UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

PERFIL POLIGÊNICO DE ATLETAS BRASILEIROS: DISTRIBUIÇÃO DE
POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AO DESEMPENHO FÍSICO

JOÃO PAULO LIMONGI FRANÇA GUILHERME

São Paulo

2016

JOÃO PAULO LIMONGI FRANÇA GUILHERME

PERFIL POLIGÊNICO DE ATLETAS BRASILEIROS: DISTRIBUIÇÃO DE
POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AO DESEMPENHO FÍSICO

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada à Escola de Educação Física
e Esporte da Universidade de São Paulo, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Biodinâmica do
Movimento Humano

Orientador: Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha
Junior

São Paulo

2016

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

Guilherme, João Paulo Limongi França
Perfil poligênico de atletas brasileiros: distribuição de
polimorfismos associados ao desempenho físico / João Paulo
Limongi França Guilherme. – São Paulo: [s.n.], 2016.
179p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte da
Universidade de São Paulo.
Orientador: Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Júnior

1. Genética 2. Polimorfismo 3. Esporte I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: GUILHERME, João Paulo Limongi França

Título: Perfil poligênico de atletas brasileiros: distribuição de polimorfismos associados ao desempenho físico.

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico este trabalho ao meu avô José Limongi França
(*in memoriam*) e aos meus pais João Batista (*in
memoriam*) e Maria Margarida, por tudo o que sou.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida.

À minha mãe, Maria Margarida, minhas madrinhas Maria Vilma e Maria Rute e toda a minha família, pessoas extremamente especiais e que são a minha base. E a Adelaine Rondon, uma companheira sempre presente, que nos momentos mais difíceis me ajudou de uma forma incomparável, sendo o meu cérebro nos momentos em que o cansaço mental pesava.

Ao Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior, que com muita coragem me aceitou em seu laboratório para trabalhar com uma linha de pesquisa diferente, permitindo a realização deste objetivo. Sem dúvidas, contribuiu de forma significativa no meu desenvolvimento intelectual e pessoal.

A todos os colegas do Laboratório de Nutrição e Metabolismo aplicados a Atividade Motora e ao técnico do laboratório Vitor Procópio.

Ao Prof. Dr. Guilherme Giannini Artioli pela oportunidade de realizar este doutorado na EEFÉ/USP e aos alunos de iniciação científica que me acompanharam e ajudaram no desenvolvimento deste estudo: Lucas Vinicius, Mariana Sussi e Gabriela de Moura.

Aos colaboradores deste projeto, Prof. Dr. Alexandre da Costa Pereira, que gentilmente permitiu a condução de experimentos em seu laboratório e a sua aluna Hadassa Campos Santos pela disponibilidade em me auxiliar. A Profa. Dra. Júlia Maria Pavan Soler e seu aluno Francisco Fernandes pela disposição, paciência e ensinamentos em estatística.

A todos os dirigentes, treinadores e atletas que gentilmente toparam ser voluntários deste estudo. Sem as respectivas colaborações este estudo não teria resultados.

A todos os funcionários da Escola de Educação Física e Esporte, sempre prestativos. Em especial a todos os membros da Secretária de Pós-Graduação de Escola de Educação Física e Esporte e à Shirley Bernardino de Oliveira, secretária do departamento de Biodinâmica do Movimento Humano.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo 12/22516-6), pelo apoio financeiro e suporte, permitindo minha dedicação integral ao desenvolvimento deste estudo.

RESUMO

GUILHERME, J. P. L. F. **Perfil poligênico de atletas brasileiros:** distribuição de polimorfismos associados ao desempenho físico. 2016. 177 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.

A partir da finalização do projeto genoma humano, fornecendo informação sobre o código genético de um indivíduo referência, pesquisadores direcionam a busca por sítios polimórficos existentes no DNA genômicos e mitocondrial capazes de influenciar direta ou indiretamente traços relevantes nas mais diversas áreas. No esporte esta busca tem sido direcionada para identificar marcadores genéticos associados aos fenótipos envolvidos com o desempenho físico (endurance vs. força e potência muscular). Atualmente, diversos polimorfismos foram associados ao desempenho físico-esportivo, em pelo menos um estudo. No entanto, como o rendimento desportivo é um fenômeno poligênico, ou seja, sob a regulação de vários genes, a associação de um polimorfismo é insuficiente para caracterizar o atleta. Hipóteses estão sendo desenvolvidas na tentativa de identificar o perfil poligênico (combinação de vários polimorfismos) em grupos de atletas. Alguns pesquisadores avaliaram o perfil poligênico preliminar de atletas europeus, analisando um conjunto de 7 a 10 polimorfismos, entretanto, esses achados precisam ser investigados em outras populações. O objetivo deste projeto foi traçar o perfil poligênico de atletas brasileiros. Para tanto, uma coorte brasileira envolvendo 342 atletas de endurance, 308 atletas de força e potência, 93 atletas de esportes coletivos, 165 atletas de lutas e 967 não atletas foi considerada neste estudo. O DNA genômico destes indivíduos foram extraídos e 34 polimorfismos foram genotipados. De uma forma geral, o grupo Endurance foi bem semelhante ao grupo Não atletas. Foi verificado que os polimorfismos AGT M235T – Alelo G, ACTN3 R577X – Alelo R, MCT1 D490E – Alelo T, PPARGC1A G482S – Alelo C, VEGFR2 Q472H – Alelo T, CNBP2 C/G – Alelo G e PPARA G/C – Alelo C podem ser considerados marcadores genéticos para atletas de atividades que envolvam a força e a potência muscular. Ainda, dos sete marcadores genéticos associados ao grupo Força/Potência, dois deles foram associados em coortes estrangeiras ao grupo Endurance, sugerindo que a população Brasileira pode apresentar associações específicas e diferenciadas. O escore total dos genótipos (TGS; modelo aditivo), utilizando os sete polimorfismos mais relevantes para a força e potência, foi eficiente em discriminar o grupo alvo, dos demais grupos. Foi observado que possuir uma quantidade ≥ 9 alelos associados (escore $\geq 64,3$) aumentou significativamente a chance (76,8%) do indivíduo pertencer ao grupo Força/Potência. No entanto, existem atletas do grupo alvo, de destaque internacional (top atletas), que possuem um baixo número de alelos associados (2 a 4 alelos associados), bem como existem atletas de endurance que possuem um alto número de alelos associados (10 a 12 alelos associados). Possuir um número maior de alelos associados ao fenótipo alvo pode ser uma vantagem para o atleta, que precisa ser adequadamente estimulado por fatores ambientais. Contudo, uma associação genótipo-fenótipo não indica que o indivíduo pode antecipar uma carreira vitoriosa. O desempenho físico-esportivo reflete uma complexa interação de fatores ambientais ou sociais.

Palavras-chave: Esporte; Atleta; Genética; Polimorfismo; Escore Total dos Genótipos.

ABSTRACT

GUILHERME, J. P. L. F. **Polygenic profile of Brazilian athletes:** distribution of polymorphisms associated with physical performance. 2016. 177 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.

After the conclusion of the human genome project, information about the genetic code of an individual (reference) was provided. Since then, scientists directed their research to identify polymorphic sites in genomic and mitochondrial DNA able to be associated with relevant phenotypes. In sports, the search has been directed to identify genetic markers associated with performance-related phenotypes (endurance vs. muscle strength and power phenotypes). Currently, many polymorphisms have been associated with physical performance in at least one study. However, as the sport performance is a polygenic phenomenon (i.e., under the regulation of several genes), the association of a single polymorphism is insufficient to characterize the athlete biology. Hypotheses are being developed in an attempt to identify the athlete polygenic profile (i.e., the combination of several sports-relevant polymorphisms). Some researchers evaluated a preliminary polygenic profile of European athletes by analyzing a range from 7 to 10 polymorphisms; however, these findings need to be investigated in other populations. The objective of this project was to explore the polygenic profile of Brazilian athletes. A Brazilian cohort involving 342 endurance athletes, 308 strength and power athletes, 93 athletes from team sports, 165 combat sports athletes and 967 non-athletes was evaluated. Genomic DNA of these individuals was extracted and 34 polymorphisms were genotyped. In general, the Endurance group was very similar to the Non-athlete group. The main associations were found when comparing the Strength/Power group with the Non-athlete group. Seven genetic markers were highlighted in the Strength/Power group. It was found that the following polymorphisms AGT M235T – Allele G, ACTN3 R577X – Allele R, MCT1 D490E – Allele T, PPARGC1A G482S – Allele C, VEGFR2 Q472H – Allele T, CNBP2 C/G – Allele G e PPARA G/C – Allele C can be considered genetic markers for Brazilian strength and power athletes. Of the seven genetic markers associated with Strength/Power, two were previously associated in other cohorts to Endurance, suggesting that the Brazilian population may have different and specific associations. The Total Genotype Score (TGS; additive model) using the seven most relevant polymorphisms was efficient to discriminate the Strength/Power group. It was observed that having a quantity ≥ 9 alleles associated (score ≥ 64.3) significantly increased the chance (76.8%) of belong to the Strength/Power group. However, there are some athletes of the Strength/Power group (international-level) showing a low number of associated alleles (2 to 4 associated alleles), as well as Endurance athletes showing a high number of associated alleles (10 to 12 associated alleles). A high number of associated alleles may be advantageous to the athlete; however they need to be properly stimulated by environmental factors. Any genotype-phenotype association does not indicate that an individual can anticipate a successful career. The athletic performance reflects a complex interaction of genetic and environmental / social factors.

Key words: Sport; Athlete; Genetics; Polymorphism; Genotype Score.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1	Perfil poligênico e o escore com base nos genótipos	7
2.2	Estratificação do grupo amostral	18
2.3	Esportes individuais.....	20
2.4	Esportes coletivos: metabolismo misto	25
2.5	Número de polimorfismos inseridos no cálculo do escore.....	28
2.6	Escore total dos genótipos: modelo de efeito aditivo	34
2.7	Perfil poligênico e variantes raras	38
2.8	Perfil poligênico: propósitos e replicação	39
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo geral	43
3.2	Objetivos específicos	43
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
4.1	Recrutamento de voluntários e construção de banco de DNA (coorte)	44
4.2	Coleta de material biológico para a extração do DNA genômico	46
4.3	Extração do DNA genômico.....	47
4.4	Variantes (polimorfismos) analisados neste projeto.....	48
4.5	Determinação dos genótipos: polimorfismo ECA I/D	51
4.6	Determinação dos genótipos: polimorfismo FTO T/A (rs9939609)	53
4.7	Determinação dos genótipos: plataforma OpenArray	54
4.8	Determinação do escore total dos genótipos (TGS)	56
4.9	Análise estatística	57
5	RESULTADOS	59
5.1	Banco de amostras (coorte)	59
5.2	Determinação dos genótipos.....	63

5.3	Análise descritiva	65
5.4	Polimorfismos com associação prévia a endurance	67
5.4.1	Polimorfismo COL6A1 C/T (rs35796750).....	67
5.4.2	Polimorfismo NRF2 (GABPB1) C/A (rs12594956)	69
5.4.3	Polimorfismo NRF2 (GABPB1) A/G (rs7181866).....	70
5.4.4	Polimorfismo NRF2 (GABPB1) C/T (rs8031031).....	72
5.4.5	Polimorfismo PPARD C/T (rs2016520)	74
5.4.6	Polimorfismo PPARGC1A G482S (rs8192678)	75
5.4.7	Polimorfismo VEGFR2 (KDR) Q472H (rs1870377).....	77
5.5	Polimorfismos com associação prévia a força/potência muscular	79
5.5.1	Polimorfismo ACVR1B A/G (rs2854464)	79
5.5.2	Polimorfismo ACVR1B G/A (rs10783486).....	80
5.5.3	Polimorfismo AGT M235T (rs699)	81
5.5.4	Polimorfismo CNTF G/A (rs1800169)	83
5.5.5	Polimorfismo IGF1 C/T (rs7136446).....	84
5.5.6	Polimorfismo NOS3 -786 T>C (rs2070744).....	85
5.5.7	Polimorfismo PPARG P12A (rs1801282).....	87
5.6	Polimorfismos com associação prévia a endurance e força/potência muscular	89
5.6.1	Polimorfismo ACTN3 R577X (rs1815739)	89
5.6.2	Polimorfismo AGTR2 A/C (rs11091046)	91
5.6.3	Polimorfismo AMPD1 Q12X (rs17602729)	93
5.6.4	Polimorfismo ECA I/D (rs1799752)	93
5.6.5	Polimorfismo HIF1A P582s (rs11549465)	95
5.6.6	Polimorfismo IGF1R A/C (rs1464430).....	97
5.6.7	Polimorfismo MCT1 (SLC16A1) D490E (rs1049434).....	98
5.6.8	Polimorfismo MSTN (GDF-8) K153R (rs1805086).....	100
5.6.9	Polimorfismo PPARA G/C (rs4253778).....	101

5.7	Polimorfismos com associação desconhecida	103
5.7.1	Polimorfismo FST G/T (rs1423560)	103
5.7.2	Polimorfismo FTO T/A (rs9939609).....	104
5.7.3	Polimorfismo SLC6A2 T99I (rs1805065).....	106
5.7.4	Polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887)	107
5.7.5	Polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686)	109
5.7.6	Polimorfismo CNDP1-2 C/A (rs2346061)	111
5.7.7	Polimorfismo CNDP2 T/C (rs7577).....	113
5.7.8	Polimorfismo CNDP2 G/A (rs734559)	114
5.7.9	Polimorfismo CNDP2 C/G (rs3764509)	115
5.7.10	Polimorfismo CNDP2 A/T (rs6566810)	117
5.7.11	Polimorfismo CNDP2 G/A (rs12964619)	118
5.8	Estudo de associação (regressão logística).....	119
5.9	Escore total dos genótipos (TGS).....	121
6	DISCUSSÃO	129
6.1	Polimorfismos associados ao estado atlético na coorte brasileira	131
6.2	Escore total dos genótipos (TGS).....	148
6.3	Limitações e perspectivas	151
7	CONCLUSÃO.....	153
	REFERÊNCIAS	154
	ANEXO	168

1 INTRODUÇÃO

Os determinantes do desempenho físico têm sido um desafiador campo de estudo nas ciências do esporte. A prática do exercício físico e principalmente a excelência no esporte de alto rendimento é um fenômeno multifatorial extremamente complexo e dinâmico (GUILHERME et al., 2014). Podemos relacionar esta complexidade ao fato de que diversos fatores externos e internos podem, em conjunto, influenciar a sua realização e eficiência (KISS et al., 2004). Os fatores externos são gerados pelo ambiente que envolve o sujeito ou o atleta, enquanto os fatores internos são inerentes ao indivíduo e incluem os aspectos moleculares, bioquímicos, fisiológicos, antropométricos, biomecânicos e psicológicos.

Embora exista uma interação entre os fatores externos e internos, é postulado que os fatores internos servem de base para a expressão dos diferentes fenótipos, incluindo aqueles que constituem os principais componentes da aptidão física: capacidade e potência aeróbia, resistência e potência anaeróbia, todas as manifestações da força muscular (isto é, rápida, explosiva, isométrica ou máxima), entre outros (BANGSBO, 2015).

O desempenho em uma atividade é o resultado da combinação dinâmica dos múltiplos componentes que caracterizam o esforço. De acordo com a modalidade esportiva praticada, o treinamento é elaborado de maneira direcionada, deste modo provocando os ajustes estruturais e funcionais necessários (REILLY, MORRIS e WHYTE, 2009). No entanto, mesmo o treinamento sendo padronizado e direcionado, existe uma heterogeneidade na resposta ao estímulo (BOUCHARD et al., 1999). Os dados mais consistentes e bem elaborados sobre a variação humana na treinabilidade da aptidão aeróbia, foram apresentados na série de trabalhos originados pelo projeto HERITAGE, no qual um grupo de voluntários foi submetido a um programa de treinamento aeróbio padronizado, durante 20 semanas (BOUCHARD, RANKINEN e TIMMONS, 2011). As respostas no consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) ao treinamento variaram de nenhuma mudança a um aumento de mais de 1000 ml de oxigênio por minuto (ml/min) (BOUCHARD et al., 2011). A média de aumento no VO_2 máx, considerando todo o grupo ($n=742$), foi de 384 ml/min, com desvio padrão de 202 ml/min. Aproximadamente 7% dos sujeitos registram um ganho de 100 ml/min ou menos, enquanto 8% dos sujeitos melhoraram por 700 ml/min ou mais. A maior parte dos sujeitos ($\approx 20\%$) aumentou o VO_2 máx entre 300 a 400 ml/min. Este elevado grau de flutuação na treinabilidade do VO_2 máx não ocorreu em função da idade, sexo, etnia ou diferenças encontradas no nível basal da variável (antes do início do período de treinamento), foi

considerado um comportamento normal, indicando que existe na população uma grande variabilidade na aquisição de componentes da aptidão aeróbia (BOUCHARD, RANKINEN e TIMMONS, 2011). Um padrão semelhante também foi observado para outros fenótipos, após as 20 semanas de treinamento aeróbio, tais como: níveis de insulina e lipídios plasmáticos, frequência cardíaca submáxima durante o esforço e pressão arterial (LEON et al., 2000; WILMORE et al., 2001a; b; LEON et al., 2002; BOULE et al., 2005). Um período de treinamento de força, associado ou não ao treinamento aeróbio, também apresentou comportamento semelhante na treinabilidade do consumo de oxigênio e da força muscular (KARAVIRTA et al., 2011).

Estudos, tanto em modelos animais, quanto em modelos experimentais com gêmeos monozigotos demonstraram que existe um componente genético influenciando a treinabilidade de traços relacionados ao desempenho físico (BOUCHARD, 2012). A comparação na treinabilidade do VO_2 máx em indivíduos pertencentes a duas gerações de 99 famílias (n=481) estimou que a herdabilidade desta variável pode ser de até 47% (BOUCHARD et al., 1999). Uma meta-análise recente indicou que a herdabilidade do VO_2 máx em ml/min pode ser de até 60% (SCHUTTE et al., 2016). De forma similar, a força e a massa muscular também apresentam uma alta influência genética, com herdabilidade estimada entre 20% e 95% para a massa muscular (área de secção transversa) e entre 46% e 87% para a força muscular (HUYGENS et al., 2004; THOMIS e AERSSSENS, 2012).

Em um estudo com gêmeos adultos (793 monozigotos e 1000 dizigotos) o status “atleta” (histórico de participação em eventos esportivos) foi avaliado por meio de questionário (DE MOOR et al., 2007). Foi demonstrado que ser atleta pode ser uma característica hereditária, uma vez que a herdabilidade do status “atleta” foi estimado em 66%. Em um estudo semelhante, com 9.500 portugueses (2.375 núcleos familiares; isto é pai ou mãe e dois filhos), foi identificado que a proporção na variação no fenótipo (participação nos esportes) devido a fatores genéticos pode variar entre 40% e 50% (SEABRA et al., 2014). Os resultados deste estudo indicam que a participação nos esportes tem uma influência genética significativa, entretanto, fatores ambientais também são importantes, podendo contribuir com até 50%. Desta forma, a habilidade do atleta é influenciada tanto pela natureza (genética) quanto pela criação (ambiente) (YAN et al., 2016).

Referindo-se ao desempenho esportivo, acredita-se que todo indivíduo nasce com um potencial genético que precisa ser adequadamente explorado por estímulos externos para que

atinga o seu máximo nível de desempenho (TUCKER e COLLINS, 2012). Este potencial genético diz respeito à presença ou não de sítios polimórficos em genes relevantes para o fenótipo de interesse, permitindo uma melhor resposta do organismo aos estímulos.

Em 2004 o Consórcio Internacional de Sequenciamento do Genoma Humano anunciou o mapeamento completo do genoma humano referência (IHGSC, 2004). Desde então tem sido possível procurar por diferenças entre genomas, investigando as divergências no DNA (BOUCHARD, 2015). Processo que foi grandemente facilitado pelo início de outros grandes projetos internacionais, como o “HapMap” e o “1000 *genomes*”, que buscam catalogar as variantes genéticas (polimorfismos) existentes nas populações humanas (FRAZER et al., 2007; AUTON et al., 2015). Os polimorfismos existentes no genoma humano podem apresentar efeitos pequenos, modestos ou expressivos na biologia molecular, na fisiologia e no comportamento humano (ALBERTS et al., 2008). Portanto, são utilizados como marcadores para a construção de mapas genéticos, direcionando a busca e a identificação de polimorfismos associados com os diferentes fenótipos humanos (ALBERTS et al., 2011).

Os primeiros esforços para identificar variações gênicas associadas aos fenótipos do desempenho físico foram realizados durante os Jogos Olímpicos do México em 1968 (ROBSON, 1977; RANKINEN et al., 2001). Nesses primeiros ensaios foram analisadas as células e enzimas encontradas no sangue dos atletas, como um esforço para identificar variações genômicas. Posteriormente, ainda na década de 1980, o músculo esquelético foi utilizado como alvo de pesquisas (RANKINEN et al., 2001). As investigações a nível genômico, no entanto, somente tiveram início no final da década de 1990 (RANKINEN et al., 2001).

No final dos anos 1990, foram publicados os dois primeiros trabalhos mostrando associação de uma variante genética com o desempenho físico de atletas (GAYAGAY et al., 1998; MONTGOMERY et al., 1998). Nesses estudos, a variante analisada foi um polimorfismo do tipo inserção/deleção (ou I/D) no gene, que codifica a enzima conversora de angiotensina-I (ECA), no qual um fragmento de 288 pares de bases pode estar presente (genótipo I – inserção) ou ausente (genótipo D – deleção) (OSTRANDER, HUSON e OSTRANDER, 2009). Desde então, mais de 200 polimorfismos já mostraram alguma associação com um fenótipo relacionado ao desempenho físico, seja este voltado para a prática do exercício visando melhora na aptidão física e saúde ou voltado para o rendimento atlético (BRAY et al., 2009; GARATACHEA e LUCIA, 2013). Todavia, o número de

polimorfismos associados a alguma característica do desempenho esportivo em atletas é bastante reduzido (PERUSSE et al., 2013), embora esse número venha aumentando nos últimos anos (PITSILADIS et al., 2013).

No ano de 2008, Williams e Folland (2008) realizaram uma revisão de todos os genes/polimorfismos que já haviam sido associados com o desempenho de endurance (caráter aeróbio). Os autores apontaram 19 genes que continham polimorfismos que já foram associados com o desempenho de endurance em pelo menos um estudo. Baseado nas siglas oficiais estabelecidas pelo Comitê de Nomenclatura do Gene Humano (HGNC, do inglês *Human Gene Nomenclature Committee*), os genes associados com o desempenho de endurance até o ano de 2008 foram: ACE, ACTN3, ADRA2, ADRB2, AMPD1, APOE, ATP1A2, BDKRB2, CKM, EPAS1, HFE, HIF1A, HLA-A, MT-ND5, MT-TT, PPARA, PPARGC1A, UCP2 e VEGFA. No entanto, apenas seis desses (ACE, ACTN3, ADRB2, AMPD1, APOE e BDKRB2) foram consistentemente associados com o desempenho de endurance em mais do que um estudo.

Em 2011, os mesmos pesquisadores revisaram os polimorfismos associados ao desempenho de força e potência (HUGHES et al., 2011). Coincidentemente, 19 genes possuem polimorfismos que já mostraram associação em pelo menos um estudo. Os genes associados foram: ACE, ACTN3, ACVR2B, AGT, AMPD1, BMP2, COL1A1, COMT, CNTF, CNTFR, IGF1, IL6, IL15, IL15RA, NOS3, NR3C1, PPARA, RETN e VDR. Destes, apenas cinco (ACE, ACTN3, AMPD1, CNTF e VDR) mostraram associação consistente com o desempenho de força e potência em mais do que um estudo.

Atualmente, o número de genes/polimorfismos associados ao desempenho de atletas é maior (AHMETOV e FEDOTOVSKAYA, 2015). De 1998 a 2015, o total de polimorfismos associados ao desempenho de atletas é de 155, distribuídos entre 82 genes autossômicos, DNA mitocondrial, cromossomos X e Y, sendo que, a maioria das associações (77%) foram descobertas nos últimos seis anos (2010-2015), indicando o crescente e contínuo interesse nesta área, bem como sugerindo um significativo progresso nas tecnologias de biologia molecular que permitiram novas descobertas (AHMETOV et al., 2016). De forma interessante, todos os cromossomos, exceto o cromossomo 20, apresentaram pelo menos um marcador associado. O desempenho de endurance é o mais estudado apresentando 93 marcadores, logo os 62 marcadores remanescentes foram associados com a força e a potência muscular. No entanto, deve ser enfatizado que a maioria destas associações (80%) ainda não

foi replicada em coortes independentes, ou seja, apresentaram apenas uma associação (AHMETOV et al., 2016).

Assim como mencionado inicialmente, o desempenho físico-esportivo é um fenômeno multifatorial complexo e manifestações com esta característica são em essência poligênicos, isto é, influenciado por múltiplos genes (BOUCHARD, 2012). Portanto, é necessário ponderar que um único gene ou polimorfismo não é forte o suficiente para influenciar completamente o desempenho esportivo (MORAN e PITSILADIS, 2016). Cada polimorfismo exerce sua própria contribuição sobre algum dos fenótipos relacionados (RUIZ et al., 2009).

A presença de um polimorfismo associado não implica necessariamente em um fenótipo diferenciado. Por exemplo, Lucia et al. (2007) verificaram que um saltador espanhol de extremo destaque internacional, carregava em seu genoma dois alelos X (genótipo X/X) para o polimorfismo R577X encontrado no gene ACTN3. Este polimorfismo é a variante genética mais estudada e replicada de forma positiva na área do esporte (MA et al., 2013). Tem sido documentada constantemente a associação do alelo R deste polimorfismo com atividades de força e potência, enquanto o alelo X tem sido associado com atividades aeróbias. Portanto, pelo fato do atleta investigado por Lucia et al. (2007) ser um atleta de força e potência, era esperado que ele possuísse o genótipo R/R ao invés do genótipo X/X. Este exemplo nos indica que é uma falha reduzir o potencial genético de um indivíduo para um polimorfismo (GUILHERME et al., 2014).

Em tratos poligênicos é preciso investigar um painel de polimorfismos e dentro deste painel o número de alelos associados ao fenótipo de interesse, quanto maior a quantidade de alelos associados maior será a chance de uma melhor treinabilidade (SARZYNSKI, GHOSH e BOUCHARD, 2016) ou melhor será a predisposição do indivíduo para um esporte (AHMETOV et al., 2009b). Deste modo, uma questão que se torna pertinente é qual o perfil genético mais favorável para o atleta de acordo com a modalidade praticada (EYNON et al., 2011c).

A partir do ano de 2009, alguns grupos de pesquisa iniciaram uma série de investigações comparativas entre o perfil poligênico de grupos atletas e o perfil poligênico de não atletas (RUIZ et al., 2009; MUNIESA et al., 2010; RUIZ et al., 2010; SANTIAGO et al., 2010; EYNON et al., 2011b). Baseado na presença ou não de alelos associados, é calculado um escore que estima a predisposição genética do indivíduo.

Até o momento, em nenhum dos estudos disponíveis, este escore apresentou a capacidade de prever o sucesso no esporte, o que é condizente com o fato de que a genética sozinha não é capaz de determinar o desempenho esportivo, uma vez que o desempenho atlético é multifatorial, ou seja, também é influenciado por fatores externos (ambientais) (GUILHERME et al., 2014). Embora sem capacidade preditiva, o escore é capaz de distinguir atletas de elite da população geral (EYNON et al., 2011c), o que o torna uma ferramenta útil no estudo dos fatores genéticos que influenciam o desempenho.

O escore mostra um balanço entre vários genes. Pode existir casos em que um atleta bem sucedido não apresente determinado polimorfismo associado ao desempenho ou apresentar um genótipo que tem sido associado à intolerância ao exercício, no entanto, ao mesmo tempo, apresentar outros polimorfismos que compensem uma desvantagem (SANTIAGO et al., 2010).

Considerando o tamanho do genoma humano, os polimorfismos utilizados atualmente representam apenas uma fração dos inúmeros componentes genéticos que potencialmente podem influenciar na predisposição ao desempenho esportivo (BOUCHARD, 2015). Por isso, procurar por novos polimorfismos associados ao desempenho físico é um campo de pesquisa que ainda deve ser explorado (EYNON et al., 2011c). Com um número maior de polimorfismos conhecidos, aumenta-se a possibilidade de se desenhar um perfil poligênico mais coerente para o atleta (LUCIA et al., 2010).

Para que qualquer associação genótipo-fenótipo seja considerada válida, é fundamental que estudos de replicação confirmem os achados iniciais (CHANOCK et al., 2007). Os resultados de um estudo individual devem ser replicados em novos estudos utilizando amostras ou populações diferentes das originalmente estudadas. Além de comparar as respostas entre coortes distintas, com *backgrounds* étnicos diversos, a replicação/confirmação dos resultados fortalece e torna mais consistente a influência da variável genética em questão sobre a característica de interesse (BOUCHARD, 2011). Até o momento, existem poucas informações abordando a replicação dos polimorfismos descritos na literatura em atletas brasileiros, de tal forma, não sabemos se, de fato, as variantes genéticas que têm sido validadas na literatura em populações estrangeiras, têm relevância na população brasileira, muito menos sabemos como é a combinação destas variantes no contexto étnico brasileiro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Perfil poligênico e o escore com base nos genótipos

Embora a identificação da associação de polimorfismos genéticos com fenótipos relevantes para o desempenho físico tenha surgido a partir do final da década de 1990, uma questão que até o ano de 2008 ainda não havia sido explorada, era a respeito da perspectiva poligênica no desempenho físico, referindo-se sobre a interação entre a harmonia de polimorfismos relevantes e a provável maior predisposição do organismo em responder positivamente ao treinamento físico-desportivo (WILLIAMS e FOLLAND, 2008). Este conceito de combinação de polimorfismos relevantes, caracterizando o perfil poligênico do indivíduo, já havia sido explorado anteriormente em patologias (YANG et al., 2005; DRENOS, WHITTAKER e HUMPHRIES, 2007), mas no campo do desempenho físico e do esporte era uma novidade.

A predisposição genética ao rendimento físico acima da média está relacionada ao número de alelos associados¹ que o indivíduo possui (BOUCHARD, RANKINEN e TIMMONS, 2011). Com base nesta teoria, no ano de 2008, Williams e Folland (2008) investigaram na literatura quais polimorfismos já haviam demonstrado associação com traços relacionados à atividade de endurance². Foram descritas suas respectivas frequências relativas e posteriormente proposto um escore, com o objetivo de avaliar a combinação destes polimorfismos indicando o potencial genético do indivíduo em atividades de endurance.

Em resumo, o trabalho de Williams e Folland (2008) seguiu esta ordem metodológica: 1- apontamento dos polimorfismos que mostraram pelo menos uma associação com traços relacionados à endurance e suas respectivas frequências; 2- com base na frequência do alelo associado foi calculada a probabilidade de encontrar na população geral um indivíduo com os genótipos “ótimos” (homozigotos para os alelos associados); 3- foi proposto um cálculo matemático para determinar o potencial genético (combinação de polimorfismos ou perfil poligênico).

¹ Na relação da genética com as patologias (abordagem clínica) é avaliado o alelo de risco, alelo este, que aumenta a predisposição do sujeito para o desenvolvimento de determinada patologia. No campo do exercício físico/esporte é avaliado o ‘alelo associado’ que é aquele que apresenta alguma vantagem para o sujeito desenvolver determinado traço relevante para o desempenho. Podem existir casos, no qual, possuir o alelo representa uma desvantagem para o sujeito.

² O fenótipo “endurance”, que será constantemente citado neste trabalho, indica o conjunto de traços relevantes para aquelas atividades no qual a fonte de energia que sustenta o movimento ocorre principalmente via metabolismo oxidativo (aeróbico).

Williams e Folland (2008) identificaram 23 polimorfismos comuns (frequência do alelo menos frequente $> 0.01\%$) que mostraram associação com atividades de endurance, em caucasianos. Segundo os autores, conforme se acumula o número de genótipos ótimos, menor é a chance de encontrarmos na população um indivíduo com o perfil poligênico perfeito. Quando apenas um polimorfismo é considerado, a probabilidade de encontrarmos um indivíduo com o genótipo ótimo pode ser de 21%, ao adicionarmos mais um polimorfismo ao perfil poligênico a probabilidade cai para 3,78% e assim sucessivamente.

Neste trabalho de Williams e Folland (2008) foram consideradas 23 variantes genéticas, com frequências típicas entre 5% e 93%. É possível que as projeções matemáticas sejam diferentes, caso outras variantes genéticas sejam consideradas. No entanto, é de se esperar um baixo número de indivíduos com alto número de genótipos “ótimos”.

No ano de 2011, foi publicado por Hughes et al. (2011) um trabalho com a mesma abordagem metodológica de Williams e Folland (2008). A diferença é que nesta segunda publicação foram investigados polimorfismos associados ao desempenho de força e potência muscular, representando o extremo oposto do desempenho físico (endurance vs. força/potência). Hughes et al. (2011) identificaram 22 polimorfismos que mostraram pelo menos uma associação ao fenótipo força/potência, em caucasianos. Resultados semelhantes foram encontrados entre os dois estudos: 1- conforme aumenta o número de polimorfismos combinados, diminui a probabilidade de encontrar um indivíduo com o perfil poligênico perfeito; 2- a maioria dos indivíduos apresentam alta similaridade genética, diferindo apenas em poucos polimorfismos.

Se atletas de alto rendimento, indivíduos com desempenho físico acima ou muito acima da média, são aqueles que carregam um maior número de alelos associados ou genótipos “ótimos” (WILLIAMS e FOLLAND, 2008; HUGHES et al., 2011), podemos presumir que, em virtude da alta similaridade genética na população, existem poucos atletas geneticamente favoráveis ao redor do mundo. Neste sentido, o desafio da ciência nesta área de atuação tem sido identificar o conjunto de polimorfismos capazes de diferenciar estes indivíduos da média populacional, sendo representativo para descrever o potencial genético do atleta (EPSTEIN, 2014), isto é, o seu perfil poligênico.

A proposta do perfil poligênico é abordar o conjunto de polimorfismos existentes no genoma do indivíduo. Por conceito, o sujeito pode não ter um ou alguns polimorfismos associados ao fenótipo de interesse, entretanto, a ausência destes pode ser compensada pela

presença de outros. Assim sendo, o balanço entre as presenças e ausências pode ser avaliado ao analisar o perfil poligênico.

A concepção do escore com base nos genótipos teve como objetivo identificar através de um valor numérico único o sentido do perfil poligênico do indivíduo, verificando se o perfil poligênico do indivíduo está, ou não, relacionado ao fenótipo alvo, indicando uma predisposição genética. Em 2008, Williams e Folland (2008) propuseram um modelo matemático para avaliar o potencial do perfil poligênico direcionado para o esporte (endurance), o qual chamou de Escore Total dos Genótipos (do inglês: *Total Genotyping Score* ou TGS).

Para o cálculo do TGS, primeiramente cada genótipo identificado no indivíduo recebe uma nota (escore individual ou EI): a presença dos dois alelos associados ao fenótipo de interesse (genótipo homozigoto associado) recebe a nota 2; a presença de apenas um alelo associado (genótipo heterozigoto) recebe a nota 1; a presença de nenhum alelo associado (genótipo homozigoto não associado) não recebe nota (igual a zero). Após os cálculos para cada polimorfismo, todos os EIs são somados, obtendo-se um escore único por indivíduo. Para uma melhor interpretação dos resultados, este escore único é transformado para uma escala que varia entre 0 a 100, determinando o TGS, para cada indivíduo. Valores próximos a 0 equivalem a um TGS menos relacionado (menor predisposição genética, levando em consideração o conjunto de polimorfismos avaliados) e valores próximos a 100 correspondem a um TGS mais relacionado (maior predisposição genética, levando em consideração o conjunto de polimorfismos avaliados). O TGS igual a 100 é o equivalente ao perfil poligênico perfeito (levando em consideração o conjunto de polimorfismos avaliados).

Desta forma, a determinação do TGS originalmente proposto por Williams e Folland (2008) pode ser representada pela seguinte equação, adaptada de Eynon et al. (2011a):

$$\text{TGS} = (100/n) \times (\text{EI}_{\text{gene1}} + \text{EI}_{\text{gene2}} + \text{EI}_{\text{gene3}} + \text{EI}_{\text{gene4}} + \text{EI}_{\text{gene5}} \dots + \text{EI}_{\text{geneX}})$$

Na qual, ‘EI’ representa o valor do escore individual para cada polimorfismo e ‘n’ é igual ao número de genes (polimorfismos) analisados, multiplicado por dois, que é o escore dado ao homozigoto associado (genótipo “ótimo”).

Entre 2009 e 2011, pesquisadores espanhóis (RUIZ et al., 2009; RUIZ et al., 2010) e israelenses (EYNON et al., 2011a) aplicaram o conceito do TGS em diferentes coortes de atletas (Tabela 1). No estudo de Ruiz et al. (2009) foram analisados sete polimorfismos

previamente associados à endurance. Outro estudo do mesmo grupo (RUIZ et al., 2010) avaliou seis polimorfismos associados à força/potência muscular, enquanto Eynon et al. (2011a) analisaram seis polimorfismos associados à biogênese de mitocôndrias, também avaliando a predisposição para endurance. A Tabela 2 apresenta os polimorfismos utilizados em cada um dos estudos.

Tabela 1 - Valores encontrados na literatura para o TGS de atletas de elite (nível internacional) e controles não atletas.

Estudo	Foco TGS	Controles	Atletas de elite	
		Não atletas	Endurance	Potência
Ruiz et al. (2009)	Endurance	62,43 ± 11,45	70,22 ± 15,58 [^]	--
	N=	(123)	(46)	
Ruiz et al. (2010)	Força/potência	63,3 ± 13,3	60,4 ± 15,9	70,8 ± 17,3 [*]
	N=	(100)	(100)	(53)
Eynon et al. (2011)	Biogênese - mitocôndrias	29,5 ± 9,7	44,6 ± 21,7 [#]	27,9 ± 13,9
	N=	(240)	(74)	(81)

Dados são expressos como média ± DP. N= representa o número amostral por grupo. [^] não foi estatisticamente diferente dos controles, porém neste grupo houve uma frequência maior de TGS mais elevados. ^{*}significativamente maior que atletas de endurance e não atletas (p=0.012). [#]significativamente maior que atletas de potência e não atletas (p<0.001).

Tabela 2 - Polimorfismos utilizados na elaboração do TGS nos trabalhos publicados entre 2009 e 2011.

Estudo	Foco TGS	Polimorfismos utilizados
Ruiz et al. (2009)	Endurance	1- ECA I/D; 2- ACTN3 R577X; 3- AMPD1 Q12X; 4- CKMM 985+185 bp; 5- HFE H63D; 6- GDF-8 K153R; 7- PPARGC1A G482S.
Ruiz et al. (2010)	Força/potência	1- ACE I/D; 2- ACTN3 R577X; 3- AGT M235T; 4- GDF-8 K153R; 5- IL-6 174 G/C (rs1800795); 6- NOS3 -786 T>C (rs2070744).
Eynon et al. (2011)	Biogênese - mitocôndrias	1- PPARGC1A G482S; 2- PPARA G/C (rs4253778); 3- PPARD T294C; 4- NRF2 A/C (rs12594956); 5- NRF2 A/G (rs7181866); 6- NRF2 C/T (rs8031031).

Dos estudos citados acima, o TGS elaborado por Ruiz et al. (2009) foi replicado em outros quatro estudos: 1- Gonzalez-Freire et al. (2009) em um estudo de caso envolvendo um corredor de endurance; 2- Muniesa et al. (2010) comparando remadores, ciclistas, corredores e não atletas; 3- Santiago et al. (2010) avaliando remadores; 4- Grealy et al. (2015) avaliando triatletas. No mais recente destes trabalhos, conduzido por Grealy et al. (2015) o TGS foi traçado em uma coorte com 196 triatletas de elite, participantes do Campeonato Mundial de Triathlon Ironman (2008). O TGS médio encontrado foi de $60,75 \pm 12,9$, com valor mínimo de 28,6 e valor máximo de 92,9. Ao comparar o valor médio do TGS encontrado neste estudo ($60,75 \pm 12,9$; $n=196$) com o reportado por Ruiz et al. (2009), percebe-se que o valor encontrado nos triatletas foi próximo do reportado anteriormente na população de espanhóis não atletas ($62,43 \pm 11,45$; $n=123$), sendo inferior ao encontrado no grupo endurance ($70,22 \pm 15,58$; $n=46$).

Utilizando polimorfismos ligeiramente diferentes do já apresentado, Ben-Zaken et al. (2013b), Ahmetov et al. (2009b) e Ahmetov et al. (2015) também verificaram o perfil poligênico de atletas de endurance, enquanto Ben-Zaken et al. (2013b), Drozdovska et al. (2013), Massida, Scorcu e Calo (2014), Egorova et al. (2014) e Miyamoto-Mikami et al. (2016) avaliaram o perfil poligênico de atletas de força e potência. No trabalho de Ben-Zaken et al. (2013b) o TGS aplicado em uma coorte de 169 atletas (82 atletas de endurance e 87 atletas de força/potência) foi bem semelhante ao publicado inicialmente Ruiz et al. al. (2010),

com divergência em apenas um polimorfismo (GDF-8 K153R), não avaliado por Ben-Zaken et al. (2013b).

Tendo como alvo o fenótipo endurance, recentemente, Ahmetov et al. (2015) compararam os valores do TGS em uma coorte envolvendo 219 atletas de endurance, 230 atletas de força/potência e 192 não atletas, todos de origem russa. Para a construção do TGS foram utilizados três polimorfismos: NFIA-AS2 rs1572312, TSHR rs7144481, RFBX1 rs7191721; selecionados por mostrarem uma alta associação com o fenótipo alvo, segundo a metodologia de estudo utilizada pelos pesquisadores - *Genome-Wide Association Studies* ou GWAS³ (VISSCHER et al., 2012; GODDARD et al., 2016). A média do TGS para o grupo endurance ($58,9 \pm 18,2$) foi significativamente maior do que o observado no grupo força/potência ($53,6 \pm 18,4$) ou no grupo não atletas ($54,2 \pm 15,7$).

Com o exposto nestes estudos, é possível fazer algumas considerações sobre o TGS: 1- o cálculo do TGS mostrou ser um modelo sensível para diferenciar grupos de atletas e não atletas; 2- é muito difícil, por vezes raro, encontrar um indivíduo com o perfil poligênico perfeito (TGS=100, em 6-7 polimorfismos); 3- o TGS não determina o resultado na competição.

No estudo de Ahmetov et al. (2015), avaliando o TGS com três polimorfismos associados à endurance (selecionados pelo GWAS), enquanto que nenhum dos “não atletas” (n=192) teve o perfil poligênico perfeito (seis alelos associados ou TGS=100), quatro atletas de endurance apresentaram esta combinação. Todavia, identificar atletas com o perfil poligênico perfeito, como já mencionado, é algo difícil.

No trabalho de Ruiz et al. (2010), no qual foram avaliados 6 polimorfismos associados a força/potência muscular, enquanto nenhum controle ou atleta de endurance apresentou o perfil poligênico perfeito (12 alelos associados ou TGS=100), cinco atletas de potência (9,4% da quantidade total de atletas do grupo; n=53) apresentaram o escore máximo. Sendo que nenhum destes cinco atletas estavam entre os melhores classificados em suas respectivas modalidades. No estudo de Ruiz et al. (2009), no qual foram avaliados polimorfismos associados à endurance, nenhum dos atletas avaliados (n= 46; endurance) apresentou o perfil poligênico perfeito (TGS=100). Os maiores escores encontrados foram de 85,71 em três

³ *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) é uma metodologia de pesquisa relativamente recente na área da biologia molecular que têm contribuído significativamente na descoberta das características genéticas de fenótipos complexos (VISSCHER et al., 2012). O GWAS apresenta a capacidade de analisar centenas a milhares de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) simultaneamente (GODDARD et al., 2016).

atletas, isto é, genótipo ótimo em seis dos sete polimorfismos analisados. Assim como no estudo anterior, não necessariamente os atletas com os maiores escores eram os melhores classificados nas competições de suas modalidades. Um dos atletas avaliados apresentou um TGS de 57, semelhante ao encontrado para a população espanhola geral, contudo este indivíduo era um ciclista muito bem sucedido. Por exemplo, este atleta foi terceiro colocado no Tour de France, uma das provas de ciclismo estrada (endurance) mais difíceis e disputadas. Por outro lado, na pesquisa de Eynon et al. (2011a), no qual foram avaliados polimorfismos associados à biogênese de mitocôndrias, três atletas de endurance que mostraram TGS de 83,33 (genótipo ótimo em cinco dos seis polimorfismos avaliados) eram os mais bem sucedidos entre os participantes do estudo. Para este estudo, novamente, nenhum indivíduo com o perfil poligênico perfeito foi encontrado. Todavia, três não atletas e quatro atletas de potência, obtiveram um TGS relativamente alto (genótipo ótimo em quatro de seis polimorfismos).

Santiago et al. (2010) compararam os valores de TGS entre remadores de nível mundial (n=39) e remadores de nível nacional (n=15). Não foram encontradas diferenças entre os grupos. O baixo número amostral neste estudo limita uma inferência mais precisa, entretanto, de forma interessante este estudo elaborou, além do TGS, um escore baseado no número de medalhas (ouro no campeonato mundial= 9 pontos, prata no mundial= 6 pontos, bronze no mundial= 3 pontos, ouro no campeonato nacional= 3 pontos, prata no nacional= 2 pontos, bronze no nacional= 1 ponto e sem medalhas= 0). O objetivo foi correlacionar o TGS com o escore de medalhas, representando o desempenho nas competições. Segundo os autores (não foram mostrados os valores dos escores de medalhas) não houve associação entre o TGS e o número de medalhas nas competições, sugerindo que o TGS elaborado, conforme o proposto por Williams e Folland (2008), não apresenta relação direta com o desempenho final nas competições.

No entanto, no estudo de Grealy et al. (2015), ao comparar os valores do TGS entre os triatletas que finalizaram a prova no menor tempo (<593,7 min) e aqueles que finalizaram a prova em maior tempo (>888,8 min), no mundial de Triathlon Ironman (2008), isto é, os “10% mais rápidos” (n=17) versus os “10% mais lentos” (n=17), foi observado que a curva de distribuição dos valores do TGS para os “10% mais rápidos” apresentou-se ligeiramente para a direita da média do TGS para todos os triatletas avaliados (n=196), indicando uma tendência de valores de escore maiores. Em oposto, a curva para os “10% mais lentos” deslocou-se ligeiramente para a esquerda da média.

Em 2009, Gonzalez-Freire et al. (2009) publicaram um estudo de caso analisando o perfil poligênico de um atleta de Cross Country (12 km; prova de endurance). Este atleta vinha demonstrando resultados consistentes nos últimos anos e foi campeão mundial em 2007. Deste atleta foram genotipados sete polimorfismos associados à endurance, semelhante ao utilizado por Ruiz et al. (2009), exceto para o polimorfismo ACTN3 – R577X, no qual o alelo associado à força/potência foi considerado “ótimo” (Figura 1). O perfil poligênico encontrado para o atleta campeão mundial foi comparado com o perfil de outros oito participantes do Campeonato Mundial Cross Country de 2007, nenhum deles campeão mundial até aquele ano (Figura 1). Curiosamente, dos nove atletas, o único que apresentou o perfil poligênico perfeito foi o campeão mundial, conforme mostra a Figura 1. Sugerindo que o seu sucesso é em parte atribuído a sua ótima combinação de alelos associados, demonstrando um potencial genético adequadamente estimulado.

Genótipos “ótimos” (associados), considerados para a elaboração do perfil poligênico no estudo de Gonzalez-Freire et al. (GONZALEZ-FREIRE et al., 2009): ACTN3= R/R ou R/X, ECA= I/I, PPARGC1A= Gly/Gly, AMPD1= C/C, CKMM= 985pb/985pb, GDF8= K/K, HFE= wt/wt ou wt/H63D. Adaptado de Gonzalez-Freire et al. (2009).

Figura 1 - Quantidade de genótipos associados à endurance e a classificação no campeonato mundial de 2007.

Segundo Ben-Zaken et al. (2013a) muitos corredores de fundo (provas com distância ≥ 5.000 metros) iniciam suas carreiras entre os 14 e 15 anos correndo provas mais curtas (800 e 1.500 metros) e, posteriormente fazem a transição para provas mais longas (5.000 e 10.000 metros). No ano de 2013, Ben-Zaken et al. (2013a) investigaram se os atletas que obtêm sucesso nesta transição para provas mais longas seriam aqueles com um perfil poligênico mais “endurance”. Para isso, foram selecionados corredores israelenses que competiam oficialmente na prova de 10.000 metros ($n=13$), ranqueados entre os melhores 20 tempos nacionais na prova de 1.500 metros, anos anteriores. Estes atletas foram divididos em dois grupos, de acordo com o ranking nacional da prova de 10.000 metros: 1- grupo “mais sucesso” (índice= $29'41''53 \pm 59''75$; marcas individuais entre os 20 melhores tempos no ranking nacional; $n=6$) e 2- grupo “menos sucesso” (índice= $32'04''78 \pm 38''22$; marcas individuais acima das 20 melhores marcas nacionais; $n=7$)⁴. Para todos os atletas foi calculado dois diferentes TGS: um direcionado para endurance, considerando nove polimorfismos⁵ e o outro direcionado para força/potência muscular, considerando cinco polimorfismos⁶.

Apesar de ambos os grupos englobarem atletas que obtiveram sucesso em provas mais curtas no início da carreira (1.500 metros), aqueles que atualmente tinham mais sucesso nas provas mais longas, mostraram na média um maior valor do TGS endurance (37,1 vs. 23,3; $p<0,005$). O TGS voltado para a força/potência de ambos os grupos foi semelhante. Na Figura 2 é possível observar os valores individuais do TGS endurance de ambos os grupos. É possível observar na figura que existe um indivíduo do grupo “menos sucesso” que obteve escore semelhante ao visto no grupo “mais sucesso” (escore >30), enquanto os demais atletas do grupo “menos sucesso” apresentaram TGS abaixo do mínimo apresentado no grupo “mais sucesso”. Ao assumirmos como verdadeiro o poder indicativo do TGS com nove polimorfismos, é possível que o indivíduo com TGS >30 dentro do grupo “menos sucesso” tenha um potencial genético, que por algum motivo não tenha sido explorado. No entanto, com o conhecimento disponível atualmente ainda não é possível afirmar a real relação entre o TGS com poucos polimorfismos e o desempenho individual (MATTSSON et al., 2016). Ainda na Figura 2, pode-se observar que o indivíduo com o maior TGS do estudo não foi aquele com a melhor marca individual. Outros marcadores genéticos, bem como diversos

⁴ Ambos os grupos (“mais sucesso” vs. “menos sucesso”) eram diferentes entre si, apresentando um valor de $p=0,001$ ao utilizar o teste t de *Student* não pareado.

⁵ Polimorfismos encontrados nos genes NRF2 (3), PPARA, PPARG, PPARGC1A, HIF1A, ECA e ACTN3 foram utilizados para o TGS direcionado para endurance.

⁶ Polimorfismos encontrados nos genes ECA, ACTN3, IL6, NOS3 e AGT foram utilizados para o TGS direcionado para a força/potência muscular.

fatores ambientais podem contribuir na determinação do resultado individual, desta forma, não é possível descartar que alguns indivíduos do grupo “menos sucesso” possam ter um potencial a ser explorado. Apesar de interessante a proposta do estudo, vale ressaltar também o baixo número amostral do estudo (n=13).

Figura 2 - Relação entre o escore total dos genótipos (TGS) e a melhor marca individual na prova de 10.000 metros. Retirado de (BEN-ZAKEN et al., 2013a).

Reunindo as informações descritas até aqui é possível realizar alguns apontamentos sobre o TGS. De fato, os atletas do grupo alvo de cada estudo, na média, obtiveram o maior valor de TGS que os grupos comparativos, indicando a sensibilidade do cálculo com relação ao seu objetivo de discriminar grupos de atletas. Com relação aos valores de TGS por indivíduo, foram identificados atletas bem sucedidos com valores de TGS alto, bem como atletas não tão bem sucedidos com TGS alto e atletas bem sucedidos com TGS mediano. Esta flutuação pode ser o reflexo de algumas situações: 1- o número limitado de polimorfismos inseridos no cálculo não revela todo o potencial genético do indivíduo; muito provavelmente podem existir outros polimorfismos com uma significativa associação, que não foram considerados e que, portanto, a predisposição genética apresentada pelo TGS pode estar subestimada para alguns ou superestimada para outros; 2- a predisposição genética não é o único determinante do desempenho físico, dado que existem fatores ambientais nos quais os indivíduos foram ou são expostos que podem exercer também forte influência no resultado da competição. No entanto, o TGS não deixa de ser uma ferramenta útil para entender melhor

como funciona o perfil poligênico dos atletas. Por meio da análise da curva ROC⁷ (ZWEIG e CAMPBELL, 1993; GREINER, PFEIFFER e SMITH, 2000) é possível estimar um ponto de corte no valor do TGS, acima do qual, ponderando apenas os aspectos genéticos (não considerando os fatores ambientais), o atleta pode ser considerado mais propenso a desenvolver determinada aptidão (RUIZ et al., 2009; RUIZ et al., 2010; EYNON et al., 2011a). A Tabela 3 mostra as notas de corte observadas para atletas de endurance (RUIZ et al., 2009; EYNON et al., 2011a) e atletas de força e potência (RUIZ et al., 2010), caucasianos espanhóis ou israelenses.

Tabela 3 - Ponto de corte no TGS, no qual valores acima destes podem indicar vantagem genética para o atleta.

Referência:	Ruiz et al. (2009)	Ruiz et al. (2010)	Eynon et al. (2011)
Foco TGS:	Endurance	Força/potência	Biogênese de mitocôndrias
Polimorfismos avaliados:	7	6	6
Escore de corte:	74,71	70,83	27,16

A caracterização do perfil poligênico do atleta é uma forma interessante de compreender a biologia do rendimento físico-esportivo. A genética é um dos componentes capazes de influenciar a resposta do organismo aos estímulos externos. Compreendendo esta parte, um passo muito grande será dado no sentido da interpretação de como cada organismo responde aos diferentes estímulos. Porém, em virtude da complexidade da natureza do desempenho físico (fenômeno poligênico e multifatorial), especialmente ao se tratar de atletas de alto rendimento, esta é uma tarefa desafiadora, com muitas limitações a serem contornadas, tais como: estratificação do grupo amostral, número de polimorfismos inseridos no cálculo do escore, o modelo de construção do cálculo do escore e tipo de variantes utilizadas no escore (variantes comuns *versus* raras). Nos próximos tópicos do texto estas limitações serão exploradas.

⁷ Uma vez que o escore apresenta a possibilidade de discriminar indivíduos segundo uma provável predisposição genética, a curva ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) fornece um índice de precisão do diagnóstico, isto é, a capacidade de classificar corretamente os indivíduos em subgrupos (ZWEIG e CAMPBELL, 1993). Esta técnica também pode ser utilizada para identificar valores de corte em testes de diagnóstico, tendo como base relação entre a sensibilidade (sinal ou verdadeiros positivos) e a especificidade (ruídos ou falsos positivos) dos testes (GREINER, PFEIFFER e SMITH, 2000).

2.2 Estratificação do grupo amostral

Duas principais abordagens existem para estudar o perfil poligênico de fenótipos complexos: estudos de famílias e estudos populacionais caso-controle (PITSILADIS e WANG, 2011). Os estudos de associação, caso-controle, investigando polimorfismos em genes candidatos é a abordagem mais convencional em estudos genéticos (MARIAN, 2012), tal qual a mais comumente usada em estudos genéticos envolvendo o desempenho físico-esportivo (LUCIA et al., 2010). Neste tipo de ensaio as frequências dos genótipos/alelos de um ou mais polimorfismos são comparadas entre grupos de indivíduos distintos e com características bem definidas, os casos *versus* os controles, testando a associação, ou a coocorrência genótipo-fenótipo entre os grupos (LEWIS, 2002).

As características e o tamanho das amostras (grupos) nos estudos caso-controle são componentes-chave do desenho experimental. A escolha dos sujeitos que compõem os grupos, bem como o tamanho amostral do estudo, destacando o número de indivíduos por grupo, são fatores que podem ser ajustados pelos investigadores, com capacidade de influenciar diretamente a força do estudo, incluindo o poder estatístico do ensaio (SHAM e PURCELL, 2014). Estudos de associação caso-controle realizados abrangendo um número baixo de casos/controles, podem apresentar uma alta taxa de resultados falsos (MARIAN, 2012).

Segundo Eynon et al. (2011c) uma das principais limitações metodológicas nos estudos envolvendo genética e esporte reside no fato de que os estudos precisam apresentar uma quantidade amostral adequada, de forma que permita aos pesquisadores aplicar análises estatísticas com poder apropriado para obter conclusões sólidas. A maior parte do conhecimento disponível na área da genética e exercício, produzido nos últimos anos, foi gerada usando as abordagens clássicas (caso-controle) em coortes com tamanho amostral pequeno (PITSILADIS e WANG, 2011).

O tamanho apropriado da coorte para contar com um poder estatístico satisfatório é baseado na frequência do alelo menor (MAF; do inglês *minor allele frequency*) e do tamanho do efeito (*effect size*) do polimorfismo (SHAM e PURCELL, 2014), considerando que o tamanho necessário da coorte é inversamente correlacionado com o tamanho do efeito (MARIAN, 2012). Nos fenótipos complexos, como no caso do desempenho físico-esportivo, o tamanho do efeito dos polimorfismos comumente associados é tipicamente pequeno. Cada

polimorfismo pode explicar apenas 1-2% na variação do fenótipo, além do mais, as frequências do alelo menor (MAF) são baixas na maior parte das populações (MORAN e PITSILADIS, 2016). Portanto, um número grande de casos/controles, nos estudos envolvendo genética e esporte se faz necessário para alcançar um poder estatístico adequado (TUCKER e COLLINS, 2012; MORAN e PITSILADIS, 2016).

Por exemplo, a respeito desta relação entre o tamanho do efeito e o tamanho da amostra necessária para alcançar um poder estatístico de 80%⁸, Hagberg et al. (2011) conduziram simulações matemáticas e identificaram que em um cenário onde um polimorfismo é testado quanto à associação com uma característica quantitativa ($\alpha=0.05$), quase 800 indivíduos são necessários na coorte para identificar uma associação que representa 1% da variação no fenótipo. No caso do polimorfismo explicar 0,5% da variação, é necessário uma coorte com tamanho amostral de aproximadamente 1500 indivíduos.

No contexto do esporte de alto rendimento, esta premissa referente ao tamanho amostral não é uma tarefa simples de ser solucionada, por vezes, impossível ao se considerar apenas uma região geográfica. Uma vez que atletas de elite são uma minoria em qualquer população, isto é, existe um número limitado de atletas de alto rendimento para uma mesma região, ancestralidade e modalidade (EYNON et al., 2011c). Na tentativa de contornar esta limitação inerente, os pesquisadores costumam reunir no mesmo grupo atletas de modalidades metabolicamente similares, conforme é exemplificado na Tabela 4. Este processo pode contribuir para aumentar o universo amostral, consequentemente fortalecendo o poder estatístico dos estudos, no entanto apresenta algumas limitações que serão apresentadas a seguir, primeiramente enfatizando esportes individuais e posteriormente esportes coletivos.

⁸ Um poder estatístico de 80% significa que, se de fato houver alguma diferença entre os grupos, haverá uma probabilidade de 80% de detectá-la.

Tabela 4 - Lista de modalidades inseridas nos grupos comparativos para o desenvolvimento de estudos com maior poder estatístico na área da genética e esporte.

Endurance	Força/potência	Misto: aeróbio/anaeróbio
Atletismo: 800 e 1.500m*	Atletismo: lançamentos	Basquete
Atletismo: ≥ 3.000 m	Atletismo: velocistas (≤ 400 m)	Badminton
Marcha atlética	Atletismo: corrida (800m)*	Boxe
Triathlon e Biatlhon	Atletismo: Decatlo e Heptatlo**	Críquete
Natação: 400 a 1.500 m	Natação: velocistas (50-100m)	Futebol
Natação: 5 a 25 km	Natação (200 m)	Futsal
Ciclismo de pista (1 a 4 km)	Ciclismo: velocistas	Handebol
Ciclismo <i>Mountain Bike</i>	Ginastica artística	Hóquei no gelo
Ciclismo de estrada	Levantamento de peso	Polo aquático
<i>Skaters</i> ≥ 1500 m	<i>Speed skating</i> (500-1.000m)	Tênis
<i>Cross-Country skiing</i> (15 - 50 km)	<i>Kayak</i> (200m)	Vôlei
Remo	Canoagem (500-1.000m)	Atletismo: Decatlo e Heptatlo**
-	Luta olímpica	-
-	Judô	-

*Nos estudos envolvendo o projeto POWERGENE a modalidade ‘Atletismo: corrida (800m)’ foi considerada como pertencente ao grupo Força/potência (PITSILADIS et al., 2016), entretanto no estudo de Ahmetov et al. (2015) esta modalidade foi incluída no grupo Endurance, juntamente com a modalidade ‘Atletismo 1.500m’. **No estudo de Ahmetov et al. (2015) a modalidade ‘Atletismo: Decatlo e Heptatlo’ foi considerada como pertencente ao grupo Força/potência, entretanto em outros estudos multicêntricos (VOISIN et al., 2016) esta modalidade foi incluída no grupo Misto. Esta lista foi elaborada com base nas designações utilizadas em outros estudos (AHMETOV et al., 2009b; AHMETOV et al., 2015; SAWCZUK et al., 2015; PITSILADIS et al., 2016; VOISIN et al., 2016).

2.3 Esportes individuais

Na quase totalidade dos estudos envolvendo genética e esporte, os atletas praticantes de esportes individuais são divididos em duas grandes classes: endurance e força/potência (AHMETOV et al., 2016). Os traços que determinam o desempenho em provas de endurance

versus provas de força e potência são em sua essência opostos. A demanda metabólica primária entre os dois grupos envolve vias de sinalização para a transferência de energia e ativação muscular diferente, por este motivo são consideradas contrárias, tradicionalmente caracterizando os dois sentidos do esporte (WELLS, SELVADURAI e TEIN, 2009; BANGSBO, 2015). Sendo raro encontrar um atleta que se destaca nos extremos metabólicos de uma modalidade, por exemplo, na corrida, velocistas de elite (atletas dos 100 metros rasos) não são susceptíveis a ter um bom desempenho em eventos de longa distância (atletas dos 10.000 metros) e vice-versa (SANTOS et al., 2015).

Em 2002, Van Damme et al. (2002) elaboraram um banco de dados contendo as informações do desempenho em competição de 600 decatletas de nível mundial, isto é, todos os resultados oficiais disponíveis dos atletas do Decatlo. Uma prova do atletismo (masculino), realizado em dois dias consecutivos e que envolve dez diferentes especialidades do atletismo, entre elas, provas de força e potência (100m, 110m com barreiras, 400m, salto em distância, salto em altura, salto com vara, arremesso de peso, disco e dardo), mas também uma prova com maior participação do metabolismo aeróbio (1.500 metros). O objetivo do trabalho Van Damme et al. (2002) era avaliar se havia correlação entre as especialidades, bem como verificar se os atletas que se destacavam em provas mais curtas eram aqueles que também se destacavam na prova mais longa.

Foi verificado que o desempenho na corrida de 100 metros é negativamente correlacionado com o desempenho na prova de 1.500 metros ($r=-0,21$, $p=0.016$). Todas as provas mais curtas foram correlacionadas positivamente entre si, enquanto a única prova que se correlacionou positivamente com os 1.500 metros foi à segunda corrida mais longa do Decatlo (400 metros). Os melhores velocistas apresentavam bons desempenhos no salto em distância e nos 110 metros com barreira, porém não eram os melhores nos 1.500 metros. Como conclusão, os autores postularam que o atleta de alto rendimento não é um generalista (excelente em atividades distintas), isto pode ser reflexo de diferenças em fatores ambientais (como o treinamento físico mais específico) e/ou reflexo da base genética do indivíduo (VAN DAMME et al., 2002).

Apesar de um corredor de 100 metros não ser susceptível a correr 10.000 metros e vice-versa (SANTOS et al., 2015), é comum observar um corredor dos 100 metros também competir nos 200 metros rasos, assim como é viável um corredor de 5.000 metros, também competir em provas de 10.000 metros ou distâncias maiores. Com base neste princípio, os

pesquisadores costumam reunir e analisar os atletas de especialidades esportivas, com metabolismo predominante próximo em um mesmo grupo. Nos estudos que aplicaram o TGS, os participantes foram divididos em três grupos principais: endurance, força ou potência e controles (adultos não atletas). Utilizando os alelos associados ao metabolismo aeróbio para caracterizar o perfil poligênico de atletas de endurance e utilizando os alelos associados ao metabolismo anaeróbio para caracterizar o perfil poligênico de atletas de provas mais curtas (força/potência muscular). Se, de fato, os fenótipos que representam atividades de endurance são diferentes daqueles que representam atividades de força e potência, é de se esperar, a princípio, que os alelos associados também sejam diferentes entre os opostos (AHMETOV et al., 2016).

O agrupamento de atletas de diferentes especialidades, porém praticantes de provas metabolicamente próximas e preferencialmente de mesma origem ou ancestralidade é uma abordagem interessante, entretanto, deve ser feita com cautela. Por exemplo, Muniesa et al. (MUNIESA et al., 2010), coletaram o DNA de ciclistas profissionais (n=50), corredores (>5.000 metros) de nível olímpico (n=52) e remadores de nível mundial (n=39), modalidades, comumente consideradas como endurance, bem como de controles não atletas (n=123). Entre os grupos foi comparada a frequência de seis polimorfismos, encontrados nos genes: ACTN3, ECA, PPARGC1A, AMPD1, CKMM e GDF-8.

Os polimorfismos apresentaram uma distribuição dos genótipos estatisticamente igual entre todas as modalidades, exceto para o polimorfismo ECA – I/D. Para este polimorfismo foi verificado que: 1- Remadores: apresentaram uma menor frequência do genótipo I/I (com um aumento na frequência dos heterozigotos); 2- Ciclistas: apresentaram uma maior frequência do genótipo D/D (com uma queda na frequência dos heterozigotos); 3- Corredores: apresentaram uma maior frequência do genótipo I/I (com uma queda na frequência dos heterozigotos). Ao incluir estes três esportes no mesmo grupo (endurance); modalidades com distribuições genóticas diferentes, para um polimorfismo, iriam compor o grupo. Esta heterogeneidade pode potencialmente comprometer a interpretação da associação do polimorfismo para com o grupo, podendo ocultar ou superestimar a associação, a depender do tamanho amostral por modalidade. Especialidades com tamanho amostral maior que as demais, tendem a ter uma influência maior na composição genotípica do grupo. Salientando a importância de uma quantidade grande de atletas por modalidade e consequentemente por grupo.

No estudo de Muniesa et al. (2010) foi observada em corredores uma maior frequência do genótipo I/I e em ciclistas uma maior frequência do genótipo D/D. Apesar de haver, na literatura, indicações controversas para polimorfismo ECA - I/D, no geral, o genótipo I/I é associado com um menor potencial para a hipertrofia muscular em comparação com o genótipo D/D, mas pode conferir uma melhor função cardiovascular, potencialmente favorecendo esportes aeróbios. Em contraste, o genótipo D/D pode ser uma vantagem para esportes com participação da força e potência, bem como em esportes nos quais os atletas sejam beneficiados pela hipertrofia muscular. A hipertrofia muscular da coxa em ciclistas pode ser uma vantagem em comparação à corrida (JOYNER e COYLE, 2008; MUJICA, RONNESTAD e MARTIN, 2016). Na corrida, o atleta precisa carregar o peso do próprio corpo, portanto um aumento na massa corporal pode ser uma desvantagem (FLUECK e EILERS, 2010). Acrescentar pouquíssimo peso na extremidade das pernas já é o suficiente para piorar a eficiência mecânica na corrida em provas de longa duração (BROWNING et al., 2007). Ambas as modalidades (ciclismo de estrada e corrida >10.000 metros) podem ser consideradas como provas de endurance, mas a mecânica do esforço é diferente, por isso alguns polimorfismos podem apresentar associação diferente. Mesmo que o genótipo D/D possivelmente possa estar mais associado à força e potência, pode-se observar este genótipo em atletas de endurance (PUTHUCHEARY et al., 2011).

Atletas especialistas nas modalidades: velocistas, levantadores de peso e saltadores, entre outras, são usualmente reunidos em um único grupo denominado potência (ou força/potência), isto porque todas possuem, durante a prova, transferência de energia predominantemente via metabolismo anaeróbio. Contudo, apesar da predominância de metabolismo energético comum, as ações musculares realizadas entre as modalidades deste grupo podem variar na questão intensidade e velocidade. Para algumas modalidades a força máxima é mais importante, enquanto em outras a velocidade é mais importante (MALCATA e HOPKINS, 2014). Por exemplo: as ações musculares impostas pelos levantadores de peso baseiam-se predominantemente na força máxima, enquanto as ações musculares impostas pelos velocistas baseiam-se predominantemente na velocidade, podendo, dessa forma, criar dois diferentes subgrupos: 1- especialistas em força; 2- especialistas em potência muscular.

Neste sentido, Ben-Zaken et al. (2016) desenvolveram um estudo no qual o objetivo era explorar diferenças genéticas entre os atletas classificados como “força/potência”. Para tanto, foram escolhidos três marcadores genéticos: ACTN3 (Alelo R; Genótipo R/R): marcador de velocidade; AGT (Alelo Thr; Genótipo Thr/Thr): marcador de força; PPARD:

polimorfismo controle (associado com endurance). Foram comparados três grupos: controles não atletas (CTR; n=86); velocistas e saltadores (SJ; n=71); levantadores de peso (WL; n=54); todos de nível nacional/internacional.

Para o polimorfismo ACTN3 R577X foi verificada uma frequência estatisticamente maior do genótipo RR nos velocistas e saltadores (39,4%; WL= 22,2%; CTR= 18,6%). Para o polimorfismo AGT foi verificada uma frequência estatisticamente maior do genótipo Thr/Thr nos levantadores de peso (25,9%; SJ= 4,2%; CTR= 12,8%). Para o polimorfismo PPARD T294C nenhuma Met235Thr diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Assim sendo, foi observado que o marcador ACTN3 R/R, previamente associado com velocidade foi mais frequente nos velocistas e saltadores e o marcador AGT Thr/Thr, previamente associado com força foi mais frequente nos levantadores de peso (surpreendentemente este genótipo encontrou-se em baixa frequência nos velocistas e saltadores). Caso ambas as especialidades fossem agrupadas no mesmo grupo denominado força/potência (SJ + WL; n=125), seria observada uma diferença estatística entre o grupo força/potência x CTR ($p=0,03$) para o polimorfismo ACTN3 R577X, no entanto não seriam encontradas diferenças entre o grupo força/potência x CTR para o polimorfismo AGT Met235Thr ($p=0,188$). A baixa frequência do genótipo Thr/Thr no grupo velocistas e saltadores, pode ter diluído a distribuição do marcador pelo grupo, tornando a sua distribuição semelhante ao observado no grupo de não atletas, uma vez que a frequência do genótipo Thr/Thr nos velocistas e saltadores é mais baixa que a frequência observada no grupo CTR.

Assim sendo, uma potencial limitação nos estudos envolvendo genética e esporte diz respeito à composição dos grupos comparativos. A heterogeneidade nas frequências genótípicas e alélicas para as diferentes modalidades que compõe o grupo pode muitas vezes impedir a observação de associações genéticas. Uma forma simples de contornar esta limitação é, antes de elaborar os grupos maiores (endurance ou força/potência), avaliar a frequência dos polimorfismos por modalidade, caso o número amostral por modalidade permita a comparação. Consequentemente, perfis poligênicos mais fidedignos serão construídos.

Apesar de determinado alelo ser associado à força/potência, por apresentar maior frequência neste grupo em alguns estudos, existe a possibilidade do mesmo ser importante também para atletas de endurance (GREALY et al., 2015). Desta forma, é preciso avaliar no modelo matemático do TGS como eventualmente considerar alelos de força/potência

“ótimos” para o grupo endurance ou para algumas modalidades específicas (GREALY et al., 2015).

Com intenção de avaliar a influência do polimorfismo ACTN3 R577X no custo de locomoção (corrida), Pasqua et al. (2016) verificaram em 150 adultos fisicamente ativos que é possível sugerir uma vantagem para o genótipo heterozigoto R/X (um alelo associado à endurance – alelo X, e um alelo associado à força muscular – alelo R), com estes apresentando um custo de locomoção mais eficiente que indivíduos X/X ou R/R. Efeito este que precisa ser validado em outras coortes independentes. Estudos sugerem que, para este polimorfismo, o genótipo heterozigoto apresenta um comportamento intermediário entre os homozigotos (HOGARTH et al., 2016). Caso esta hipótese se confirme o genótipo R/X pode ser considerado o genótipo ótimo para este traço, que é uma importante característica do fenótipo endurance (PASQUA et al., 2016).

Afinal, segundo Peplonska et al. (2016) os fenótipos endurance e força/potência podem não ser totalmente distintos. É possível que existam características genéticas e ambientais compartilhadas por qualquer atleta, independente da característica metabólica da modalidade praticada. De acordo com os pesquisadores, provavelmente existe um nível básico de habilidade que é necessário para qualquer atleta. Podendo existir polimorfismos que apresentam tendência de distribuição dos genótipos semelhante entre grupos de atletas (endurance versus força/potência), sendo diferente da população geral (atletas *versus* não atletas).

2.4 Esportes coletivos: metabolismo misto

Os esportes coletivos e alguns esportes individuais não apresentam participação apenas, ou na sua quase totalidade, de uma única via metabólica (BANGSBO, 2015). Por exemplo, o futebol: durante uma partida, que dura por volta de 90 minutos, o jogador de elite chega a percorrer cerca de 10 km a uma intensidade média, perto do limiar anaeróbio (STOLEN et al., 2005; DATSON et al., 2014). No entanto, dentro deste contexto endurance, ocorrem inúmeros movimentos explosivos, de caráter anaeróbio, tais como: corridas de velocidade em distâncias curtas (<30 metros), mudanças de direção, saltos, chutes, contrações musculares isométricas para o controle do equilíbrio e da bola, entre outros (STOLEN et al., 2005). Estes atletas não direcionam o seu treinamento para apenas uma capacidade, pois é

preciso um desempenho aceitável nos diversos domínios, diferente do que é observado nos esportes individuais, nos quais uma capacidade pode ser dominante.

No ano de 2014, Egorova et al. (2014) investigaram o perfil poligênico de jogadores de futebol. No total, 872 não atletas e 246 jogadores russos (homens) foram avaliados, divididos em três grupos: elite (n=51), sub-elite (n=81) e não elite (n=114). Os jogadores de elite eram os melhores jogadores e disputavam as melhores competições nacionais; os jogadores da sub-elite disputavam as ligas de menor expressão, incluindo a segunda divisão nacional; os jogadores classificados como não elite eram jovens aspirantes a futebolistas, com idade média de $10,6 \pm 0,1$ anos. Para traçar o perfil poligênico foram selecionados oito polimorfismos em oito diferentes genes (1- ECA I/D, 2- ACTN3 R577X, 3- PPARA G/C, 4- PPARG T/C, 5- PPARG P12A, 6- PPARGC1A G482S, 7- TFAM S12T, 8- UCP2 A55V).

Primeiramente foram avaliados se haviam diferenças entre as frequências alélicas e genotípicas dos futebolistas e uma coorte russa de não atletas (n= 872). Dos oito polimorfismos analisados, quatro deles apresentaram diferenças entre atletas e não atletas: ECA (alelo D), ACTN3 (alelo R), PPARA (alelo C) e UCP2 (alelo V). Os atletas possuíam maior frequência destes alelos, principalmente os atletas classificados como 'elite'. Desta forma, para o cálculo do TGS, somente estes quatro polimorfismos foram utilizados. Como resultado, a proporção de indivíduos com pelo menos um alelo associado foi duas vezes maior nos futebolistas que nos controles. E possuir quatro ou mais alelos associados, de oito alelos possíveis em quatro polimorfismos, aumenta a probabilidade do indivíduo se tornar um futebolista de sucesso. Dos quatro polimorfismos, o alelo mais frequente em três deles (ECA - alelo D, ACTN3 - alelo R, PPARA - alelo C) tem sido reportado na literatura como alelos associadas à força/potência muscular, enquanto a variante UCP2 (alelo V) tem sido considerada um marcador de endurance. Por curiosidade, dentro do grupo de atletas, os que possuíam maior frequência do alelo V do gene UCP2 eram os meio campistas, sugerindo que esta posição no campo possa ser mais influenciada pelo metabolismo aeróbio que outras posições de jogo. De fato, alguns estudos têm reportado que esta posição no campo corresponde a jogadores que mais correm durante uma partida (STOLEN et al., 2005).

Segundo os autores, os demais polimorfismos analisados inicialmente (PPARG P12A, PPARGC1A G482S, TFAM S12T e PPARG T/C), que não mostraram diferença entre atletas (futebolistas) e não atletas têm sido associados, em outros estudos, com endurance (EGOROVA et al., 2014). Estes achados sugerem que apesar do futebol em boa parte do

tempo de jogo predominar a participação do metabolismo aeróbio, a força e a potência podem ser mais importantes no sucesso do futebolista, corroborando com um estudo anterior que sugeriu que jogadores de futebol tendem a ter genótipos mais direcionados para força/potência (JUFFER et al., 2009).

Todavia, no estudo de Ahmetov et al. (2009b), no qual foi avaliada uma larga coorte de atletas russos (n=1.423), de forma diferente ao mais usualmente encontrado na literatura (estudos comparando apenas endurance vs. força/potência vs. não atletas), foi criado um grupo adicional reunindo os atletas praticantes de esportes que utilizam tanto o metabolismo aeróbio, quanto o anaeróbio (grupo chamado de “Misto”). Foram incluídos neste grupo os atletas das seguintes modalidades: basquete, futebol, hóquei no gelo e tênis (n=248). De maneira similar ao observado no grupo endurance (n=694), o grupo Misto apresentou uma maior quantidade de indivíduos carregadores de alelos associados à endurance que o observado no grupo de não atletas (n=1.132). Para esta comparação foram utilizados dez polimorfismos identificados como associados à endurance: 1- NFATC4 G/C; 2- PPARA G/C; 3- PPARD T/C; 4- PPARGC1A G482S; 5- PPARGC1B C/G; 6- PPP3R1 5I/5D; 7- TFAM S12T; 8- UCP2 A55V; 9- UCP3 C/T; 10- VEGFA C/A. Entre o grupo força/potência (n=481) e o grupo não atletas nenhuma diferença foi encontrada no número de alelos associados a endurance (AHMETOV et al., 2009b).

É possível que em momentos o grupo “Misto” apresente comportamento mais semelhante ao grupo endurance, enquanto em outros apresente maior semelhança ao grupo força/potência. Mais trabalhos explorando os aspectos genéticos em esportes coletivos precisam ser elaborados para uma melhor compreensão da influência do perfil poligênico nestes esportes, principalmente utilizando um grupo amostral maior e sondando um maior número de esportes coletivos e outros esportes que se caracterizem por envolvimento tanto do metabolismo aeróbio, quanto do anaeróbio.

Neste tópico, foi abordada uma limitação externa ao escore (estratificação do grupo amostral). Todavia, também existem limitações no processo de construção de um escore confiável (limitações internas). Estas limitações internas incluem a quantidade de polimorfismos inseridos no cálculo do escore e a respectiva formula matemática adotada. Aspectos estes que serão apresentados e debatidos a seguir.

2.5 Número de polimorfismos inseridos no cálculo do escore

Thomaes et al. (2011) investigaram como polimorfismos já descritos combinavam-se para influenciar a treinabilidade da potência aeróbia em uma coorte de 935 pacientes cardíacos incluídos no projeto CAREGENE⁹ (*C*ardiac *R*ehabilitation and *G*ENetics of *E*xercise performance and training effect). Todos os pacientes avaliados pelo estudo encontravam-se hospitalizados há pelo menos oito semanas antes da avaliação inicial, recebendo o mesmo tratamento (todos eram portadores de patologias semelhantes) e portanto, era esperado que todos os indivíduos apresentassem um valor basal de potência aeróbia com menos influência de fatores ambientais, expondo mais claramente a predisposição genética ao treinamento físico. Um total de sete polimorfismos foram eleitos para compor um escore baseado no número de alelos associados, semelhante ao TGS, porém sem converter o valor do escore total para uma escala de 0 a 100. Ao não converter para uma escala de 0 a 100, o escore passa a indicar o número de alelos associados, ao invés de um valor referência, dentro de uma escala. Os sete polimorfismos escolhidos foram: 1- ACTN3 R577X; 2- MLCK C49T; 3- IGFII ApaI; 4- GR R23K; 5- IL15Ra BstnI; 6- CNTFR C1703T; 7- CNTF C174T.

Os resultados mostraram que quatro pacientes (0,47% do total de avaliados) possuíam apenas um alelo associado, valor mínimo observado e seis pacientes (0,70% do total de avaliados) possuíam nove alelos associados, de 14 possíveis, valor máximo observado. Todos os demais pacientes tinham entre dois e oito alelos associados. Para que estas extremidades, grupo com os valores mínimo (um) e máximo (nove), não prejudicassem a análise estatística por terem um baixo número de sujeitos em cada grupo (<1,17% do total de avaliados), estes foram agrupados com aqueles que possuíam dois ou oito alelos, associados, respectivamente. No total, 848 sujeitos foram genotipados para os sete polimorfismos. O grupo total foi estratificado em sete categorias de acordo com a quantidade de alelos associados cada indivíduo possuía: menor ou igual a dois alelos ($n \approx 40$), três alelos ($n \approx 120$), quatro alelos ($n \approx 170$), cinco alelos ($n \approx 215$), seis alelos ($n \approx 170$), sete alelos ($n \approx 75$) e igual ou maior que oito alelos ($n \approx 45$), conforme mostra a Figura 3. A maioria dos sujeitos possuiu cinco alelos associados (categoria central) e no sentido das extremidades do gráfico (Figura 3), contendo os sujeitos com menor ou maior predisposição genética levando em consideração os sete polimorfismos avaliados, é observada uma diminuição progressiva na quantidade de sujeitos por categoria. Corroborando com os apontamentos anteriores (WILLIAMS e

⁹ Ao serem incluídos no projeto CAREGENE os pacientes são submetidos a um programa de três meses de reabilitação cardiovascular. Este programa envolve a prática supervisionada de 90 minutos de exercícios aeróbios (ciclismo, corrida, ergômetro de braço e remo), três vezes na semana.

FOLLAND, 2008; HUGHES et al., 2011) de que existe uma alta similaridade genética entre os indivíduos da população geral, com poucos diferindo em um número limitado de alelos associados e genótipos ótimos.

Figura 3 - Quantidade aproximada de sujeitos encontrados para cada categoria (número de alelos associados) no estudo de Thomaes et al. (THOMAES et al., 2011).

Estes pesquisadores (THOMAES et al., 2011) investigaram a relação entre o número de alelos associados e os valores observados para três variáveis indicativas do metabolismo aeróbio (identificadas durante um teste progressivo até a exaustão no cicloergômetro): 1- VO_2 pico basal (em ml/min; antes do início do período de treinamento físico supervisionado), 2- Diferença absoluta entre os valores pré- e pós-treinamento físico aeróbio no VO_2 pico (Δ absoluto; em ml/min) e 3- Diferença relativa entre os valores pré- e pós-treinamento físico aeróbio no VO_2 pico (Δ relativo). Utilizando o teste estatístico de ANCOVA, nenhuma diferença significativa entre os indivíduos com diferentes quantidades de alelos associados (sete polimorfismos) e as respostas nas variáveis fisiológicas foi observada. Contudo, utilizando uma análise de regressão linear, foi identificada uma tendência ($p=0,06$) de que quanto maior o número de alelos associados maior o valor de VO_2 pico basal.

Por meio de uma análise estatística mais detalhada (*backward regression analysis*) foi revelado que conjuntos específicos de polimorfismos podem associar-se de forma diferente as variáveis avaliadas no estudo (THOMAES et al., 2011). Enquanto a variável VO_2 pico basal foi mais associada com dois polimorfismos: ACTN3 - Q523R (rs1671064) e GR - R23K

(rs6190), o Δ absoluto foi mais associado com três polimorfismos: ACVR2B – C→T (rs2268757), CNTF - G-6a (rs1800169) e GR - R23K (rs6190) e o Δ relativo foi mais associado com quatro polimorfismos: AMPD1 - C34T (rs17602729), ACVR2B – C→T (rs2268757), CNTF - G-6a (rs1800169) e GR- R23K (rs6190). Com base nestes achados, os pesquisadores elaboraram escores de genotipagem, para as variáveis ‘ Δ absoluto’ e ‘ Δ relativo’, levando em consideração apenas os polimorfismos que foram mais associados com cada variável, isto é, para a variável ‘ Δ absoluto’ foram considerados três polimorfismos e para a variável ‘ Δ relativo’ foram considerados quatro polimorfismos.

Ao utilizar este modelo de análise mais fenótipo-específico, para o Δ absoluto os indivíduos com nenhum alelo associado ($n \approx 200$) tiveram um ganho de $335,3 \pm 18$ ml/min no VO_2 pico com o treinamento físico aeróbio por três meses, enquanto os indivíduos carreadores de dois alelos associados (de seis possíveis; $n \approx 250$) ou carreadores de mais do que três alelos ($n \approx 60$) tiveram um ganho de aproximadamente 420 ml/min no VO_2 pico. Foi observado um aumento progressivo no VO_2 pico conforme aumentava o número de alelos associados. Segundo os autores para cada alelo associado aumenta-se em aproximadamente 60% a chance do indivíduo se tornar mais responsivo ao exercício. Contudo, do grupo “2 alelos associados” para o grupo “ ≥ 3 alelos associados” este aumento progressivo não foi observado, ao invés disso foi identificado um platô, indicando um limite, sendo que acima deste limite não existe vantagem em possuir mais “alelos associados”, ressaltando que foram considerados apenas três polimorfismos associados, portanto o número máximo de alelos associados é igual a seis.

O resultado encontrado para o escore fenótipo-específico da variável Δ relativo (utilizando quatro polimorfismos) foi semelhante em todos os aspectos. Foi observado um ganho progressivo no VO_2 pico do grupo “ ≤ 1 alelo associado” até o grupo “4 alelos associados”, não observando este aumento progressivo a partir do grupo “ ≥ 5 alelos associados” (identificação do platô), considerando que o número máximo de alelos associados foi igual a oito. Ao calcular o escore levando em consideração os sete polimorfismos, inseridos inicialmente, nenhuma diferença entre a quantidade de alelos associados e a resposta no VO_2 pico foi observada. Assim sendo, segundo Thomaes et al. (2011), ao elaborar o escore com um número reduzido e específico de polimorfismos (somente os que mostraram associação ao fenótipo alvo) este se torna mais sensível para inferir a predisposição genética.

Dois anos após a publicação apresentada anteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores conduziu um novo estudo com metodologia semelhante, porém diferente em dois aspectos: 1- quantidade de polimorfismos analisados ($n=54$); 2- fenótipos avaliados (variáveis relacionadas à força muscular) (THOMAES et al., 2013). Na questão da construção do escore, conclusões similares entre os estudos foram encontradas.

Foi feita uma comparação entre o escore utilizando 54 polimorfismos e o escore utilizando apenas os polimorfismos mais associados ao fenótipo. Ambos os modelos de escore foram sensíveis em discriminar entre alto- e baixo-responsivos ao treinamento, no entanto, ao considerar 54 polimorfismos o escore pode explicar 9,5% da variação encontrada no fenótipo, enquanto ao utilizar o escore mais específico, este pode explicar 13,7% (THOMAES et al., 2013). Para elaborar um escore com maior poder discriminativo é relevante considerar no modelo matemático apenas os polimorfismos em associação ao fenótipo alvo (JANSSENS et al., 2007).

Por apresentar natureza complexa, o desempenho físico no esporte, possui inúmeros traços envolvidos. Todos eles em conjunto irão determinar o fenótipo final: ser atleta de determinada especialidade esportiva. Por exemplo: a densidade mitocondrial, a atividade das enzimas oxidativas nos miócitos, a composição (tipos) das fibras musculares, capilarização do músculo esquelético e cardíaco, o consumo máximo de oxigênio, capacidade aeróbia e a eficiência cardiovascular, podem em combinação, resultar em uma condição favorável para um atleta de endurance, como um corredor de longa distância (fenótipo final) (SANTOS et al., 2015). O perfil poligênico favorável para o atleta será formado pela combinação de alelos associados em todos os traços relevantes para o fenótipo final. Assim, é importante conhecer os traços (fenótipos intermediários) relevantes para as modalidades de interesse a fim de verificar quais polimorfismos podem demonstrar associação e consequentemente avaliar adequadamente o perfil poligênico dos atletas.

Em vista do apontado, controlar o número de polimorfismos inseridos na construção do escore pode ser uma estratégia para aumentar a sua sensibilidade em inferir a predisposição do indivíduo ou do grupo de atletas. Entretanto, será que existe um limite inferior ou superior do número de polimorfismos para que o escore seja calculado sem afetar a sua qualidade? Em 2013, Ben-Zaken et al. (2013b) compararam dois modelos de estruturação do escore total dos genótipos: o TGS com apenas dois polimorfismos (TGS_2) e o TGS contendo cinco polimorfismos (TGS_5). Para a comparação dos escores foi utilizada uma

coorte de atletas israelenses (grupo força/potência, n=82 e grupo endurance, n=87) e controles não atletas (n=119). Ambos os modelos de escore (TGS₂ e TGS₅), tanto no TGS direcionado para endurance, quanto no TGS direcionado para força/potência, foram sensíveis em discriminar atletas de endurance ou atletas de força/potência (Tabelas 5 e Tabela 6). Contudo foram encontradas diferenças entre os resultados gerados pelos diferentes modelos de escore (TGS₂ vs. TGS₅).

Tabela 5 - Comparação entre os valores de TGS (perfil endurance) apresentado por Ben-Zaken et al. (2013b) com diferentes estruturas do escore total dos genótipos (TGS₂ ou TGS₅).

Grupo	N	TGS ₂	TGS ₅	TGS ₂ – TGS ₅ (%)
		(perfil endurance)	(perfil endurance)	
Atletas – força/potência	(82)	36,4 ± 24,2	23,1 ± 10,3	13,3
Atletas – endurance	(87)	60,3 ± 25,2*	35,2 ± 11,9*	25,1
Não atletas / Controles	(119)	51,2 ± 23,1	26,1 ± 12,5	25,1

Dados estão expressos como média ± DP. No TGS₂ (perfil endurance) foram utilizados os seguintes polimorfismos: 1- ECA I/D; 2- ACTN3. No TGS₅ (perfil endurance) foram utilizados os seguintes polimorfismos: 1- PPARGC1A G482S; 2- PPARA G/C; 3- PPARD T/C; 4- NRF2 A/C; 5- HIF1A P582S. *diferente (p<0,05) dos grupos ‘Atletas – força/potência’ e ‘Não atletas / Controles’, nas análises dentro do mesmo modelo de estrutura do escore (TGS₂ ou TGS₅).

Tabela 6 - Comparação entre os valores de TGS (perfil potência) apresentado por Ben-Zaken et al. (2013b) com diferentes estruturas do escore total dos genótipos (TGS₂ ou TGS₅).

Grupo	N	TGS ₂	TGS ₅	TGS ₂ – TGS ₅ (%)
		(perfil potência)	(perfil potência)	
Atletas – força/potência	(82)	46,1 ± 26,8*	29,4 ± 12,6*	16,7
Atletas – endurance	(87)	26,9 ± 21,7	21,8 ± 12,6	5,1
Não atletas / Controles	(119)	36,6 ± 21,9	24,2 ± 11,9	12,4

Dados estão expressos como média ± DP. No TGS₂ (perfil potência) foram utilizados os seguintes polimorfismos: 1- ECA I/D; 2- ACTN3 R577X. No TGS₅ (perfil potência) foram utilizados os seguintes polimorfismos: 1- ECA I/D; 2- ACTN3 R577X; 3- IL6 -174 G/C; 4- NOS3 -786 T/C; 5- AGT M235T. *diferente ($p < 0,05$) dos grupos ‘Atletas – endurance’ e ‘Não atletas / Controles’, nas análises dentro do mesmo modelo de estrutura do escore (TGS₂ ou TGS₅).

Ao analisar os resultados apontados para o grupo controle, com o TGS₂ estes apresentam, na média, valores maiores que o grupo de atletas oposto à análise, isto é, o grupo endurance para o perfil potência e o grupo força/potência para o perfil endurance, apresentando valores intermediários entre os grupos (endurance vs. força/potência). Ainda, a média do grupo controle para o TGS₂ - perfil endurance é 14,6% maior que a média do grupo controle para o TGS₂ – perfil potência ($51,2 \pm 23,1$ – perfil endurance; $36,6 \pm 21,9$ – perfil potência). Ao utilizar o TGS₅, estas duas diferenças são amenizadas, equalizando melhor os grupos. No entanto, quando é aplicado o TGS₅, na média, os valores do escore (escala de 0 a 100) para todos os grupos são significativamente menores que os valores apontados pelo TGS₂. Todavia, apesar do TGS₅ apresentar médias menores, a análise da curva ROC revelou que estatisticamente o TGS₅ apresenta maior sensibilidade em discriminar os grupos. Portanto, o escore com cinco polimorfismos parece ser mais interessante e confiável que o escore com apenas dois polimorfismos, apresentando menos diferenças entre os grupos controles e maximizando o efeito de distinção entre grupos de atletas, suposto objetivo do escore.

Um escore composto por uma série de polimorfismos não associados ao fenótipo pode não ser interessante (THOMAES et al., 2011; THOMAES et al., 2013). Contudo, reduzir a uma quantidade muito baixa de polimorfismos, por exemplo, dois, pode diminuir a

sensibilidade do escore (BEN-ZAKEN et al., 2013b). Dessa forma, parece ser importante ter, na estruturação do escore, um número adequado de polimorfismos, de acordo com o fenótipo alvo quando o objetivo for discriminação entre grupos.

2.6 Escore total dos genótipos: modelo de efeito aditivo

A eficiência do escore total dos genótipos em caracterizar grupos dependerá de alguns fatores, como o número de polimorfismos inseridos no cálculo e a intensidade da associação dos polimorfismos para com os fenótipos envolvidos, conforme já descrito, bem como, também depende do próprio modelo matemático adotado (EYNON et al., 2011c). O modelo usualmente utilizado para caracterizar o perfil poligênico de atletas no esporte, proposto por Williams e Folland (2008), adota o modelo aditivo de variantes genéticas. Para estabelecer a melhor combinação genética, o número de alelos associados de um polimorfismo é somado ao número de alelos associados de outros polimorfismos. Quanto maior o número de alelos associados espera-se que melhor seja a predisposição genética. Independentemente de qual efeito biológico cada polimorfismo apresenta no organismo, são considerados “pesos iguais” para todos.

No modelo aditivo, homozigotos para o alelo associado recebem nota=2, heterozigotos recebem nota=1 e homozigotos para o alelo não associado recebem nota=0. Escores individuais para cada polimorfismo são somados compondo o escore total dos genótipos, não sendo gerados pesos diferentes para polimorfismos que apresentam maior impacto biológico.

No caso de uma patologia é mais fácil afirmar que quanto maior o número de ‘alelos de risco’, maior será o potencial do indivíduo em desenvolver a doença, premissa do modelo aditivo. Apesar da natureza multifatorial e complexa das patologias, nestes casos, as variantes e seus impactos no organismo são mais conhecidas, bem como, apresentam um efeito biológico mais direto sobre as funções fisiológicas, facilitando o uso do modelo aditivo (DRENOS, WHITTAKER e HUMPHRIES, 2007). Em oposição a um fenótipo patológico bem definido, no esporte, a situação pode ser ainda mais complexa, envolvendo uma ampla gama de traços, em diversos tecidos e sistemas do organismo (coração, pulmão, músculo esquelético, tecido conjuntivo, cérebro, entre outros); e multifatorial, envolvendo uma ampla gama de aspectos ambientais que atuam diretamente sobre o resultado final do atleta, como: o planejamento estruturado do treinamento físico, o local onde os treinos são realizados, condição financeira, a nutrição, o suporte familiar e social, entre outros (LUCIA et al., 2010).

Todos estes aspectos internos e externos aos indivíduos atuam em conjunto para determinar o rendimento físico, o que nos leva a ter cautela na interpretação do perfil poligênico gerado pelas condições atuais (modelo aditivo).

No modelo aditivo convencional, heterozigotos são intermediários entre os genótipos homozigotos, no entanto, em alguns casos pode não haver distinção entre ser homozigoto ou ser heterozigoto. Por exemplo, um estudo em que foi investigado o polimorfismo rs7136446, uma transição T→C, no gene IGF1, mostrou uma associação significativa entre o alelo C e a força máxima isométrica de membros inferiores em 841 jovens caucasianos saudáveis (HUUSKONEN et al., 2011). Homozigotos para o alelo menor (C) apresentaram aproximadamente 9% mais força que os outros genótipos e nenhuma diferença foi observada entre os heterozigotos e os homozigotos para o alelo comum (T). Desta maneira, ao calcular o escore total dos genótipos, utilizando a nota=1 para heterozigotos e nota=0 para os homozigotos T/T (alelos não associados), estaríamos assumindo uma vantagem para os heterozigotos que estatisticamente não foi observada. Por isso, ao aplicar o escore total dos genótipos é importante conhecer bem o grau de associação do polimorfismo na coorte que está sendo investigada, distribuindo adequadamente as notas, não subestimando ou superestimando nenhum genótipo.

Teoricamente, o ideal seria gerar pesos específicos para cada genótipo e para cada variante, considerando a intensidade da associação e o impacto biológico do polimorfismo para o(s) fenótipo(s) de interesse. Com o intuito de contornar esta limitação, recentemente Massida, Scorcu e Calò (2014) propuseram um novo modelo de escore aplicado ao esporte, denominado TWGS (*Total Weighting Genotype Score*). A intenção do modelo proposto foi justamente utilizar métodos estatísticos e dados quantitativos para gerar pesos diferentes para as variantes genéticas durante a estruturação do escore. Em oposto ao efeito aditivo, esta abordagem pode ser chamada de modelo multiplicativo (YANG et al., 2005).

Massida, Scorcu e Calò (2014) investigaram em 90 futebolistas italianos (46 jogadores de elite e 44 juvenis/juniores com idade entre 16 e 20 anos) e 180 adultos não atletas (italianos, controles) a frequência e a associação de seis polimorfismos em quatro diferentes genes (ECA I/D, ACTN3 R577X, BDKRB2 +9/-9 e VDR ApaI, BsmI e FokI). Exclusivamente no grupo de atletas foram realizados dois testes de salto verticais (*Squat Jump* - SJ e *Counter Movement Jump* - CMJ). Os resultados dos testes foram utilizados como

fenótipos alvo, a fim de estabelecer associação com os polimorfismos e elaborar o TWGS, que foi comparado com o método já estabelecido (TWGS vs. TGS).

Primeiramente, comparando a frequências dos genótipos e alelos entre os atletas e os controles, por meio do teste de qui-quadrado, apenas o polimorfismo ApaI do gene VDR apresentou diferença estatisticamente significativa (aumento na frequência do genótipo A/A) (MASSIDDA, SCORCU e CALO, 2014). Ao analisar o modelo aditivo (TGS; seis polimorfismos) nenhuma diferença foi observada entre os atletas e os controles (49 ± 16 vs. 48 ± 11 , $p=0.782$). No entanto, segundo os autores, os atletas com os maiores valores do TGS apresentavam tendência para desempenharem melhores saltos.

Duas etapas foram utilizadas para a construção do TWGS. Inicialmente, um modelo de regressão (*Stepwise-Regression Analysis*) foi utilizado para verificar quais polimorfismos eram mais preditivos da altura do salto, representando o desempenho nos testes de salto vertical. Posteriormente, a geração de pesos específicos para cada polimorfismo foi calculada com base no quanto cada variante genética contribuiu para a variação encontrada no desempenho dos saltos verticais (R^2 ajustado). Somente os polimorfismos mais relevantes para o fenótipo alvo foram incluídos na construção do TWGS ($n=3$; ACE I/D, ACTN3 R577X e BDKRB2 +9/-9). A fórmula utilizada na elaboração do TWGS, foi constituída pelo somatório dos escores individuais já ponderados, ou seja, o escore por polimorfismo, já com o peso específico. Para cada um dos três polimorfismos relevantes e utilizados para gerar o escore com peso específico, foi empregada a seguinte equação:

$$WGS_{\text{gene 1}} = \{[(R^2 \text{ adj} \times 100) / \text{total } R^2 \text{ adj}] / 3\} \times 2$$

Na qual, WGS representa o escore total dos genótipos ponderado (do inglês, *weightings genotype score*) e $R^2 \text{ adj}$ representa o coeficiente de determinação (R^2) ajustado.

A distribuição dos valores para o TWGS entre os atletas variou entre 0,08 a 66,26 ao considerar como fenótipo alvo o SJ e variou entre 0,12 e 66,65 ao considerar como fenótipo alvo o CMJ (MASSIDDA, SCORCU e CALO, 2014). Não houve comparações com o grupo controle, pois não foram calculados os valores de TWGS para este grupo, uma vez que eles não haviam realizado os testes de salto vertical, necessário para gerar o peso específico na pontuação dos polimorfismos relevantes. Segundo os autores do estudo, foi identificado que os atletas com os maiores valores de TWGS desempenharam melhores saltos que os atletas com menores valores de TWGS. Todavia, esta conclusão já havia sido obtida por meio do

modelo aditivo de escore mais tradicional (TGS), portanto não houve vantagem no uso do TWGS com três polimorfismos na coorte de 90 futebolistas (44 deles com idade entre 16 e 20 anos). O TGS com os três polimorfismos mais relevantes não foi elaborado, portanto não é possível saber se somente tornar o escore aditivo mais específico o tornaria mais relevante neste caso. Segundo Massida, Scorcu e Calò (2014) estes achados ainda são preliminares, estudos abrangendo uma coorte maior e com um número mais elevado de polimorfismos, assim como outros modelos matemáticos ainda precisam ser mais explorados no campo do desempenho físico-esportivo.

Uma aparente desvantagem envolvendo o TWGS em comparação com o TGS é que para o cálculo do modelo, conforme proposto por Massida, Scorcu e Calò (2014) é necessário desenvolver para todos os indivíduos um teste de desempenho (variável quantitativa), pois as associações dos polimorfismos com o resultado será levado em consideração no modelo matemático do escore. Por outro lado, no modelo tradicional (modelo aditivo) não é preciso realizar o teste de desempenho, pois a associação é feita baseado no histórico competitivo do atleta. Caso o modelo proposto por Massida, Scorcu e Calò (2014) seja adotado, o teste de desempenho deve necessariamente ser representativo de traços importantes para as modalidades avaliadas.

Foi proposto no âmbito da medicina clínica um modelo de escore multiplicativo, com a geração de pesos específicos para cada polimorfismo inserido no escore, sem que haja a necessidade de uma medida fisiológica como referência (IMAMURA et al., 2013; JUSTESEN et al., 2015; ZHOU et al., 2015). Estes estudos clínicos propõem o uso do coeficiente estimado pelo modelo de regressão logística aplicada entre cada polimorfismo e o fenótipo alvo como referência para a geração de pesos. Em outras palavras, cada polimorfismo recebe um “peso” de acordo com o tamanho de efeito relativo obtido pela regressão logística (ZHOU et al., 2015). Por exemplo, Zhou et al. (2015) construíram o TGS (modelo aditivo) no intuito de prever o risco do indivíduo para fraturas ósseas, utilizando cinco polimorfismos altamente associados com a fratura femoral em uma larga coorte de japoneses (924 homens e 708 mulheres, autopsiados entre os anos de 1995 e 2011). Comparativamente foi elaborado um escore adotando o modelo multiplicativo. Os coeficientes estimados pela regressão logística foram todos primeiramente equalizados pela multiplicação por 3,04 (baseado no menor valor de coeficiente entre os polimorfismos analisados), criando um padrão entre os polimorfismos, para então serem somados, obtendo o escore (modelo multiplicativo), por indivíduo. Ambos os modelos (aditivo ou multiplicativo)

foram considerados eficientes em estimar o risco de fratura óssea. Como conclusão, os autores citam que o escore tradicional, utilizando polimorfismos relevantes e associados ao fenótipo, clinicamente é mais usual, uma vez que é mais fácil de ser elaborado e não perde em informação.

2.7 Perfil poligênico e variantes raras

Segundo Yang et al. (2005) a predisposição genética de fenótipos complexos, isto é, fenótipos que são influenciados por mais do que um gene (dezenas, centenas ou mais), podem ser explicados por duas teorias (hipóteses). A hipótese um, conhecida como “doenças comuns-variantes comuns”, postula que a predisposição genética de fenótipos que caracterizam a variabilidade humana normal, resulta da associação de múltiplas variantes comuns, cada uma com um efeito pequeno ou modesto. Apesar destas variantes genéticas apresentarem efeitos biológicos pequenos, quando combinados estes efeitos modestos se tornam no geral mais significativos para o organismo, contribuindo para composição da predisposição genética do indivíduo (DRENOS, WHITTAKER e HUMPHRIES, 2007). A hipótese dois postula que a predisposição genética é causada pela associação de algumas (poucas) variantes raras, cada uma apresentando um efeito biológico mais forte do que os efeitos induzidos pelas variantes comuns. Neste segundo caso é necessário um número menor de variantes para produzir um efeito mais expressivo no organismo. Segundo os pesquisadores, não é possível afirmar com certeza qual das duas hipóteses é a mais correta, ou se existe uma combinação das duas teorias (YANG et al., 2005).

No genoma humano existe uma quantidade muito maior das variantes comuns do que das raras. É estimado que cada indivíduo possua no genoma de 200.000 a 500.000 variantes raras, ao mesmo tempo que podemos possuir de 3 a 4 milhões de variantes comuns (BOUCHARD, 2015). As variantes raras são referidas como sendo de origem recente na história evolutiva, dessa forma estas mutações podem ser encontradas em apenas alguns locais do globo carregadas por um grupo limitado de pessoas pertencentes ao mesmo “clã” (LUPSKI et al., 2011). Estas variantes podem ser muito importantes para a genética e genômica do exercício, porém são extremamente difíceis de serem estudadas (BOUCHARD, 2015). Primeiramente, para descobrir uma variante rara associada a uma característica relacionada com o exercício, um número grande de indivíduos deveria ter o seu genoma sequenciado. Posteriormente, uma quantidade ideal de carreadores destas variantes deveria ser identificada

para serem inseridos nos estudos, o que torna um grande desafio para a ciência o estudo das variantes raras e por isso as variantes comuns têm recebido a maior atenção da comunidade científica (BOUCHARD, 2015).

Ao comparar a quantidade de investigações disponíveis na literatura científica sobre a associação de variantes comuns a fenótipos complexos, com a quantidade de investigações disponíveis sobre a associação de variantes raras, é possível perceber que existe muito mais informação sobre as variantes comuns. Desta maneira é habitual apontar que os fenótipos complexos são mais facilmente explicados pela hipótese um, apesar de ainda ser desconhecida qual a combinação ideal de variantes comuns para que um fenótipo tenha sua máxima atividade (YANG et al., 2005).

Espelhado pela literatura científica, ao elaborar um estudo direcionado para a investigação do perfil poligênico é mais fácil elaborar os estudos envolvendo as variantes comuns. É possível que para alguns poucos indivíduos, uma conciliação entre variantes raras, com efeitos biológicos mais pronunciados e variantes comuns, com efeitos biológicos mais modestos, possa resultar em uma predisposição genética diferenciada para um determinado fenótipo. Contudo, para se calcular o escore combinando estas variantes, possivelmente um modelo matemático alternativo deveria ser explorado, por exemplo, um modelo multiplicativo, no qual o peso para a variante rara pudesse ser mais significativo, em virtude do seu possível efeito biológico maior. Em virtude da singularidade, a adição de variantes raras no modelo de escore aditivo, poderia prejudicar a sensibilidade e reduzir o seu potencial.

É razoável hipotetizar que os fenótipos fenomenais dos atletas mais bem ranqueados em suas respectivas modalidades podem ser explicados por variantes funcionais raras que emergiram e foram selecionadas muito recentemente na história humana. A arquitetura genômica de traços complexos vai, seguramente, no final incluir informações de variantes raras e comuns (BOUCHARD, 2015). No entanto, é desconhecido até o momento se estes fenótipos “fenomenais” são atribuídos a uma combinação de variantes comuns ou a um limitado número de raras variantes (TANAKA, WANG e PITSILADIS, 2016).

2.8 Perfil poligênico: propósitos e replicação

A ideia central do perfil poligênico é verificar a frequência de diferentes polimorfismos para cada indivíduo, indicando a sua composição genética e averiguando se

existe uma possível combinação vantajosa para uma ou mais atividades específicas. Com o que já foi apresentado, é possível verificar que o escore pode ser capaz de distinguir os grupos de atletas (endurance ou força/potência), todavia para que ocorra essa distinção verificamos que o escore precisa atender algumas características, como a quantidade e a qualidade de polimorfismos inseridos no cálculo.

Estudos têm demonstrado que a maioria dos indivíduos possui uma quantidade intermediária de alelos associados e poucos indivíduos se encontram nas extremidades, abaixo ou acima da média com relação à quantidade de alelos associados. Neste sentido, o ser humano possui em suas células, muitos sítios polimórficos que apresentam frequências iguais entre atletas e não atletas, entretanto, alguns polimorfismos podem se destacar entre diferentes grupos. Para o escore com objetivo de distinção de grupos, são os polimorfismos em destaque que serão responsáveis por permitir atingir o objetivo.

Desta maneira, se o objetivo do escore, de fato for distinguir os grupos é importante escolher bem os polimorfismos inseridos no cálculo. Por isso, alguns pesquisadores primeiramente analisam uma quantidade maior de polimorfismos, identificam os que se destacam para os fenótipos de interesse e então utilizam apenas estes para construir o escore, tornando-o mais sensível e eficiente (DROZDOVSKA et al., 2013; EGOROVA et al., 2014). Desta forma, pelo que é apontado na literatura, sempre existe a distinção entre grupos.

Quando nos referimos ao termo: “perfil poligênico”, recorreremos à teoria que no genoma humano existe uma série de genes que atuam em diversos fenótipos, desde a cor do cabelo ao desempenho de saltar e correr. Não sabemos o número exato de genes que atuam nos fenótipos envolvidos nas diferentes modalidades esportivas, contudo sabemos que são múltiplos genes. Assim sendo, restringir o perfil poligênico do atleta para sete variantes em sete diferentes genes, por exemplo, seria uma estratégia minimalista, porém aumentaria a tendência de encontrarmos indivíduos destacados. Neste sentido, o escore pode ser uma ferramenta de análise combinada de mais do que um polimorfismo por indivíduo, mas não uma análise completa do perfil poligênico. Se o interesse é compreender o perfil poligênico do ponto de vista biológico, um panorama com 50 ou mais polimorfismos é o mais indicado, ou o sequenciamento completo do genoma do indivíduo. Contudo, nestes casos, a chance de distinção entre grupos, utilizando uma quantidade grande de polimorfismos pode ser prejudicada.

Assim sendo, aparentemente, temos dois panoramas de estudo do perfil poligênico: 1- o perfil poligênico com o propósito de se investigar uma visão mais ampla da biologia do indivíduo e do atleta, no qual um número cada vez maior de genes e polimorfismos (incluindo variantes raras) deve ser analisado; 2- o perfil poligênico com o propósito de distinguir, com base no conhecimento disponível, indivíduos com uma alta ou baixa predisposição genética para um fenótipo, utilizando um conjunto limitado de polimorfismos. Neste segundo panorama, apesar de se utilizar um número reduzido de polimorfismos, estes devem ser indicativos. Todavia, por efeito da natureza complexa e multifatorial do desempenho físico-esportivo esta predisposição baseada em um número reduzido de variantes comuns é parcial (BUXENS et al., 2011).

Apesar de parcial, o perfil poligênico baseado em alguns polimorfismos pode ser relevante. Contudo esta relevância precisa ser testada em estudos independentes. Caso o escore tenha sido experimentado apenas na coorte no qual foi gerado, os resultados apresentados podem estar incorretos ou superestimados (SARZYNSKI et al., 2016). Em estudos genéticos é importante testar o mesmo desenho experimental em coortes independentes (BOUCHARD, 2011). Populações com diferentes origens étnicas podem não compartilhar dos mesmos alelos associados. Desta maneira, os resultados em uma dada população, com um contexto étnico característico, podem não se estender para outras populações (MARIAN, 2012).

Recentemente, Miyamoto-Mikami et al. (2016) aplicaram o conceito do TGS (modelo aditivo), conforme proposto por Williams e Folland (2008) e utilizando 21 polimorfismos associados à força/potência¹⁰ em uma comparação envolvendo 211 atletas japoneses (grupo potência) e 649 japoneses não atletas. População que até o momento não havia sido submetida a tal abordagem. Todos os grupos investigados (atletas e não atletas) apresentaram valores similares de TGS, conforme mostra a Tabela 7.

¹⁰ Foram estudados polimorfismos encontrados nos seguintes genes: ECA, ACTN3, ACVR1B, AGT, BMP2, CCL2, CCR2, CNTF, CNTFR, COMT, FST, IGF2, IL15, IL15RA, INS-IGF2, MYLK, TGFB1, TRHR, VDR, MT-DLOOP, MT-ND1.

Tabela 7 - Valores do TGS apresentado por Miyamoto-Mikami et al. (2016) para japoneses não atletas e japoneses atletas (potência) agrupados de acordo com o nível competitivo alcançado na carreira (regional, nacional ou internacional).

Estudo	Controles	Atletas – grupo potência		
	Não atletas	Regional	Nacional	Internacional
Miyamoto-Mikami et al. (2016)	55,9 ± 7,2	55,1 ± 7,1	56,1 ± 7,4	56,0 ± 7,8
N=	(649)	(77)	(72)	(62)

Foi apontado neste estudo de Miyamoto-Mikami et al. (2016) que nove dos polimorfismos estudados apresentaram a mesma direção de efeito reportado em outras coortes/estudos. No entanto, doze dos polimorfismos estudados apresentaram direção de efeito oposto ao previamente reportado. Segundo os autores, estas divergências podem ser explicadas pelas diferenças na frequência dos genótipos e haplótipos (i.e., a combinação de alelos que são herdados como uma unidade) entre diferentes grupos étnicos. Assim sendo, as características genéticas entre caucasianos (maior parte dos estudos) e asiáticos podem explicar estas diferenças, salientando a necessidade de replicação dos estudos em coortes envolvendo atletas e não atletas de diferentes etnias e ancestralidades, a fim de validar as associações identificadas.

Também no ano de 2016, Voisin et al. (2016) compararam a frequência do polimorfismo ACVR1B A/G (rs rs2854464) entre atletas (n=1672) e não atletas (n=1089) de diferentes origens étnicas (caucasianos europeus vs. brasileiros). O alelo A deste polimorfismo havia sido previamente associado à força muscular em uma coorte de indivíduos não atletas (WINDELINCKX et al., 2011). De forma interessante, a replicação destes dados em uma larga coorte de atletas, demonstrou que o alelo A foi mais frequente nos atletas europeus de força/potência (n=399) em comparação com o grupo de não atletas, associação esta não observada nos atletas brasileiros. A população brasileira é classicamente reconhecida pela sua grande miscigenação racial (KEHDY et al., 2015). Desta maneira, as associações identificadas nas coortes europeias, podem não ser verdadeiras nos brasileiros, hipótese que precisa ser testada.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil poligênico de atletas brasileiros, de diferentes modalidades esportivas, comparando-os com uma população de brasileiros não atletas.

3.2 Objetivos específicos

Este projeto apresentou como objetivos específicos:

- a. Caracterizar o maior número possível de amostras de DNA genômico de atletas brasileiros, de diversas especialidades esportivas (preferencialmente modalidades olímpicas), construindo um banco de amostras de atletas brasileiros;
- b. Caracterizar o maior número possível de amostras de DNA genômico de indivíduos não atletas para compor o grupo controle, construindo um banco de amostras da população brasileira geral;
- c. Analisar a frequência de polimorfismos genéticos, entre os atletas e os não atletas, realizando estudos de replicação, para confirmar em atletas brasileiros a associação de polimorfismos já associados ao desempenho físico em populações estrangeiras;
- d. Avaliar a melhor maneira de elaborar um escore genético, com base em um modelo matemático já aplicado no esporte em coortes estrangeiras, de forma que permita a comparação e distinção entre os grupos de atletas e de não atletas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo envolveu a comparação da frequência relativa de variantes genéticas (polimorfismos) entre grupos de atletas e adultos não atletas, todos de nacionalidade brasileira. Para tanto, primeiramente foi extraído dos participantes amostras de DNA genômico para a construção de um banco de amostras de DNA de brasileiros (coorte) e a partir destas amostras foram determinados os genótipos para uma lista de 34 variantes genéticas. Todos os procedimentos utilizados neste estudo, que serão explicados a seguir, foram aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte, da Universidade de São Paulo, Campus da Capital (Protocolo de Pesquisa nº 2011/14).

4.1 Recrutamento de voluntários e construção de banco de DNA (coorte)

A primeira etapa deste projeto envolveu o recrutamento de voluntários para compor a coorte de estudo, por meio de contato direto. Como será abordado com mais detalhes adiante, esta coorte de estudo será separada em dois grandes grupos: atletas e adultos não atletas, ambos com integrantes exclusivamente de indivíduos com nacionalidade brasileira. Para o recrutamento de atletas: os treinadores, clubes desportivos, centros de treinamento ou os próprios atletas foram contatados por meio de mensagens de e-mail, mensagens por rede social (Facebook), telefone ou contato direto em eventos esportivos de todo o Brasil, porém principalmente nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo. Para o recrutamento de adultos não atletas foram feitos mutirões de coleta nos arredores da Universidade de São Paulo e parques municipais. Durante o contato inicial, o pesquisador apresentou os objetivos e metodologias do estudo e foi feito o convite para participarem do estudo.

Foram considerados não atletas aqueles brasileiros, maiores de 18 anos, que nunca haviam participado de competições oficiais ou federados em alguma modalidade esportiva. A maioria destes eram funcionários dos locais em que foram feitas coletas, universitários, familiares e voluntários em pesquisas da Universidade de São Paulo. Por outro lado, para ser considerado atleta, o indivíduo deveria ter dedicação de, no mínimo, 6 horas por semana ao treinamento físico específico de sua modalidade esportiva, ser federado e participar regularmente de competições oficiais.

Aos que aceitaram participar, foi agendada uma data para a coleta do material biológico e aplicação de um questionário que continha as seguintes informações: data de

nascimento, etnia autorrelatada, etnia relatada dos pais, e-mail pessoal ou telefone de contato e a presença ou não de desordens genéticas conhecidas. Especificamente aos atletas, o questionário ainda contava com questões referentes à modalidade praticada e ao histórico esportivo pessoal, tais como: nome das provas oficiais no qual competia, quantidade horas de treinamento por semana, melhor resultado pessoal e competição mais importante em que já havia participado (Anexo 1). O gênero e a etnia autorrelatada não foram critérios de exclusão. A etnia autorrelatada foi aplicada conforme procedimento adotado pelo IBGE (IBGE, 2008). O único critério de exclusão foi a presença de patologias de origem genética (cromossômica ou monogênica) confirmada por diagnóstico clínico e/ou molecular.

Com base no nome das provas oficiais no qual cada atleta competia, preenchido no questionário, a coorte de atletas ainda foi estratificada em quatro grupos independentes: Endurance, Força/Potência, Misto e Lutas. Cada um destes grupos abrange especialidades esportivas (modalidades) cujas exigências metabólicas são próximas, isto é: o grupo Endurance abrange modalidades que apresentam maior predominância do metabolismo aeróbio durante suas provas; o grupo Força/Potência abrange modalidades com maior predominância do metabolismo anaeróbio durante suas provas; o grupo Misto abrange modalidades com participação tanto do metabolismo aeróbio quanto do metabolismo anaeróbio; o grupo Lutas abrange exclusivamente atletas de esportes de combate (um grupo Força/Potência independente). O presente trabalho agrupou as modalidades, com base no que foi apresentado na Tabela 4.

Com base no resultado pessoal e competição mais importante no qual o atleta já participou (histórico esportivo), estes ainda foram estratificados em três categorias, conforme o mais alto nível competitivo alcançado em suas respectivas modalidades: internacional, nacional ou regional. O nível internacional compreende atletas participantes de Jogos Olímpicos, Campeonatos Mundiais, Campeonatos Continentais ou competições equivalentes; o nível nacional compreende atletas participantes de campeonatos nacionais; o nível regional compreende atletas participantes de campeonatos estaduais ou regionais.

Juntamente com o questionário, antes do início da coleta do material biológico, cada voluntário foi novamente esclarecido sobre os objetivos do estudo, sobre os procedimentos de coleta do material biológico e sobre o possível armazenamento do seu material genético. Após estes esclarecimentos, os sujeitos que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Aos voluntários foi dado o direito de optar por permitir ou

não o armazenamento de seu DNA para este e outros estudos futuros e por conhecer ou não os resultados encontrados. As amostras de todos os indivíduos que não permitiram armazenamento foram descartadas assim que as análises deste estudo foram concluídas.

Durante a extração do DNA genômico, cada voluntário recebeu um código de identificação, que foi utilizado durante todo o estudo. A relação entre o nome e o código do indivíduo ficou armazenada em uma planilha do Excel protegida por senha. Desta forma, as amostras biológicas foram trabalhadas pelos pesquisadores envolvidos, sem que eles soubessem de quem é o DNA existente em cada uma das amostras. A planilha do Excel contendo a relação entre o nome e o código do voluntário somente foi aberta no caso do voluntário querer saber o próprio resultado ou em amostras que deram problemas durante a extração do DNA e precisaram ser repetidas.

4.2 Coleta de material biológico para a extração do DNA genômico

Com o objetivo de tornar as coletas rápidas e totalmente não invasivas, facilitando a adesão de um número maior de voluntários ao estudo, minimizando o desconforto, o DNA genômico dos participantes foi extraído a partir de amostras de lavagem bucal (GUILHERME et al., 2016), conforme descrição. Inicialmente, os sujeitos foram instruídos a realizar uma eficiente limpeza da boca com soro fisiológico fornecido pelo pesquisador (série de enxaguatórios bucais), de forma que, a presença de restos de alimentos ou outros contaminantes fosse minimizada. Em seguida, os voluntários foram instruídos a raspar a língua e bochechas com os dentes, aumentando a quantidade de células da mucosa bucal disponíveis para a coleta. Cerca de 10 ml de soro fisiológico foi então fornecido aos voluntários, em tubos livres de DNA e DNase, para que com esse soro fosse feito um bochecho, fazendo com que as células da mucosa bucal fossem diluídas no soro fisiológico. Ao final do bochecho, o material foi dispensado em um tubo cônico de 50 ml, também livre de DNA e DNase. Este procedimento foi repetido três vezes por cada indivíduo. Ao final, os tubos cônicos de 50 ml contendo o produto da lavagem bucal foram resfriados e armazenados no laboratório a -20°C até que fosse feita a extração do DNA genômico.

4.3 Extração do DNA genômico

A extração do DNA foi realizada conforme protocolo padronizado em nosso laboratório (GUILHERME et al., 2016). Os tubos cônicos contendo os produtos da lavagem bucal, após serem descongelados, foram submetidos à centrifugação a 7000 g por 10 minutos para separar as células da mucosa bucal do soro fisiológico e do muco salivar, que foram dispensados para que a maior quantidade possível de células fosse transferida para um microtubo de 1,7 ml, livre de DNA e DNase, juntamente com 500 µl de tampão de lise celular (100 mM Tris-HCl pH 8,0; 0,5 mM EDTA; 0,2 M NaCl; 0,2% SDS; 50 mg Proteinase K). Os microtubos contendo as células da mucosa bucal e o tampão de lise foram submetidos à incubação de oito a 14 horas em uma temperatura de 55°C, com agitação. Após a incubação, foi adicionado em cada microtubo 100 µL de NaCl saturado (5 ou 6 M), agitando manualmente o microtubo com vigor. Posteriormente, as amostras foram separadas por gradiente de densidade utilizando-se 300 µl de clorofórmio e centrifugação a 5000 g por cinco minutos. Ao final da centrifugação, o sobrenadante (fase aquosa) contendo ácidos nucleicos foi transferido para um novo microtubo de 1,7 ml, livre de DNA e DNase. Neste momento, os ácidos nucleicos foram precipitados pela adição de 750 µl de etanol 100%, seguindo de agitação por inversão (até que o DNA precipite no tubo) e centrifugação a 3000 g por cinco minutos. Após esta última centrifugação, o sobrenadante foi retirado e o pellet contendo ácidos nucleicos purificados foi deixado em temperatura ambiente por 15 minutos para evaporação do etanol residual. Finalizada a secagem, o pellet foi ressuscitado em 100-300 µl de tampão TE (Tris-EDTA), livre de DNA e DNase. Por fim, o DNA purificado foi quantificado por meio de leituras espectrofotométricas (NanoDrop ND 2000®, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EUA). A partir do DNA quantificado foram preparados microtubos contendo o DNA purificado nas concentrações de 30 e 50 ng/µl, diluídos com tampão TE. Todas as amostras foram sempre estocadas a -20°C.

Por meio da espectrofotometria também foi avaliado o grau de pureza (qualidade) do DNA extraído. Para tanto, os valores de absorbância a 230 nm (A230), 260 nm (A260), 280 nm (A280) foram utilizados. Valores entre 1,8 e 2,1 para as razões A260/A230 e A260/A280 foram considerados aceitáveis para as análises, principalmente para a determinação dos genótipos pela plataforma de genotipagem OpenArray (Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA). Valores abaixo de 1,70, para estas razões, indicam a presença de sais e proteínas que podem inibir ou diminuir a eficiência da reação de PCR. Desta forma, as amostras que não apresentaram os valores dentro da faixa considerada aceitável foram

submetidas ao processo de purificação, utilizando o Wizard SV Genomic DNA Purification A2360 (Promega Corporation®, Madison, Wisconsin, EUA), segundo as recomendações do fabricante.

4.4 Variantes (polimorfismos) analisados neste projeto

Um total de 34 polimorfismos foram analisados neste estudo. A escolha dos polimorfismos a serem utilizados neste projeto foi feita baseada primeiramente na lista dos polimorfismos utilizados nos três estudos iniciais abordando o uso do TGS para comparar grupos de atletas (RUIZ et al., 2009; RUIZ et al., 2010; EYNON et al., 2011b).

Reunindo os polimorfismos utilizados pelos dois estudos preliminares que utilizaram o TGS voltado para endurance (RUIZ et al., 2009; EYNON et al., 2011b), foi elaborada uma lista inicial com 12 polimorfismos previamente associados à endurance. Desta lista, dois polimorfismos foram excluídos do estudo (CKMM 1170bp/985+185bp e HFE H630D), por apresentarem poucas evidências que suportem a associação com o esporte e seis polimorfismos recentemente propostos foram incluídos na lista inicial (AHMETOV e FEDOTOVSKAYA, 2015), conforme exposto na Figura 4.

Figura 4 - Representação simplificada dos genes/polimorfismos e seus respectivos genótipos associados à endurance que foram considerados para a elaboração e conclusão deste projeto.

Dessa maneira, considerando os polimorfismos mantidos da lista inicial (n=10) e os polimorfismos incluídos (n=6), são totalizados 16 polimorfismos em 14 genes com associação prévia ao fenótipo endurance avaliados neste projeto (três polimorfismos foram analisados para o gene NRF2(ou GABPB1)). Do mesmo modo, baseado no primeiro estudo que utilizou o TGS voltado para força/potência muscular (RUIZ et al., 2010), foi elaborada uma lista inicial com seis polimorfismos previamente associados. Desta lista, um polimorfismo foi excluído do estudo (IL-6 174 G/C) e onze foram incluídos (Figura 5).

Figura 5 - Representação simplificada dos genes/polimorfismos e seus respectivos genótipos associados à força/potência muscular que foram considerados para a elaboração e conclusão deste projeto.

Dessa maneira, considerando os polimorfismos selecionados inicialmente (n=5) e os polimorfismos incluídos (n=11) são totalizados 16 polimorfismos em 15 genes com associação prévia ao fenótipo força/potência avaliados neste projeto (dois polimorfismos foram analisados para o gene ACVR1B). De todos os polimorfismos escolhidos, nove deles estão relacionados nas duas listas, isto por que dois deles apresentam a mesma associação tanto para endurance quanto para força/potência (AMDP1 Q12X e MSTN (ou GDF8) K153R) e sete deles apresentam associação oposta, com um dos alelos indicando para endurance e o outro indicando para força/potência (ACTN3 R577X, AGTR2 A/C, ECA I/D, HIF1A P582S,

IGF1R A/C, PPARA G/C, MCT1 (ou SLC16A1) D490E), totalizando 23 polimorfismos em 20 genes.

Outros 11 polimorfismos em cinco genes candidatos, sem uma prévia associação com o esporte, foram selecionados para compor o painel final de 34 polimorfismos em 25 genes analisados neste projeto. Da Tabela 8 a Tabela 11 é apresentada a identificação e característica de cada polimorfismo analisado neste estudo, separados de acordo com a associação prévia. Nas tabelas, o nome dado polimorfismo corresponde aos alelos (genômicos) existentes para uma variante ou os respectivos aminoácidos sintetizados em consequência do polimorfismo em uma posição específica da proteína (e. g., G482S corresponde à incorporação de uma Glicina ou uma Serina na posição 482 da proteína sintetizada por este gene. A identificação do polimorfismo condiz com o número de catálogo do polimorfismo junto ao NCBI (do inglês, *National Center for Biotechnology Information*) (SHERRY, WARD e SIROTKIN, 1999).

Tabela 8 - Identificação dos polimorfismos previamente associados à endurance que foram utilizados neste estudo.

Gene	Polimorfismo	Identificação	Tipo ou local do polimorfismo
COL6A1	C/T	rs35796750	Íntron
NRF2 (GABPB1)	C/A	rs12594956	Íntron
NRF2 (GABPB1)	A/G	rs7181866	Íntron
NRF2 (GABPB1)	C/T	rs8031031	Íntron
PPARD	C/T	rs2016520	5'UTR
PPARGC1A	C/T ou G482S	rs8192678	Missense
VEGFR2 (KDR)	T/A ou Q472H	rs1870377	Missense

Tabela 9 - Identificação dos polimorfismos previamente associados à força/potência que foram utilizados neste estudo.

Gene	Polimorfismo	Identificação	Tipo ou local do polimorfismo
ACVR1B	A/G	rs2854464	3'UTR
ACVR1B	G/A	rs10783486	Íntron
AGT	A/G ou M235T	rs699	Missense
CNTF	G/A	rs1800169	Íntron
IGF1	C/T	rs7136446	Íntron
NOS3	C/T ou -786 T>C	rs2070744	Íntron
PPARG	C/G ou P12A	rs1801282	Missense

Tabela 10 - Identificação dos polimorfismos previamente associados à endurance ou força/potência que foram utilizados neste estudo.

Gene	Polimorfismo	Identificação	Tipo ou local do polimorfismo
ACTN3	T/C ou R577X	rs1815739	Nonsense
AGTR2	A/C	rs11091046	3'UTR
AMPD1	G/A ou Q12X	rs17602729	Nonsense
ECA	I/D	rs1799752	Íntron Inserção/deleção
HIF1A	C/T ou P582S	rs11549465	Missense
IGF1R	A/C	rs1464430	Íntron
MCT1 (SLC16A1)	A/T ou D490E	rs1049434	Missense
MSTN (GDF-8)	T/C ou K153R	rs1805086	Missense
PPARA	G/C	rs4253778	Íntron

Tabela 11 - Identificação dos polimorfismos sem prévia associação que foram utilizados neste estudo.

Gene	Polimorfismo	Identificação	Tipo ou local do polimorfismo
FST	G/T	rs1423560	<i>Upstream</i>
FTO	T/A	rs9939609	Íntron
SLC6A2	C/T ou T99I	rs1805065	Missense
CNDP1	A/G	rs2887	Íntron
CNDP1	A/G	rs733686	Íntron
CNDP1	C/A	rs2346061	<i>Upstream</i>
CNDP2	T/C	rs7577	3'UTR
CNDP2	G/A	rs734559	Íntron
CNDP2	C/G	rs3764509	5'UTR
CNDP2	A/T	rs6566810	Íntron
CNDP2	G/A	rs12964619	Íntron

4.5 Determinação dos genótipos: polimorfismo ECA I/D

Os genótipos para o polimorfismo ECA I/D foram definidos pela análise da curva de dissociação do produto gerado pela reação da PCR em tempo real, conforme protocolo proposto por Lin et al. (2001), otimizado e validado em nosso laboratório (GUILHERME et al., 2016). A reação da PCR foi feita em um microtubo de 100 µl, contendo: 15 ng de DNA genômico, 200 nM de cada um dos três iniciadores (*primers*), descritos na Tabela 12, 10 µl de SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA) e água ultrapura livre de DNA e DNase (Invitrogen®, Carlsbad, Califórnia, EUA) para completar 20 µl de volume final. Os microtubos foram submetidos à reação de PCR utilizando o termociclador Rotor-Gene Q (Qiagen®, Hilden, Alemanha). As condições de ciclagem de

temperatura pelo termociclador foram: 1- denaturação inicial da molécula do DNA a 95°C por 10 minutos; 2- 40 ciclos de: 95°C por 15 segundos (denaturação do DNA) seguido de 55°C por um minuto (fase de amplificação do DNA genômico); 3- após este período de amplificação do DNA, as amostras foram submetidas a uma curva de dissociação, no qual os tubos foram resfriados para 60°C para em seguida serem submetidos a um aumento progressivo na temperatura, de 0,35°C a cada dois segundos, até atingir 95°C. À medida que a temperatura se eleva, a molécula de dupla-fita do DNA genômico, se desnatura e vai se transformando em uma molécula de cadeia simples, este processo faz com que o sinal gerado pelo fluoróforo seja gradualmente diminuído. Esta intensidade do SYBR Green foi medida continuamente durante todo o período de elevação da temperatura e foi representada graficamente como uma função da temperatura (T). Os picos de dissociação foram gerados através da representação gráfica da derivada negativa da fluorescência em relação à temperatura como uma função de temperatura ($-dF/dT$ vs t). A inspeção visual dos picos de dissociação foi utilizada para a determinação dos genótipos (GUILHERME et al., 2016). O produto da amplificação do DNA carreador do alelo I é um fragmento amplificado de 66 pb, resultante da interação do primer dois e do primer três com o DNA genômico, apresentando um pico de dissociação a uma temperatura mais baixa do que o pico de dissociação do produto da amplificação do DNA carreador do alelo D, que é o resultado do combinação do primer um e do primer três com o DNA genômico, gerando um fragmento amplificado de 83 pb. Amostras de indivíduos heterozigotos apresentam dois picos de dissociação (LIN et al., 2001), conforme mostra a Figura 6.

Figura 6 – Exemplo de três indivíduos que tiveram seus genótipos determinados para o polimorfismo I/D do gene da ECA pela análise da curva de dissociação - PCR em tempo real.

Tabela 12 - Sequências dos primers utilizados na genotipagem do polimorfismo ECA I/D.

Primer identificação	Sequência do primer (5'→ 3')
ACE 1 (primer 1)	CATCCTTTCTCCCATTCTC
ACE 2 (primer 2)	TGGGATTACAGGCGTGATACAG
ACE 3 (primer 3)	ATTCAGAGCTGGAATAAAATT

Retirado de Lin et al. (LIN et al., 2001).

4.6 Determinação dos genótipos: polimorfismo FTO T/A (rs9939609)

O polimorfismo FTO T/A teve o seu genótipo determinado pelo método TaqMan (TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA), utilizando um ensaio individual, padronizado e específico para o polimorfismo. Pelo método TaqMan, a região polimórfica tem o seu genótipo determinado pela emissão de sinais de fluorescência específicos para cada alelo. Cada ensaio individual possui um par de primers, situado em uma região do genoma comum a todas as amostras, em torno do polimorfismo e duas probes, cada uma específica para um dos alelos do polimorfismo. Cada uma das probes é ligada a um fluoróforo específico (VIC ou FAM). Durante a PCR, na fase amplificação do DNA, o sinal da fluorescência é gerado devido a atividade 5' nuclease da enzima Taq polimerase, isto é, a enzima inicia o processo de amplificação do DNA a partir dos primers e ao passar pela probe o sinal é emitido, a depender da probe que se ligou ao DNA. Desta forma, ocorre um aumento da fluorescência (VIC e/ou FAM) no decorrer dos ciclos de amplificação do DNA e ao final da PCR podemos discriminar os alelos e o genótipo de cada amostra baseado no sinal de fluorescência encontrado no tubo.

A reação da PCR pelo método TaqMan foi feita em um microtubo de 100 µl, contendo: 15 ng de DNA genômico, 6,25 µl do TaqMan Genotyping Master Mix 2x (Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA), 0,625 µl do TaqMan Genotyping Assay Mix 20x (Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA) e água ultrapura livre de DNA e DNase (Invitrogen®, Carlsbad, Califórnia, EUA) para completar 12,5 µl de volume final. Os microtubos foram submetidos à reação de PCR utilizando o termociclador Rotor-Gene Q (Qiagen®, Hilden, Alemanha), obedecendo as seguintes condições de ciclagem de temperatura pelo termociclador: 1- denaturação inicial da molécula do DNA a 95°C por 10 minutos; 2- 40 ciclos de: denaturação do DNA a 95°C por 15 segundos seguido de anelamento/extensão do DNA a 60°C por um minuto (fase de amplificação) com aquisição habilitada para os canais

dos sinais VIC e FAM. Ao final da reação da PCR, um gráfico de dispersão (*scatter plot*) contendo os sinais de fluorescência de todas as amostras analisadas por PCR é utilizado para determinar os genótipos, conforme mostra a Figura 7.

Figura 7 – Representação de um *scatter plot* gerado pela PCR para determinar os genótipos do polimorfismo FTO T/A (rs9939609).

Para a determinação dos genótipos do polimorfismo ECA I/D e FTO T/A, amostras mais diluídas, na concentração de 30 ng/μl, foram utilizadas. No entanto, para a determinação dos genótipos pela plataforma OpenArray, amostras na concentração de 50 ng/μl foram utilizadas. Por utilizar volumes menores no OpenArray, a concentração de 50 ng/ul garante que para cada reação da PCR, cerca de 250 cópias de genoma haploide estejam presentes.

4.7 Determinação dos genótipos: plataforma OpenArray

Para todos os demais polimorfismos inseridos no estudo (n=32), foi utilizada a plataforma de genotipagem TaqMan OpenArray. Esta plataforma é uma tecnologia de alto desempenho e alto rendimento para a determinação de genótipos pré-determinados. Baseado na metodologia da PCR em tempo real, o OpenArray utiliza o sinal de fluorescência emitido pelos reagentes da reação da PCR (sondas fluorescentes TaqMan) para proporcionar uma detecção qualitativa, usando a análise pós-PCR ou ponto final da reação (*endpoint analysis*), por meio do *scatter plott* (Figura 7), semelhante ao método TaqMan utilizado em ensaios individuais, porém pela plataforma OpenArray é possível analisar mais do que um

polimorfismo na mesma reação, gerando um *scatter plott* para cada variante. Neste projeto foi utilizado o modelo no qual 32 polimorfismos são analisados por reação. A determinação dos genótipos pela plataforma OpenArray foi realizado junto ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor/HC/FMUSP).

A plataforma OpenArray utiliza microplacas de genotipagem (63 mm x 19 mm) compostas por 48 espaços, denominados de *subarrays*, com dimensões de 4,5 mm x 4,5 mm (MARTINS et al., 2013). Cada *subarray* contém 64 nanoporos onde os primers e as probes específicas para cada polimorfismo são instalados (Figura 8) (BIOSYSTEMS, 2010b). Totalizando todos os nanoporos existentes nos 48 *subarrays*, cada microplaca é capaz de realizar 3072 reações da PCR. Para o modelo de microplaca utilizado neste estudo, avaliando 32 polimorfismos, cada microplaca foi capaz de analisar simultaneamente 96 amostras, isto é, a cada 32 nanoporos uma amostra era analisada.

Figura 8 - Formato da microplaca utilizado pelo OpenArray, contendo 48 sub-arrays, cada um com 64 nanoporos. Retirado de (BIOSYSTEMS, 2010a)

Para serem analisadas pelo OpenArray, primeiramente cada amostra de DNA genômico, já na concentração de 50 ng/μl e com níveis de pureza aceitáveis, foi transferido para uma placa de 96 poços (10-20 μl). A partir da placa de 96 poços, 2 μl das amostras de DNA genômico foram transferidos para uma placa de 384 poços, junto com 2 μL do TaqMan OpenArray Genotyping Master Mix (Thermo Fisher Scientific®, Waltham, Massachusetts, EUA).

Após a placa de 384 poços ser centrifugada por 10 segundos, para a remoção de bolhas, esta é colocada no sistema de pipetagem automático OpenArray AccuFill System (Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA), junto com as microplacas de

genotipagem. O sistema AccuFill dispensa um volume de 33 nL da mistura, contendo o DNA genômico e o TaqMan OpenArray Genotyping Master Mix, dentro dos nanopços da microplaca. Imediatamente ao término do processo de pipetagem automática, as microplacas são seladas na estação de selagem e estabilizadas com um fluido de imersão. Após a estabilização, as microplacas estão prontas para serem submetidas ao termociclador para a reação da PCR (QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System, Applied Biosystems®, Foster City, Califórnia, EUA), segundo as recomendações de ciclagem da temperatura estabelecida pelo fabricante. Após a captura do sinal, os resultados foram integrados (incorporando as informações referentes às amostras e aos ensaios utilizados) e importados. Com os arquivos gerados pelo QuantStudio salvos no computador, os resultados foram armazenados e analisados pelo software on-line fornecido pelo fabricante (Thermo Fisher Cloud). Aproximadamente 500 amostras para quatro diferentes polimorfismos (ACTN3 R577X, ACVR1B A/G, MCT1 D490E, CNBP1 A/G (rs2887)) foram analisadas de forma independente em ensaios individuais, seguindo o protocolo descrito para a determinação do polimorfismo FTO T/A.

4.8 Determinação do escore total dos genótipos (TGS)

Cada polimorfismo, para cada indivíduo, recebeu uma nota, de acordo com o genótipo encontrado (0, 1 ou 2). Os genótipos homozigotos associados ao fenótipo alvo receberam a nota dois (genótipo ótimo), enquanto os genótipos homozigotos não associados receberam a nota zero e os genótipos heterozigotos receberam a nota um. Posteriormente, todas as notas individuais foram somadas, determinando o escore total dos genótipos por indivíduo. Para facilitar a interpretação, o escore total pode ser transformado em uma escala que varia de 0 a 100, sendo que, os valores mais próximos de 100 representam TGS mais associados ao fenótipo alvo. Desta forma, a determinação do TGS pode ser representada pela seguinte fórmula, conforme adaptado de Eynon et al. (EYNON et al., 2011b): $TGS = (100/n) \times (EI_1 + EI_2 + EI_3 + EI_4 + EI_5 + EI_6 + EI_7 + EI_8 + EI_9 + EI_{10} + EI_{11})$, onde EI = escore individual e n = número de genes (polimorfismos) analisados multiplicado por dois, que é a nota dada ao genótipo ótimo. Utilizando esta teoria (WILLIAMS e FOLLAND, 2008) e com base na literatura mais recente (AHMETOV e FEDOTOVSKAYA, 2015), dois escores podem ser testados neste estudo: um voltado para o fenótipo ‘endurance’ e o outro voltado para o fenótipo ‘força e potência’. A Tabela 13 retrata a pontuação sugerida para a determinação das

notas individuais, por polimorfismo em cada um dos escores (‘endurance’ ou ‘força e potência’).

Tabela 13 - Descrição dos potenciais escores a serem utilizados por polimorfismo, baseado nos alelos associados aos respectivos fenótipos.

Polimorfismo	Escore Endurance	Escore Força/Potência
ACTN3 R577X	0= C/C, 1=C/T, 2= T/T	0 = T/T, 1= T/C, 2= C/C
ACVR1B A/G	-	0= G/G, 1= A/G, 2= A/A
ACVR1B G/A	-	0= A/A, 1= A/G, 2= G/G
AGT M235T	-	0=A/A, 1= A/G, 2=G/G
AGTR2 A/C	0=A/A, 1= C/A, 2=C/C	0=C/C, 1= C/A, 2=A/A
AMPD1 Q12X	0= A/A, 1= A/G, 2= G/G	0= A/A, 1= A/G, 2= G/G
CNTF G/A	-	0= A/A, 1= A/G, 2= G/G
COL6A1 C/T	0= C/C, 1= C/T, 2=T/T	-
ECA I/D	0= D/D, 1= I/D, 2= I/I	0= I/I, 1= I/D, 2= D/D
HIF1A P582S	0= T/T, 1= C/T, 2= C/C	0= C/C, 1= C/T, 2= T/T
IGF1 C/T	-	0= C/C e C/T, 2= T/T
IGF1R A/C	0= C/C, 1= A/C, 2= A/A	0= A/A, 1= A/C, 2= C/C
MCT1 D490E	0= A/A, 1= A/T, 2= T/T	0= T/T, 1= A/T, 2= A/A
MSTN K153R	0= C/C, 1= C/T, 2= T/T	0= C/C, 1= C/T, 2= T/T
NOS3 -786 T>C	-	0= C/C, 1= C/T, 2= T/T
NRF2 A/G	0= A/A, 2= A/G e G/G	-
NRF2 C/T	0= C/C, 2= C/T e T/T	-
NRF2 C/A	0= C/C, 1= A/C, 2= A/A	-
PPARA G/C	0= C/C, 1= C/G, 2= G/G	0= G/G, 1= C/G, 2= C/C
PPARD T/C	0= T/T, 1= C/T, 2= C/C	-
PPARG P12A	-	0= C/C, 1= C/G, 2= G/G
PPARGC1A G482S	0= T/T, 1= C/T, 2= C/C	-
VEGFR2 Q472H	0= A/A, 1= A/T, 2= T/T	-

4.9 Análise estatística

A análise estatística deste estudo foi distribuída em três estágios. Em um primeiro momento, após a determinação dos genótipos para cada um dos polimorfismos incluídos neste estudo, os dados extraídos foram inseridos em um banco de dados no software Excel (Microsoft®, Redmond, Washington, EUA), no qual foram estabelecidas as frequências observadas dos genótipos e alelos para todos os grupos. As frequências observadas no grupo Não atletas, em cada um dos polimorfismos, foram submetidas ao teste de qui-quadrado (χ^2), com um grau de liberdade, para avaliar o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Em seguida, foi realizada uma análise descritiva das tabelas de contingências contendo a frequência dos

genótipos ou alelos nas colunas e os grupos nas linhas. Para tanto, testes de χ^2 foram conduzidos em comparações pareadas (grupo x grupo), utilizando os modelos: codominante (A/A vs. A/a vs. a/a), dominante (A/A vs. A/a + a/a) e recessivo (a/a vs. A/A + A/a). A comparação da tabela de contingência pelo χ^2 foi utilizada somente quando todos os valores esperados foram maiores do que um e pelo menos 20% dos valores esperados foram maiores do que cinco. Quando estas condições não foram atendidas, o teste exato de Fischer foi utilizado. Neste primeiro estágio (descritivo), o nível de significância foi estabelecido em 5%. Não havendo diferenças na distribuição genotípica entre os gêneros (homens vs. mulheres), estes foram analisados reunidos no mesmo grupo. Em adição a análise da tabela de contingência, foi elaborada para cada polimorfismo, a análise de correspondência bidimensional, utilizando a distância qui-quadrado a fim de demonstrar graficamente as relações entre os genótipos e os grupos. As análises descritivas foram realizadas utilizando o software Excel (Microsoft®, Redmond, Washington, EUA) com auxílio do software GraphPad Prism 7 (GraphPad Software®, San Diego, Califórnia, EUA).

Embora o teste de qui-quadrado (χ^2) seja o método mais comum para analisar variáveis categóricas e também simples de executar e interpretar, ele somente fornece uma quantidade mínima de informação (GORDISH-DRESSMAN e DEVANEY, 2011). Para avaliar com maiores detalhes e rigor a associação dos polimorfismos com os grupos de atletas, modelos de regressão logística binária foram aplicadas (segundo estágio da análise estatística), testando a razão de chance de ser atleta (grupos de atletas) contra a chance de não ser atleta (grupo Não atletas), tendo o homozigoto do alelo mais frequente como risco basal (modelo codominante). Para estas análises o nível de significância estabelecido foi de 2% e os “p-valores” identificados foram corrigidos quanto as múltiplas comparações pelo método FDR (do inglês, *false discovery rate*), conforme proposto por Benjamini e Hochberg (1995). As análises estatísticas pertencentes a este estágio foram elaboradas usando o software R (software livre).

Por fim, os valores encontrados para o escore total dos genótipos (TGS) foram expressos como média $\pm$ desvio padrão e comparados utilizando a análise de variância (*one-way ANOVA*) com post-hoc de Tukey. Para avaliar a capacidade do TGS em classificar corretamente atletas de não atletas (0= não atletas, 1= atletas) foi aplicado cálculo da área sob a curva ROC e os intervalos de confiança a 95%. Estas últimas análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 20.0 (IBM®, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Banco de amostras (coorte)

Os resultados descritos neste estudo foram baseados em um banco de amostras composto por 1875 voluntários. Deste total, 908 sujeitos foram incluídos na coorte de atletas e os demais (n=967) pertenceram a duas coortes de adultos não atletas: coorte Tese (n=682) e coorte InCor (n=285). A coorte Tese foi composta por voluntários, não atletas, contatados e que tiveram as amostras biológicas coletadas no decorrer deste projeto. A coorte InCor foi composta por amostras biológicas de adultos não atletas gentilmente cedida pelo Grupo de Genética Humana do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor/HC/FMUSP), local onde foram realizadas as genotipagens pela plataforma OpenArray. Na Tabela 14 é apresentada a idade média e a distribuição dos gêneros e etnias autorrelatada dos participantes do estudo incluídos nos grupos: atletas e não atletas (coorte Total, coorte Tese e coorte InCor).

Tabela 14 - Características gerais dos grupos Atletas e Não atletas.

	Coorte Total (n=1875)				Coorte Não atletas (n=967)			
	Atletas		Não atletas		Coorte Tese		Coorte InCor	
	Média	(DP)	Média	(DP)	Média	(DP)	Média	(DP)
Idade	27,1	(7,73)	32,8	(12,04)	28,6	(7,75)	40,9	(15,27)
<u>Gênero</u>	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Homens	614	(67,6)	563	(58,3)	434	(63,6)	129	(45,4)
Mulheres	294	(32,4)	403	(41,7)	248	(36,4)	155	(54,6)
<u>Etnia*</u>	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Branco	479	(52,8)	612	(63,3)	491	(72,0)	121	(42,6)
Afrodescendente	400	(44,1)	310	(32,1)	150	(22,0)	160	(56,3)
Asiático	25	(2,80)	40	(4,14)	39	(5,72)	1	(0,35)
Índio	3	(0,30)	4	(0,41)	2	(0,29)	2	(0,70)

*Para a classificação dos sujeitos de acordo com a etnia, foi utilizada a etnia autodeclarada, conforme indicada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Durante a coleta do material biológico, o indivíduo preenchia um questionário no qual uma das questões era uma pergunta fechada indagando a qual etnia ele se considerava.

A coorte de atletas foi estratificada em quatro grupos independentes: Endurance, Força/Potência, Misto e Lutas. As tabelas (Tabela 15 e Tabela 16) apresentam a lista das modalidades esportivas incluídas em cada um dos grupos de atletas e a respectiva frequência absoluta e relativa de atletas por modalidade para cada um dos grupos.

Tabela 15 - Modalidades esportivas incluídas nos grupos Endurance e Força/Potência.

	Homens	Mulheres	Total	(%)
ENDURANCE	256	86	342	(100)
Atletismo: > 5.000 metros	16	15	31	(9,1)
Atletismo: 3.000 metros	12	3	15	(4,4)
Atletismo: 800 e 1.500 metros	15	5	20	(5,8)
Canoagem maratona	8	1	9	(2,6)
Ciclismo estrada	73	6	79	(23,1)
Mountain bike (MTB)	26	4	30	(8,8)
Natação: >400 metros	10	9	19	(5,6)
Remo	49	29	78	(22,8)
Triathlon	47	14	61	(17,8)
FORÇA/POTÊNCIA	184	124	308	(100)
Atletismo: 100 a 200 metros	24	23	47	(15,3)
Atletismo: 400 metros	22	10	32	(10,4)
Atletismo: saltos e lançamentos	26	33	59	(19,2)
Canoagem velocidade	19	3	22	(7,1)
Ciclismo pista	15	6	21	(6,8)
Ginástica olímpica / Saltos ornamentais	8	6	14	(4,5)
Levantamento de Peso Olímpico (LPO)	13	10	23	(7,5)
Natação: 200 metros	23	13	36	(11,7)
Natação: 50 e 100 metros	34	20	54	(17,5)

Tabela 16 - Modalidades esportivas incluídas nos grupos Misto e Lutas.

	Homens	Mulheres	Total	(%)
MISTO	48	45	93	(100)
Atletismo: combinadas	4	2	6	(6,5)
Basquetebol	25	11	36	(38,7)
Futebol de campo	3	0	3	(3,2)
Iatismo / Vela	2	0	2	(2,2)
Polo aquático	1	0	1	(1,1)
Tênis de campo	13	4	17	(18,3)
Voleibol	0	28	28	(30,1)
LUTAS	126	39	165	(100)
Esgrima	1	1	2	(1,2)
Jiu-jitsu	27	2	29	(17,6)
Judô	59	18	77	(46,7)
Karatê	15	12	27	(16,4)
Kung-fu	1	0	1	(0,6)
Mixed Martial Arts (MMA)	11	0	11	(6,7)
Muay-thai	3	0	3	(1,8)
Taekwondo	8	6	14	(8,5)
Luta olímpica (Wrestling)	1	0	1	(0,6)

Os grupos de atletas ainda podem ser analisados segundo o nível competitivo alcançado por cada um dos atletas participantes (internacional, nacional ou regional). A Tabela 17 apresenta a distribuição dos atletas segundo a classificação por nível competitivo para cada um dos grupos.

Tabela 17 - Distribuição dos atletas, ordenados por nível competitivo para cada um dos grupos.

	Coorte Atletas			Coorte Atletas (Homens)			Coorte Atletas (Mulheres)		
(N)	Int.	Nac.	Reg.	Int.	Nac.	Reg.	Int.	Nac.	Reg.
ENDURANCE	124	128	90	84	97	75	40	31	15
FORÇA/POTÊNCIA	166	108	34	105	60	19	61	48	15
MISTO	37	49	7	16	29	3	21	20	4
LUTAS	88	45	32	61	36	29	27	9	3
(%)									
ENDURANCE	36,3	37,4	26,3	32,8	37,9	29,3	46,5	36,1	17,4
FORÇA/POTÊNCIA	53,9	35,1	11,0	57,1	32,6	10,3	49,2	38,7	12,1
MISTO	39,8	52,7	7,5	33,3	60,4	6,3	46,7	44,4	8,9
LUTAS	53,3	27,3	19,4	48,4	28,6	23,0	69,2	23,1	7,7

(N) = valores absolutos; (%) = frequência relativa; Int. = Internacional; Nac. = Nacional; Reg. = Regional.

Figura 9 - Representação gráfica da quantidade de atletas por grupo, de acordo com o nível competitivo.

5.2 Determinação dos genótipos

Para os dois polimorfismos analisados individualmente (ECA I/D e FTO T/A) parte da coorte total não foi submetida à determinação do genótipo: no caso do polimorfismo ECA I/D, a coorte Incor (n=285) não foi genotipada e no caso do polimorfismo FTO T/A, além da coorte Incor, 70 amostras (ID 1521 a 1590) não foram genotipadas. Para os demais polimorfismos (n=32; analisados pela plataforma OpenArray) a coorte total (n=1875) foi submetida ao processo de determinação dos genótipos. Um total de 1737 amostras (92,64% da coorte total) teve o seu genótipo confirmado em 31 dos 34 polimorfismos inseridos no estudo.

Conforme é mostrado na Tabela 18, 31 polimorfismos apresentaram uma taxa de genotipagem (*call rate*) maior do que 90%, isto é mais do que 1693 amostras da coorte total (n=1875) tiveram o seu genótipo determinado com sucesso. Três polimorfismos não tiveram um *call rate* maior do que 90%. Dois deles (ECA I/D e FTO T/A), não foram analisados em toda a coorte do estudo. O polimorfismo ECA I/D foi analisado em 1590 amostras, apresentando um *call rate* de 99,75% (1586 amostras genotipadas com sucesso) e o polimorfismo FTO T/A foi analisado em 1520 amostras, apresentando um *call rate* de 100%. Desta forma, o único polimorfismo que, considerando toda a coorte do estudo, não apresentou *call rate* maior do que 90% foi o CNDP1 A/G rs733686, que apresentou um *call rate* de 87,20% (1635 amostras genotipadas com sucesso).

Tabela 18 - Taxa de genotipagem (*call rate*) por polimorfismo considerando toda a coorte do estudo (n=1875).

Polimorfismo	Amostras genotipadas com sucesso	Amostras com falha na genotipagem	Taxa de genotipagem (%)
ACTN3 R577X	1864	11	99,41
ACVR1B A/G (rs2854464)	1864	11	99,41
ACVR1B G/A (rs10783486)	1693	182	90,29
AGT M235T	1795	80	95,73
AGTR2 A/C	1755	120	93,60
AMPD1 Q12X	1797	78	95,84
CNDP1 A/G (rs733686)	1635	240	87,20
CNDP1 A/G (rs2887)	1813	62	96,69
CNDP1-2 C/A	1790	85	95,47
CNDP2 G/A (rs12964619)	1810	65	96,53
CNDP2 A/T	1806	69	96,32
CNDP2 G/A (rs734559)	1763	112	94,03
CNDP2 C/G	1777	98	94,77
CNDP2 T/C	1776	99	94,72
CNTF G/A	1757	118	93,71
COL6A1 C/T	1708	167	91,09
FST G/T	1805	70	96,27
NRF2 A/C	1752	123	93,44
NRF2 A/G	1798	77	95,89
NRF2 C/T	1804	71	96,21
HIF1A P582S	1820	55	97,07
IGF1 C/T	1808	67	96,43
IGF1R A/C	1774	101	94,61
MCT1 D490E	1831	44	97,65
MSTN K153R	1784	91	95,15
NOS3 -786 T>C	1812	63	96,64
PPARA G/C	1752	123	93,44
PPARD C/T	1809	66	96,48
PPARG P12A	1819	56	97,01
PPARGC1A G482S	1771	104	94,45
SLC6A2 T99I	1817	58	96,91
VEGFR2 Q472X	1734	141	92,48

Quatro polimorfismos (ACTN3 R577X, ACVR1B A/G (rs2854464), CNDP1 A/G (rs2887) e MCT1 D490E) tiveram entre 283 a 710 amostras genotipadas de forma individual pelo método TaqMan[®], utilizando o termociclador Rotor-Gene Q[®] e os genótipos encontrados foram comparados com os genótipos definidos pela plataforma OpenArray[®]. Dos 2039 genótipos comparados nos quatro polimorfismos, houve uma divergência em 16 genótipos (0,78%), conforme mostra a Tabela 19.

Tabela 19 - Comparação entre os genótipos determinados para um subgrupo de amostras por dois métodos diferentes (TaqMan - Rotor-Gene Q[®] vs. Plataforma OpenArray[®]).

Polimorfismo	Amostras genotipadas (N)	Amostras divergentes (N)	Taxa de combinação (%)
ACTN3 R577X	521	4	99,23
ACVR1B A/G (rs2854464)	710	6	99,15
CNDP1 A/G (rs2887)	525	5	99,05
MCT1 D490E	283	1	99,65
TOTAL	2039	16	99,22

5.3 Análise descritiva

A Tabela 20 ilustra um panorama introdutório, no qual é apresentada a frequência do alelo menor (MAF, do inglês *Minor Allele Frequency*) encontrado para cada um dos 34 polimorfismos incluídos neste estudo, bem como as respectivas frequências globais do alelo menor (MAF Global), segundo as informações disponibilizadas pelo projeto 1000 genomas (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). Nesta tabela também é apresentado o resultado do teste que avaliou o equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) na coorte Não atletas para cada polimorfismo analisado neste estudo.

Foram observados que os alelos que apresentaram a menor frequência neste estudo (MAF Brasil), em todos os polimorfismos, são os mesmos que apresentam menor frequência em outras populações (MAF Global). Dos 34 polimorfismos, em 22 deles o alelo menor é diferente do alelo ancestral, enquanto em 12 polimorfismos o alelo ancestral é aquele que se apresenta em menor frequência na população. Ao verificar o EHW, foram identificados três polimorfismos (IGF1R A/C, PPARA G/C e CNDP2 C/G) que não se encontram em equilíbrio na população brasileira.

Tabela 20 - Frequência do alelo menor (MAF) e o resultado do teste de qui-quadrado (χ^2) para avaliar o equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW).

Associação prévia [#]	Polimorfismo	EHW	Alelo Ancestral	MAF Brasil (Alelo)	MAF Global (Alelo)
Endurance	COL6A1 C/T	0,476	C	0,500 (C)	0,450 (C)
	NRF2 A/C	0,316	A	0,374 (C)	0,410 (C)
	NRF2 A/G	0,162	A	0,047 (G)	0,110 (G)
	NRF2 C/T	0,220	C	0,048 (T)	0,110 (T)
	PPARD C/T	0,044	C	0,218 (C)	0,230 (C)
	PPARGC1A G482S	0,248	T	0,298 (T)	0,270 (T)
	VEGFR2 Q472H	0,952	T	0,176 (A)	0,210 (A)
Força/Potência	ACVR1B A/G	0,716	G	0,373 (G)	0,370 (G)
	ACVR1B G/A	1,008	A	0,327 (A)	0,310 (A)
	AGT M235T	1,264	G	0,440 (A)	0,290 (A)
	CNTF G/A	3,312	G	0,139 (A)	0,120 (A)
	IGF1 C/T	0,550	T	0,347 (C)	0,280 (C)
	NOS3 -786 T>C	0,372	C	0,324 (C)	0,230 (C)
	PPARG P12A	1,272	C	0,076 (G)	0,070 (G)
Força/Potência e Endurance	ACTN3 R577X	3,472	C	0,426 (T)	0,400 (T)
	AGTR2 A/C	0,217	A	0,440 (A)	0,471 (A)
	AMPD1 Q12X	1,187	G	0,091 (A)	0,040 (A)
	ECA I/D	1,626	Del	0,450 (In)	0,470 (In)
	HIF1A P582S	0,143	C	0,090 (T)	0,070 (T)
	IGF1R A/C	48,357*	A	0,439 (C)	0,400 (C)
	MCT1 D490E	0,009	T	0,362 (A)	0,320 (A)
Indefinido	MSTN K153R	3,106	T	0,058 (C)	0,070 (C)
	PPARA G/C	17,788*	C	0,254 (C)	0,270 (C)
	FST G/T	0,981	G	0,035 (T)	0,090 (T)
	FTO T/A	0,407	A	0,376 (A)	0,340 (A)
	SLC6A2 T99I	0,079	C	0,010 (T)	0,010 (T)
	CNDP1 A/G (rs2887)	0,053	G	0,343 (A)	0,370 (A)
	CNDP1 A/G (rs733686)	2,900	A	0,318 (A)	0,370 (A)
	CNDP1 C/A	0,516	A	0,262 (C)	0,280 (C)
	CNDP2 T/C	2,677	T	0,195 (C)	0,120 (C)
	CNDP2 G/A (rs734559)	0,000	A	0,221 (A)	0,220 (A)
	CNDP2 C/G	5,421*	G	0,328 (G)	0,360 (G)
	CNDP2 A/T	0,441	T	0,226 (A)	0,180 (A)
	CNDP2 G/A (rs12964619)	0,595	G	0,264 (A)	0,260 (A)

[#]Indica para qual fenótipo este polimorfismo já foi associado na literatura, em pelo menos um estudo, sendo que, onze polimorfismos inseridos neste estudo ainda não apresentaram associação com algum fenótipo de interesse para o desempenho físico (Indefinido). * χ^2 obtido foi maior do que χ^2 crítico para o teste de qui-quadrado com um grau de liberdade (3,84).

5.4 Polimorfismos com associação prévia a endurance

5.4.1 Polimorfismo COL6A1 C/T (rs35796750)

Nas tabelas (Tabela 21 e Tabela 22) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo COL6A1 C/T.

Tabela 21 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo COL6A1 C/T entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1708	24,24	51,58	24,18	50,0	50,0
Homens	1069	23,39	52,48	24,13	50,4	49,6
Mulheres	638	25,55	50,16	24,29	49,4	50,6

Tabela 22 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo COL6A1 C/T entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	858	23,7	51,2	25,2	74,8	76,3	0,49	0,51
Atletas	850	24,8	52,0	23,2	76,8	75,2	0,51	0,49
Endurance	322	23,0	54,3	22,7	77,3	77,0	0,50	0,50
Força/Potência	293	28,0	50,2	21,8	78,2	72,0	0,53	0,47
Misto	87	34,5	46,0	19,5	80,5	65,5	0,57	0,43 *
Lutas	149	17,4	53,7	28,9	71,1	82,6	0,44	0,56 *

*Modelo codominante: Lutas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 6,735$; $p=0,034$) e Misto ($\chi^2 = 9,235$; $p=0,010$).
Modelo C/C vs. C/T+T/T: Lutas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 5,935$; $p=0,015$) e Misto ($\chi^2 = 8,805$; $p=0,003$); Misto vs. Não atletas ($\chi^2 = 4,981$; $p=0,026$) e Endurance ($\chi^2 = 4,778$; $p=0,029$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo COL6A1 C/T foi observado que os grupos Misto e Lutas apresentaram distribuição dos genótipos diferindo estatisticamente de outros grupos. No grupo Misto foi observado uma menor frequência dos genótipos T/T e C/T com concomitante aumento na frequência do alelo C e do genótipo C/C ($\approx 11\%$ vs. Não

atletas), sendo diferente dos grupos Não atletas e Endurance no modelo C/C vs. C/T+T/T. Comportamento semelhante ao Misto foi observado no grupo Força/Potência, porém em menor magnitude e não apresentando diferenças significativas para com outros grupos. No entanto, se reunirmos os dois grupos (Força/Potência+Misto: C/C=29,5%; C/T=49,2%; T/T=21,3%), apesar da distribuição genotípica se assemelhar mais ao grupo Força/Potência, diferenças estatísticas similares ao observado no grupo Misto são identificadas, sendo o grupo Força/Potência+Misto diferente dos grupos Não atletas ($\chi^2=4,693$; $p=0,030$) e Lutas ($\chi^2=8,025$; $p=0,005$) no modelo C/C vs. C/T+T/T.

Em oposto, no grupo Lutas foi observada uma menor frequência do genótipo C/C ($\approx 5-15\%$) e maiores frequências dos genótipos C/T e T/T, sendo diferente do observado no grupo Força/Potência e Misto no modelo codominante. Na análise de correspondência pode-se observar que o comportamento dos grupos Misto e Força/Potência se aproximam mais do genótipo C/C, enquanto o grupo Lutas se aproxima mais do genótipo T/T (Figura 10).

Figura 10 – Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo COL6A1 C/T.

5.4.2 Polimorfismo NRF2 (GABPB1) C/A (rs12594956)

Nas tabelas (Tabela 23 e Tabela 24) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 C/A.

Tabela 23 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 C/A entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/C	C/C	Alelo A	Alelo C
Coorte Brasil	1752	39,61	46,00	14,38	62,6	37,4
Homens	1101	39,60	47,23	13,17	63,2	36,8
Mulheres	650	39,54	44,00	16,46	61,5	38,5

Tabela 24 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 C/A entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/C	C/C	A/A+A/C	A/C+C/C	Alelo A	Alelo C
Não atletas	882	39,7	45,9	14,4	85,6	60,3	0,63	0,37
Atletas	870	39,5	46,1	14,4	85,6	60,5	0,63	0,37
Endurance	334	39,5	49,1	11,4	88,6	60,5	0,64	0,36
Força/Potência	294	42,5	41,5	16,0	84,0	57,5	0,63	0,37
Misto	92	33,7	55,4	10,9	89,1	66,3	0,61	0,39
Lutas	151	37,7	42,4	19,9	80,1	62,3	0,59	0,41

*Modelo codominante: Lutas vs. Endurance ($\chi^2 = 6,428$; $p=0,040$). Modelo C/C vs. A/A+A/C: Lutas vs. Endurance ($\chi^2 = 0,271$; $p=0,013$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo NRF2 C/A foi apontada uma diferença entre os grupos Lutas e Endurance. O grupo Lutas apresentou uma maior frequência do genótipo C/C em comparação com o grupo Endurance (19,9% vs. 11,4%). Na análise de correspondência é possível observar uma maior proximidade do grupo Lutas ao genótipo C/C (Figura 11).

Figura 11 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo NRF2 C/A.

5.4.3 Polimorfismo NRF2 (GABPB1) A/G (rs7181866)

Nas tabelas (Tabela 25 e Tabela 26) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 A/G.

Tabela 25 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 A/G entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1798	90,99	8,62	0,39	0,953	0,047
Homens	1128	90,34	9,49	0,18	0,951	0,049
Mulheres	669	92,08	7,17	0,75	0,957	0,043

Tabela 26 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 A/G entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	908	92,1	7,8	0,1	99,9	7,9	0,96	0,04
Atletas	890	89,9	9,4	0,7	99,3	10,1	0,95	0,05
Endurance	335	91,6	7,5	0,9	99,1	8,4	0,95	0,05
Força/Potência	299	89,0	10,7	0,3	99,7	11,0	0,94	0,06
Misto	94	94,7	5,3	0,0	100,0	5,3	0,97	0,03
Lutas	163	85,3	13,5	1,2	98,8	14,7	0,92	0,08

*Modelo codominante: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 11,985$; $p=0,002$). Modelo A/A vs. A/G+G/G: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,818$; $p=0,005$), Endurance ($\chi^2 = 0,162$; $p=0,029$) e Misto ($\chi^2 = 5,268$; $p=0,022$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo NRF2 A/G foi observado que o grupo Lutas apresentou uma distribuição dos genótipos diferente dos grupos Não atletas, Endurance e Misto. Para este polimorfismo o grupo Lutas apresentou uma menor frequência do genótipo A/A ($\approx 6\%$ a 9%) com concomitante aumento nos genótipos A/G e G/G (genótipo raro). Pela análise de correspondência, é possível observar que o grupo Lutas se distancia do genótipo A/A, onde os demais grupos se encontram, se deslocando no sentido do genótipo A/G (Figura 12).

Figura 12 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo NRF2 A/G.

5.4.4 Polimorfismo NRF2 (GABPB1) C/T (rs8031031)

Nas tabelas (Tabela 27 e Tabela 28) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 C/T.

Tabela 27 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 C/T entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1804	90,91	8,54	0,55	0,952	0,048
Homens	1131	90,10	9,55	0,35	0,949	0,051
Mulheres	672	92,26	6,85	0,89	0,957	0,043

Tabela 28 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NRF2 C/T entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T	
Não atletas	915	92,2	7,5	0,2	99,8	7,8	0,96	0,04	
Atletas	889	89,5	9,6	0,9	99,1	10,5	0,94	0,06	#
Endurance	333	91,3	7,8	0,9	99,1	8,7	0,95	0,05	
Força/Potência	300	89,0	11,0	0,0	100,0	11,0	0,95	0,06	
Misto	94	94,7	5,3	0,0	100,0	5,3	0,97	0,03	
Lutas	163	84,0	12,9	3,1	96,9	16,0	0,90	0,10	*

Modelo codominante: Atletas vs. Não atletas ($\chi^2 = 6,294$; $p=0,043$). *Modelo codominante: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 23,043$; $p<0,001$), Endurance ($\chi^2 = 6,806$; $p=0,033$), Força/Potência ($\chi^2 = 9,820$; $p=0,007$) e Misto ($\chi^2 = 7,022$; $p=0,030$). Modelo C/C vs. C/T+T/T: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 11,337$; $p=0,001$), Endurance ($\chi^2 = 0,212$; $p=0,016$) e Misto ($\chi^2 = 6,353$; $p=0,012$). Modelo T/T vs. C/C+C/T: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 17,406$; $p<0,001$) e Força/Potência ($\chi^2 = 9,303$; $p=0,002$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo NRF2 C/T foi observada uma diferença entre o grupo Atletas e o grupo Não Atletas. O grupo Atletas apresentou uma menor frequência do genótipo C/C ($\approx 3\%$) e uma maior frequência dos genótipos C/T ($\approx 2\%$) e T/T ($\approx 1\%$). Considerando que o genótipo T/T apresenta uma frequência menos comum ($< 3\%$). Boa parte desta diferença entre Atletas e Não Atletas pode ser atribuído ao grupo Lutas, pois assim como já observado no polimorfismo NRF2 A/G, de maneira similar, este grupo se diferencia dos demais apresentando uma menor frequência do genótipo C/C ($\approx 5-10\%$) com concomitante aumento na frequência observada dos genótipo C/T e T/T, consequentemente aumentando a frequência do alelo T neste grupo. Pela análise de correspondência é possível observar que o grupo Lutas se distancia do genótipo C/C, onde os demais grupos se encontram, se deslocando no sentido C/T $\rightarrow$ T/T (Figura 13).

Figura 13 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo NRF2 C/T

5.4.5 Polimorfismo PPARD C/T (rs2016520)

Nas tabelas (Tabela 29 e Tabela 30) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARD C/T.

Tabela 29 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARD C/T entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1809	5,09	33,39	61,53	0,218	0,782
Homens	1133	4,85	34,33	60,81	0,220	0,780
Mulheres	675	5,48	31,85	62,67	0,214	0,786

Tabela 30 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARD C/T entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	920	4,9	33,9	61,2	38,8	95,1	0,22	0,78
Atletas	889	5,3	32,8	61,9	38,1	94,7	0,22	0,78
Endurance	333	5,7	33,9	60,4	39,6	94,3	0,23	0,77
Força/Potência	301	4,3	30,2	65,4	34,6	95,7	0,19	0,81
Misto	94	7,4	30,9	61,7	38,3	92,6	0,23	0,77
Lutas	162	4,9	37,0	58,0	42,0	95,1	0,23	0,77

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo PPARD C/T não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.4.6 Polimorfismo PPARGC1A G482S (rs8192678)

Nas tabelas (Tabela 31 e Tabela 32) são apresentadas as frequência dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARGC1A G482S.

Tabela 31 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARGC1A G482S entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1771	48,90	42,52	8,58	0,702	0,298
Homens	1114	50,00	41,29	8,71	0,706	0,294
Mulheres	656	46,95	44,66	8,38	0,693	0,307

Tabela 32 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARGC1A G482S entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	893	47,9	43,1	9,0	91,0	52,1	0,69	0,31
Atletas	878	49,9	41,9	8,2	91,8	50,1	0,71	0,29
Endurance	330	47,9	43,9	8,2	91,8	52,1	0,70	0,30
Força/Potência	294	55,4	37,4	7,1	92,9	44,6	0,74	0,26
Misto	94	53,2	39,4	7,4	92,6	46,8	0,73	0,27
Lutas	161	41,6	47,8	10,6	89,4	58,4	0,66	0,34

*Modelo codominante: Força/Potência vs. Lutas ($\chi^2 = 8,132$; $p=0,017$). Modelo CC vs. C/T+T/T: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 4,995$; $p=0,025$) e Lutas ($\chi^2 = 7,957$; $p=0,005$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo PPARGC1A G482S foi observado que o grupo Força/Potência apresenta uma distribuição dos genótipos diferente do observado no grupo Não atletas (modelo C/C vs. C/T+T/T) e do grupo Lutas (modelo codominante e C/C vs. C/T+T/T). Para este polimorfismo o grupo Força/Potência apresenta uma menor frequência dos genótipos T/T e C/T e uma maior frequência do alelo C e do genótipo C/C ($\approx 6\%$ a 14%), comportamento semelhante é observado no grupo Misto. Na análise de correspondência, pode-se observar que os grupos Força/Potência e Misto se aproximam mais do genótipo C/C (Figura 14).

Figura 14 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo PPARGC1A G482S.

5.4.7 Polimorfismo VEGFR2 (KDR) Q472H (rs1870377)

Nas tabelas (Tabela 33 e Tabela 34) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo VEGFR2 Q472H.

Tabela 33 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo VEGFR2 Q472H entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	Alelo A	Alelo T
Coorte Brasil	1734	2,77	29,70	67,53	0,176	0,824
Homens	1087	3,31	29,53	67,16	0,181	0,819
Mulheres	646	1,86	30,03	68,11	0,169	0,831

Tabela 34 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo VEGFR2 Q472H entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	A/A+A/T	A/T+T/T	Alelo A	Alelo T
Não atletas	880	3,0	31,3	65,8	34,2	97,0	0,19	0,81
Atletas	854	2,6	28,1	69,3	30,7	97,4	0,17	0,83
Endurance	323	1,9	32,2	65,9	34,1	98,1	0,18	0,82
Força/Potência	288	3,1	22,6	74,3	25,7	96,9	0,14	0,86
Misto	92	2,2	25,0	72,8	27,2	97,8	0,15	0,85
Lutas	152	3,3	31,6	65,1	34,9	96,7	0,19	0,81

*Modelo codominante: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,952$; $p=0,019$) e Endurance ($\chi^2 = 7,622$; $p=0,022$). Modelo TT vs. A/A+A/T: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,209$; $p=0,007$), Endurance ($\chi^2 = 5,058$; $p=0,025$) e Lutas ($\chi^2 = 4,078$; $p=0,043$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo VEGFR2 Q472H foi observado que o grupo Força/Potência apresenta uma distribuição genotípica diferente dos grupos Não atletas, Endurance e Lutas e apresenta uma distribuição bem semelhante ao observado no grupo Misto. Estes dois grupos (Força/Potência e Misto) apresentaram uma redução na frequência do genótipo heterozigoto com um concomitante aumento na frequência do genótipo T/T ($\approx 10\%$).

Figura 15 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo VEGFR2 Q472H.

5.5 Polimorfismos com associação prévia a força/potência muscular

5.5.1 Polimorfismo ACVR1B A/G (rs2854464)

Nas tabelas (Tabela 35 e Tabela 36) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACVR1B A/G.

Tabela 35 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACVR1B A/G entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1864	39,27	46,83	13,89	0,627	0,373
Homens	1171	40,91	46,37	12,72	0,641	0,359
Mulheres	692	36,56	47,54	15,90	0,603	0,397

Tabela 36 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACVR1B A/G entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	962	39,6	45,6	14,8	85,2	60,4	0,62	0,38
Atletas	902	38,9	48,1	13,0	87,0	61,1	0,63	0,37
Endurance	338	42,6	45,6	11,8	88,2	57,4	0,65	0,35
Força/Potência	308	38,0	48,1	14,0	86,0	62,0	0,62	0,38
Misto	94	31,9	51,1	17,0	83,0	68,1	0,57	0,43
Lutas	163	37,4	51,5	11,0	89,0	62,6	0,63	0,37

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo ACVR1B A/G não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.5.2 Polimorfismo ACVR1B G/A (rs10783486)

Nas tabelas (Tabela 37 e 38) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACVR1B G/A.

Tabela 37 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACVR1B G/A entre todos os participantes do estudo.

	N	G/G	G/A	A/A	Alelo G	Alelo A
Coorte Brasil	1693	10,45	44,54	45,01	0,673	0,327
Homens	1075	9,58	43,16	47,26	0,688	0,312 *
Mulheres	617	11,99	46,84	41,17	0,646	0,354

*Modelo codominante: Homens vs. Mulheres ($\chi^2 = 6,598$; $p=0,037$).

Para o polimorfismo ACVR1B G/A a comparação da distribuição genotípica entre todos os homens e todas as mulheres apontou uma diferença significativa. No entanto, a comparação entre os gêneros em cada um dos grupos isolados (Atletas ou Não atletas) não

apontou diferenças estatísticas. Desta forma, as comparações para este polimorfismo foram conduzidas reunindo os homens e mulheres como partes do mesmo grupo.

Tabela 38 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACVR1B G/A entre os grupos do estudo.

	N	G/G	G/A	A/A	G/G+G/A	G/A+A/A	Alelo G	Alelo A
Não atletas	857	12,0	43,1	44,9	55,1	88,0	0,34	0,66
Atletas	836	8,9	46,1	45,1	54,9	91,1	0,32	0,68
Endurance	318	9,1	42,5	48,4	51,6	90,9	0,30	0,70
Força/Potência	276	9,4	46,4	44,2	55,8	90,6	0,33	0,67
Misto	92	8,7	50,0	41,3	58,7	91,3	0,34	0,66
Lutas	151	7,3	50,3	42,4	57,6	92,7	0,32	0,68

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo ACVR1B G/A não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.5.3 Polimorfismo AGT M235T (rs699)

Nas tabelas (Tabela 39 e 40) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo AGT M235T.

Tabela 39 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo AGT M235T entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1784	19,62	48,71	31,67	0,440	0,560
Homens	1112	18,97	49,28	31,74	0,436	0,564
Mulheres	671	20,72	47,69	31,59	0,446	0,554

Tabela 40 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo AGT M235T entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	904	20,4	47,5	32,2	67,8	79,6	0,44	0,56
Atletas	880	18,9	50,0	31,1	68,9	81,1	0,44	0,56
Endurance	331	21,5	52,0	26,6	73,4	78,5	0,47	0,53
Força/Potência	296	15,9	50,7	33,4	66,6	84,1	0,41	0,59
Misto	94	12,8	47,9	39,4	60,6	87,2	0,37	0,63
Lutas	160	22,5	46,3	31,3	68,8	77,5	0,46	0,54

*Modelo codominância: Endurance vs. Misto ($\chi^2 = 7,130$; $p=0,028$). Modelo G/G vs. A/A+A/G: Endurance vs. Misto ($\chi^2 = 5,755$; $p=0,016$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo AGT M235T foi observado uma diferença entre os grupos Endurance e Misto. Examinando a tabela de contingência observamos uma menor frequência dos genótipos A/A e A/G com um paralelo aumento na frequência do alelo G e do genótipo G/G no grupo Misto em comparação com o grupo Endurance (26,6% vs. 39,4%, genótipo G/G, respectivamente). A análise de correspondência nos indica uma maior aproximação do grupo Misto ao genótipo G/G em comparação com o grupo Endurance (Figura 16).

A distribuição das frequências dos genótipos observado no grupo Força/Potência apresenta um comportamento similar ao observado no grupo Misto, sendo encontrada uma tendência de diferença entre os grupos Força/Potência e Endurance ($\chi^2 = 5,094$; $p=0,078$; modelo codominante). Sugerindo uma similaridade entre os grupos Força/Potência e Misto. Ao reunir estes dois grupos (Força/Potência + Misto) são observados a seguinte distribuição dos genótipos: A/A= 15,1%, A/G= 50%; G/G= 34,9%. Sendo esta distribuição diferente da observada no grupo Endurance ($\chi^2 = 8,061$; $p=0,018$).

Figura 16 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo AGT M235T.

5.5.4 Polimorfismo CNTF G/A (rs1800169)

Nas tabelas (Tabela 41 e Tabela 42) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNTF G/A.

Tabela 41 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNTF G/A entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1757	1,25	25,27	73,48	0,139	0,861
Homens	1102	1,18	23,77	75,05	0,131	0,869
Mulheres	654	1,38	27,68	70,95	0,152	0,848

Tabela 42 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNTF G/A entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	895	1,3	26,3	72,4	27,6	98,7	0,14	0,86
Atletas	862	1,2	24,2	74,6	25,4	98,8	0,13	0,87
Endurance	327	0,9	21,4	77,7	22,3	99,1	0,12	0,88
Força/Potência	295	1,4	27,8	70,8	29,2	98,6	0,15	0,85
Misto	89	0,0	23,6	76,4	23,6	100,0	0,12	0,88
Lutas	152	2,0	23,7	74,3	25,7	98,0	0,14	0,86

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo CNTF G/A não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.5.5 Polimorfismo IGF1 C/T (rs7136446)

Nas tabelas (Tabela 43 e Tabela 44) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo IGF1 C/T.

Tabela 43 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo IGF1 C/T entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1808	11,73	45,85	42,42	0,347	0,653
Homens	1134	11,64	46,83	41,53	0,351	0,649
Mulheres	673	11,89	44,13	43,98	0,340	0,660

Tabela 44 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo IGF1 C/T entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	919	12,2	43,9	44,0	56,0	87,8	0,34	0,66
Atletas	889	11,2	47,9	40,8	59,2	88,8	0,35	0,65
Endurance	335	11,3	49,0	39,7	60,3	88,7	0,36	0,64
Força/Potência	301	11,0	43,5	45,5	54,5	89,0	0,33	0,67
Misto	93	14,0	48,4	37,6	62,4	86,0	0,38	0,62
Lutas	161	10,6	53,4	36,0	64,0	89,4	0,37	0,63

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo IGF1 C/T não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.5.6 Polimorfismo NOS3 -786 T>C (rs2070744)

Nas tabelas (Tabela 45 e Tabela 46) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo NOS3 -786 T>C.

Tabela 45 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NOS3 -786 T>C entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1812	10,65	43,49	45,86	0,324	0,676
Homens	1135	10,04	45,02	44,93	0,326	0,674
Mulheres	676	11,69	40,83	47,49	0,321	0,679

Tabela 46 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo NOS3 -786 T>C entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T	
Não atletas	926	11,2	45,9	42,9	57,1	88,8	0,34	0,66	
Atletas	886	10,0	41,0	49,0	51,0	90,0	0,31	0,69	#
Endurance	333	11,4	39,6	48,9	51,1	88,6	0,31	0,69	
Força/Potência	300	9,3	39,0	51,7	48,3	90,7	0,29	0,71	*
Misto	94	10,6	46,8	42,6	57,4	89,4	0,34	0,66	
Lutas	160	8,1	43,8	48,1	51,9	91,9	0,30	0,70	

Modelo codominante: Atletas vs. Não atletas ($\chi^2 = 6,812$; $p=0,033$). *Modelo codominante: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,088$; $p=0,029$). Modelo T/T vs. C/C+C/T: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,080$; $p=0,008$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo NOS3 -786 T>C foi observado que o grupo Atletas apresenta uma distribuição dos genótipos diferente do observado no grupo Não atletas. O grupo Atletas apresentou uma menor frequência dos genótipos C/C e C/T e um aumento na frequência do genótipo T/T ($\approx 6\%$). De forma geral, com exceção do grupo Misto, todos os grupos de atletas apresentam este comportamento observado no grupo Atletas (-C/C e C/T; +T/T), com destaque para o grupo Força/Potência que apresentou diferenças estatísticas na comparação com o grupo Não atletas. Na análise de correspondência pode-se observar uma maior aproximação do grupo Força/Potência ao genótipo T/T (Figura 17). O grupo Força/Potência apresentou uma frequência $\approx 9\%$ maior do genótipo T/T em comparação ao observado no grupo Não atletas.

Figura 17 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo NOS3 -786 T>C.

5.5.7 Polimorfismo PPARG P12A (rs1801282)

Nas tabelas (Tabela 47 e Tabela 48) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARG P12A.

Tabela 47 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARG P12A entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/G	G/G	Alelo C	Alelo G
Coorte Brasil	1819	85,10	14,51	0,38	0,924	0,076
Homens	1141	85,71	13,67	0,61	0,926	0,074
Mulheres	677	84,05	15,95	0,00	0,920	0,080

Tabela 48 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARG P12A entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/G	G/G	C/C+C/G	C/G+G/G	Alelo C	Alelo G
Não atletas	929	85,0	14,6	0,3	99,7	15,0	0,92	0,08
Atletas	890	85,2	14,4	0,4	99,6	14,8	0,92	0,08
Endurance	335	81,8	18,2	0,0	100,0	18,2	0,91	0,09
Força/Potência	301	88,0	11,3	0,7	99,3	12,0	0,94	0,06
Misto	94	83,0	17,0	0,0	100,0	17,0	0,91	0,09
Lutas	161	88,2	10,6	1,2	98,8	11,8	0,93	0,07

*Modelo codominante: Endurance vs. Força/Potência ($\chi^2 = 8,029$; $p=0,018$) e Lutas ($\chi^2 = 8,740$; $p=0,013$). Modelo C/C vs. C/G+G/G: Endurance vs. Força/Potência ($\chi^2 = 4,790$; $p=0,029$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo PPARG P12A foi observado que o grupo Endurance apresentou uma distribuição dos genótipos diferente do observado nos grupos Força/Potência e Lutas. De maneira oposta aos grupos Força/Potência e Lutas, o grupo Endurance apresentou uma redução no genótipo C/C e aumento no genótipo heterozigoto C/G ($\approx 4\%$ a 8%). Considerando que o genótipo homozigoto G/G apresenta uma frequência mais rara ($<1,5\%$). Na análise de correspondência podemos observar uma aproximação maior do grupo Endurance ao genótipo heterozigoto (Figura 18).

Figura 18 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo PPARG P12A.

5.6 Polimorfismos com associação prévia a endurance e força/potência muscular

5.6.1 Polimorfismo ACTN3 R577X (rs1815739)

Nas tabelas (Tabela 49 e Tabela 50) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACTN3 R577X.

Tabela 49 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACTN3 R577X entre todos os participantes do estudo.

	N	T/T	T/C	C/C	Alelo T	Alelo C
Coorte Brasil	1864	19,37	46,30	34,33	0,425	0,575
Homens	1169	18,91	45,25	35,84	0,415	0,585
Mulheres	694	20,03	48,13	31,84	0,441	0,559

Tabela 50 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ACTN3 R577X entre os grupos do estudo.

	N	T/T	T/C	C/C	T/T+T/C	T/C+C/C	Alelo T	Alelo C
Não atletas	964	21,1	45,9	33,1	66,9	78,9	0,44	0,56
Atletas	900	17,6	46,8	35,7	64,3	82,4	0,41	0,59
Endurance	339	19,8	49,9	30,4	69,6	80,2	0,45	0,55
Força/Potência	307	16,3	43,0	40,7	59,3	83,7	0,38	0,62
Misto	94	16,0	47,9	36,2	63,8	84,0	0,40	0,60
Lutas	161	16,8	46,6	36,6	63,4	83,2	0,40	0,60

*Modelo codominante: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 6,959$; $p=0,031$) e Endurance ($\chi^2 = 7,575$; $p=0,023$). Modelo C/C vs. T/T+T/C: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 5,956$; $p=0,015$) e Endurance ($\chi^2 = 7,532$; $p=0,006$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo ACTN3 R577X foi identificado que o grupo Força/Potência apresenta uma menor frequência dos genótipos T/T e T/C com aumento de $\approx 7\%$ e $\approx 10\%$ na frequência do genótipo C/C em comparação com os grupos Não atletas e Endurance, respectivamente. Na análise de correspondência é possível observar uma maior aproximação do grupo Força/Potência ao genótipo C/C (Figura 19).

Figura 19 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo ACTN3 R577X.

5.6.2 Polimorfismo AGTR2 A/C (rs11091046)

Nas tabelas (Tabela 51 e Tabela 52) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo AGTR2 A/C. Para este polimorfismo homens e mulheres foram analisados separadamente, dado que o gene AGTR2 é localizado no cromossomo X, diferenciando a distribuição entre os gêneros.

Tabela 51 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo AGTR2 A/C entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/A	A/A	A	C	Alelo C	Alelo A
Coorte Brasil	1754	12,9	17,6	8,3	34,2	27,0	0,536	0,464
Homens	1074	-	-	-	55,9	44,1	0,559	0,441
Mulheres	680	33,4	45,3	21,3	-	-	0,560	0,440

Tabela 52 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo AGTR2 A/C entre os grupos do estudo.

	Mulheres					Homens		
	N	C/C	C/A	A/A	Alelo A	N	C	A
Não atletas	393	33,8	42,2	23,9	0,45	490	59,6	40,4
Atletas	287	32,8	49,5	17,8	0,43	584	52,7	47,3 #
Endurance	84	29,8	57,1	13,1	0,42 *	246	54,5	45,5
Força/Potência	121	27,3	47,9	24,8	0,49	173	49,1	50,9 #
Misto	45	37,8	48,9	13,3	0,38	48	45,8	54,2
Lutas	38	50	36,8	13,2	0,32 *	117	57,3	42,7

*Modelo codominante: Endurance vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,457$; $p=0,024$); Lutas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 7,132$; $p=0,028$). Modelo C/C vs. C/A+A/A: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 3,962$; $p=0,047$), Endurance ($\chi^2 = 0,925$; $p=0,031$) e Força/Potência ($\chi^2 = 6,787$; $p=0,009$). Modelo A/A vs. C/C+C/A: Endurance vs. Não atletas ($\chi^2 = 4,723$; $p=0,030$) e Força/Potência ($\chi^2 = 4,241$; $p=0,039$). # Atletas vs. Não Atletas ($\chi^2 = 5,074$; $p=0,024$); Força/Potência vs. Não Atletas ($\chi^2 = 5,702$; $p=0,017$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo AGTR2 A/C foi observada diferenças entre os grupos para ambos os gêneros. Para as mulheres foi observado que os grupos Endurance e Lutas apresentaram uma diminuição expressiva na frequência do genótipo A/A ($\approx 10\%$) em paralelo a uma maior frequência do genótipo A/C no grupo Endurance ($\approx 10\text{-}15\%$) e uma maior frequência do genótipo C/C no grupo Lutas ($\approx 15\text{-}20\%$), sendo estes diferentes do observado nos grupos Não atletas e Força/Potência. Todavia, a estratificação da análise em homens e mulheres, fez com que o universo amostral por grupo se reduzisse, principalmente nas mulheres. Assim sendo, a baixa quantidade de mulheres por grupo de análise impede a inferência de conclusões mais consistentes para o sexo feminino.

Nos homens os Atletas apresentam diferenças na distribuição dos genótipos em comparação com o grupo Não atletas, sendo observada uma maior frequência do alelo A (47,3% vs. 40,4%). O grupo Força/Potência (homens) também se mostrou diferente do grupo Não atletas apresentando uma maior frequência do alelo A (50,9% vs. 40,4%).

5.6.3 Polimorfismo AMPD1 Q12X (rs17602729)

Nas tabelas (Tabela 53 e Tabelas 54) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo AMPD1 Q12X.

Tabela 53 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo AMPD1 Q12X entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1797	0,83	16,53	82,64	0,091	0,909
Homens	1124	0,80	16,81	82,38	0,091	0,908
Mulheres	672	0,89	16,07	83,04	0,089	0,911

Tabela 54 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo AMPD1 Q12X entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G	x
Não atletas	910	0,5	17,4	82,1	17,9	99,5	0,09	0,91	
Atletas	887	1,1	15,7	83,2	16,8	98,9	0,09	0,91	
Endurance	335	1,5	16,7	81,8	18,2	98,5	0,10	0,90	
Força/Potência	298	0,7	15,4	83,9	16,1	99,3	0,08	0,92	
Misto	94	2,1	14,9	83,0	17,0	97,9	0,10	0,90	
Lutas	161	0,6	14,3	85,1	14,9	99,4	0,08	0,92	

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo AMPD1 Q12X não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.6.4 Polimorfismo ECA I/D (rs1799752)

Nas tabelas (Tabela 55 e Tabela 56) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo ECA I/D.

Tabela 55 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ECA I/D entre todos os participantes do estudo.

	N	I/I	I/D	D/D	Alelo I	Alelo D
Coorte Brasil	1586	20,49	48,99	30,52	0,450	0,550
Homens	1046	21,51	48,95	29,54	0,460	0,540
Mulheres	540	18,52	49,07	32,41	0,431	0,569

Tabela 56 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo ECA I/D entre os grupos do estudo.

	N	I/I	I/D	D/D	I/I+I/D	I/D+D/D	Alelo I	Alelo D
Não atletas	681	21,7	47,1	31,1	68,9	78,3	0,45	0,55
Atletas	905	19,6	50,4	30,1	69,9	80,4	0,45	0,55
Endurance	340	23,2	49,1	27,6	72,4	76,8	0,48	0,52
Força/Potência	308	19,5	50,0	30,5	69,5	80,5	0,44	0,56
Misto	94	13,8	45,7	40,4	59,6	86,2	0,37	0,63 *
Lutas	164	15,2	56,1	28,7	71,3	84,8	0,43	0,57 *

*Modelo codominante: Misto vs. Endurance ($\chi^2 = 7,200$; $p=0,027$). Modelo I/I vs. I/D+D/D: Endurance vs. Misto ($\chi^2 = 3,900$; $p=0,048$) e Lutas ($\chi^2 = 1,114$; $p=0,038$). Modelo D/D vs. I/I+I/D: Misto vs. Endurance ($\chi^2 = 5,682$; $p=0,017$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo ECA I/D foi observado uma diferença na distribuição genotípica entre os grupos Misto e Lutas em comparação com o grupo Endurance. Ambos os grupos, Misto e Lutas, apresentaram uma redução na frequência do genótipo I/I ($\approx 8\%$ a 10%) em comparação ao grupo Endurance, conforme evidenciado na análise de correspondência, onde é possível perceber o distanciamento destes grupos ao genótipo I/I (Figura 20). Enquanto no grupo Lutas esta redução na frequência do genótipo I/I é compensada por uma maior frequência do genótipo heterozigoto (I/D), no grupo Misto a redução é compensada por uma maior frequência no genótipo D/D ($\approx 13\%$).

Figura 20 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo ECA I/D.

5.6.5 Polimorfismo HIF1A P582s (rs11549465)

Nas tabelas (Tabela 57 e Tabela 58) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo HIF1A P582S.

Tabela 57 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo HIF1A P582S entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1820	82,53	16,54	0,93	0,908	0,092
Homens	1143	82,15	16,71	1,14	0,905	0,095
Mulheres	676	83,14	16,27	0,59	0,913	0,087

Tabela 58 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo HIF1A P582S entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	928	82,2	17,0	0,8	99,2	17,8	0,91	0,09
Atletas	892	82,8	16,0	1,1	98,9	17,2	0,91	0,09
Endurance	336	79,8	19,0	1,2	98,8	20,2	0,89	0,11
Força/Potência	300	82,3	17,3	0,3	99,7	17,7	0,91	0,09
Misto	94	87,2	11,7	1,1	98,9	12,8	0,93	0,07
Lutas	163	87,7	9,8	2,5	97,5	12,3	0,93	0,07

*Modelo codominante: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 8,999$; $p=0,011$), Endurance ($\chi^2 = 7,773$; $p=0,021$) e Força/Potência ($\chi^2 = 8,827$; $p=0,012$). Modelo C/C vs. C/T+T/T: Lutas vs. Endurance ($\chi^2 = 0,276$; $p=0,029$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo HIF1A P582S foi observado que o grupo Lutas apresentou uma distribuição dos genótipos diferente do observado nos grupos Não atletas, Endurance e Força/Potência. No grupo Lutas ocorre uma expressiva diminuição na frequência do genótipo heterozigoto (C/T; ≈ 7 -9%) com um paralelo aumento na frequência do genótipo C/C (≈ 5 -7%), bem como também um ligeiro aumento na frequência do genótipo T/T ($\approx 1,7\%$). Pela análise de correspondência percebe-se que o grupo Lutas tende a se distanciar do genótipo C/T (Figura 21).

Figura 21 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo HIF1A P582S.

5.6.6 Polimorfismo IGF1R A/C (rs1464430)

Nas tabelas (Tabela 59 e Tabela 60) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo IGF1R A/C.

Tabela 59 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo IGF1R A/C entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/C	C/C	Alelo A	Alelo C
Coorte Brasil	1774	38,28	35,57	26,16	0,561	0,439
Homens	1112	38,13	35,25	26,62	0,558	0,442
Mulheres	661	38,58	36,16	25,26	0,567	0,433

Tabela 60 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo IGF1R A/C entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/C	C/C	A/A+A/C	A/C+C/C	Alelo A	Alelo C
Não atletas	903	40,1	35,1	24,8	75,2	59,9	0,58	0,42
Atletas	871	36,4	36,1	27,6	72,4	63,6	0,54	0,46
Endurance	326	37,4	36,2	26,4	73,6	62,6	0,56	0,44
Força/Potência	295	34,2	35,6	30,2	69,8	65,8	0,52	0,48
Misto	93	37,6	32,3	30,1	69,9	62,4	0,54	0,46
Lutas	158	37,3	38,6	24,1	75,9	62,7	0,57	0,43

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo IGF1R A/C não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.6.7 Polimorfismo MCT1 (SLC16A1) D490E (rs1049434)

Nas tabelas (Tabela 61 e Tabela 62) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo MCT1 D490E.

Tabela 61 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo MCT1 D490E entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	Alelo A	Alelo T
Coorte Brasil	1831	13,65	45,06	41,29	0,362	0,638
Homens	1147	13,86	44,99	41,15	0,364	0,636
Mulheres	683	13,32	45,10	41,58	0,359	0,641

Tabela 62 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo MCT1 D490E entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	A/A+A/T	A/T+T/T	Alelo A	Alelo T	
Não atletas	935	14,5	47,4	38,1	61,9	85,5	0,38	0,62	
Atletas	896	12,7	42,6	44,6	55,4	87,3	0,34	0,66	#
Endurance	337	14,2	43,0	42,7	57,3	85,8	0,36	0,64	
Força/Potência	303	11,2	40,3	48,5	51,5	88,8	0,31	0,69	*
Misto	94	16,0	38,3	45,7	54,3	84,0	0,35	0,65	
Lutas	163	10,4	49,1	40,5	59,5	89,6	0,35	0,65	

#Modelo codominante: Atletas vs. Não atletas ($\chi^2 = 8,180$; $p=0,017$). *Modelo codominante: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 10,519$; $p=0,005$). Modelo T/T vs. A/A+A/T: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 10,340$; $p=0,001$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo MCT1 D490E foi observada uma diferença entre os grupos Atletas e Não atletas. O grupo Atletas apresentou ligeiras reduções nos genótipos A/A e A/T, com consequente maior frequência do genótipo T/T ($\approx 6,5\%$). Entre os grupos de atletas esta distribuição diferenciada foi identificada entre o grupo Força/Potência e o grupo Não atletas. O grupo Força/Potência apresentou menores frequências dos genótipos A/A e A/T, com concomitante maior frequência do genótipo T/T ($\approx 10\%$). Na análise de correspondência é possível observar uma maior aproximação do grupo Força/Potência ao genótipo T/T (Figura 22).

Figura 22 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo MCT1 D490E.

5.6.8 Polimorfismo MSTN (GDF-8) K153R (rs1805086)

Nas tabelas (Tabela 63 e Tabela 64) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo MSTN K153R.

Tabela 63 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo MSTN K153R entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1784	0,00	11,55	88,45	0,058	0,942
Homens	1116	0,00	11,83	88,17	0,059	0,941
Mulheres	667	0,00	11,09	88,91	0,055	0,945

Tabela 64 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo MSTN K153R entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	902	0,0	11,1	88,9	11,1	100,0	0,06	0,94
Atletas	882	0,0	12,0	88,0	12,0	100,0	0,06	0,94
Endurance	334	0,0	10,2	89,8	10,2	100,0	0,05	0,95
Força/Potência	297	0,0	14,1	85,9	14,1	100,0	0,07	0,93
Misto	94	0,0	14,9	85,1	14,9	100,0	0,07	0,93
Lutas	158	0,0	10,1	89,9	10,1	100,0	0,05	0,95

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo MSTN K153R não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.6.9 Polimorfismo PPARA G/C (rs4253778)

Nas tabelas (Tabela 65 e Tabela 66) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARA G/C.

Tabela 65 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARA G/C entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/G	G/G	Alelo C	Alelo G
Coorte Brasil	1752	9,70	31,39	58,90	0,254	0,746
Homens	1098	10,11	30,87	59,02	0,255	0,745
Mulheres	653	9,04	32,31	58,65	0,252	0,748

Tabela 66 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo PPARA G/C entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/G	G/G	C/C+C/G	C/G+GG	Alelo C	Alelo G	
Não atletas	898	8,5	28,7	62,8	37,2	91,5	0,23	0,77	
Atletas	854	11,0	34,2	54,8	45,2	89,0	0,28	0,72	#
Endurance	322	9,3	32,6	58,1	41,9	90,7	0,26	0,74	
Força/Potência	289	12,8	33,6	53,6	46,4	87,2	0,30	0,70	*
Misto	88	10,2	33,0	56,8	43,2	89,8	0,27	0,73	
Lutas	156	11,5	39,7	48,7	51,3	88,5	0,31	0,69	*

#Modelo codominante: Atletas vs. Não atletas ($\chi^2 = 11,840$; $p=0,003$). *Modelo codominante: Não atletas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 9,070$; $p=0,011$) e Lutas ($\chi^2 = 11,064$; $p=0,004$). Modelo C/C vs. C/G+G/G: Não atletas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 4,780$; $p=0,029$). Modelo G/G vs. C/C+C/G: Não atletas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 7,703$; $p=0,006$) e Lutas ($\chi^2 = 11,061$; $p=0,001$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo PPARA G/C foi observado que o grupo Atletas apresenta uma distribuição genotípica diferente do observado no grupo Não atletas. No grupo Atletas, em comparação com o grupo Não atletas, foi observada uma menor frequência do genótipo G/G ($\approx 8\%$) com concomitante aumento nos genótipos C/G e C/C. Este comportamento (- G/G; + C/G e C/C) foi observado em praticamente todos os grupos de atletas, tendo uma menor magnitude no grupo Endurance e sendo mais evidente estatisticamente nos grupos Força/Potência e Lutas. Enquanto no grupo Força/Potência, em comparação com o grupo Não atletas, foi observada uma redução de 9,2% na frequência do genótipo G/G, no grupo Lutas foi observada uma redução de 14,1%. Pela análise de correspondência é possível observar o distanciamento dos grupos Força/Potência e Lutas do genótipo G/G, tendo o grupo Força/Potência uma maior aproximação ao genótipo C/C (Figura 23).

Figura 23 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo PPARA G/C.

5.7 Polimorfismos com associação desconhecida

5.7.1 Polimorfismo FST G/T (rs1423560)

Nas tabelas (Tabela 67 e Tabela 68) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo FST G/T.

Tabela 67 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo FST G/T entre todos os participantes do estudo.

	N	G/G	G/T	T/T	Alelo G	Alelo T
Coorte Brasil	1805	93,07	6,87	0,06	0,965	0,035
Homens	1132	93,11	6,80	0,09	0,965	0,035
Mulheres	672	93,01	6,99	0,00	0,965	0,035

Tabela 68 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo FST G/T entre os grupos do estudo.

	N	G/G	G/T	T/T	G/G+G/T	G/T+T/T	Alelo G	Alelo T
Não atletas	914	93,7	6,3	0,0	100,0	6,3	0,97	0,03
Atletas	891	92,5	7,4	0,1	99,9	7,5	0,96	0,04
Endurance	335	93,7	6,3	0,0	100,0	6,3	0,97	0,03
Força/Potência	300	92,7	7,0	0,3	99,7	7,3	0,96	0,04
Misto	94	90,4	9,6	0,0	100,0	9,6	0,95	0,05
Lutas	163	90,8	9,2	0,0	100,0	9,2	0,95	0,05

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo FST G/T não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.7.2 Polimorfismo FTO T/A (rs9939609)

Nas tabelas (Tabela 69 e Tabela 70) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo FTO T/A.

Tabela 69 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo FTO T/A entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	Alelo A	Alelo T
Coorte Brasil	1520	13,62	47,96	38,42	0,376	0,624
Homens	1008	13,59	48,71	37,70	0,379	0,621
Mulheres	512	13,67	46,48	39,84	0,369	0,631

Tabela 70 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo FTO T/A entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	A/A+A/T	A/T+T/T	Alelo A	Alelo T	
Não atletas	652	14,4	45,6	40,0	60,0	85,6	0,37	0,63	
Atletas	868	13,0	49,8	37,2	62,8	87,0	0,38	0,62	
Endurance	337	12,5	49,0	38,6	61,4	87,5	0,37	0,63	
Força/Potência	278	10,1	47,8	42,1	57,9	89,9	0,34	0,66	
Misto	91	14,3	56,0	29,7	70,3	85,7	0,42	0,58	*
Lutas	162	18,5	51,2	30,2	69,8	81,5	0,44	0,56	*

*Modelo codominante: Lutas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 9,583$; $p=0,008$). Modelo A/A vs. A/T+T/T: Lutas vs. Força/Potência ($\chi^2 = 6,381$; $p=0,012$). Modelo T/T vs. A/A+A/T: Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 5,268$; $p=0,022$) e Força/Potência ($\chi^2 = 6,107$; $p=0,013$); Misto vs. Força/Potência ($\chi^2 = 4,442$; $p=0,035$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo FTO T/A foram observadas algumas diferenças destacando os grupos Lutas e Misto. Ambos os grupos, Misto e Lutas, apresentaram uma menor frequência do genótipo T/T ($\approx 10\%$ a 12%), principalmente em comparação com os grupos Não atletas e Força/Potência. No grupo Misto esta menor frequência do genótipo T/T é compensada por uma maior frequência do genótipo heterozigoto (A/T). No grupo Lutas a compensação ocorre com aumento tanto na frequência do genótipo heterozigoto, quanto na frequência do genótipo homozigoto oposto (A/A; $\approx 4\%$ a 8%). Na análise de correspondência é possível verificar o distanciamento dos grupos Misto e Lutas do genótipo T/T e no caso do grupo Lutas um deslocamento no sentido do genótipo A/A (Figura 24).

Figura 24 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), **Misto** (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo FTO T/A.

5.7.3 Polimorfismo SLC6A2 T99I (rs1805065)

Nas tabelas (Tabela 71 e Tabela 72) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo SLC6A2 T99I.

Tabela 71 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo SLC6A2 T99I entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1817	98,18	1,82	0,00	0,991	0,009
Homens	1140	98,16	1,84	0,00	0,991	0,009
Mulheres	676	98,22	1,78	0,00	0,991	0,009

Tabela 72 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo SLC6A2 T99I entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	926	98,2	1,8	0,0	100,0	1,8	0,99	0,01
Atletas	891	98,2	1,8	0,0	100,0	1,8	0,99	0,01
Endurance	336	96,1	3,9	0,0	100,0	3,9	0,98	0,02
Força/Potência	300	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	1,00	0,00
Misto	94	98,9	1,1	0,0	100,0	1,1	0,99	0,01
Lutas	162	98,8	1,2	0,0	100,0	1,2	0,99	0,01

*Modelo C/C vs. C/T+T/T: Não atletas vs. Endurance ($\chi^2 = 4,392$; $p=0,036$) e Força/Potência ($\chi^2 = 5,585$; $p=0,018$); Endurance vs. Força/Potência ($\chi^2 = 11,849$; $p=0,001$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo SLC6A2 T99I foi observado que os grupos Endurance e Força/Potência apresentam diferenças na distribuição dos genótipos em comparação com o grupo Não atletas, bem como apresentam diferenças entre si. Como não foram encontrados indivíduos com o genótipo T/T, somente foi testado o modelo C/C vs. C/T+T/T. Por este motivo também, não foi possível elaborar o gráfico da análise de correspondência para este polimorfismo.

Examinando a tabela de contingência é possível verificar desvios de $\approx 2\%$ a 4% na distribuição dos genótipos entre os grupos. Apesar de serem divergências pequenas, a consistência delas permitiram que fossem apontadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Não atletas, Endurance e Força/Potência. O grupo Endurance apresentou a menor frequência do genótipo C/C e a maior frequência do genótipo C/T. De maneira oposta, o grupo Força/Potência apresentou a menor frequência do genótipo C/T e a maior frequência do genótipo C/C e o grupo Não atletas mostrou valores intermediários entre os grupos Endurance e Força/Potência.

5.7.4 Polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887)

Nas tabelas (Tabela 73 e Tabela 74) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887).

Tabela 73 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887) entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1813	11,31	45,95	42,75	0,343	0,657
Homens	1131	10,96	45,89	43,15	0,339	0,661
Mulheres	681	11,89	46,11	42,00	0,349	0,651

Tabela 74 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887) entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	931	11,3	45,1	43,6	56,4	88,7	0,34	0,66
Atletas	882	11,3	46,8	41,8	58,2	88,7	0,35	0,65
Endurance	327	9,2	45,6	45,3	54,7	90,8	0,32	0,68
Força/Potência	303	13,5	46,2	40,3	59,7	86,5	0,37	0,63
Misto	94	17,0	48,9	34,0	66,0	83,0	0,41	0,59
Lutas	159	8,2	49,1	42,8	57,2	91,8	0,33	0,67

*Modelo codominante: Misto vs. Endurance ($\chi^2 = 6,442$; $p=0,040$). Modelo A/A vs. A/G+G/G: Misto vs. Endurance ($\chi^2 = 4,619$; $p=0,032$) e Lutas ($\chi^2 = 4,554$; $p=0,033$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887) foi observado que o grupo Misto apresentou uma menor frequência do genótipo G/G ($\approx 8\%$ a 11%) em paralelo a uma maior frequência do genótipo A/A ($\approx 8\%$), sendo diferente do observado nos grupos Endurance e Lutas. Contudo, a distribuição genotípica do grupo Misto não foi diferente do observado no grupo Não atletas. Na análise de correspondência é possível verificar que o grupo Misto mostra um maior distanciamento dos genótipos A/G e G/G (Figura 25).

Figura 25 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo CNDP1 A/G (rs2887).

5.7.5 Polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686)

Nas tabelas (Tabela 75 e Tabela 76) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686).

Tabela 75 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686) entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1635	9,17	45,32	45,50	0,318	0,682
Homens	1020	9,22	45,49	45,29	0,320	0,680
Mulheres	614	9,12	44,95	45,93	0,316	0,684

Tabela 76 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686) entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	827	8,1	45,0	46,9	53,1	91,9	0,31	0,69
Atletas	808	10,3	45,7	44,1	55,9	89,7	0,33	0,67
Endurance	300	9,3	45,0	45,7	54,3	90,7	0,32	0,68
Força/Potência	274	12,4	46,7	40,9	59,1	87,6	0,36	0,64
Misto	87	6,9	39,1	54,0	46,0	93,1	0,26	0,74
Lutas	148	10,1	48,6	41,2	58,8	89,9	0,34	0,66

*Modelo A/A vs. A/G+G/G: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 4,583$; $p=0,032$). Modelo G/G vs. A/A+A/G: Força/Potência vs. Misto ($\chi^2 = 4,631$; $p=0,031$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686) foi observado que o grupo Força/Potência é diferente dos grupos Não atletas e Misto. O grupo Força/Potência apresentou uma menor frequência do genótipo G/G ($\approx 7\%$ a 13%) e uma maior frequência no genótipo homozigoto oposto (A/A; $\approx 4\%$). Na análise de correspondência é possível verificar uma maior aproximação do grupo Força/Potência ao genótipo A/A.

Figura 26 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo CNDP1 A/G (rs733686).

5.7.6 Polimorfismo CNDP1-2 C/A (rs2346061)

Nas tabelas (Tabela 77 e Tabela 78) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1-2 C/A.

Tabela 77 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1-2 C/A entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/C	C/C	Alelo A	Alelo C
Coorte Brasil	1790	54,69	38,16	7,15	0,738	0,262
Homens	1119	55,14	37,71	7,15	0,740	0,260
Mulheres	670	54,03	38,81	7,16	0,734	0,266

Tabela 78 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP1-2 C/A entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/C	C/C	A/A+A/C	A/C+C/C	Alelo A	Alelo C	
Não atletas	909	56,7	36,6	6,7	93,3	43,3	0,75	0,25	
Atletas	881	52,7	39,7	7,6	92,4	47,3	0,73	0,27	
Endurance	331	58,3	34,4	7,3	92,7	41,7	0,76	0,24	
Força/Potência	298	47,7	44,0	8,4	91,6	52,3	0,70	0,30	*
Misto	94	59,6	33,0	7,4	92,6	40,4	0,76	0,24	
Lutas	159	46,5	46,5	6,9	93,1	53,5	0,70	0,30	*

*Modelo codominante: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,364$; $p=0,025$) e Endurance ($\chi^2 = 7,253$; $p=0,027$); Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 6,005$; $p=0,050$) e Endurance ($\chi^2 = 6,845$; $p=0,033$). Modelo A/A vs. A/C+C/C: Força/Potência vs. Não atletas ($\chi^2 = 7,337$; $p=0,007$), Endurance ($\chi^2 = 7,155$; $p=0,007$) e Misto ($\chi^2 = 4,064$; $p=0,044$); Lutas vs. Não atletas ($\chi^2 = 5,598$; $p=0,018$), Endurance ($\chi^2 = 0,886$; $p=0,014$) e Misto ($\chi^2 = 4,017$; $p=0,045$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo CNDP1-2 C/A foi possível observar que, de uma forma geral, os grupos Força/Potência e Lutas apresentam comportamento semelhante na distribuição dos genótipos, ambos apresentando diferenças para com os demais grupos. Na análise de correspondência percebe-se que os dois grupos (Força/Potência e Lutas) apresentam um distanciamento do genótipo A/A, onde os demais grupos se encontram (Figura 27). Ao analisar a tabela de contingência é possível verificar, para ambos os grupos, que este distanciamento está ocorrendo em virtude de uma menor frequência do genótipo A/A ($\approx 10\%$) com aumento paralelo na frequência dos heterozigotos (A/C), sem alteração importante na frequência do genótipo homozigoto oposto (C/C).

Figura 27 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo CNDP1-2 C/A.

5.7.7 Polimorfismo CNDP2 T/C (rs7577)

Nas tabelas (Tabela 79 e Tabela 80) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 T/C.

Tabela 79 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 T/C entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	Alelo C	Alelo T
Coorte Brasil	1776	4,79	29,50	65,71	0,195	0,805
Homens	1112	4,68	29,95	65,38	0,196	0,804
Mulheres	663	4,98	28,81	66,21	0,194	0,806

Tabela 80 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 T/C entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/T	T/T	C/C+C/T	C/T+T/T	Alelo C	Alelo T
Não atletas	898	5,5	30,7	63,8	36,2	94,5	0,21	0,79
Atletas	878	4,1	28,2	67,7	32,3	95,9	0,18	0,82
Endurance	331	4,2	29,6	66,2	33,8	95,8	0,19	0,81
Força/Potência	299	4,7	27,8	67,6	32,4	95,3	0,19	0,81
Misto	93	4,3	24,7	71,0	29,0	95,7	0,17	0,83
Lutas	156	2,6	28,2	69,2	30,8	97,4	0,17	0,83

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo CNDP2 T/C não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.7.8 Polimorfismo CNDP2 G/A (rs734559)

Nas tabelas (Tabela 81 e Tabela 82) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 G/A (rs734559).

Tabela 81 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 G/A (rs734559) entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1763	5,05	34,09	60,86	0,221	0,779
Homens	1107	4,97	33,88	61,16	0,219	0,781
Mulheres	655	5,19	34,35	60,46	0,224	0,776

Tabela 82 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 G/A (rs734559) entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	889	4,7	34,0	61,3	38,7	95,3	0,22	0,78
Atletas	874	5,4	34,2	60,4	39,6	94,6	0,22	0,78
Endurance	331	4,8	32,6	62,5	37,5	95,2	0,21	0,79
Força/Potência	295	4,1	35,6	60,3	39,7	95,9	0,22	0,78
Misto	93	8,6	33,3	58,1	41,9	91,4	0,25	0,75
Lutas	156	7,1	35,3	57,7	42,3	92,9	0,25	0,75

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo CNDP2 G/A (rs734559) não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.7.9 Polimorfismo CNDP2 C/G (rs3764509)

Nas tabelas (Tabela 83 e Tabela 84) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 C/G.

Tabela 83 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 C/G entre todos os participantes do estudo.

	N	C/C	C/G	G/G	Alelo C	Alelo G
Coorte Brasil	1777	46,54	41,02	12,44	0,671	0,329
Homens	1113	47,17	40,52	12,31	0,674	0,326
Mulheres	663	45,55	41,93	12,52	0,665	0,335

Tabela 84 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 C/G entre os grupos do estudo.

	N	C/C	C/G	G/G	C/C+C/G	C/G+G/G	Alelo C	Alelo G
Não atletas	897	48,2	40,0	11,8	88,2	51,8	0,68	0,32
Atletas	880	44,9	42,0	13,1	86,9	55,1	0,66	0,34
Endurance	332	48,5	41,0	10,5	89,5	51,5	0,69	0,31
Força/Potência	297	42,1	42,4	15,5	84,5	57,9	0,63	0,37
Misto	92	41,3	39,1	19,6	80,4	58,7	0,61	0,39
Lutas	160	45,0	45,0	10,0	90,0	55,0	0,68	0,33

*Modelo G/G vs. C/C+C/G: Misto vs. Não atletas ($\chi^2 = 4,568$; $p=0,033$), Endurance ($\chi^2 = 5,362$; $p=0,021$) e Lutas ($\chi^2 = 4,579$; $p=0,032$).

Na análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos entre os grupos avaliados para o polimorfismo CNDP2 C/G foi observado que o grupo Misto foi diferente dos grupos Não atletas, Endurance e Lutas. Somente não foi diferente do grupo Força/Potência, que apresentou um comportamento na distribuição genotípica bem semelhante ao observado no grupo Misto. O grupo Misto apresentou uma menor frequência do genótipo C/C ($\approx 7\%$) em paralelo a uma maior frequência no genótipo homozigoto oposto (G/G), sem alteração importante na frequência do genótipo heterozigoto (C/G).

Ao reunir os grupos Força/Potência e Misto, por conta da proximidade no comportamento dos dois grupos é observada a seguinte distribuição genotípica: C/C= 41,9%, C/G= 41,6% e G/G= 16,5%. Sendo estatisticamente diferente dos grupos Não atletas ($\chi^2 = 6,883$; $p=0,032$) e Endurance ($\chi^2 = 6,309$; $p=0,043$), no modelo codominante e diferente dos grupos Não atletas ($\chi^2 = 5,082$; $p=0,024$) e Endurance ($\chi^2 = 5,282$; $p=0,022$), no modelo G/G vs. C/C+C/G. Na análise de correspondência é possível observar uma maior aproximação do grupo Misto ao genótipo G/G (Figura 28).

Figura 28 - Análise de correspondência entre os grupos Não atletas (0), Endurance (1), Força/Potência (2), Misto (3), Lutas (4) e os genótipos do polimorfismo CNDP2 C/G.

5.7.10 Polimorfismo CNDP2 A/T (rs6566810)

Nas tabelas (Tabela 85 e Tabela 86) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 A/T.

Tabela 85 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 A/T entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	Alelo A	Alelo T
Coorte Brasil	1806	5,59	34,00	60,41	0,226	0,774
Homens	1131	5,84	33,51	60,65	0,226	0,774
Mulheres	674	5,19	34,87	59,94	0,226	0,774

Tabela 86 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 A/T entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/T	T/T	A/A+A/T	A/T+T/T	Alelo A	Alelo T
Não atletas	916	5,2	33,6	61,1	38,9	94,8	0,22	0,78
Atletas	890	6,0	34,4	59,7	40,3	94,0	0,23	0,77
Endurance	336	7,1	33,3	59,5	40,5	92,9	0,24	0,76
Força/Potência	302	4,3	36,4	59,3	40,7	95,7	0,23	0,77
Misto	93	3,2	34,4	62,4	37,6	96,8	0,20	0,80
Lutas	160	8,1	32,5	59,4	40,6	91,9	0,24	0,76

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo CNDP2 A/T não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.7.11 Polimorfismo CNDP2 G/A (rs12964619)

Nas tabelas (Tabela 87 e Tabela 88) são apresentadas as frequências dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 G/A (rs12964619).

Tabela 87 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 G/A (rs12964619) entre todos os participantes do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	Alelo A	Alelo G
Coorte Brasil	1810	7,07	38,73	54,20	0,264	0,736
Homens	1133	7,24	38,31	54,46	0,264	0,736
Mulheres	676	6,80	39,35	53,85	0,265	0,735

Tabela 88 - Frequência relativa (%) dos genótipos e alelos para o polimorfismo CNDP2 G/A (rs12964619) entre os grupos do estudo.

	N	A/A	A/G	G/G	A/A+A/G	A/G+G/G	Alelo A	Alelo G
Não atletas	918	6,4	39,8	53,8	46,2	93,6	0,26	0,74
Atletas	892	7,7	37,7	54,6	45,4	92,3	0,27	0,73
Endurance	334	6,0	36,8	57,2	42,8	94,0	0,24	0,76
Força/Potência	302	7,0	39,1	54,0	46,0	93,0	0,26	0,74
Misto	94	11,7	38,3	50,0	50,0	88,3	0,31	0,69
Lutas	163	10,4	36,2	53,4	46,6	89,6	0,29	0,71

A análise da tabela de contingência contendo as frequências observadas dos genótipos do polimorfismo CNDP2 G/A (rs12964619) não aponta nenhuma diferença na distribuição dos genótipos entre os grupos.

5.8 Estudo de associação (regressão logística)

A regressão logística foi conduzida utilizando as seguintes comparações entre grupos: 1- Endurance vs. Força/Potência; 2- Força/Potência + Misto vs. Não atletas; 3- Lutas vs. Não atletas; todas utilizando o modelo codominante. A escolha das comparações foi feita baseada nas sugestões disponíveis na literatura, bem como pelas informações geradas nas análises descritivas (explorações das tabelas de contingência). De uma forma geral, o grupo Endurance apresentou uma distribuição genotípica bem semelhante ao observado no grupo Não atletas. Assim sendo, não foi feita a comparação pela regressão logística entre estes grupos. Como os grupos Endurance e Força/Potência são considerados opostos no âmbito esportivo (EYNON et al., 2011c; TUCKER e COLLINS, 2012), a comparação entre estes grupos foi mantida para a análise da regressão logística.

Com exceção de dois dos 34 polimorfismos incluídos neste estudo, o grupo Misto apresentou um comportamento (distribuição genotípica) bem semelhante ao observado no grupo Força/Potência, assim sendo estes dois grupos foram reunidos para serem comparados com o grupo Não atletas pela regressão logística, bem como nas demais análises a partir deste momento. Por fim, o grupo Lutas foi comparado ao grupo Não atletas, no intuito de fornecer alguma informação adicional, específica para este grupo.

A Tabela 89 apresenta os resultados dos polimorfismos que apresentaram significância estatística pela regressão logística.

Tabela 89 - Principais resultados encontrados nos modelos de regressão logística uniloco, utilizando a codificação codominante e limiar de seleção de significância estabelecido a 2% *.

Comparação	Polimorfismo	Alelo menor	OR	OR (inf)	OR (sup)	p-valor	p-valor (FDR)
Grupo 1 x Grupo 2	ACTN3 R577X	T (X)	1,318	1,059	1,644	0,014	0,277
Grupo 1 x Grupo 2	AGT M235T	A	1,302	1,036	1,641	0,024	0,277
Grupo 1 x Grupo 2	CNDP1-2 C/A	C	0,746	0,581	0,955	0,021	0,277
Grupo 2+3 x Não atletas	PPARA G/C	C	1,304	1,092	1,555	0,003	0,061
Grupo 2+3 x Não atletas	MCT1 D490E	A (D)	0,772	0,647	0,918	0,004	0,061
Grupo 2+3 x Não atletas	ACTN3 R577X	T (X)	0,797	0,676	0,938	0,007	0,074
Grupo 2+3 x Não atletas	CNDP2 C/G	G	1,253	1,058	1,484	0,009	0,077
Grupo 2+3 x Não atletas	VEGFR2 Q472H	A (H)	0,742	0,584	0,937	0,014	0,092
Grupo 2+3 x Não atletas	PPARGC1A G482S	T (S)	0,803	0,663	0,97	0,024	0,116
Grupo 2+3 x Não atletas	COL6A1 C/T	T	0,826	0,694	0,981	0,030	0,127
Grupo 4 x Não atletas	NRF2 C/T	G	2,336	1,515	3,547	0,000	0,003
Grupo 4 x Não atletas	NRF2 A/G	T	2,051	1,271	3,230	0,002	0,031
Grupo 4 x Não atletas	PPARA G/C	C	1,451	1,135	1,846	0,003	0,031

*Os polimorfismos AGT M235T e CNDP1-2 C/A na comparação Grupo 1 x Grupo 2 e os polimorfismos PPARGC1A G482S e COL6A1 C/T na comparação Grupo 2+3 x Não atletas não atingiram o limiar de significância estabelecido para a análise de regressão logística ($p \leq 0,02$). No entanto, estão sendo reportados em razão de terem atingidos $p \leq 0,03$ e terem apresentado uma sugestiva diferença na análise descritiva, desta forma as informações aqui reportadas serão utilizadas na discussão dos resultados. Grupo 1 = grupo Endurance, Grupo 2 = grupo Força/Potência, Grupo 3 = grupo Misto e Grupo 4 = grupo Lutas.

Na intenção de selecionar os polimorfismos mais relevantes na presente coorte de estudo, foi estabelecido um limiar de significância mais rigoroso do que o observado na análise descritiva ($p \leq 0,02$). Dessa forma, um polimorfismo foi selecionado na comparação Endurance vs. Força/Potência: ACTN3 R577X ($p=0,014$), cinco polimorfismos foram selecionados na comparação Força/Potência + Misto vs. Não atletas: PPARA G/C ($p=0,003$), MCT1 D490E ($p=0,004$), ACTN3 R577X ($p=0,007$), CNDP2 C/G ($p=0,009$) e VEGFR2

Q472H ($p=0,014$) e três polimorfismos foram selecionados na comparação Lutas vs. Não atletas: NRF2 C/T ($p<0,001$), NRF2 A/G ($p=0,002$) e PPARA G/C ($p=0,003$). Desta lista de polimorfismos selecionados pela regressão logística ($p\leq 0,02$), os polimorfismos ACTN3 R577X e PPARA G/C apareceram em duas comparações.

Após ajustar os p-valores considerando os múltiplos testes que foram feitos (34 testes em cada comparação), utilizando a metodologia FDR, três polimorfismos mantiveram um p-valor estatisticamente significativo, todos identificados na comparação Lutas vs. Não atletas (NRF2 C/T, NRF2 A/G e PPARA G/C), sendo que, três polimorfismos na comparação Força/Potência + Misto vs. Não atletas mostraram um p-valor corrigido $<0,075$ (PPARA G/C, MCT1 D490E e ACTN3 R577X).

5.9 Escore total dos genótipos (TGS)

A fim de avaliar o perfil poligênico dos atletas brasileiros, o escore total dos genótipos (TGS) foi elaborado, primeiramente, utilizando todos os polimorfismos selecionados para serem incluídos neste estudo. Estes polimorfismos já foram associados a fenótipos relacionados ao desempenho físico, em pelo menos um estudo prévio desenvolvido em coortes estrangeiras. Desta maneira, conforme é apresentado na descrição metodológica deste projeto de pesquisa, foi possível construir um TGS direcionado para o fenótipo ‘endurance’, utilizando 16 polimorfismos e outro TGS direcionado para o fenótipo ‘força e potência’, também utilizando 16 polimorfismos.

Para o TGS ‘endurance’, a média $\pm$ desvio padrão encontrado para o grupo Não atletas foi $57,53 \pm 8,64$, não sendo diferente do encontrado nos demais grupos. Para o TGS ‘força e potência’, a média $\pm$ desvio padrão encontrado para o grupo Não atletas foi $52,49 \pm 8,87$, também não sendo diferente do encontrado nos demais grupos. De uma forma geral, os valores de TGS encontrado entre os grupos foram similares (Figura 29). A análise estatística comparativa entre os grupos, em ambos os modelos de TGS, reportaram p-valores entre 1,0 e 0,5, apontando uma alta similaridade genética entre os grupos ao utilizar o TGS com 16 polimorfismos, com exceção de uma comparação específica. Na comparação entre o grupo Não atletas e o grupo Força/Potência (TGS ‘força e potência’) foi observado um p-valor (ajustado para múltiplas comparações) de 0,0641 (Não atletas: $52,49 \pm 8,87$ vs. Força/Potência: $54,32 \pm 8,70$), sugerindo uma maior aproximação dos polimorfismos associados ao fenótipo ‘força e potência’ com o grupo Força/Potência.

Figura 29 - Escore total dos genótipos (TGS) utilizando 16 polimorfismos previamente associados (endurance ou força/potência).

Em função da alta similaridade genética encontrada ao adotar um TGS genérico (ou universal), considerando uma série de polimorfismos associados em outras coortes, porém não na coorte brasileira, um TGS construído a partir de polimorfismos especificamente associados na coorte brasileira foi elaborado e testado. Como não houve um conjunto de polimorfismos destacados no grupo Endurance, este grupo foi bem semelhante ao grupo Não atletas, somente os polimorfismos associados ao grupo Força/Potência foram avaliados para a construção do TGS específico à coorte brasileira, visto que as diferenças encontradas no grupo Força/Potência foram mais consistentes.

Após analisar as tabelas de contingências e posteriormente a regressão logística, um painel com sete polimorfismos foi destacado para construir o TGS ‘força e potência’ na coorte brasileira (Tabela 90). Destes sete polimorfismos, dois deles apontaram na coorte brasileira uma associação oposta ao que estudos em coortes estrangeiras haviam reportado (PPARGC1A G482S e VEGFR2 Q472H) e um (CNDP2 C/G) ainda não existe na literatura uma associação conhecida. Desta forma, dois diferentes TGS foram testados na coorte brasileira, um TGS com os sete polimorfismos associados (TGS 7) e um TGS com quatro polimorfismos associados que mostraram replicação de coortes estrangeiras (AGT M235T, ACTN3 R577X, MCT1 D490E e PPARA G/C; TGS 4).

Tabela 90 - Descrição dos escores a serem utilizados por polimorfismo, baseado nos alelos associados na coorte brasileira.

Polimorfismo	Alelo associado	Escore: 'Força/Potência'
ACTN3 R577X	(C)	0 = T/T, 1= T/C, 2= C/C
AGT M235T	(G)	0=A/A, 1= A/G, 2=G/G
CNDP2 C/G	(G)	0=C/C, 1= C/G, 2=G/G
MCT1 D490E	(T)	0=A/A, 1= A/T, 2=T/T
PPARA G/C	(C)	0=G/G, 1= G/C, 2=C/C
PPARGC1A G482S	(C)	0=T/T, 1= T/C, 2=C/C
VEGFR2 Q472h	(T)	0=A/A, 1= A/T, 2=T/T

Os modelos (TGS 4 e TGS 7) foram estatisticamente capazes de discriminar os grupos Força/Potência ou (Força/Potência + Misto) e Não atletas (Tabela 91), mas os resultados foram mais consistentes para o TGS 7. Além do grupo Força/Potência + Misto, ao utilizar o TGS 7, ser diferente dos grupos Não atletas e Endurance, também foi observada uma tendência de ser diferente do grupo Lutas ($p=0,0602$), efeito não observado ao utilizar o TGS 4. A Figura 30 apresenta a média $\pm$ DP de cada grupo ao utilizar o TGS 7, bem como o intervalo de confiança (95% CI) em cada uma das comparações realizadas.

Tabela 91 - Modelos de escore total dos genótipos (TGS 4 e TGS 7) aplicados na coorte brasileira.

Grupo	TGS 4				TGS 7		
	Média	$\pm$ DP	N		Média	$\pm$ DP	N
Não atletas	49,36	17,76	878		54,29	13,40	818
Endurance	49,41	17,99	317		54,06	13,68	299
Força/Potência + Misto	54,56	20,27	373	*	59,03	15,26	352 #
Lutas	52,40	20,19	151		55,54	13,62	138

* TGS 4: Força/Potência + Misto vs. Não atletas ($p<0,0001$) e Endurance ($p=0,0017$). # TGS 7: Força/Potência + Misto vs. Não atletas ($p<0,0001$) e Endurance ($p<0,0001$).

* Força/Potência + Misto vs. Não atletas ($p < 0,0001$), Endurance ($p < 0,0001$) e Lutas ($p = 0,0602$).

Figura 30 - Comparação do TGS 7 'força e potência' entre os grupos do estudo.

A capacidade do TGS 7 em discriminar atletas de força e potência de não atletas foi avaliada pela curva ROC. Conforme é apresentado na Tabela 92, o TGS 7 é estatisticamente capaz de distinguir o grupo Força/Potência + Misto dos grupos Não atletas e Endurance ($< 0,0001$). Por meio da Figura 31 é possível verificar que a linha de sensibilidade, nas análises Força/Potência + Misto vs. Não atletas ou Endurance, se distancia da linha de tendência (hipótese nula). No entanto, a AUC gerada por esta linha (0,589 ou 0,595) indica que o teste, apesar de significativo, não apresenta uma alta precisão diagnóstica. Ao comparar o grupo Endurance e o grupo Não atletas não é observado nenhum poder discriminatório do TGS 7 'força e potência'.

Tabela 92 - Área sob a curva (AUC) da curva ROC utilizando o TGS7 ‘força e potência’.

Comparação	AUC	± SE	95% CI	p-valor
Grupo 2+3 vs. Não atletas	0,589	0,018	0,553 a 0,625	< 0,0001
Grupo 2+3 vs. Grupo 1	0,595	0,022	0,551 a 0,639	< 0,0001
Grupo 1 vs. Não atletas	0,507	0,020	0,469 a 0,546	0,708

Grupo 1 = grupo Endurance, Grupo 2 = grupo Força/Potência, Grupo 3 = grupo Misto.

Figura 31 - Curvas ROC avaliando o poder discriminativo do TGS 7 ‘força e potência’.

Ao elaborar curvas da distribuição dos resultados de um teste de diagnóstico, é esperado para testes com uma alta precisão, que a curva com os resultados dos indivíduos sem a condição a se diagnosticar seja o mais distante possível da curva com os resultados dos indivíduos com a condição a se diagnosticar. Na condição perfeita, para um teste com alta precisão, é previsto que não ocorra emparelhamento das curvas. Ao se traçar curvas da distribuição dos resultados do TGS 7 para os grupos Não atletas, Endurance e Força/Potência + Misto, verifica-se que as curvas são quase que sobrepostas (Figura 32). Deste modo, ao definir um ponto de corte no resultado do TGS, acima do qual o teste detectaria um maior número de indivíduos com a variável de estado (atleta de força e potência; verdadeiros positivos), o teste também detectaria um número expressivo de indivíduos não atletas ou atletas de outros grupos (falsos positivos). Por exemplo, ao estabelecer a nota de corte em 39,30 (equivalente a possuir cinco alelos associados), aproximadamente 91,8% de todas as amostras do grupo Força/Potência + Misto seriam corretamente identificados (sensibilidade), porém 88,3% de todas as amostras do grupo Não atletas seriam incorretamente identificadas como atletas de força e potência (Tabela 93).

Figura 32 - Frequência dos escores para o TGS 7 ‘força e potência’ entre os grupos.

Tabela 93 - Coordenadas da Curva ROC: Força/Potência + Misto vs. Não atletas.

Ponto de coorte	Sensibilidade	1 - Especificidade
13,30	1,000	1,000
17,85	0,997	0,998
25,00	0,991	0,990
32,15	0,969	0,954
39,30	0,912	0,883
46,45	0,798	0,710
53,55	0,639	0,507
60,70	0,449	0,315
67,85	0,247	0,152
75,00	0,134	0,065
82,15	0,074	0,024
89,30	0,040	0,002
96,45	0,014	0,000
101,00	0,000	0,000

Apesar da semelhança nas curvas da distribuição dos resultados do TGS 7 entre os grupos Não atletas, Endurance e Força/Potência + Misto, existem sutis diferenças (Tabela 94). O escore que é observado com mais frequência (Moda) no grupo Força/Potência + Misto é maior do que o observado nos outros dois grupos (64,3 vs. 50,0), que pode estar contribuindo para uma média maior no grupo Força/Potência + Misto. Pela medida de Curtose, verifica-se

que os três grupos apresentam uma curva de distribuição mais achatada (Platicúrtica), com valores mais dispersos da média. Também verifica-se que o grupo Força/Potência + Misto apresenta uma ligeira assimetria a esquerda, com a Moda sendo maior do que a Média.

Tabela 94 - Análise descritiva e medidas de assimetria (*skewness*) e curtose (*kurtosis*) da curva de distribuição dos resultados do TGS 7 ‘força e potência’.

	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Moda	Assimetria	± SE	Curtose	± SE
Não atletas	14,3	92,9	54,29	57,1	50,0	0,101	0,085	-0,119	0,171
Grupo 1	21,4	92,9	54,06	50,0	50,0	0,193	0,141	-0,123	0,281
Grupo 2+3	14,3	100	59,03	57,1	64,3	0,226	0,130	0,178	0,259

Grupo 1 = grupo Endurance, Grupo 2 = grupo Força/Potência, Grupo 3 = grupo Misto.

Na Figura 33 é apresentada a frequência de indivíduos carreadores de diferentes alelos associados em cada um dos grupos avaliados neste estudo, desde indivíduos que não possuem nenhum alelo associado até indivíduos carreadores de 14 alelos associados em sete polimorfismos (TGS= 100). Até a situação de sete polimorfismos associados (equivalente ao escore 50) observa-se que os grupos Não atletas e Endurance possuem sempre uma maior quantidade de indivíduos, principalmente nas condições de seis ou sete alelos associados (equivalente ao escore 42,9 e 50,0 – TGS 7). A partir de nove alelos associados (equivalente ao escore 64,3 – TGS 7), o grupo Força/Potência + Misto passou a apresentar sempre uma quantidade maior de indivíduos, principalmente na condição de nove alelos associados. Sendo que, somente o grupo Força/Potência + Misto apresentou indivíduos com 14 alelos associados (n=5; TGS= 100).

Figura 33 - Frequência da quantidade de alelos associados à força e potência entre os grupos, considerando os sete polimorfismos destacados na coorte brasileira.

Na comparação entre Não atletas e Força/Potência + Misto, separando os integrantes de cada grupo em: 1- indivíduos com uma quantidade ≤ 8 alelos associados ($\leq$ escore 57,1 – TGS 7) ou 2- indivíduos com uma quantidade ≥ 9 alelos associados ($\geq$ escore 64,3 – TGS 7), foi observado que na condição ≤ 8 alelos associados 68,5% dos indivíduos pertencentes ao grupo Não atletas são incluídos, enquanto apenas 55,1% dos indivíduos pertencentes ao grupo Força/Potência + Misto são incluídos. Na condição ≥ 9 alelos associados o grupo Força/Potência + Misto possui mais representantes que o grupo Não atletas (44,9% vs. 31,5%; $\chi^2 = 19,13$; $p < 0,0001$). Pela análise de regressão logística, comparando este panorama, foi apontada uma OR de 1,768 (95% CI: 1,368 a 2,285; $p < 0,0001$). Desta forma, verifica-se uma chance maior (76,8%) do indivíduo pertencer ao grupo Força/Potência + Misto ao possuir uma quantidade ≥ 9 alelos associados ou um resultado do TGS 7 ‘força e potência’ $\geq 64,3$.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo comparou grupos de atletas e não atletas brasileiros a fim de identificar o perfil poligênico considerando 34 polimorfismos. Destes polimorfismos, para 23 deles já havia na literatura a indicação de pelo menos uma associação descrita envolvendo fenótipos relacionados ao desempenho físico em coortes independentes.

O gênero não foi uma variável com influência direta na composição dos genótipos/polimorfismos avaliados neste estudo. Não foram vistas diferenças na distribuição genotípica entre homens e mulheres, com exceção do polimorfismo ACVR1B G/A (rs10783486), no qual foi verificada diferença na frequência dos genótipos entre todos os homens e todas as mulheres. No entanto, ao analisar os grupos isolados (Atletas ou Não atletas) não foram verificadas diferenças estatísticas entre os gêneros. Desta forma, as comparações para este e para os demais polimorfismos foram conduzidas reunindo os dados de homens e mulheres. O único polimorfismo que foi analisado separadamente entre homens e mulheres foi o AGTR2 A/C, localizado no cromossomo X.

O grupo composto por atletas de endurance se mostrou semelhante ao grupo Não atletas. De todos os polimorfismos avaliados neste estudo, 16 deles já haviam sido associadas ao fenótipo endurance, em pelo menos um estudo. Na coorte brasileira, nenhum destes 16 polimorfismos foi estatisticamente diferente na comparação entre o grupo Endurance e o grupo Não atletas ou Força/Potência. Somente um polimorfismo (SLC6A2 T99I) foi estatisticamente diferente entre o grupo Endurance e o grupo Não atletas, pela análise descritiva (análise da tabela de contingência, limiar de significância estabelecido em $p < 0,05$ e sem correções para múltiplas comparações). Este polimorfismo, inicialmente associado ao fenótipo Endurance, pertence a um grupo de polimorfismos incluídos no presente estudo, no qual, ainda não havia sido reportada na literatura alguma associação entre esta variante e fenótipos relacionados ao desempenho físico.

Em algumas comparações, o grupo Lutas apresentou comportamento (distribuição genotípica) semelhante ao observado no grupo Força/Potência, no entanto, foram observadas algumas associações específicas para este grupo. Seis polimorfismos (NRF2 A/C, NRF2 A/G, NRF2 C/T, FTO T/A, HIF1A P582S e PPARA G/C) apresentaram inicialmente uma associação específica ao grupo Lutas. Após a análise estatística mais rigorosa (regressão logística, limiar de significância estabelecido em $p < 0,02$ e com correções para múltiplas comparações), três deles mantiveram a associação ao grupo Lutas (NRF2 A/G, NRF2 C/T e

PPARA G/C). Curiosamente, dos seis polimorfismos inicialmente associados ao grupo Lutas, quatro deles (NRF2 A/C, NRF2 A/G, NRF2 C/T e HIF1A P582S) haviam sido reportados em outras coortes como associados ao fenótipo endurance e um deles reportado como um marcador genético para a predisposição ao desenvolvimento da obesidade.

As principais e mais consistentes associações encontradas neste estudo foram identificadas na comparação entre o grupo Força/Potência (ou Força/Potência + Misto) e o grupo Não atletas ou Endurance. De todos os polimorfismos avaliados neste estudo, 16 deles já haviam sido reportados na literatura como associado ao fenótipo força e potência, em pelo menos um estudo. Destes 16 polimorfismos, seis deles foram inicialmente confirmados no presente estudo (ACTN3 R577X, AGT M235T, AGTR2 A/C, MCT1 D490E, NOS3 -786 T>C e PPARA G/C). Além destas seis associações confirmadas, outras cinco associações ao grupo Força/Potência foram inicialmente indicadas pelo presente estudo (CNDP1-2 T/C, CNDP2 C/G, COL6A1 C/T, PPARGC1A G482S e VEGFR2 Q472H). Após a análise estatística mais rigorosa, sete deles mantiveram a associação ao grupo Força/Potência (ACTN3 R577X, AGT M235T, CNDP2 C/G, MCT1 D490E, PPARA G/C, PPARGC1A G482S e VEGFR2 Q472H). Curiosamente, dois polimorfismos associados ao fenótipo força e potência (PPARGC1A G482S e VEGFR2 Q472H) haviam sido reportados em outras coortes como marcadores do fenótipo endurance e outro (CNDP2 C/G) ainda não havia sido reportado como um marcador genético para o esporte.

Para dois polimorfismos listados entre os mais relevantes para o fenótipo força e potência (PPARA G/C e CNDP2 C/G) foi identificado um desequilíbrio de Hardy-Weinberg, entretanto, como a frequência destes polimorfismos na população brasileira foi semelhante ao encontrado em outras populações (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016) os resultados foram mantidos e discutidos.

Os sete polimorfismos mais relevantes para o fenótipo força e potência foram utilizados para elaborar o escore total dos genótipos (TGS), a fim de avaliar o perfil poligênico do grupo alvo (Força/Potência + Misto). A seguir serão discutidos os principais achados deste estudo.

6.1 Polimorfismos associados ao estado atlético na coorte brasileira

O gene NRF2 (do inglês, *nuclear respiratory factor 2*), também identificado como GABPB1 (do inglês, *GA binding protein transcription factor beta subunit 1*), tem sido relacionado com o controle da transcrição de uma série de genes envolvidos na biogênese e função mitocondrial (GUGNEJA, VIRBASIUS e SCARPULLA, 1996; ROSMARIN et al., 2004). Desta forma, a relação deste gene e respectivos polimorfismos com o fenótipo endurance têm sido alvo de estudos (EYNON et al., 2012). Mais especificamente, três polimorfismos inseridos no gene NRF2 (A/C rs12594956, A/G rs7181866 e C/T rs8031031) têm sido explorados (EYNON et al., 2011b).

He et al. (2007) investigaram a associação destes três polimorfismos com o consumo máximo de oxigênio e a economia de corrida, na população chinesa (origem Han). Para tanto um grupo de 102 jovens adultos, sedentários, foram recrutados e submetidos a um programa de 18 semanas de treinamento de endurance. Foi constatado que o polimorfismo A/C (rs12594956) foi associado ao VO₂ máximo no estado destreinado. Em média os carreadores do genótipo A/A apresentaram valores de VO₂ máximo significativamente maior do que os carreadores dos genótipos C/A e C/C ($p < 0,05$). Com relação à economia de corrida, foram observadas associações para os três polimorfismos, com destaque para os genótipos: A/A, polimorfismo A/C (rs12594956); C/T, polimorfismo C/T (rs8031031); e A/G, polimorfismo: A/G (rs7181866), que apresentaram melhores respostas que os genótipos concorrentes.

Posteriormente, em uma série de dois estudos comparando: 1- um grupo relativamente pequeno de atletas israelenses ($n=155$; 74 atletas de endurance e 81 velocistas) e 240 não atletas israelenses (EYNON et al., 2010a); 2- um grupo ainda menor de atletas espanhóis ($n=127$; 89 atletas de endurance e 38 atletas de potência) e 110 não atletas espanhóis (EYNON et al., 2012), foi verificado que a frequência do genótipo A/A do polimorfismo A/C (rs12594956) e do genótipo C/T do polimorfismo C/T (rs8031031) é maior em atletas de endurance. Para o polimorfismo A/G (rs7181866), somente a coorte israelense sugeriu uma associação, verificando-se uma maior frequência do genótipo A/G nos atletas de endurance (EYNON et al., 2009). Tal associação também foi identificada em uma comparação envolvendo 55 remadores e 130 não atletas poloneses (MACIEJEWSKA-KARLOWSKA et al., 2012).

Mais recentemente, no trabalho de Peplonska et al. (2016), abordando 413 atletas e 451 não atletas poloneses, o polimorfismo NRF-2 A/C (rs12594956) foi associado ao status

“atleta”. Foi apontado que o alelo A e os genótipos A/A + A/C (vs. C/C) são mais frequentes nos atletas (grupo endurance + grupo força/potência). No entanto, a frequência do polimorfismo não foi diferente entre os grupos de atletas (endurance vs. força/potência). Os dois grupos de atletas apresentaram maior frequência do alelo A e dos genótipos A/A e A/C em comparação com o observado no grupo não atletas.

Estes três polimorfismos inseridos no gene NRF2, todos localizados em regiões não codificantes do gene (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016), foram avaliados neste estudo. A Figura 34 apresenta a distribuição destes polimorfismos entre os grupos de atletas e não atletas brasileiros.

Figura 34 - Polimorfismos NRF2 A/C, A/G e C/T na coorte brasileira.

Os polimorfismos A/G e C/T apresentaram distribuição genotípica bem semelhante, com um dos genótipos retratando uma frequência rara (G/G ou T/T). Esta semelhança pode ser explicada pelo alto desequilíbrio de ligação encontrado entre estes polimorfismos ($r^2 > 0.96$). Semelhante ao observado em outros estudos (HE et al., 2007; EYNON et al., 2012).

Na coorte brasileira, para os polimorfismos NRF2 A/G e C/T, não foram observadas diferenças entre os grupos Não atletas, Endurance e Força/Potência + Misto. Entretanto, o grupo Lutas mostrou-se diferente. Foram observadas ligeiras reduções ($\approx 2\%$ a 6%) na frequência dos genótipos mais comuns (A/A e C/C) com concomitante aumento na frequência dos demais genótipos, especialmente nos genótipos heterozigotos (A/G e C/T). Além da análise descritiva (qui-quadrado; tabela de contingência), estas diferenças também foram identificadas pela análise de regressão logística (grupo Lutas vs. Não atletas), mesmo após a correção para múltiplas correções. Foi observada uma OR de 2,05 (95% CI: 1,27 a 3,23) para

cada ganho de um alelo G nos atletas pertencentes ao grupo Lutas (polimorfismo NRF2 A/G) e uma OR de 2,33 (95% CI: 1,51 a 3,54) para cada ganho de um alelo T (polimorfismo NRF2 C/T). Estes achados estão em desacordo com as informações já reportadas na literatura em outras coortes, isto é, genótipos A/G e C/T associados com o fenótipo endurance (HE et al., 2007; EYNON et al., 2009; MACIEJEWSKA-KARLOWSKA et al., 2012).

No polimorfismo NRF2 C/A foi verificado pela análise descritiva que os grupos Lutas e Endurance são diferentes. No grupo Lutas foi observada maior frequência do genótipo C/C, enquanto no grupo Endurance foi observado menor frequência do genótipo C/C (19,9% vs. 11,4%, respectivamente). No grupo Endurance esta menor frequência do genótipo C/C foi compensado por um aumento na frequência no genótipo C/A. Todavia, o grupo Endurance não foi estatisticamente diferente dos grupos Não atletas e Força/Potência + Misto.

Outros dois polimorfismos que foram evidenciados, na análise descritiva, pela comparação Lutas vs. Não atletas foram os polimorfismos HIF1A P582S e FTO T/A (Figura 35). O gene HIF1A (do inglês, *hypoxia inducible factor 1 alpha subunit*) é um fator de transcrição que funciona como um importante regulador da homeostase sistêmica e celular em resposta a condições de baixa pressão parcial de oxigênio (hipóxia), controlando a transcrição de uma série de genes envolvidos na transferência de energia, angiogênese, apoptose e outros genes relacionados ao aporte de oxigênio aos tecidos (KE e COSTA, 2006). Porém, também é regulado por mecanismos independentes de hipóxia (GABBASOV et al., 2013).

O polimorfismo HIF1A P582S é uma variante do tipo Missense, onde a substituição de uma base C→T na posição 1.744 do éxon 12, resulta na troca do aminoácido Prolina (P) por um aminoácido Serina (S) no resíduo 582 da cadeia polipeptídica (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). Na coorte GENATLHETE foram comparados 326 atletas de endurance caucasianos e 304 não atletas caucasianos, sendo identificada uma associação significativa entre atletas de endurance e o alelo C (P) (DORING et al., 2010). Em oposto, foi observada em um estudo comparando atletas russos de força e potência (n=208) com russos não atletas (n=1413) uma maior frequência do alelo T (S) nos atletas de força/potência (GABBASOV et al., 2013). Todavia, outros estudos não confirmaram estas associações (AHMETOV et al., 2009b).

Figura 35 - Polimorfismos HIF1A P582S e FTO T/A na coorte brasileira.

No polimorfismo HIF1A P582S foi observado na coorte brasileira que o grupo Lutas apresentou uma expressiva diminuição na frequência do genótipo heterozigoto (C/T; 9,8% vs. 19% - Endurance) com paralelo aumento na frequência do genótipo C/C (87,7% vs. 79,8% - Endurance), sendo uma associação diferente da reportada na literatura (DORING et al., 2010; GABBASOV et al., 2013). Entre os grupos Endurance, Força/Potência + Misto e Não atletas parece não haver nenhuma diferença na distribuição genotípica.

O gene FTO, que codifica a proteína *alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase*, representa a região genômica que mostra as mais convincentes relações na susceptibilidade genética para a obesidade e suas interações com o exercício físico (SARZYNSKI et al., 2016). Sendo que, de todos os polimorfismos encontrados neste gene, o marcador mais utilizado é o rs9939609, uma transversão T→A, localizado em uma região não codificante do gene, no qual o alelo A tem sido associado ao aumento no risco para o desenvolvimento da obesidade (MUC, PADEZ e MANCO, 2015).

Eynon et al. (2013b) hipotetizaram que este polimorfismo poderia estar associado com o fenótipo endurance em função de uma potencial alteração na bioenergética causada por este polimorfismo, principalmente nas fibras musculares oxidativas (GRUNET et al., 2009). No entanto, ao comparar uma coorte de 551 atletas europeus (266 atletas de endurance e 285 atletas de força e potência) e 1.416 não atletas europeus, nenhuma associação entre os grupos foi identificada para este polimorfismo (EYNON et al., 2013b).

Para o polimorfismo FTO T/A, foi observado na coorte brasileira que o grupo Lutas apresentou menor frequência do genótipo T/T (30,4% vs. 40% - Não atletas). Sendo que, esta menor frequência no genótipo T/T foi compensada com uma maior frequência no genótipo A/A ($\approx 6\%$), possivelmente associado ao maior risco de desenvolvimento da obesidade (MUC, PADEZ e MANCO, 2015; SARZYNSKI et al., 2016).

O gene COL6A1 (do inglês, *collagen type VI alpha 1 chain*) pertence à família de proteínas que participam na manutenção da integridade (estrutura) dos vários tecidos, sendo o principal componente estrutural das microfibrilas. O colágeno do tipo VI é assumido como crítico para a função muscular (O'CONNELL, POSTHUMUS e COLLINS, 2011). Após verificar na literatura que o alelo C do polimorfismo COL6A1 C/T, uma transição C $\rightarrow$ T em uma região não codificante do gene, pode aumentar a predisposição dos indivíduos à ossificação de ligamentos, O'Connell, Posthumus e Collins (2011) hipotetizaram que o genótipo T/T pode ser benéfico para o desempenho esportivo. Para verificar esta hipótese, os autores compararam a frequência deste polimorfismo em uma coorte contendo 661 triatletas (endurance) participantes do Ironman, entre os anos de 2000 e 2007. Foi verificado que os indivíduos homozigotos para o alelo T eram aqueles de melhor desempenho durante os 180 km de ciclismo, sugerindo que este melhor desempenho pode ser mediado através de uma possível alteração na composição estrutural dos músculos e tendões dos carreadores do alelo T.

Na análise descritiva do polimorfismo COL6A1 C/T na coorte brasileira foi observado que os grupos Misto (ou Misto + Força/Potência) e Lutas apresentaram comportamentos opostos e diferentes entre si (Figura 36). O grupo Lutas apresentou menor frequência do genótipo C/C ($\approx 12\%$), com concomitante maior frequência nos genótipos C/T e T/T. Por outro lado, o grupo Força/Potência + Misto apresentou maior frequência do genótipo C/C. Pela regressão logística ($p=0,03$) foi verificado que a cada ganho de um alelo T é esperado que a chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto em comparação com o grupo Não atletas é reduzido em 17,4%. Caso a associação descrita por O'Connell, Posthumus e Collins seja verdadeira (2011), este efeito benéfico do alelo T pode não ser visto nos atletas de força e potência de origem brasileira, porém pode ser uma vantagem em atletas de Lutas; efeito este que ainda precisa ser validado em novas replicações.

Figura 36 - Polimorfismo COL6A1 C/T na coorte brasileira.

O gene PPARGC1A (do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α*) participa da regulação (co-ativador) de uma série de genes importantes nos processos de biogênese mitocondrial e metabolismo energético em vários tecidos (WU e BOSS, 2007). O polimorfismo PPARGC1A P482S é uma variante do tipo Missense, onde a substituição de uma base C→T na posição 1.444 do éxon 8, resulta na troca do aminoácido Glicina (Gly ou G) por um aminoácido Serina (Ser ou S) no resíduo 482 da cadeia polipeptídica (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). Este polimorfismo tem sido alvo de uma série de estudos.

Em um estudo comparando 104 atletas de endurance (espanhóis) e 100 caucasianos não atletas, Lucia et al. (2005) verificaram que a frequência do alelo T (Ser) foi significativamente menor nos atletas em comparação aos não atletas (29,1% vs. 40,0%; $p=0,01$). Ao comparar 155 atletas (israelenses) e 240 não atletas, Eynon et al. (2010b) verificaram menor frequência do alelo T (Ser) nos atletas de endurance ($n=74$) e maior frequência do genótipo C/C (Gly/Gly) em comparação com os não atletas. Neste estudo nenhum atleta de endurance foi identificado com o genótipo T/T (Ser/Ser), enquanto nos velocistas ($n=81$) e nos não atletas a frequência do genótipo T/T (Ser/Ser) foi de 13% e 18%, respectivamente. De forma semelhante, em uma coorte com 302 atletas poloneses, Maciejewska et al. (2012) verificaram que o alelo T (Ser) é menos frequente em atletas de endurance. Assim sendo, foi sugerido que o alelo T (Ser) pode potencialmente prejudicar o

desenvolvimento da capacidade aeróbia, enquanto carregar o alelo C (Gly) pode ser considerado vantajoso para o desempenho aeróbio. Contudo, existem estudos que não encontraram associação deste polimorfismo com o desempenho atlético (HE et al., 2008; PEPLONSKA et al., 2016).

Na coorte brasileira foi observada para o polimorfismo PPARGC1A G482S uma maior frequência do genótipo C/C (ou Gly/Gly; ≈ 7 -14%) no grupo Força/Potência + Misto, sendo diferente do observado no grupo Não atletas (Figura 37). Contrariando os estudos que sugeriram a maior frequência deste genótipo em atletas de endurance (LUCIA et al., 2005; EYNON et al., 2010b; MACIEJEWSKA et al., 2012). Pela regressão logística ($p=0,024$) foi verificado que a cada ganho de um alelo T (Ser) é esperado que a chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto em comparação com o grupo Não atletas é reduzido em 19,7%.

Figura 37 - Polimorfismos PPARGC1A G482S e VEGFR2 Q472H na coorte brasileira.

O gene VEGFR2 (do inglês, *vascular endothelial growth factor receptor*) também identificado como KDR (do inglês, *kinase insert domain receptor*) é o mediador do principal fator de crescimento endotelial (VEGF), um importante regulador da capilarização e perfusão do músculo esquelético (HOIER e HELLSTEN, 2014). Sendo este um gene importante para os ajustes fisiológicos induzidos pelo treinamento físico aeróbio, Ahmetov et al. (2009a) investigaram se o polimorfismo VEGFR2 Q472H poderia ser associado ao fenótipo

endurance. Este polimorfismo é uma variante do tipo Missense, onde a substituição de uma base T→A na posição 1.416 do éxon 11, resulta na troca do aminoácido Glutamina (Gln ou Q) por um aminoácido Histidina (His ou H) no resíduo 472 da cadeia polipeptídica (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). No estudo de Ahmetov et al. (2009a) 182 atletas russos de endurance foram comparados com 603 russos não atletas. Foi verificada maior frequência do alelo T (Q) nos atletas de endurance. Ainda, o VO₂ máximo relativo foi maior nos grupos contendo os indivíduos carreadores do alelo T (Q) em comparação com os homozigotos A/A (ou H/H) (AHMETOV et al., 2009a).

No polimorfismo VEGFR2 Q472H foi observado na coorte brasileira que o grupo Força/Potência + Misto apresentou maior frequência no genótipo T/T (ou Q/Q; ≈9%) (Figura 37), contrariando os achados prévios que sugeriram que o alelo T potencialmente seria uma vantagem para atletas de endurance (AHMETOV et al., 2009a). Pela regressão logística ($p=0,014$) foi verificado que a cada ganho de um alelo A (H) é esperado que a chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto em comparação com o grupo Não atletas é reduzido em 25,8%.

O gene NOS3 (do inglês, *nitric oxide synthase 3*), também identificado como eNOS (do inglês, *endotelial nitric oxide synthase*) é um radical livre que atua como um mediador de vários processos biológicos. O polimorfismo -786 T>C, localizado na região não codificante do gene, resulta em significativa redução na expressão e atividade do NOS3, isto é, o alelo menor (C) reduz a expressão e atividade do gene (NAKAYAMA et al., 1999). Em uma coorte espanhola contendo 100 atletas de endurance, 53 atletas de força e potência e 100 não atletas, foi verificado que o alelo T e o genótipo T/T foram significativamente mais frequentes no grupo força e potência, enquanto nenhuma diferença foi observada entre os grupos endurance e não atletas (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009a). Por exemplo, foi observada uma diferença de 23% na frequência do genótipo T/T (57% vs. 34% - Não atletas) (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009a).

Na coorte brasileira, todos os grupos de atletas apresentaram maior frequência do genótipo T/T (≈9%) do polimorfismo NOS3 -786 T>C (Figura 38). Contudo, as evidências mais fortes foram destacadas pelo grupo Força/Potência que além da maior frequência observada do genótipo T/T também apresentou menor frequência do genótipo C/C em comparação com o grupo Não atletas (≈3%), confirmando parcialmente estudos prévios (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009a).

Figura 38 - Polimorfismos NOS3 -786 T>C e ACTN3 R577X na coorte brasileira.

O gene ACTN3 (do inglês, *actinin alpha 3*) codifica para uma proteína encontrada preferencialmente no músculo esquelético, agindo como um importante componente estrutural do sarcômero (linha Z). A variante ACTN3 R577X é o segundo polimorfismo mais estudado na área do esporte (AHMETOV e FEDOTOVSKAYA, 2015) e o único que mostra consistência entre múltiplas coortes, especialmente ao comparar o grupo força e potência ao grupo não atletas (EYNON et al., 2013a). Este polimorfismo é uma variante do tipo Nonsense, onde a substituição de uma base T→C na posição 1.729 do éxon 15, resulta na troca do aminoácido Arginina (Arg ou R) por um códon de parada (X) no resíduo 577 da cadeia polipeptídica (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). É sugerido que o alelo T (X) é associado ao fenótipo endurance, enquanto o alelo C (R) é associado ao fenótipo força e potência (MACARTHUR e NORTH, 2007). Evidências têm sugerido que a presença do alelo T (X), especialmente do genótipo T/T (X/X) pode facilitar a transferência de energia pelo metabolismo oxidativo, enquanto a presença do alelo C (R), especialmente do genótipo C/C (R/R) pode facilitar o desenvolvimento de contrações musculares mais intensas (MACARTHUR e NORTH, 2007; BERMAN e NORTH, 2010). Em uma recente meta-análise, na qual foram considerados 23 estudos que avaliaram o polimorfismo R577X entre grupos de atletas e não atletas, a associação deste polimorfismo com o desempenho atlético foi confirmada, principalmente a associação do alelo C (R) ao fenótipo força e potência (MA et al., 2013).

No polimorfismo ACTN3 R577X foi identificado que o grupo Força/Potência apresentou uma frequência menor do genótipo T/T (ou X/X; $\approx 5\%$) em paralelo a uma maior frequência do genótipo C/C (ou R/R) na comparação com os grupos Não atletas e Endurance (40,7% vs. 33,1% vs. 30,4%, respectivamente) (Figura 38). Pela regressão logística (grupo Força/Potência + Misto vs. Não atletas; $p=0,007$), foi verificado que a cada ganho de um alelo T (X) é esperado que a chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto em comparação com o grupo Não atletas é reduzido em 20,3%. Por outro lado (comparação Endurance vs. Força/Potência; $p=0,014$), foi verificado que a cada ganho de um alelo T (X) é esperado um aumento de 31,8% na chance do atleta pertencer ao grupo Endurance, comparado com a chance de pertencer ao grupo Força/Potência. Os achados para este polimorfismo corroboram totalmente com estudos conduzidos em outras coortes (MACARTHUR e NORTH, 2007; MA et al., 2013).

O gene AGTR2 (do inglês, *angiotensin II receptor type 2*) codifica para uma proteína que funciona como um receptor para a angiotensina II, um integrante do sistema renina-angiotensina, que é considerado um importante regulador da estrutura e função do músculo esquelético (RUSH e AULTMAN, 2008). O polimorfismo AGTR2 A/C é uma transição A $\rightarrow$ C encontrada na região 3'UTR do gene, que é localizado no cromossomo X.

Mustafina et al. (2014) desenvolveram um estudo no qual o objetivo era avaliar a associação de 15 polimorfismos encontrados em 14 genes (ADRB2, AGT, AGTR1, AGTR2, AMPD1, BDKRB2, CALCR, IGF1, MYF6, NOS3, REN, TSHR, VDR e VEGFA) com a composição das fibras musculares do músculo vasto lateral, assim como a relação entre o marcador genético mais significativo e o desempenho aeróbio. Destes 15 polimorfismos, somente o AGTR2 A/C mostrou associação entre atletas europeus caucasianos (russos e poloneses). Foi verificado que a frequência do alelo C foi significativamente maior nos atletas de endurance do sexo masculino ($n=327$) e feminino ($n=160$) em comparação com os atletas de força e potência do sexo masculino ($n=354$) e feminino ($n=261$). Ainda, o VO_2 máximo relativo foi significativamente maior nos atletas de endurance do sexo masculino carreadores do alelo C. Também foi observado que o alelo A foi mais frequente em atletas de força e potência do sexo feminino em comparação com os não atletas ($n=1220$; 51,9% vs. 44,8%). Assim sendo, os resultados deste estudo sugerem que o alelo C pode estar associado ao fenótipo endurance, incluindo a proporção de fibras musculares de contração lenta, enquanto o alelo A pode estar associado ao fenótipo força e potência, incluindo a proporção de fibras de contração rápida.

Pelo fato do polimorfismo AGTR2 A/C estar localizado no cromossomo X, um cromossomo sexual, os indivíduos do sexo masculino podem ter apenas uma cópia do alelo, isto é, alelo A ou alelo C, enquanto nas mulheres zero, uma ou duas cópias dos alelos A ou C se distribuem entre três genótipos possíveis (A/A, A/C ou C/C). Por este motivo as análises do polimorfismo AGTR2 A/C foram feitas separadamente para homens e mulheres, conforme procedimento adotado no estudo de Mustafina et al. (MUSTAFINA et al., 2014).

Na coorte brasileira, ao analisar somente os homens foi verificado que os grupos Força/Potência ou Força/Potência + Misto apresentaram maior frequência do alelo A ($\approx 6-11\%$) (Figura 39). Ao analisar a distribuição genotípica nas mulheres foi observada em praticamente todos os grupos de atletas, com exceção do grupo Força/Potência, menor frequência do genótipo A/A em paralelo a um aumento no alelo C. Contudo, em virtude da estratificação da análise por gênero, o número reduzido de atletas por grupo, principalmente entre as mulheres, inviabiliza uma compreensão melhor da distribuição dos genótipos/alelos para este polimorfismo. De uma forma geral, a frequência do alelo A no grupo Força/Potência chama a atenção para uma possível influência deste polimorfismo no esporte.

Figura 39 - Polimorfismo AGTR2 A/C na coorte brasileira.

O gene MCT1 (do inglês, *monocarboxylate transporter 1*), também identificado como SLC16A1 (do inglês, *solute carrier family 16 member 1*), codifica para um transportador que catalisa o movimento de monocarboxilatos, como o piruvato e o lactato, através da membrana plasmática (HALESTRAP e WILSON, 2012). O polimorfismo MCT1 D490E é uma variante

do tipo Missense, onde a substituição de uma base A→T na posição 1.470 do éxon 5, resulta na troca do aminoácido Ácido Aspártico (Asp ou D) por um aminoácido Ácido Glutâmico (Glu ou E), no resíduo 490 da cadeia polipeptídica (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). Este polimorfismo foi estudado pela primeira vez no ano de 2000, sendo reportado que carreadores do alelo menor apresentam 60-65% redução nas taxas de transporte de lactato (MERZHINSKAYA et al., 2000). Este efeito também foi observado em indivíduos submetidos ao exercício físico (treinamento de força em circuito) uma década depois (CUPEIRO et al., 2010). Foi observado que homens submetidos ao treinamento físico e carreadores do alelo menor apresentaram maior acúmulo de lactato nos capilares (CUPEIRO et al., 2012).

Para este polimorfismo, tem sido comum reportar os genótipos baseado nos alelos existentes no transcrito (T/A), que são complementares aos alelos existentes no genoma (A/T). O alelo T existente no transcrito, complementar ao alelo genômico A, forma o códon GAT que codifica para o aminoácido Ácido Aspártico (Asp ou D); enquanto o alelo A existente no transcrito, complementar ao alelo genômico T, forma o códon GAA que codifica para o aminoácido Ácido Glutâmico (Glu ou E) (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). Com exceção da população africana, todas as demais populações estudadas pelo projeto 1000 genomas, reportam que o alelo menor (menos frequente) é o alelo genômico A (Asp ou D) (AUTON et al., 2015; YATES et al., 2016). Assim sendo, a fim de padronizar o texto e facilitar a interpretação, neste estudo serão utilizados os genótipos baseado nos alelos existentes no genoma (A/T ou D/E), sendo que o alelo maior é o T (E) e o alelo menor é o A (D).

Em um estudo avaliando atletas russos foi verificado que a frequência do alelo maior (71.8% vs. 62.5%) e do genótipo homozigoto maior (59.8% vs. 39.4%) foi significativamente maior em atletas de endurance (n=142) em comparação com não atletas (n=467) (FEDOTOVSKAYA et al., 2014). Em oposto, foi observado em uma coorte de atletas poloneses, que os atletas de força e potência (n=100) são mais propensos que os não atletas (n=621) a possuir o alelo menor (SAWCZUK et al., 2015). Assim como, também são mais propensos que os atletas de endurance (n=112) a possuir o genótipo homozigoto menor (SAWCZUK et al., 2015).

Na coorte brasileira, no polimorfismo MCT1 D490E, foi observado no grupo Força/Potência + Misto uma menor frequência dos genótipos A/A e A/T com um paralelo

aumento na frequência do genótipo homozigoto maior T/T ($\approx 6-10\%$; 48,5 vs. 38,1% - Não atletas) (Figura 40). Pela regressão logística ($p=0,004$) foi verificado que a cada ganho de um alelo A (D) é esperado que a chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto em comparação com o grupo Não atletas é reduzido em 22,8%. Estes achados são opostos ao reportado em outras coortes de atletas (FEDOTOVSKAYA et al., 2014; SAWCZUK et al., 2015). No entanto, ao assumir que os carreadores do alelo menor apresentam déficit no transporte de lactato (MEREZHINSKAYA et al., 2000) e acúmulo de lactato sanguíneo com o exercício (CUPEIRO et al., 2010; CUPEIRO et al., 2012) é interessante notar uma maior frequência de carreadores do alelo maior no grupo com maior participação do metabolismo anaeróbio (Força/Potência + Misto).

Figura 40 - Polimorfismos MCT1 D490E e PPARA G/C na coorte brasileira.

O gene PPARA (do inglês, *peroxisome proliferator activated receptor alpha*) é um fator de transcrição ativado por ligante, pertencente à família de receptores nucleares. Este gene tem sido um potencial candidato para estudos que visam à associação com a capacidade atlética em virtude do seu papel no metabolismo lipídico e glicolítico (VAN RAALTE et al., 2004), sendo que, a variante genética mais frequentemente analisada neste gene é o polimorfismo G/C, localizado no intron 7 (região não codificante) (LOPEZ-LEON, TUVBLAD e FORERO, 2016).

Em uma coorte comparando 786 atletas russos de 13 diferentes modalidades, foi verificada frequência maior do alelo C no grupo força e potência ($n=180$) (AHMETOV et al.,

2006). Ainda, o alelo C foi associado com uma maior proporção de fibras musculares rápidas no músculo vasto lateral de 40 não atletas do sexo masculino (AHMETOV et al., 2006). Em oposto, foi verificado em uma recente meta-análise, computando os dados de cinco estudos (760 atletas de endurance e 1792 não atletas), que a frequência do alelo G e do genótipo G/G é maior em atletas de endurance do que em não atletas, sendo apresentada uma OR de 2,37 (95% CI: 1,40 a 3,99) ao comparar o genótipo G/G com o genótipo C/C (LOPEZ-LEON, TUVBLAD e FORERO, 2016).

No polimorfismo PPARA G/C, foi observado, em comparação ao grupo Não atletas, redução na frequência do genótipo G/G em todos os grupos de atletas ($\approx$ 4-14%), principalmente nos grupos Força/Potência + Misto e Lutas (Figura 40). A menor frequência do genótipo G/G foi compensada com um aumento na frequência dos genótipos C/G e C/C. Pela regressão logística, foi verificado que a cada ganho de um alelo C é esperado aumento de 30,4% na chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto, comparado com a chance de pertencer ao grupo Não atletas ($p=0,003$). De forma similar, foi verificado que a cada ganho de um alelo C é esperado um aumento de 45,1% na chance do atleta pertencer ao grupo Lutas, comparado com a chance de pertencer ao grupo Não atletas ($p=0,003$). Os achados deste estudo, com relação ao grupo Força/Potência, confirmam os resultados de outras coortes (AHMETOV et al., 2006). No entanto, a associação do alelo G com o grupo Endurance não foi confirmada.

O gene SLC6A2 (do inglês, *solute carrier family 6 member 2*) pertence a uma família de proteínas envolvidas no transporte de aminoácidos e seus derivados para o interior das células (KRISTENSEN et al., 2011). O SLC6A2 está envolvido especificamente no transporte de norepinefrina em terminais nervosos pré-sinápticos localizados no sistema nervoso central e periférico, bem como na glândula adrenal e na placenta (PRAMOD et al., 2013). Variantes genéticas encontradas neste gene podem causar alterações no sistema nervoso e no músculo cardíaco (KRISTENSEN et al., 2011; PRAMOD et al., 2013). Até o momento esta variante ainda não havia sido testada quanto à sua associação no esporte.

Na coorte brasileira, no polimorfismo SLC6A2 T99I, apesar da raridade do alelo T e de não ter encontrado nenhum indivíduo carreador do genótipo T/T, foram observadas sutis diferenças na distribuição dos genótipos ($\approx$ 2-4%), porém estatisticamente diferentes (Figura 41). O grupo Endurance apresentou menor frequência do genótipo C/C e maior frequência do genótipo C/T, enquanto o grupo Força/Potência + Misto apresentou somente o genótipo C/C.

O grupo Não atletas apresentou um comportamento intermediário, com uma distribuição genotípica entre os grupos Endurance e Força/Potência + Misto. Por se tratar de um polimorfismo raro e ser o primeiro estudo a avaliar esta variante, replicações precisam ser conduzidas para testar a força desta associação. No entanto, na análise de regressão logística, com um limiar estatístico mais rigoroso não foi observada associação deste polimorfismo com o esporte.

Figura 41 – Polimorfismos SLC6A2 T99I e AGT M235T na coorte brasileira.

O gene AGT (do inglês, *angiotensinogen*) codifica a proteína angiotensina I, a forma inativa da enzima angiotensina II, o principal efetor do sistema renina-angiotensina (RUSH e AULTMAN, 2008). A angiotensina I precisa ser clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) para se transformar em sua forma ativa (angiotensina II), entrando na circulação sanguínea como um hormônio passível de interação com seus receptores (FYHRQUIST e SAIJONMAA, 2008).

Em uma coorte espanhola envolvendo 119 não atletas, 100 atletas de endurance e 63 atletas de força e potência, foi verificado maior frequência do genótipo G/G no grupo força e potência (34,9% vs. 16% - endurance ou não atletas). Foi apresentada uma OR de 1,681 (95% CI: 1,176 a 2,401) de possuir o genótipo G/G e ser atleta de força e potência, na comparação com o grupo não atletas (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009b). Mais recentemente, em uma coorte polonesa envolvendo 123 atletas de endurance, 100 atletas de força e potência e 354

não atletas, também foi verificada a associação do alelo G com o grupo força e potência (ZAREBSKA et al., 2013). Neste estudo a frequência do alelo G/G foi 2,2 vezes maior no grupo força e potência em comparação com o grupo não atletas e 3,1 vezes maior na comparação com o grupo endurance.

Para o polimorfismo AGT M235T na coorte brasileira, apesar dos grupos de atletas não apresentarem diferenças na distribuição genotípica em comparação com o grupo Não atletas, foi observado que o grupo Força/Potência + Misto apresenta maior frequência do alelo G e do genótipo G/G em comparação ao grupo Endurance (Figura 41). Pela regressão logística, foi verificado que a cada ganho de um alelo A é esperado aumento de 30,2% na chance do atleta pertencer ao grupo Endurance, comparado com a chance de pertencer ao grupo Força/Potência ($p=0,024$). Estes achados corroboram os resultados verificados em outras coortes (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009b; ZAREBSKA et al., 2013).

O gene CNDP1 (do inglês, *carnosine dipeptidase 1*) codifica para a enzima carnosinase 1. Esta enzima, altamente ativa no organismo, é presente no soro, atuando na hidrólise da carnosina, um dipeptídeo citoplasmático encontrado em altas concentrações no músculo esquelético (SALE et al., 2013). Evidências recentes têm estabelecido um papel importante para a carnosina muscular no desempenho físico, especialmente nos exercícios de alta intensidade (LANCHA JUNIOR et al., 2015).

Foi verificado que existe uma flutuação no conteúdo e atividade da CNDP1 entre indivíduos, assim como, atletas de força e potência podem apresentar conteúdo e atividade inferior de CNDP1 em comparação com indivíduos não atletas, possivelmente refletindo melhor predisposição genética (BAGUET et al., 2014). Polimorfismos no gene CNDP1 já foram identificados, sendo estes capazes de afetar a secreção da enzima no soro (JANSSEN et al., 2005; RIEDL et al., 2007). No entanto, os polimorfismos encontrados neste gene ainda não foram testados entre grupos de atletas. Neste sentido, três polimorfismos encontrados no CNDP1 foram selecionados para serem avaliados neste projeto. O gene CNDP2 (do inglês, *carnosine dipeptidase 2*) codifica para a enzima carnosinase 2. Uma enzima com função relacionada e semelhante a CNDP1, entretanto esta isoforma da carnosinase é expressa nos tecidos, ao invés de ser expressa no soro como a isoforma 1 (DROZAK et al., 2010). Cinco polimorfismos encontrados no gene CNDP2 foram avaliados neste estudo.

A Figura 42 apresenta a distribuição genotípica dos polimorfismos encontrados nos genes CNDP1 e CNDP2, avaliados na coorte brasileira, que apresentaram associação

diferenciada ou pela análise descritiva ou pela análise de regressão logística, sugerindo uma participação destes genes no *background* genético de atletas de alto rendimento.

Figura 42 - Polimorfismos CNDP1 A/G, CNDP1-2 C/A e CNDP2 C/G na coorte brasileira.

No polimorfismo CNDP1 A/G rs2887 o grupo Força/Potência + Misto apresentou $\approx 3\%$ a 6% maior frequência no genótipo A/A e uma redução na frequência do genótipo G/G ($\approx 11\%$). Todavia, esta diferença não foi verificada na análise de regressão logística, com um limiar estatístico mais rigoroso.

No polimorfismo CNDP1-2 C/A os grupos Força/Potência + Misto e Lutas apresentaram menor frequência do genótipo A/A ($\approx 10\%$) com aumento na frequência do alelo C e no genótipo heterozigoto (A/C). Pela regressão logística (grupo Endurance vs. Força/Potência; $p=0,021$) foi verificado que a cada ganho de um alelo C é esperado que a chance do atleta pertencer ao grupo Endurance em comparação com o grupo Força/Potência é reduzido em $25,4\%$.

No polimorfismo CNDP2 C/G o grupo Força/Potência + Misto apresentou uma menor frequência do genótipo C/C ($\approx 4-6\%$) em paralelo a maior frequência no genótipo homozigoto oposto (G/G). Pela regressão logística, foi verificado que a cada ganho de um alelo G é esperado um aumento de $25,3\%$ na chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência + Misto, comparado com a chance de pertencer ao grupo Não atletas ($p=0,009$).

6.2 Escore total dos genótipos (TGS)

O escore total dos genótipos (TGS) avaliado na coorte brasileira foi elaborado com os quatro ou sete polimorfismos mais relevantes para o fenótipo força e potência (TGS 4 ou TGS 7). O TGS 7 envolveu os sete polimorfismos que apresentaram associação ao fenótipo força e potência pela análise de regressão logística e o TGS 4 envolveu os quatro polimorfismos, entre os sete mais relevantes, que já haviam sido estudados em outras coortes, mostrando associação ao fenótipo força e potência.

Ambos os modelos foram estaticamente capazes de distinguir o grupo Força/Potência + Misto do grupo Não atletas. Entretanto, o TGS 7 apresentou resultados mais consistentes. A média do TGS 7 encontrada para o grupo Força/Potência + Misto foi estatisticamente maior do que a média observada nos grupos Não atletas e Endurance ($\approx 5\%$) e com uma forte tendência de ser maior também que a média observada para o grupo Lutas ($\approx 3,6\%$).

Nos estudos conduzidos em coortes estrangeiras a aplicação do TGS correntemente foi eficiente em distinguir o grupo de atletas alvo dos demais grupos (RUIZ et al., 2009; RUIZ et al., 2010; EYNON et al., 2011b; BEN-ZAKEN et al., 2013b; DROZDOVSKA et al., 2013; EGOROVA et al., 2014). Uma exceção foi apontada no trabalho de Miyamoto-Mikami et al. (2016). Neste trabalho, conduzido em uma coorte japonesa envolvendo 211 atletas de força e potência e 649 não atletas, o TGS médio do grupo não atletas ($55,9 \pm 7,2$) foi semelhante ao encontrado no grupo força e potência ($56,0 \pm 7,8$). Para a construção do TGS, Miyamoto-Mikami et al. (2016) utilizaram 21 polimorfismos previamente descritos como associados ao fenótipo força e potência em outras coortes.

Um dos motivos pelo qual o TGS não apresentou poder discriminativo no estudo de Miyamoto-Mikami et al. (2016) pode ter sido a utilização de polimorfismos não associados ao grupo alvo. Já foi demonstrado que considerar no escore polimorfismos não associados pode diminuir a sua sensibilidade (THOMAES et al., 2011; THOMAES et al., 2013). No trabalho de Miyamoto-Mikami et al. (2016), dos 21 polimorfismos utilizados no TGS, somente três deles apresentaram associação com o grupo força e potência.

No presente estudo ao elaborar o TGS com 16 polimorfismos previamente descritos como associados ao fenótipo força e potência em outras coortes, não foram observadas diferenças entre os grupos. Todavia, ao considerar somente os polimorfismos associados ao fenótipo força e potência, a sensibilidade do TGS aumentou a ponto de discriminar o grupo de atletas alvo (Força/Potência + Misto).

Analisando a quantidade de indivíduos por “alelo associado”, foi observado um número significativamente maior de indivíduos com uma quantidade ≥ 9 alelos associados ($\geq$ escore 64,3 – TGS 7) no grupo Força/Potência + Misto (Figura 43).

Figura 43 - Comparação da porcentagem de indivíduos carreadores de uma quantidade ≤ 8 alelos associados vs. ≥ 9 alelos associados (Não atletas vs. Força/Potência + Misto; TGS 7 ‘força e potência’).

No trabalho de Ahmetov et al. (2015), ao comparar indivíduos carreadores de zero a quatro alelos associados com indivíduos carreadores de cinco a seis alelos associados, em um escore composto por três polimorfismos associados ao fenótipo endurance, a razão de chances de ser um atleta de endurance foi de 2,23 (95% CI: 1.215 a 4.091). No presente estudo, a razão de chances de ser um atleta de força e potência ao possuir ≥ 9 alelos associados (TGS 7) foi de 1,768 (95% CI: 1,368 a 2,285).

Explorando 10 polimorfismos associados ao fenótipo endurance e uma coorte russa envolvendo 1.423 atletas e 1.132 não atletas, Ahmetov et al. (2009b) verificaram que a proporção de indivíduos carreadores de uma quantidade ≥ 9 alelos associados foi significativamente maior entre os atletas de endurance em comparação com o grupo não atletas. O número de alelos associados ao fenótipo endurance foi positivamente correlacionado com a proporção de fibras musculares oxidativas e com o VO_2 máx, sugerindo que a probabilidade de se tornar um atleta de elite pode depender da quantidade de alelos associados o indivíduo carrega (AHMETOV et al., 2009b). O resultado do presente estudo, ao

verificar uma quantidade maior de atletas alvo carregando um número maior de alelos associados, concorda parcialmente com esta hipótese.

No estudo de Ahmetov et al. (2009b), abordando a coorte russa ($n=2.555$; atletas + não atletas), nenhum indivíduo com $TGS=0$ (nenhum alelo associado) ou $TGS=100$ (20 alelos associados em 10 polimorfismos) foi identificado. Outros estudos, utilizando seis ou sete polimorfismos, para a construção do TGS, também destacam a dificuldade em identificar indivíduos com todos os alelos associados ($TGS=100$) (AHMETOV et al., 2009b; RUIZ et al., 2009; RUIZ et al., 2010; EYNON et al., 2011b). No presente estudo foram identificados cinco indivíduos com 14 alelos associados ($TGS=100$), todos pertencentes ao grupo Força/Potência + Misto. Sendo que, destes cinco, quatro deles são atletas de destaque internacional e um de destaque apenas regional.

Apesar do TGS 7 ‘força e potência’ ser sensível o suficiente para discriminar o grupo alvo dos demais grupos, conforme avaliado pela análise da curva ROC, testando a sensibilidade e especificidade do teste, esta ferramenta não se trata de um teste de diagnóstico preciso e sim um indicativo com uma alta probabilidade tanto de acertar, quanto de errar. A curva de distribuição dos resultados entre a condição alvo (força e potência) e as demais condições são bem similares e quase que sobrepostas. Existem atletas de todos os grupos em quase todas as condições de “alelos associados”. Analisando o grupo Endurance, supostamente um grupo oposto ao grupo alvo, foram identificados atletas de endurance que carregam entre 3 a 13 alelos associados à força e potência. Por exemplo, onze atletas de endurance apresentaram 11 alelos associados, oito atletas de endurance apresentaram 12 alelos associados e um atleta de endurance apresentou 13 alelos associado à força e potência. Assim como, também existem atletas de força e potência em quase que todas as condições de “alelos associados”. Por exemplo, existem atletas de força e potência de destaque internacional que carregam dois, três ou apenas quatro alelos associados ($TGS\ 7 \leq 28,6$). Ainda que os melhores atletas apresentem os escores mais elevados, seus destacados desempenhos não podem ser completamente explicados pela soma de alguns polimorfismos comuns (TANAKA, WANG e PITSILADIS, 2016). Conforme apresentado por Santiago et al. (2010) e por Gonzalez-Freire et al. (2009) o TGS não apresenta uma relação direta com o desempenho na competição. Portanto, o resultado do TGS deve ser analisado com cautela.

6.3 Limitações e perspectivas

O desempenho físico é um traço complexo, com uma natureza extremamente multifatorial e poligênica. O aumento na complexidade de um fenótipo implica em um número maior de fatores genéticos, tal como fatores não genéticos envolvidos (MARIAN, 2012). Neste panorama, o tamanho do efeito de cada variante é pequeno e, portanto, mais difícil de detectar. Cada polimorfismo associado ao desempenho físico pode apresentar uma contribuição pequena ou parcial (BOUCHARD, 2015).

Em traços complexos, um resultado significativo em um teste de associação não necessariamente implica que o polimorfismo está influenciando diretamente o fenótipo alvo, a associação pode ser considerada como direta, indireta ou espúria (CLARKE et al., 2011). A associação direta ocorre quando o alelo associado está diretamente envolvido na etiologia do fenótipo, através de uma via biológica. Uma associação indireta ocorre quando o alelo supostamente associado está em desequilíbrio de ligação, ou correlacionado, com alelos em associação direta, desta forma os alelos em associação indireta não estão influenciando diretamente o fenótipo. Associações espúrias ocorrem como consequência de problemas na: 1- qualidade das amostras ou dos dados; 2- análises estatísticas inadequadas; 3- estratificação da população, que é quando a quantidade de casos e controles está desproporcional ou inadequada, bem como quando o grupo avaliado não apresenta homogeneidade quanto às suas características; 4- miscigenação da população, que é quando a população estudada apresenta grande variedade ou mistura de origens genéticas ou ancestralidade. A miscigenação racial pode ser um importante fator de confusão na interpretação dos estudos com genética (MARIAN, 2012). No caso da frequência dos alelos e genótipos variarem entre populações com diferentes ancestralidades genéticas, a miscigenação pode confundir a associação entre o fenótipo e o marcador genético, uma vez que as populações com diferentes *backgrounds* genéticos podem não compartilhar dos mesmos alelos associados. Desta forma, os resultados encontrados em um determinado contexto étnico pode não se estender diretamente a outros (MARIAN, 2012). Assim sendo, cada associação genética deve ser analisada em coortes independentes, testando diferentes contextos e populações.

Os brasileiros são uma referência de população com uma alta taxa de miscigenação racial (KEHDY et al., 2015), logo, associações encontradas em outras populações podem não ser replicadas no Brasil. Recentemente, foi verificado que o polimorfismo ACVR1B A/G (rs2854464), um potencial marcador para o fenótipo força e potência em populações europeias, não apresenta associação no grupo de atletas brasileiros (VOISIN et al., 2016).

Alguns polimorfismos previamente associados ao fenótipo endurance em outras populações, foram indetificadas neste estudo como associados aos grupos Força/Potência ou Lutas. É o caso dos polimorfismos PPARGC1A G482S e VEGFR2 Q472H ou dos polimorfismos contidos no gene NRF2 (polimorfismos A/G e C/T). Estas associações encontradas no presente estudo podem ser uma associação indireta ou uma associação específica para a população brasileira. Além disso, uma série de polimorfismos sugeridos como marcadores para o esporte em outras coortes, não foram confirmados na coorte brasileira.

Muitos estudos na área da genética e esporte utilizaram um tamanho amostral inadequado ou com baixo poder estatístico (TANAKA, WANG e PITSILADIS, 2016). A falta de possibilidade de utilizar um grupo amostral adequado e uma análise estatística confiável pode ser responsável pela falta de reprodutibilidade dos resultados nesta área de estudo (BOUCHARD, 2011). Variantes genéticas identificadas em coortes pequenas, sem a replicação dos dados em uma coorte secundária aumenta o risco de identificar falsos positivos (MORAN e PITSILADIS, 2016), que pode ser o caso de alguns polimorfismos utilizados neste estudo.

Além do mais, na interpretação dos resultados de estudos com genética e esporte, não pode ser descartado que outros fatores podem confundir a compreensão da base molecular do desempenho físico, tais como os aspectos cognitivos, motivacionais e sociais, assim como o uso de substâncias dopantes que podem afetar diretamente a fisiologia de um atleta (SANTOS et al., 2015), causando associações espúrias. Para atingir interpretações mais coerentes um grupo amostral maior deve ser utilizado, a fim de diluir a chance de identificar associações espúrias e obter conclusões mais relevantes, que contribuam para um aglomerado de informações que estruturam esta área de conhecimento que está em uma fase de aprimoramento metodológico e de descobertas (MATTSSON et al., 2016).

7 CONCLUSÃO

Após analisar na população Brasileira um painel de 34 marcadores genéticos (polimorfismos), verificou-se que os polimorfismos AGT M235T – Alelo G, ACTN3 R577X – Alelo R, MCT1 D490E – Alelo T, PPARGC1A G482S – Alelo C, VEGFR2 Q472H – Alelo T, CNBP2 C/G – Alelo G e PPARA G/C – Alelo C são potenciais marcadores genéticos para atletas de atividades que envolvam a força e a potência muscular. Ao utilizar um escore envolvendo estes sete polimorfismos mais relevantes, em um modelo matemático de soma de alelos associados, observou-se que a média do grupo formado por atletas de força e potência muscular foi significativamente maior que a média observada nos demais grupos. Ao possuir uma quantidade ≥ 9 alelos associados, de 14 alelos possíveis em 7 polimorfismos, a chance do atleta pertencer ao grupo Força/Potência é significativamente maior. O perfil poligênico do grupo Endurance foi mais difícil de ser caracterizado pelos marcadores genéticos avaliados neste estudo.

Contudo, um perfil genético favorável, considerando um número limitado de polimorfismos, não irá necessariamente prever o sucesso no esporte. Uma vez encontrada uma associação genótipo-fenótipo, não indica que o indivíduo pode antecipar uma carreira vitoriosa, pois cada traço relevante para o desempenho físico-esportivo reflete uma complexa interação de múltiplos fatores. A habilidade atlética, em particular o alto-rendimento, é influenciada tanto por componentes hereditários quanto por componentes ambientais. Ao mesmo tempo em que a predisposição genética é importante, fatores psicológicos e ambientais, como a estruturação do treinamento, os equipamentos disponíveis, a nutrição consumida, a experiência, o suporte familiar, fatores motivacionais, entre outros são essenciais para o desenvolvimento de um atleta de destaque nacional e principalmente atletas de destaque internacional.

REFERÊNCIAS

AHMETOV, II et al. Genes and Athletic Performance: An Update. **Med Sport Sci**, v. 61, p. 41-54, 2016.

AHMETOV, II; FEDOTOVSKAYA, O. N. Current Progress in Sports Genomics. **Adv Clin Chem**, v. 70, p. 247-314, 2015.

AHMETOV, II et al. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes. **Eur J Appl Physiol**, v. 107, n. 1, p. 95-103, 2009a.

_____. PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. **Eur J Appl Physiol**, v. 97, n. 1, p. 103-8, 2006.

_____. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes. **Hum Genet**, v. 126, n. 6, p. 751-61, 2009b.

AHMETOV, I. et al. Genome-wide association study identifies three novel genetic markers associated with elite endurance performance. **Biol Sport**, v. 32, n. 1, p. 3-9, 2015.

ALBERTS, B. et al. **Fundamentos da biologia celular**. Porto Alegre: Artmed, 2011.

_____. **Molecular biology of the cell**. New York: Garland science, 2008.

AUTON, A. et al. A global reference for human genetic variation. **Nature**, v. 526, n. 7571, p. 68-74, 2015.

BAGUET, A. et al. Does low serum carnosinase activity favor high-intensity exercise capacity? **J Appl Physiol (1985)**, v. 116, n. 5, p. 553-9, 2014.

BANGSBO, J. Performance in sports--With specific emphasis on the effect of intensified training. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25 Suppl 4, p. 88-99, 2015.

BEN-ZAKEN, S. et al. Genetic variability among power athletes: The stronger vs. the faster. **J Strength Cond Res**, v., 2016.

_____. Genetic profiles and prediction of the success of young athletes' transition from middle- to long-distance runs: an exploratory study. **Pediatr Exerc Sci**, v. 25, n. 3, p. 435-47, 2013a.

_____. Genetic score of power-speed and endurance track and field athletes. **Scand J Med Sci Sports**, v., 2013b.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 57, n. 1, p. 289-300, 1995.

BERMAN, Y.; NORTH, K. N. A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. **Physiology (Bethesda)**, v. 25, n. 4, p. 250-9, 2010.

BIOSYSTEMS, A. *TaqMan OpenArray Genotyping: Getting Started Guide*. 2010a.

_____. *TaqMan® SNP Genotyping Assays Protocol*. 2010b. Disponível em: <http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_support/documents/generaldocuments/cms_042998.pdf>. Acesso em: 11/08/2012.

BOUCHARD, C. Overcoming barriers to progress in exercise genomics. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 39, n. 4, p. 212-7, 2011.

_____. Genomic predictors of trainability. **Exp Physiol**, v. 97, n. 3, p. 347-52, 2012.

_____. Exercise genomics--a paradigm shift is needed: a commentary. **Br J Sports Med**, v. 49, n. 23, p. 1492-6, 2015.

BOUCHARD, C. et al. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. **J Appl Physiol (1985)**, v. 87, n. 3, p. 1003-8, 1999.

BOUCHARD, C.; RANKINEN, T.; TIMMONS, J. A. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. **Compr Physiol**, v. 1, n. 3, p. 1603-1648, 2011.

BOUCHARD, C. et al. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 5, p. 1160-70, 2011.

BOULE, N. G. et al. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 108-14, 2005.

BRAY, M. S. et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 1, p. 35-73, 2009.

BROWNING, R. C. et al. The effects of adding mass to the legs on the energetics and biomechanics of walking. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 3, p. 515-25, 2007.

BUXENS, A. et al. Can we predict top-level sports performance in power vs endurance events? A genetic approach. **Scand J Med Sci Sports**, v. 21, n. 4, p. 570-9, 2011.

CHANOCK, S. J. et al. Replicating genotype-phenotype associations. **Nature**, v. 447, n. 7145, p. 655-60, 2007.

CLARKE, G. M. et al. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. **Nat Protoc**, v. 6, n. 2, p. 121-33, 2011.

CUPEIRO, R. et al. MCT1 genetic polymorphism influence in high intensity circuit training: a pilot study. **J Sci Med Sport**, v. 13, n. 5, p. 526-30, 2010.

_____. Influence of the MCT1-T1470A polymorphism (rs1049434) on blood lactate accumulation during different circuit weight trainings in men and women. **J Sci Med Sport**, v. 15, n. 6, p. 541-7, 2012.

DATSON, N. et al. Applied physiology of female soccer: an update. **Sports Med**, v. 44, n. 9, p. 1225-40, 2014.

DE MOOR, M. H. et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. **Twin Res Hum Genet**, v. 10, n. 6, p. 812-20, 2007.

DORING, F. et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1A) gene in elite endurance athletes. **J Appl Physiol (1985)**, v. 108, n. 6, p. 1497-500, 2010.

DRENOS, F.; WHITTAKER, J. C.; HUMPHRIES, S. E. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. **Ann Hum Genet**, v. 71, n. Pt 5, p. 611-9, 2007.

DROZAK, J. et al. Molecular identification of carnosine synthase as ATP-grasp domain-containing protein 1 (ATPGD1). **J Biol Chem**, v. 285, n. 13, p. 9346-56, 2010.

DROZDOVSKA, S. B. et al. The association of gene polymorphisms with athlete status in ukrainians. **Biol Sport**, v. 30, n. 3, p. 163-7, 2013.

EGOROVA, E. S. et al. The polygenic profile of Russian football players. **J Sports Sci**, v., p. 1-8, 2014.

EPSTEIN, D. **A genética do esporte: como a biologia determina a alta performance esportiva**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

EYNON, N. et al. Interaction between SNPs in the NRF2 gene and elite endurance performance. **Physiol Genomics**, v. 41, n. 1, p. 78-81, 2010a.

_____. Physiological variables and mitochondrial-related genotypes of an athlete who excels in both short and long-distance running. **Mitochondrion**, v. 11, n. 5, p. 774-7, 2011a.

_____. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. **Sports Med**, v. 43, n. 9, p. 803-17, 2013a.

_____. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? **Scand J Med Sci Sports**, v. 20, n. 1, p. e145-50, 2010b.

_____. The FTO A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e60570, 2013b.

_____. The rs12594956 polymorphism in the NRF-2 gene is associated with top-level Spanish athlete's performance status. **J Sci Med Sport**, v., 2012.

_____. Mitochondrial biogenesis related endurance genotype score and sports performance in athletes. **Mitochondrion**, v. 11, n. 1, p. 64-9, 2011b.

_____. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. **J Physiol**, v. 589, n. Pt 13, p. 3063-70, 2011c.

_____. NRF2 intron 3 A/G polymorphism is associated with endurance athletes' status. **J Appl Physiol (1985)**, v. 107, n. 1, p. 76-9, 2009.

FEDOTOVSKAYA, O. N. et al. A common polymorphism of the MCT1 gene and athletic performance. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 9, n. 1, p. 173-80, 2014.

FLUECK, M.; EILERS, W. Training modalities: impact on endurance capacity. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 39, n. 1, p. 183-200, xi, 2010.

FRAZER, K. A. et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 851-61, 2007.

FYHRQUIST, F.; SAIJONMAA, O. Renin-angiotensin system revisited. **J Intern Med**, v. 264, n. 3, p. 224-36, 2008.

GABBASOV, R. T. et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Russian strength athletes. **J Strength Cond Res**, v. 27, n. 8, p. 2055-8, 2013.

GARATACHEA, N.; LUCIA, A. Genes, physical fitness and ageing. **Ageing Res Rev**, v. 12, n. 1, p. 90-102, 2013.

GAYAGAY, G. et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. **Hum Genet**, v. 103, n. 1, p. 48-50, 1998.

GODDARD, M. E. et al. Genetics of complex traits: prediction of phenotype, identification of causal polymorphisms and genetic architecture. **Proc Biol Sci**, v. 283, n. 1835, 2016.

GOMEZ-GALLEGO, F. et al. The -786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports. **Eur J Appl Physiol**, v. 107, n. 5, p. 565-9, 2009a.

_____. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 34, n. 6, p. 1108-11, 2009b.

GONZALEZ-FREIRE, M. et al. Unique among unique. Is it genetically determined? **Br J Sports Med**, v. 43, n. 4, p. 307-9, 2009.

GORDISH-DRESSMAN, H.; DEVANEY, J. M. Statistical and Methodological considerations in exercise genomics. In: PESCATELLO, L. S.; ROTH, S. M. (Ed.). *Exercise genomics, Molecular and Translational Medicine*: Humana Press, 2011. p. 23-43.

GREALY, R. et al. Evaluation of a 7-Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0145171, 2015.

GREINER, M.; PFEIFFER, D.; SMITH, R. D. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. **Prev Vet Med**, v. 45, n. 1-2, p. 23-41, 2000.

GRUNNET, L. G. et al. Increased recovery rates of phosphocreatine and inorganic phosphate after isometric contraction in oxidative muscle fibers and elevated hepatic insulin resistance in

homozygous carriers of the A-allele of FTO rs9939609. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 2, p. 596-602, 2009.

GUGNEJA, S.; VIRBASIOUS, C. M.; SCARPULLA, R. C. Nuclear respiratory factors 1 and 2 utilize similar glutamine-containing clusters of hydrophobic residues to activate transcription. **Mol Cell Biol**, v. 16, n. 10, p. 5708-16, 1996.

GUILHERME, J. P. et al. Optimization of fast and simple real-time PCR-based method for genotyping the angiotensin converting enzyme-I I/D polymorphism. **Brazilian Journal of Physical Education and Sport**, v., 2016. No prelo.

GUILHERME, J. P. L. F. et al. Genetics and sport performance: current challenges and directions to the future. **Brazilian Journal of Physical Education and Sport**, v. 28, n. 1, p. 177-193, 2014.

HAGBERG, J. M. et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2010. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 5, p. 743-52, 2011.

HALESTRAP, A. P.; WILSON, M. C. The monocarboxylate transporter family--role and regulation. **IUBMB Life**, v. 64, n. 2, p. 109-19, 2012.

HE, Z. et al. NRF2 genotype improves endurance capacity in response to training. **Int J Sports Med**, v. 28, n. 9, p. 717-21, 2007.

HE, Z. H. et al. PGC-related gene variants and elite endurance athletic status in a Chinese cohort: a functional study. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25, n. 2, p. 184-95, 2008.

HOGARTH, M. W. et al. Analysis of the ACTN3 heterozygous genotype suggests that alpha-actinin-3 controls sarcomeric composition and muscle function in a dose-dependent fashion. **Hum Mol Genet**, v. 25, n. 5, p. 866-77, 2016.

HOIER, B.; HELLSTEN, Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. **Microcirculation**, v. 21, n. 4, p. 301-14, 2014.

HUGHES, D. C. et al. Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. **J Sports Sci**, v. 29, n. 13, p. 1425-34, 2011.

HUUSKONEN, A. et al. Common genetic variation in the IGF1 associates with maximal force output. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 12, p. 2368-74, 2011.

HUYGENS, W. et al. Determinants and upper-limit heritabilities of skeletal muscle mass and strength. **Can J Appl Physiol**, v. 29, n. 2, p. 186-200, 2004.

IBGE. *Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça*. 2008. Disponível em: <. Acesso em: 11/08/2012.

IHGSC. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. **Nature**, v. 431, n. 7011, p. 931-45, 2004.

IMAMURA, M. et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 10, p. E1667-73, 2013.

JANSSEN, B. et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2320-7, 2005.

JANSSENS, A. C. et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. **Genet Med**, v. 9, n. 8, p. 528-35, 2007.

JOYNER, M. J.; COYLE, E. F. Endurance exercise performance: the physiology of champions. **J Physiol**, v. 586, n. 1, p. 35-44, 2008.

JUFFER, P. et al. Genotype distributions in top-level soccer players: a role for ACE? **Int J Sports Med**, v. 30, n. 5, p. 387-92, 2009.

JUSTESEN, J. M. et al. Interactions of Lipid Genetic Risk Scores With Estimates of Metabolic Health in a Danish Population. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 8, n. 3, p. 465-72, 2015.

KARAVIRTA, L. et al. Individual responses to combined endurance and strength training in older adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 3, p. 484-90, 2011.

KE, Q.; COSTA, M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). **Mol Pharmacol**, v. 70, n. 5, p. 1469-80, 2006.

KEHDY, F. S. et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 112, n. 28, p. 8696-701, 2015.

KISS, M. A. P. D. M. et al. Desempenho e talentos esportivos. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 19, n. Número especial, p. 89-100, 2004.

KRISTENSEN, A. S. et al. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation. **Pharmacol Rev**, v. 63, n. 3, p. 585-640, 2011.

LANCHA JUNIOR, A. H. et al. Nutritional Strategies to Modulate Intracellular and Extracellular Buffering Capacity During High-Intensity Exercise. **Sports Med**, v. 45 Suppl 1, p. S71-81, 2015.

LEON, A. S. et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. **Int J Sports Med**, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2002.

_____. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. **Metabolism**, v. 49, n. 4, p. 513-20, 2000.

LEWIS, C. M. Genetic association studies: design, analysis and interpretation. **Brief Bioinform**, v. 3, n. 2, p. 146-53, 2002.

LIN, M. H. et al. Real-time PCR for rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. **Clin Biochem**, v. 34, n. 8, p. 661-6, 2001.

LOPEZ-LEON, S.; TUVBLAD, C.; FORERO, D. A. Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. **Biol Sport**, v. 33, n. 1, p. 3-6, 2016.

LUCIA, A. et al. PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men. **J Appl Physiol (1985)**, v. 99, n. 1, p. 344-8, 2005.

_____. Elite athletes: are the genes the champions? **Int J Sports Physiol Perform**, v. 5, n. 1, p. 98-102, 2010.

_____. Citius and longius (faster and longer) with no alpha-actinin-3 in skeletal muscles? **Br J Sports Med**, v. 41, n. 9, p. 616-7, 2007.

LUPSKI, J. R. et al. Clan genomics and the complex architecture of human disease. **Cell**, v. 147, n. 1, p. 32-43, 2011.

MA, F. et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e54685, 2013.

MACARTHUR, D. G.; NORTH, K. N. ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 35, n. 1, p. 30-4, 2007.

MACIEJEWSKA-KARLOWSKA, A. et al. The GABPB1 gene A/G polymorphism in Polish rowers. **J Hum Kinet**, v. 31, p. 115-20, 2012.

MACIEJEWSKA, A. et al. The PPARGC1A gene Gly482Ser in Polish and Russian athletes. **J Sports Sci**, v. 30, n. 1, p. 101-13, 2012.

MALCATA, R. M.; HOPKINS, W. G. Variability of competitive performance of elite athletes: a systematic review. **Sports Med**, v. 44, n. 12, p. 1763-74, 2014.

MARIAN, A. J. Molecular genetic studies of complex phenotypes. **Transl Res**, v. 159, n. 2, p. 64-79, 2012.

MARTINS, F. T. et al. Optimization of simultaneous screening of the main mutations involved in non-syndromic deafness using the TaqMan(R) OpenArray Genotyping platform. **BMC Med Genet**, v. 14, p. 112, 2013.

MASSIDDA, M.; SCORCU, M.; CALO, C. M. New genetic model for predicting phenotype traits in sports. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 9, n. 3, p. 554-60, 2014.

MATTSSON, C. M. et al. Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research. **Physiol Genomics**, v. 48, n. 3, p. 175-82, 2016.

MEREZHINSKAYA, N. et al. Mutations in MCT1 cDNA in patients with symptomatic deficiency in lactate transport. **Muscle Nerve**, v. 23, n. 1, p. 90-7, 2000.

MIYAMOTO-MIKAMI, E. et al. Lack of association between genotype score and sprint/power performance in the Japanese population. **J Sci Med Sport**, v., 2016.

MONTGOMERY, H. E. et al. Human gene for physical performance. **Nature**, v. 393, n. 6682, p. 221-2, 1998.

MORAN, C. N.; PITSILADIS, Y. P. Tour de France Champions born or made: where do we take the genetics of performance? **J Sports Sci**, v., p. 1-9, 2016.

MUC, M.; PADEZ, C.; MANCO, L. Influence of physical activity on the association between the FTO variant rs9939609 and adiposity in young adults. **Am J Hum Biol**, v. 27, n. 5, p. 734-8, 2015.

MUJIK, I.; RONNESTAD, B. R.; MARTIN, D. T. Effects of Increased Muscle Strength and Muscle Mass on Endurance-Cycling Performance. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 11, n. 3, p. 283-9, 2016.

MUNIESA, C. A. et al. World-class performance in lightweight rowing: is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes. **Br J Sports Med**, v. 44, n. 12, p. 898-901, 2010.

MUSTAFINA, L. J. et al. AGTR2 gene polymorphism is associated with muscle fibre composition, athletic status and aerobic performance. **Exp Physiol**, v. 99, n. 8, p. 1042-52, 2014.

NAKAYAMA, M. et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 99, n. 22, p. 2864-70, 1999.

O'CONNELL, K.; POSTHUMUS, M.; COLLINS, M. COL6A1 gene and Ironman triathlon performance. **Int J Sports Med**, v. 32, n. 11, p. 896-901, 2011.

OSTRANDER, E. A.; HUSON, H. J.; OSTRANDER, G. K. Genetics of athletic performance. **Annu Rev Genomics Hum Genet**, v. 10, p. 407-29, 2009.

PASQUA, L. A. et al. The genetics of human running: ACTN3 polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. **Ann Hum Biol**, v. 43, n. 3, p. 255-60, 2016.

PEPLONSKA, B. et al. Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. **Scand J Med Sci Sports**, v., 2016.

PERUSSE, L. et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2012. **Med Sci Sports Exerc**, v. 45, n. 5, p. 824-31, 2013.

PITSILADIS, Y.; WANG, G. Necessary advances in exercise genomics and likely pitfalls. **J Appl Physiol (1985)**, v. 110, n. 5, p. 1150-1, 2011.

PITSILADIS, Y. et al. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. **Br J Sports Med**, v. 47, n. 9, p. 550-5, 2013.

- PITSILADIS, Y. P. et al. Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other "omic" markers of athletic performance. **Physiol Genomics**, v. 48, n. 3, p. 183-90, 2016.
- PRAMOD, A. B. et al. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. **Mol Aspects Med**, v. 34, n. 2-3, p. 197-219, 2013.
- PUTHUCHEARY, Z. et al. The ACE gene and human performance: 12 years on. **Sports Med**, v. 41, n. 6, p. 433-48, 2011.
- RANKINEN, T. et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 6, p. 855-67, 2001.
- REILLY, T.; MORRIS, T.; WHYTE, G. The specificity of training prescription and physiological assessment: a review. **J Sports Sci**, v. 27, n. 6, p. 575-89, 2009.
- RIEDL, E. et al. A CTG polymorphism in the CNDP1 gene determines the secretion of serum carnosinase in Cos-7 transfected cells. **Diabetes**, v. 56, n. 9, p. 2410-3, 2007.
- ROBSON, H. E. A. L. DeGARAY, L. LEVINE and J. E. LINDSAY CARTER "Genetic and Anthropological studies of Olympic Athletes". **Br J Sports Med**, v. 11, n. 3, p. 147-148, 1977.
- ROSMARIN, A. G. et al. GA-binding protein transcription factor: a review of GABP as an integrator of intracellular signaling and protein-protein interactions. **Blood Cells Mol Dis**, v. 32, n. 1, p. 143-54, 2004.
- RUIZ, J. R. et al. Can we identify a power-oriented polygenic profile? **J Appl Physiol**, v. 108, n. 3, p. 561-6, 2010.
- _____. Is there an optimum endurance polygenic profile? **J Physiol**, v. 587, n. Pt 7, p. 1527-34, 2009.
- RUSH, J. W.; AULTMAN, C. D. Vascular biology of angiotensin and the impact of physical activity. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 33, n. 1, p. 162-72, 2008.
- SALE, C. et al. Carnosine: from exercise performance to health. **Amino Acids**, v. 44, n. 6, p. 1477-91, 2013.

SANTIAGO, C. et al. Does the polygenic profile determine the potential for becoming a world-class athlete? Insights from the sport of rowing. **Scand J Med Sci Sports**, v. 20, n. 1, p. e188-94, 2010.

SANTOS, C. G. et al. The heritable path of human physical performance: from single polymorphisms to the "next generation". **Scand J Med Sci Sports**, v. 26, n. 6, p. 600-12, 2015.

SARZYNSKI, M. A.; GHOSH, S.; BOUCHARD, C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. **J Physiol**, v., 2016.

SARZYNSKI, M. A. et al. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015. **Med Sci Sports Exerc**, v., 2016.

SAWCZUK, M. et al. MCT1 A1470T: a novel polymorphism for sprint performance? **J Sci Med Sport**, v. 18, n. 1, p. 114-8, 2015.

SCHUTTE, N. M. et al. Twin-sibling study and meta-analysis on the heritability of maximal oxygen consumption. **Physiol Genomics**, v. 48, n. 3, p. 210-9, 2016.

SEABRA, A. F. et al. Genetic influences of sports participation in Portuguese families. **Eur J Sport Sci**, v. 14, n. 5, p. 510-7, 2014.

SHAM, P. C.; PURCELL, S. M. Statistical power and significance testing in large-scale genetic studies. **Nat Rev Genet**, v. 15, n. 5, p. 335-46, 2014.

SHERRY, S. T.; WARD, M.; SIROTKIN, K. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. **Genome Res**, v. 9, n. 8, p. 677-9, 1999.

STOLEN, T. et al. Physiology of soccer: an update. **Sports Med**, v. 35, n. 6, p. 501-36, 2005.

TANAKA, M.; WANG, G.; PITSILADIS, Y. P. Advancing sports and exercise genomics: moving from hypothesis-driven single study approaches to large multi-omics collaborative science. **Physiol Genomics**, v. 48, n. 3, p. 173-4, 2016.

THOMAES, T. et al. A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CAREGENE study. **BMC Genet**, v. 12, p. 84, 2011.

_____. Genetic predisposition scores associate with muscular strength, size, and trainability. **Med Sci Sports Exerc**, v. 45, n. 8, p. 1451-9, 2013.

THOMIS, M. A.; AERSSSENS, J. Genetic variation in human muscle strength--opportunities for therapeutic interventions? **Curr Opin Pharmacol**, v. 12, n. 3, p. 355-62, 2012.

TUCKER, R.; COLLINS, M. What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. **Br J Sports Med**, v. 46, n. 8, p. 555-61, 2012.

VAN DAMME, R. et al. Performance constraints in decathletes. **Nature**, v. 415, n. 6873, p. 755-6, 2002.

VAN RAALTE, D. H. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha: a pharmacological target with a promising future. **Pharm Res**, v. 21, n. 9, p. 1531-8, 2004.

VISSCHER, P. M. et al. Five years of GWAS discovery. **Am J Hum Genet**, v. 90, n. 1, p. 7-24, 2012.

VOISIN, S. et al. ACVR1B rs2854464 Is Associated with Sprint/Power Athletic Status in a Large Cohort of Europeans but Not Brazilians. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0156316, 2016.

WELLS, G. D.; SELVADURAI, H.; TEIN, I. Bioenergetic provision of energy for muscular activity. **Paediatr Respir Rev**, v. 10, n. 3, p. 83-90, 2009.

WILLIAMS, A. G.; FOLLAND, J. P. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. **J Physiol**, v. 586, n. 1, p. 113-21, 2008.

WILMORE, J. H. et al. Cardiac output and stroke volume changes with endurance training: the HERITAGE Family Study. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 1, p. 99-106, 2001a.

_____. Heart rate and blood pressure changes with endurance training: the HERITAGE Family Study. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 1, p. 107-16, 2001b.

WINDELINCKX, A. et al. Comprehensive fine mapping of chr12q12-14 and follow-up replication identify activin receptor 1B (ACVR1B) as a muscle strength gene. **Eur J Hum Genet**, v. 19, n. 2, p. 208-15, 2011.

WU, Z.; BOSS, O. Targeting PGC-1 alpha to control energy homeostasis. **Expert Opin Ther Targets**, v. 11, n. 10, p. 1329-38, 2007.

YAN, X. et al. Nature versus Nurture in Determining Athletic Ability. **Med Sport Sci**, v. 61, p. 15-28, 2016.

YANG, Q. et al. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? **Int J Epidemiol**, v. 34, n. 5, p. 1129-37, 2005.

YATES, A. et al. Ensembl 2016. **Nucleic Acids Res**, v. 44, n. D1, p. D710-6, 2016.

ZAREBSKA, A. et al. Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. **J Strength Cond Res**, v. 27, n. 10, p. 2898-903, 2013.

ZHOU, H. et al. Genetic risk score based on the lifetime prevalence of femoral fracture in 924 consecutive autopsies of Japanese males. **J Bone Miner Metab**, v., 2015.

ZWEIG, M. H.; CAMPBELL, G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. **Clin Chem**, v. 39, n. 4, p. 561-77, 1993.

ANEXO

Por favor, responda com **atenção** e **seriedade** às questões abaixo.

Todos os seus dados serão tratados de forma **sigilosa e confidencial**.

QUESTIONÁRIO DE PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO SOBRE GENÉTICA DO DESEMPENHO ESPORTIVO

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____.

Sexo: () M () F E-mail: _____ Tel: () _____

1. Qual é a sua modalidade esportiva? (Especifique a especialidade) _____
2. Você está participando regularmente de competições oficiais? () sim () não
3. Em qual categoria você está competindo? _____
4. Em seu histórico competitivo, qual foi à competição com nível competitivo mais forte que você participou? Nome da competição: _____
5. Na sua competição mais forte (listada na questão anterior), em qual posição que você completou a prova? () 1º ao 10º () 10º ao 20º. Outra?: _____

Esta prova apresenta nível: () regional () estadual () nacional () internacional
6. Com relação ao seu desempenho individual, qual a melhor competição que você já participou? Nome da competição: _____

Em qual a posição que você terminou esta prova? () 1º ao 10º () 10º ao 20º.
Outra? (especificar): _____
7. Quantas horas por semana, em média, você se dedica (ou dedicava) aos treinos (incluindo preparação física)? _____ horas por semana.
8. Com relação a sua etnia, VOCÊ se considera:
() branco () negro () pardo () outro. Qual _____
9. Com relação à etnia de seu PAI, você o considera:
() branco () negro () pardo () outro. Qual _____
10. Com relação à etnia da sua MÃE, você a considera:
() branca () negra () parda () outro. Qual _____