado a hipertrofia do ventrículo esquerdo dos atletas, melhorando o desempenho físico. O genótipo AA está mais associado a força. Portanto é um polimorfismo presente em ambas valências físicas, desempenho e força.	Ben-Zaken et al. 2014
<i>PPARA</i>	G/C	Localizado no íntron 7 (rs4253778)	Está associado a oxidação de ácidos graxos muscular durante o exercício físico, relacionado a velocidade e potência.	Petr et al. 2014
<i>PPARG</i>	Pro12Ala	Cromossomo 3, éxon 1 à 6 (rs1801282)	Promove um aumento no consumo de glicose nos músculos esqueléticos, é um regulador de metabolismo. Associado a atletas de longas distâncias.	Zarebska et al. 2014
<i>PPARD</i>	+294T/C	Cromossomo 6 p21.2-p21.1, éxon 4 (rs2016520)	Tem associação com as síndromes metabólicas, utiliza lipídio como fonte de energia. Relacionado aos indivíduos de longas distancias.	Luo et al. 2015

<i>CKMM</i>	A/G Ncol	Cromossomo 19 q13.32 (rs8111989)	A creatina quinase é uma importante enzima que gera energia para o metabolismo, promove energia para a célula e libera ATP. O gene é um marcador genético associado a endurance.	Malhotra et al. 2017
<i>eNOS</i>	Glu298Asp	Cromossomo 7 q36 (rs1799983)	Auxilia na maior capacitação de oxigênio para os músculos, principalmente para os músculos esqueléticos. Associado a atletas de longas distâncias.	Malhotra et al. 2017
<i>AGT</i>	Met235Thr	Cromossomo 1 q42q43 (rs699)	Proteína circulante responsável pela produção da Enzima Conversora de Angiotensina. Auxilia no aumento do ventrículo esquerdo dos atletas de longas distâncias.	Gomez-Gallego et al. 2009
<i>ACVR1B</i>	A/G	Cromossomo 12 q12-14 (rs2854464)	Está associado ao aumento de massa muscular e de força. O alelo A está relacionado aos atletas que fazem trabalho de força e potência. Existem genes que fazem interação com este e conseguem um melhor resultado para o atleta.	Voisin et al. 2016
<i>COL6A1</i>	T/C	Localizado no íntron 32 (rs35796750)	É um gene que está altamente ligado a modalidades de longas distância, genótipo TT.	O'Connell et al. 2011

Fonte: Elaborada pelos autores

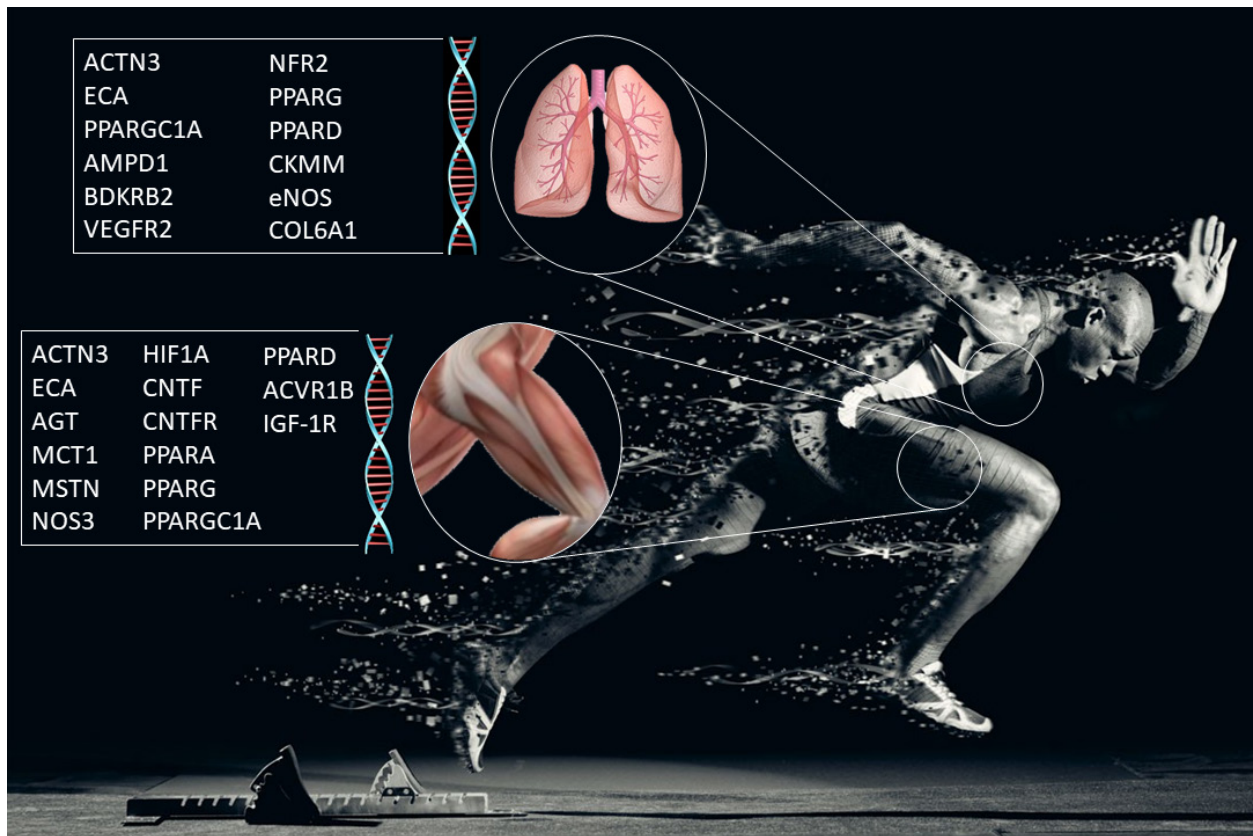


Figura 01: Esquema da localização anatômica dos genes relacionados à performance física de atletas de alto rendimento

CONCLUSÃO

Há alguns anos a medicina e a genética são alvos de muitos estudos associados a performance física de atletas. O que se sabe é que os genes existentes que interferem na performance realmente fazem diferença nas valências físicas, como força, potência e resistência, designando os atletas para as modalidades específicas. Os genes e seus polimorfismos estão presentes no genoma humano e estão envolvidos nos mecanismos e caminhos que agem neste organismo. Os próximos anos são promissores para as descobertas e mais estudos e técnicas de biologia molecular e bioinformática, melhorando a qualidade da genômica esportiva.

Neste capítulo trabalhamos com 25 genes e seus polimorfismos que já estão descritos na literatura, associados a atletas de elite e relacionados a força/potência e resistência. A maioria deles necessitam de mais trabalhos e publicações, apesar de sabermos do papel de cada um na performance física. A interferência genotípica ainda não tem o grande destaque que se deveria ter, mostrando os seus efeitos nos fenótipos dos atletas, em todos os seres humanos. O nosso organismo é composto por milhares de genes, e para obtermos uma excelente performance necessitamos da interação genica, não podendo esquecer dos efeitos ambientais que também fazem com que o organismo responda de alguma maneira. Não podemos explicar o atleta somente com esses genes descritos, devemos levar em consideração os fatores hereditários e ambientais que este atleta está inserido, treinamentos e alimentação.

Contudo é sabido que a genética agrega as informações para atingir uma melhor performance para esses atletas ou jovens talentos que almejam sucesso no esporte. O estudo pretende contribuir para um maior esclarecimento dos genes apresentados e suas implicações no organismo humano. É necessário que haja mais pesquisas nesta linha de pesquisa, mas já avançamos bastante nas práticas esportivas.

REFERÊNCIAS

2. BOUCHARD, C.; Rankinen, T., Timmons, J. A. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. **Compr Physiol.** 2011; 1(3): 1603–1648.

31. BEN-ZAKEN, S.; MECKEL, Y.; NEMET, D.; ELIAKIM, A. IGF-I receptor 275124A>C (rs1464430) polymorphism and athletic performance. **J Sci Med Sport** (2014).
26. CIĘSZCZYK, P.; EIDER, J.; ARCZEWSKA, A.; OSTANEK, M.; LEONSKA-DUNIEC, A.; SAWCZYN, S.; FICEK, K. et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in polish power-orientated athletes. **Biol. Sport** 2011; 28: 111-114
15. CUPEIRO, R.; BENITO, P.J.; MAFFULLI, N.; CALDERON, F.J.; GONZALEZ LA-MUNO, D. MCT1 genetic polymorphism influence in high intensity circuit training, a pilot study. **J Sci Med Sport**. 2010; 13: 526–530.
29. DE MARS, G.; WINDELINCKX, A.; BEUNEN, G.; DELECLUSE, C.; LEFEVRE, J.; THOMIS, M. A. I. et al. Polymorphisms in the CNTF and CNTF receptor genes are associated with muscle strength in men and women. **J Appl Physiol** 102: 1824–1831, 2007. First published February 1, 2007;
12. DIAS, R. G.; PEREIRA, A. DA C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, J. E. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 3 – Mai/Jun, 2007.
27. EYNON, N.; ALVES, J. A.; MECKEL, Y.; YAMIN, C.; AYALON, M.; SAVIG, M. et al. Is the interaction between HIF1A P582S and ACTN3 R577X determinant for power/sprint performance? **Metabolism Clinical and Experimental** 59 (2010) 861–865.
19. EYNON, N.; ALVES, A. J.; SAGIV, M.; YAMIN, C.; SAGIV, M.; MECKEL, Y. et al. Interaction between SNPs in the NRF2 gene and elite endurance performance. **Physiol Genomics**, 41: 78–81, 2010. First published December 22, 2009;
9. EYNON, N.; BANTING, L. K.; RUIZ, J. R.; CIĘSZCZYK, P.; DYATLOV, D. A.; MACIEJEWSKA-KARLOWSKA, A. et al. ACTN3 R577X polymorphism and team-sport performance: A study involving three European cohorts. **J. Sci Med Sport** (2013).
38. EYNON, N.; MECKEL, Y.; ALVES, A. J.; YAMIN, C.; SAGIV, M.; GOLDHAMMER, E.; SAGIV, M. Is there an interaction between PPARD T294C and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms and human endurance performance? **Exp Physiol** 94.11 p. 1147–1152. 2009.
4. EYNON, N.; RUIZ, J. R.; OLIVEIRA, J.; DUARTE, J. A.; BIRK, R.; LUCIA, A. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. **J Physiol** 589.13 (2011) p 3063–3070
14. FEDOTOVSKAYA, O. N.; MUSTAFINA, L. J.; POPOV, D. V.; VINOGRADOVA, O. L.; AHMETOV, I. I. et al. A common polymorphism of theMCT1 gene and athletic performance. **International Journal of Sports Physiology and performance**, 9, 173–180. 2017.
16. GINEVICIENE, V. et al. Association analysis of ACE, ACTN3 and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. **Biol Sport**. 2016; 33(3): 199–206.
25. GÓMEZ-GALLEGO, F.; RUIZ, J. R.; BUXENS, A.; ARTIEDA, M.; ARTETA, D.; SANTIAGO, C. et al. The - 786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports. **Eur J Appl Physiol** (2009) 107: 565–569.
5. GÓMEZ-GALLEGO, F.; SANTIAGO, C.; GONZÁLEZ-FREIRE, M.; MUNIESA, C. A.; FERNÁNDEZ DEL VALLE, M.; PÉREZ, M. et al. Endurance Performance: Genes or Gene Combinations? **Int J Sports Med** 2009; 30: 66-72. 2008.
22. GONZALEZ-FREIRE, M.; RODRIGUEZ-ROMO, G.; SANTIAGO, C.; BUSTA-

MANTE-ARA, N.; YVERT, T. et al. The K153R variant in the myostatin gene and sarcopenia at the end of the human lifespan. **Age (Dordr)** 32: 405–409. 2010.

17. GREALLY, R.; HERRUER, J.; SMITH, C. L. E.; HILLER, D.; HASELER, L. J.; GRIFFITHS, L. R. Evaluation of a 7-Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. **PLoS ONE**, 2015, 10 (12): e0145171

7. GUILHERME, J. P. L. F. et al. Analysis of sports-relevant polymorphisms in a large Brazilian cohort of top-level athletes. **Ann Hum Genet.** 2018; (1) 1–11.

11. GUNEL, T.; GUMUSOGLU, E.; HOSSEINI, M. K.; YILMAZYILDIRIM, E.; DOLEKCAP, I.; AYDINLI, K. Effect of angiotensin I-converting enzyme and α -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. **Molecular Medicine Reports** 9: 1422–1426, 2014.

20. HILL, E. W.; GU, J.; EIVERS, S. S.; FONSECA, R. G.; MCGIVNEY, B. A. et al. (2010) A Sequence Polymorphism in MSTN Predicts Sprinting Ability and Racing Stamina in Thoroughbred Horses. **PLoS ONE** 5(1): e8645.

32. IKEDAA, H.; SHIOJIMAA, I.; OZASAA, Y.; YOSHIDAA, M.; HOLZENBERGERD, M.; KAHNE, R. et al. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol.** 2009 November; 47(5): 664–675.

37. ILDUS, I. A.; EGOROVA, E. S.; GABDRAKHMANOVA, L. J.; FEDOTOVSKAYA, O. N. Genes and Athletic Performance: An Update. **Med Sport Sci.** Basel, Karger, 2016, vol 61, 41–54.

23. ILDUS, I. A.; HAKIMULLINA, A. M.; POPOV, D. V.; LYUBAEVA, E. V.; MISSINA, S. S.; VINOGRADOVA, O. L. et al. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes. **Eur J Appl Physiol** 107:95–103, 2009.

35. LUO, C-Y.; LIU, C-W.; GE, L.; PANG, G-F.; YANG, M.; HU, C-Y. et al. PPARD +294C overrepresentation in general and long-lived population in China Bama longevity area and unique relationships between PPARD +294T/C polymorphism and serum lipid profiles. **Lipids in Health and Disease.** 2015, 14:17

1. MA, F. et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**. 2013; 8(1): e54685.

18. MACIEJEWSKA, A.; SAWCZUK, M.; CIESZCZYK, P.; MOZHAYSKAYA, I. A.; AHMETOV, I. I. The PPARGC1A gene Gly482Ser in Polish and Russian athletes. **Journal of Sports Sciences**, 30:1, 101–113. 2012.

39. MALHOTRA, S.; PREET, K.; TOMAR, A.; RAWAT, S.; SINGH, S.; SINGH, I. et al. Polygenic study of endurance-associated genetic markers ACE I/D, ACTN3 Arg(R)577Ter(X), CKMM A/G NcoI and eNOS Glu(G)298Asp(T) in male Gorkha soldiers. **Sports Medicine – Open** (2017) 3:17.

10. MASSIDA, M.; BACHIS, V.; CORRIAS, L.; PIRAS F.; SCORCU, M.; CULIGIONI, C. et al. ACTN3 R577X polymorphism is not associated with team sport athletic status in Italian. **Sports Medicine – Open** (2015) 1:6.

30. MIYAMOTO-MIKAMI, E.; FUJITA, Y.; MURAKAMI, H.; ITO, M.; MIYACHI, M.; KAWAHARA, T.; FUKU, N. CNTFR Genotype and Sprint/power Performance: Case-control Association and Functional Studies. **Int J Sports Med.** 2016.

43. O'CONNELL, K.; POSTHUMUS, M.; COLLINS, M. COL6A1 Gene and Ironman Triathlon Performance. *Int J Sports Med* 2011; 32: 896 – 901. Published online: October 19,

2011. **Int J Sports Med** 2011; 32: 896-901

3. OLIVEIRA NETTO, Z. C. et al. **Estudo Molecular dos genes Alfa Actina 3 e ECA I/D em atletas de esportes de combate, artes marciais e lutas de alto rendimento – Ênfase em luta de percussão**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

8. PAPADIMITRIOU, I. D.; LUCIA, A.; PITSILADIS, Y. P.; PUSHKAREV, V. P.; DYATLOV, D. A.; OREKHOV, E. F. et al. ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. **BMC Genomics**, 2016. 17:285

36. PEPLONSKA, B.; ADAMCZYK, J. G.; SIEWIERSKI, M.; SAFRANOW, K.; MARUSZAK, A.; SOZANSKI, H. et al. Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. **Scand J Med Sci Sports**. 2016.

33. PETR, M.; STASTNY, P.; PECHA, O.; STEFFL, M.; SEDA, O. et al. (2014) PPARA Intron Polymorphism Associated with Power Performance in 30-s Anaerobic Wingate Test. **PLoS ONE** 9(9): e107171.

13. PUTHUCHEARY, Z.; SKIPWORTH, J. R. A.; RAWAL, J.; LOOSEMORE, M.; SOMEREN, K. V.; MONTGOMERY, H. E. The ACE Gene and Human Performance 12 Years On. **Sports Med** 2011; 41 (6): 433-448.

6. REIS, A.A.S. **Estudo da associação do polimorfismo genético em carcinomas da tireóide**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2010. 196p.

28. REIS, A. A DA S.; SANTOS, R. DA S.; CRUZ, A. H. DA S.; SILVA, E. G.; CRUZ, A. D.; PEDRINO, G. R. **The Effect of Nrf2 on Diabetic Complications** (2016). IntechOpen, A Master Regulator of Oxidative Stress - The Transcription Factor Nrf2. Chapter 7, 131:144

21. SANTIAGO, C.; RUIZ, J.R.; RODRIGUEZ-ROMO, G.; FIUZA-LUCES, C.; YVERT, T. et al. The K153R Polymorphism in the Myostatin Gene and Muscle Power Phenotypes in Young, Non-Athletic Men. **PLoS ONE**, 6(1): e16323. 2011.

24. SEBASTIANI, P.; ZHAO, Z.; ABAD-GRAU, M. M.; RIVA, A.; HARTLEY, S. W.; SEDGEWICK, A. E. et al. A hierarchical and modular approach to the discovery of robust associations in genome-wide association studies from pooled DNA samples. **BMC Genetics** 2008, 9:6 doi:10.1186/1471-2156-9-6

40. SILVA, B.M.; BARBOSA, T. C.; NEVES, F. J.; SALLES, A. K.; ROCHA, N. G.; MEDEIROS, R. F. et al., eNOS gene haplotype is indirectly associated with the recovery of cardiovascular autonomic modulation from exercise, *Auton. Neurosci.* (2014).

41. VOISIN, S.; GUILHERME, J.P.F.L.; YAN, X.; PUSHKAREV, V.P.; CIESZCZYK, P.; MASSIDDA, M. et al. (2016) ACVR1B rs2854464 Is Associated with Sprint/Power Athletic Status in a Large Cohort of Europeans but Not Brazilians. **PLoS ONE** 11 (6): e0156316.

42. WINDELINCKX, A.; DE MARS, G.; HUYGENS, W.; PEETERS, M. W.; VINCEN- TV, B.; WIJMENG, C. et al. Comprehensive fine mapping of chr12q12-14 and follow-up replication identify activin receptor 1B (ACVR1B) as a muscle strength gene. **European Journal of Human Genetics** (2011) 19, 208–215.

34. ZAREBSKA, A.; JASTRZEBSKI, Z.; CIESZCZYK, P.; LEONSKA-DUNIEC, A.; KOTARSKA, K.; KACZMARCZYK, M. et al. The Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Modifies the Association of Physical Activity and Body Mass Changes in Polish Women. **PPAR Res.** 2014; 2014: 373-782.