UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

**Identificação de um perfil poligênico associado a respostas ao
treinamento de força**

Salomão Bueno de Camargo Silva

São Paulo
2020

SALOMÃO BUENO DE CAMARGO SILVA

**Identificação de um perfil poligênico associado a respostas ao
treinamento de força**

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

Área de concentração: Estudos
Biodinâmicos da Educação Física e
Esporte

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Giannini
Artioli

São Paulo

2020

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

Silva, Salomão Bueno de Camargo

Identificação de um perfil poligênico associado a respostas ao treinamento de força / Salomão Bueno de Camargo Silva. -- São Paulo : [s.n.], 112p.

Tese (Doutorado) – Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Giannini Artioli

1. Treinamento aeróbio 2. Força muscular 3. Hipertrofia muscular I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: BUENO, Salomão

Título: Identificação de um perfil poligênico associado a respostas do treinamento de força. Perfil poligênico e respostas ao treinamento de força.

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:_____

Agradecimento

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus, pela vida e saúde que tive durante o processo da realização desse trabalho.

Gostaria de agradecer especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Artioli, por ter acreditado no meu potencial, ter aceitado a minha ideia de projeto e por todos os ensinamentos, aconselhamentos e contribuições significativas para a realização desse trabalho. Agradeço a ele também por ter me dado a oportunidade de realizar um objetivo de vida, que foi a obtenção do título de doutor.

Aos meus colegas de laboratório que contribuíram de forma extremamente importante para meu amadurecimento profissional, técnico e laboratorial. Em particular, gostaria de agradecer aos meus dois companheiros de projeto, Heitor e Wagner, sem eles dificilmente conseguiríamos ter concluído esse trabalho. Aos meus colegas de pós graduação que contribuíram de forma extremamente precisa para que eu conseguisse manter a sanidade durante o processo do doutorado, com conversas, risadas e muitos momentos que foram muitíssimos importantes, são eles: Fabiano, Lucas, Gilberto, Ricardo, Saulo, Felipe e com certeza alguém que estou esquecendo o nome quando escrevo.

Agradecer a todos os funcionários da Escola de Educação Física e Esporte, que durante todo meu processo de pós graduação foram importantíssimos, em especial: Márcio (meu amigo de mais de 10 anos), Nelson, Flávio, Ilza e Mariana.

Aos funcionários e professores dos mais diversos laboratórios que tivemos colaboração durante o projeto. Em especial para o Prof. Dr. Bruno Gualano, Prof. Dr. Hamilton Roshcel, Prof. Dr. Valmor Tricoli, a Prof. Dra. Carla Nonino e a Prof. Dra. Carolina Nicolletti, que gentilmente disponibilizaram seus laboratórios e equipamentos para a realização desse trabalho.

Meu especial agradecimento a minha família, meus pais, Waldir e Bernadete que me deram a vida e me ensinaram a ter o caráter que tenho hoje. A minha avó Maria (*in memoriam*) e minha Tia Marlene (*in memoriam*), que durante mais de dez anos foram “meus pais” e infelizmente nos deixaram no decorrer desses anos de doutorado. Aos meus irmãos Leonardo e Estevão, que são a alegria e preocupação da minha vida. A família que me conheceu e me acolheu, minha sogra Maria Cristina, meu sogro Marco Aurélio, meus cunhados Pedro e Tabata.

Aos meus “*flatmates*”: Ricardo (vulgo Bim), Franco, Maya e Rafael (vulgo Pira), que conviveram e me suportaram durante esse período que sem dúvida não é fácil de me aturar.

E por último e sem dúvida o mais importante, a minha companheira de conversas, alegrias, choros, risadas, jantares, bebidas, coletas, revisões de artigos, revisões de tese e da vida, Aline Tritto, sem você eu com certeza não seria quem sou hoje.

RESUMO

BUENO, Salomão. **Identificação de um perfil poligênico associado a repostas ao treinamento de força.** Perfil poligênico e repostas ao treinamento de força. 2020. Tese de Doutorado – Escola de Educação Física e Esportes, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

O treinamento de força (TF) e suas implicações sobre a saúde e desempenho físico têm recebido bastante atenção da comunidade científica nas últimas décadas. Estudos tem demonstrando com bastante consistência que as adaptações provenientes do TF são influenciadas pelo conjunto de fatores ambientais e genéticos, mais especificamente de polimorfismo candidatos. Acredita-se que, devido a característica complexa do fenótipo em resposta ao TF se faz necessário e estabelecer modelos poligênicos que possam explicar, pelo menos em parte, a variação em resposta ao TF. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi de identificar um modelo de perfil poligênico que esteja associado as repostas ao TF. Para tanto foram selecionados 100 voluntários, fisicamente ativos, sem histórico de experiencia em treinamento de força. Eles realizaram 8 semanas de treinamento de força, duas vezes por semana para membros inferiores e foram avaliados para a força dinâmica máxima, área de secção transversa (AST) do músculo vasto lateral, extração de DNA e genotipagem. Foram inicialmente selecionados 7 polimorfismos com relevância e associação para com as repostas ao TF e elaborados dois modelos de regressão múltipla, uma para as repostas da força muscular e outro para as repostas da AST. Entre os resultados, foram constatados ganhos na força muscular com valores entre 5 a 120% e para o aumento na AST com valores entre 3,37 a 38,04%. O modelo poligênico identificado para os ganhos na força muscular é composto por 4 polimorfismos (ECA, ACTN3, IL-6 e PPARA) e apresenta uma capacidade de predição de 47 % ($p < 0,001$). O modelo poligênico para os ganhos na AST apresenta 2 polimorfismos (ECA e ACTN3) e tem uma capacidade de predição de 22 % ($p < 0,001$). Dessa forma, conclui-se que os modelos poligênicos do presente trabalho apresentam uma significativa capacidade de predição das repostas ao TF.

Palavras-Chave: genética, força muscular, hipertrofia muscular.

ABSTRACT

BUENO, Salomão. **Polygenic profile associated to strenght training responses.** Polygenic profile associated to strenght training. 2020. Doctoral Thesis - School of Physical Education and Sports, University of São Paulo, São Paulo, 2020.

Strenght training (ST) and its implications for health and physical performance have been studied by the scientific community. Studies have consistently demonstrated that adaptations coming from ST are influenced by environmental and genetic factors, as polymorphisms. It is known that, due to the complex characteristics of the phenotype in response to ST, it is necessary to establish polygenic models that can partially explain, varied response to ST. Therefore, the aim of the present study was to identify a polygenic profile model that is associated with responses to ST. About 100 untrained males were selected to take part in the study. They performed 8 weeks of ST, twice a week. Assesements for maximum dynamic strength, cross-sectional area (CSA) of the vastus lateralis muscle, DNA extraction and genotyping were made before and after training. Seven relevant polymorphisms associated to ST responses were initially selected and two multiple regression models were developed. Results showed gains in 5 to 120% to muscle strength and 3.37 to 38.04% to CSA. The polygenic model identifying muscle strength gains includes 4 polymorphisms (ACE, ACTN3, IL-6 and PPARA) and has prediction power of 47% ($p < 0.001$). The polygenic model predicting CSA gains includes 2 polymorphisms (ACE and ACTN3) and has a prediction power of 22% ($p < 0.001$). Finally, it is concluded that polygenic models of the present study has a significant ability to predict responses to ST.

Keywords: genetics, muscle strength, muscle hypertrophy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2.OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo	16
2.2 Objetivos específicos	16
3.REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 Adaptações promovidas pelo treinamento de Força.....	17
3.2 Genética e Exercício	21
3.2.1 Introdução a Genética e Exercício.....	21
3.2.2 Polimorfismo da Enzima Conversora de Angiotensina	25
3.2.3 Polimorfismo da Alfa Actinina 3.....	27
3.2.4 Polimorfismo da PPAR α	30
3.2.5 Polimorfismo da IL-6	32
3.2.6 Polimorfismo da MSTN.....	35
3.2.7 Polimorfismo do NOS3	38
3.2.8 Polimorfismo do AGT	41
3.3 Perfil poligênico	44
4. MATERIAIS E MÉTODOS	54
4.1 Amostra e Desenho experimental	54
4.2 Estimativa do nível de atividade física.....	58
4.3 Avaliação do consumo alimentar	59
4.5 Teste de Força Dinâmica Máxima (1RM) de membros inferiores.....	59
4.7 Determinação da área de secção transversa (AST)	61
4.8 Protocolo de treinamento.....	62
4.9 Coleta e extração do DNA genômico	63
4.10 Determinação dos genótipos	64
4.11 Análise estatística.....	66
5. RESULTADOS.....	69
5.1 Variáveis associadas ao treinamento de Força.	69
5.2 Distribuição dos genótipos e polimorfismos.	73
5.3 Correlação entre variáveis.	79
5.4 Modelo de regressão para o percentual de melhora na Força Dinâmica máxima.	80
5.4 Modelo de regressão para o percentual de melhora na Área de Secção Transversa.....	84
6. DISCUSSÃO	88
7. CONCLUSÃO e PRESPECTIVAS FUTURAS	99
8. BIBLIOGRAFIA	100

1. INTRODUÇÃO

O treinamento de força (TF) e suas implicações sobre a saúde e desempenho físico têm recebido bastante atenção da comunidade científica nas últimas décadas (GARBER et al. 2011; STÖREN et al. 2008; SAUNDERS et al. 2004; POLLOCK et al. 2000). Estudos têm demonstrado com bastante consistência que o TF é capaz de proporcionar melhoras na força máxima e na hipertrofia muscular (ABE et al. 2000; KRAEMER et al. 2002), as quais estão associadas com o rendimento esportivo (STÖREN et al. 2008), desempenho físico (KRAEMER et al. 2002) além de aumento da expectativa de vida (POLLOCK et al. 2000; BRAITH et al. 2006). Ainda, o TF tem sido amplamente utilizado como adjuvante no tratamento de inúmeras condições clínicas (GARBER et al. 2011; ROSHEL et al. 2011; GUALANO et al. 2014; BENNATI et al. 2014; CRUICKSHANK et al. 2015).

Sabe-se que as mudanças em força muscular e hipertrofia em resposta ao TF são influenciadas por fatores extrínsecos, como o nível inicial de treinamento dos indivíduos (TUCKER e COLIINS 2011), estado nutricional (WELLS et al. 2009) e organização do treinamento (SOUZA 2014; CAMPOS et al. 2002; NOSAKA et al. 2001). No entanto, estudos demonstram que indivíduos com nível de treinamento similar e mesmo estado nutricional, quando submetidos a um programa de treinamento idêntico, apresentam respostas individuais altamente variáveis (LORTIE et al. 1984; BOUCHARD et al. 1990). Essa variabilidade pode ter origem em fatores intrínsecos, como os componentes genéticos, os quais sabidamente têm relevante contribuição para as respostas adaptativas ao TF (REED et al. 1991; CARMELI et al. 2000; TIAINEN et al. 2005). Com base nisso, propõe-se que, além da contribuição de

fatores extrínsecos, exista também uma forte influência de componentes genéticos sobre o fenótipo da força e hipertrofia musculares, tanto antes (isto é, estado sedentário) como em resposta ao TF (THIBAULT et al. 1986; BOUCHARD et al. 1986). Mais especificamente, Bouchard et al. (1986) estimaram que o componente genético explica cerca de 20-50% da variação nas adaptações do músculo esquelético após o TF. De forma similar, Thomis et al. (2004) demonstraram que o componente genético seria capaz de influenciar em 30-77% as respostas de força em indivíduos submetidos a TF. Diante dessas evidências, é possível compreender a importância de fatores genéticos para as respostas ao TF.

Com os recentes avanços nas técnicas de biologia molecular, diversas investigações começaram a identificar quais variações específicas na estrutura do DNA, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) influenciam fenótipos associados ao desempenho físico (MONTGOMERY et al. 1998; WILLIAMS et al. 2000). Um dos primeiros estudos realizados sobre essa temática analisou o polimorfismo do gene que codifica uma enzima chave do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a enzima conversora de angiotensina (ECA) (MONTGOMERY et al. 1998). O polimorfismo da ECA caracteriza-se por um fragmento de 287 pares de bases nitrogenadas que pode estar presente (inserção, ou alelo I) ou ausente (deleção, ou alelo D) no íntron 16 (RIGAT et al. 1990). Em um estudo pioneiro, Montgomery et al. (1998) constataram que, em escaladores de montanha de altas altitudes, a frequência do genótipo II da ECA foi maior do que em indivíduos não atletas. A partir de então diversos estudos avaliaram a associação entre os genótipos da ECA e o desempenho físico e esportivo (GAYAGAY et al. 1998; GOMEZ-

GALLEGO et al. 2010), muitos deles tendo confirmado a associação do alelo D com o fenótipo da força/potência musculares e o alelo I com o fenótipo da resistência/potência aeróbicas (FOLLAND et al. 2000; WILLIAMS et al. 2000; GOMEZ-GALLEGO et al. 2010; PUTCHUCHEARY et al. 2011). Folland et al. (2000), por exemplo, constataram uma tendência de indivíduos fisicamente ativos com o alelo D serem mais responsivos ao TF, pois obtiveram valores mais elevados de força isométrica (FOLLAND et al. 2000). Em linhas gerais, os genótipos da ECA foram os primeiros a ser associados com fenótipos relevantes para o desempenho físico, destacando o genótipo DD desse polimorfismo como sendo possivelmente mais responsivo para os estímulos do TF (PUTCHUCHEARY et al. 2011; FOLLAND et al. 2000).

Posteriormente, diversos estudos foram conduzidos para identificar outros polimorfismos genéticos associados ao desempenho físico (EYNON et al. 2011; NIEMI e MAJAAMAX 2005; YANG et al. 2003). Essas pesquisas destacaram outro importante polimorfismo em um gene localizado no cromossomo 11 que se expressa exclusivamente em fibras musculares do tipo II e dá origem a uma proteína responsável por ancorar os filamentos de actina às linhas Z sarcoméricas, a saber, a alfa-actinina-3 (EYNON et al. 2011). Inicialmente identificado por North e Beggs (1996), o polimorfismo R577X do gene ACTN3 consiste em um SNP que resulta na troca de uma arginina (R) por um *stop codon* (X) no amino ácido 577 do éxon 16. Interessantemente, observou-se que, quando submetidos ao TF, indivíduos com genótipo RR apresentaram maiores ganhos de força em comparação com os genótipos RX e XX (DELMONICO et al 2007). Resultados semelhantes foram obtidos por Pereira et al. (2012) ao verificar que indivíduos com o genótipo RR apresentaram uma tendência de

maiores ganhos de força após realizarem TF (PEREIRA et al. 2012). A literatura científica tem demonstrado com bastante consistência que o polimorfismo R577X do gene ACTN3 exerce uma considerável e relevante influência em diversos fatores que contribuem para o desempenho físico e esportivo, incluindo as respostas ao TF; em específico, o genótipo RR tem sido associado às melhores respostas (EYNON et al. 2012).

Apesar das evidências aqui apresentadas e dos inúmeros estudos associando polimorfismos de genes importantes com o desempenho físico (PUTCHUCHEARY et al. 2011; EYNON et al. 2011; GOMEZ-GALLEGO et al. 2010; DELMONICO et al 2007; NIEMI e MAJAAMAX 2005; YANG et al. 2003; FOLLAND et al. 2000; WILLIANS et al. 2000; MONTGOMERY et. al. 1998; GAYGAY et al. 1998), a literatura recente tem enfatizado a necessidade do estabelecimento de modelos poligênicos que expliquem, pelo menos em parte, a variação nos fenótipos e nas respostas ao treinamento (COLLINS et al 2004; LUCIA et al. 2007; THOMAES et al. 2013; MASSIDA et al. 2014). Isso porque é muito provável que, dadas as características multifatoriais dos fenótipos mais importantes para o desempenho físico e esportivo, para a função e para a saúde, um único polimorfismo possa não explicar de maneira satisfatória como fatores genéticos influenciam tais fenótipos (TIMMONS et al. 2010; BOUCHARD et al. 2011)

O número de pesquisas com o objetivo de traçar perfis poligênicos para o desempenho físico têm crescido (WILLIANS e FOLLAND 2008; TIMMONS et al. 2010; BUXENS et al. 2010; HUGHES et al. 2011; THOMAES et al. 2013; MASSIDA et al. 2014; JONES et al. 2016; HE et al. 2018; WEYERSTRAB et al. 2018; HARVEY et al. 2019; ALVAREZ-ROMERO et al. 2020). Um estudo sobre

essa temática que merece destaque é o realizado por Willians e Folland (2008). Nesse trabalho, foi apresentado um modelo poligênico teórico associado com o sucesso em modalidades predominantemente aeróbias. Para tanto foram selecionados da literatura 23 polimorfismos associados com o desempenho em modalidades aeróbias. Ao determinar o perfil considerado ideal, os autores verificaram que a probabilidade de se identificar na população um indivíduo que apresentasse todos os 23 polimorfismos seria de aproximadamente 1 a cada trilhão. Isso reflete um modelo pouco aplicável e certamente irreal. De forma semelhante, Hughes et al. (2011) elaboraram um modelo poligênico para o desempenho físico em modalidades altamente dependentes de força e potência muscular, sendo incluídos 22 polimorfismos nesse modelo. Os autores também verificaram uma probabilidade muito baixa de se encontrar um atleta que apresentasse o perfil ideal. Porém, os autores demonstraram que, ao utilizar uma quantidade menor de polimorfismos (isto é, um modelo mais parcimonioso com 6 polimorfismos, a saber: ACE, ACTN3, ADRA2, AMPD1 e APOE), a chance de encontrar um indivíduo com o genótipo ideal para modalidades de força e potência seria de 0,0003%, ou 1 em cada ~330 mil indivíduos. Dessa forma, é possível concluir que um modelo com menos polimorfismos é muito mais realístico e factível.

Percebe-se que, ao utilizar um modelo poligênico com número reduzido de polimorfismos, as chances de encontrar indivíduos com um perfil genético teoricamente favorável são baixas, porém plausíveis (WILLIAMS e FOLLAND 2008; HUGHES et al. 2011), o que está em consonância com a taxa de sucesso no esporte de alto nível, que é igualmente diminuta. Portanto, esses dados indicam que os modelos de perfis poligênicos devem ser parcimoniosos no

sentido de incluir o menor número possível de polimorfismos, restringindo-se a aqueles que melhor explicam os fenótipos associados com o desempenho físico e esportivo, incluindo-se as respostas ao treinamento.

Dessa forma, compreendendo que: *a)* o componente genético é sabidamente importante para fenótipos relevantes para o desempenho físico (BOUCHARD et al 1986; PUTCHUCHEARY et al. 2011; DELMONICO et al 2007; NIEMI e MAJAAMAX 2005; YANG et al. 2003; FOLLAND et al. 2000); *b)* existe uma evidente escassez de estudos investigando os melhores modelos de perfis poligênicos que podem explicar a variabilidade de diferentes fenótipos relevantes ao desempenho físico, desempenho esportivo e à saúde; *c)* a responsividade ao treinamento físico constitui um dos mais importantes fenótipos associados ao desempenho físico, desempenho esportivo e à saúde, e que *d)* o estabelecimento de uma relação entre o perfil poligênico com as respostas ao treinamento físico pode influenciar tanto na prescrição como no controle e nos resultados do próprio treinamento (FOLLAND et al. 2000; THOMAES et al. 2013 HUGHES et al. 2011), o presente estudo têm como objetivo desenvolver um modelo de perfil poligênico que esteja associado com as respostas ao treinamento físico. No caso específico deste projeto, nosso foco será nas respostas físicas, fisiológicas e de desempenho após o TF.

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo

Identificar um perfil poligênico que esteja associado a responsividade ao TF.

2.2 Objetivos específicos

- a)** Desenvolver um modelo de perfil poligênico que explique a resposta nos ganhos de força muscular após um período de 8 semanas de TF;
- b)** Desenvolver um modelo de perfil poligênico que explique a reposta nos ganhos em hipertrofia do músculo esquelético após um período de oito semanas de TF;

3.REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Adaptações promovidas pelo treinamento de Força

Dentre as diferentes formas de treinamento físico existentes, uma que tem apresentando bastante interesse da comunidade científica, é o treinamento de força (TF). O TF consiste na realização de determinadas tarefas, nas quais se deve vencer uma resistência (STARON et al.1994). Os primeiros indícios relatam que a prática e prescrição do TF ocorreu de forma empírica, paradoxalmente, na atualidade é uma das formas de intervenção mais pesquisadas no meio das ciências do esporte, resultando em mais de vinte mil publicações acerca desse tema (KRAEMER 2017). As pesquisas evidenciam que as adaptações proveniente do TF contribuem positivamente para o rendimento esportivo (STOREN *et al.*,2008), com o desempenho físico (KRAEMER *et al.*, 2002), para o aumento da expectativa e qualidade de vida (POLLOCK *et al.*, 2000; BRAITH *et al.*, 2006) e além disso, como tratamento auxiliar em inúmeras condições clínicas (GARBER et al. 2011; ROSHEL et al. 2011; GUALANO et al. 2014; BENNATI et al. 2014; CRUICKSHANK et al. 2015).

Dentre as adaptações proveniente do TF, a literatura tem apresentando com uma robusta consistência a existência de adaptações neurais e estruturais, o que estaria contribuindo subsequentemente para o aumento tanto da força quanto hipertrofia do músculo esquelético (KRAEMER 2017). No que diz respeito as adaptações de cunho neural, são aquelas que precedem as estruturais. Nesse processo há prioritariamente uma modificação de caráter positivo na via de comunicação entre o sistema nervoso e o músculo esquelético (REMPLE et al. 2001). Elas estariam associadas com uma maior eficiência no processo de recrutamento de unidades motoras (CARROLL et al 2002), no aumento da

frequência de disparos (ENOKA 1997), na melhora no padrão de ativação (JUNGE *et al*, 2003) e também no melhor equilíbrio na ativação de grupamentos musculares com ação agonista e antagonista (HAKKINEN *et al.*, 1985).

Em sua totalidade, as adaptações neurais para que ocorram melhoras na força muscular (KRAEMER 2017), podendo contribuir para ganhos de força não restritos exclusivamente para a musculatura treinada (TRICOLI *et al.* 2005). Um exemplo dessa contribuição é o estudo de Okuno *et al* (2013), no qual foi evidenciado que o exercício para membros inferiores realizado com cargas máximas e por um curto tempo, contribuiu significativamente para a melhora da força muscular. De forma semelhante, Bertuzzi *et al.* (2013) constataram melhoras na força dinâmica máxima, sem apresentar modificações significativas na composição corporal em indivíduos não treinados em força. Após protocolo de treinamento de força máxima por um período de seis semanas. Dessa forma, é possível dizer que essas adaptações neurais ocorrem ainda na fase inicial do período de treinamento, contribuindo significativamente para os ganhos de força muscular (SALE 1989; LAMAS 2010; OKUNO *et al*, 2013; BERTUZZI *et al.* 2013).

As adaptações estruturais promovidas pelo TF, manifestam-se predominantemente após período inicial de treinamento (SEYNES *et al*, 2007). Essas adaptações são provenientes de mudanças na arquitetura do músculo esquelético, na área de secção transversa e comprimento das fibras musculares (HAKKINEN *et al*, 2003; REEVES *et al*, 2009). Especula-se que essas mudanças sejam o produto de processos celulares, como por exemplo, a ativação de vias metabólicas responsáveis pela síntese proteica, (LAURENTINO *et al.* 2012) ou

por meio de processo fisiológicos que estariam modulando a hipertrofia muscular (DAMAS et al. 2015).

Essas adaptações crônicas ocorrem prioritariamente com a prática sistematizada do TF (ABE et al. 2000). Acredita-se que para ocorrer respostas significativas no aumento da área de secção transversa e consequentemente na hipertrofia do músculo se faz necessário um período prolongado de treinamento (De FREITAS 2011; DAMAS et al. 2015). O estudo conduzido por Damas et al., (2015) buscou identificar se durante os períodos iniciais de TF o aumento observado no tamanho do membro treinado seria proveniente da hipertrofia do músculo esquelético. No entanto, os autores constataram que em períodos próximos de 3 a 4 semanas de TF, o aumento do tamanho do músculo esquelético seria proveniente do edema muscular, e especularam com isso que períodos mais longos de treinamento seriam necessários para resultar em uma resposta hipertrófica significativa. Em adição, Abe et al (2000), em um estudo *time course* identificaram que valores significativos no aumento da área de secção transversa do músculo esquelético podem ser observados após períodos crônicos de TF de seis semanas e que períodos inferiores a esses, não apresentariam melhoras significativas na hipertrofia muscular. De maneira conjunta, as pesquisas apresentadas reforçam que as adaptações crônicas proveniente do TF ocorrem devido a processo fisiológicos que resultaram aumentos significativos na área de secção transversa após períodos acima de 6 semanas de TF (ABE et al. 2000; SEYNES et al, 2007; DAMAS et al. 2015).

Coletivamente as evidências supracitadas endossam que o TF pode contribuir positivamente para que ocorram melhoras significativas para a força e hipertrofia muscular (PETERSON et al.,2004). Além disso a literatura tem

apresentado que as adaptações provenientes do TF podem ser influenciadas por fatores extrínsecos e intrínsecos (LORTIE et al 1984). Aos fatores extrínsecos, acredita-se que o nível de treinamento inicial (TUCKER e COLIINS 2011), o tipo de treinamento realizado (SOUZA 2014; CAMPOS et al. 2002; NOSAKA et al. 2001) e alguns tipos de estratégias nutricionais (WELLS et al. 2009), podem promover respostas positivas. Por sua vez, aos fatores intrínsecos, as pesquisas têm sugerido que fatores genéticos podem contribuir significativamente (LORTIE et al. 1989). Essas pesquisas têm apresentado que indivíduos semelhantes ao serem submetidos ao mesmo tipo de treinamento e com o mesmo padrão nutricional apresentavam resultados diferentes (LORTIE et al. 1989; BOUCHARD et al, 1986). Assim, parece que há uma importante contribuição genética sobre um complexo fenótipo como a força e hipertrofia muscular. Essa contribuição e os possíveis fatores genéticos associados, serão explicados nas sessões subsequentes.

3.2 Genética e Exercício

3.2.1 Introdução a Genética e Exercício

É sabido que há uma influência dos componentes genéticos sobre fenótipos, ainda mais quando esse fenótipo está associado com o exercício físico (GUILHERME et al, 2015). Diversos pesquisadores têm apresentado que, após um período de treinamento físico, existe uma grande variabilidade de como indivíduos se adaptam a esse estímulo, seja ele proveniente do treinamento aeróbio ou do treinamento de força (BOUCHARD et al. 1986; THOMIS et al. 1998; AHTIAINEN et al. 2016).

Em um estudo clássico sobre a influência dos componentes genéticos, Bouchard et al. (1986) investigaram as diferenças entre alguns componentes do músculo esquelético (composição de fibras musculares e quantidade de enzimas importantes para metabolismo energético) em uma população composta por voluntários gêmeos monozigóticos e gêmeos dizigóticos. Constataram que para a quantidade de fibras do tipo I a influência genética seria relativamente baixa, ao passo que para as fibras do tipo II essa influência seria mais marcante. Para as enzimas importantes do metabolismo muscular, os autores evidenciaram que o componente genético estaria contribuindo de maneira variável, sendo que para enzimas como a fosfofrutoquinase e creatina quinase os valores percentuais dessa contribuição variam entre 16-50%. De maneira geral, constatou-se que a contribuição dos componentes genéticos estaria em torno de 25-50%. De forma similar Thomis et al. (1998), também analisando gêmeos, investigaram se a contribuição genética poderia influenciar na produção de força muscular e constataram que essa contribuição variou entre 30-80%. Semelhantemente, Huygens et al. (2014) constataram a força muscular como um fenótipo de

importante transmissibilidade, com valores de 90% e ainda que o componente genético contribuiu para os valores da força muscular isométrica com percentuais entre 63-87%. Corroborando os estudos anteriores, Ahtiainen et al. (2016) também constataram que o conteúdo genético seria uma das principais variáveis que estaria contribuindo para a diferença entre as responsividade ao treinamento.

As pesquisas supracitadas enfatizam a existência de uma importante contribuição da genética sobre um complexo fenótipo (BOUCHARD et al. 1986; THOMIS et al. 1998; HUYGES et al. 2014; AHTIAINEN et al. 2016). Pesquisas utilizando outra abordagem sobre genética e exercício físico, tem procurado entender quais seriam os fatores genéticos que poderiam estar explicando essas variações no fenótipo (MONTGOMERY et al. 1998; NORTH et al, 1999). Essas pesquisas têm investigado com bastante afinco, a influência de polimorfismos em genes considerados importantes para o desempenho físico e esportivo (REED et al. 1991; CARMELI et al. 2000; TIAINEN et al. 2005). Os polimorfismos são modificações nas estruturas de genes, que devem apresentar uma frequência na população maior do que 1% (MONTGOMERY et al. 1998). Esses polimorfismos podem apresentar diferentes tipos de alterações nas estruturas do gene, mas as mais comumente estudadas são as In/Del ou SNP (do inglês *single nucleotide polymorphism*). A modificação do tipo In/del ocorre quando há a inserção ou a deleção de um ou mais pares de bases em regiões codificantes (*éxons*) ou não codificantes(*introns*) de proteínas de algum gene (DANSER et al. 1995; WOODS et al. 2000). Por sua vez, os SNPs são classificados como polimorfismos de nucleotídeo único, no qual ocorre a troca de um único par de base nitrogenada, o que pode não modificar a expressão de uma proteína, ou

ainda pode produzir um *stop códon*, que resultar no término precoce da produção de uma proteína, tornando-a não funcional (NORTH et al. 1999).

Desde o primeiro estudo associando polimorfismos como desempenho físico e esportivo (MONTGOMERY et al. 1998), outras pesquisas foram realizadas com objetivo similar (GAYAGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SCANAVINI et al. 2002; COLLINS et al. 2004; NIEMI e MAJAAMAX 2005; YANG et al. 2003 EYNON et al. 2011). Curiosamente, há uma grande quantidade de pesquisas analisando potenciais polimorfismo e seus genótipos com o fenótipo em resposta ao TF (IVEY et al. 2000; YANG et al. 2003; HOPKINSON et al. 2004; SIMTH et al. 2005; DELMONICO et al 2007; CHARBONNEAU et al. 2008; FOLLAND et al. 2008; PAPADIMITRIOU et al. 2008; NORMAN et al. 2009; GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; RUIZ et al. 2010; EYNON et al. 2010; EYNON et al. 2011; SESSA et al. 2011; PEREIRA et al. 2012; AHMETOV et al. 2012; FUNGHET et al. 2013; JERZY et al. 2013; PERT et al. 2014; LOPEZ-LEON et al. 2016; SANTIAGO et al. 2016; BEN-ZAKEN et al. 2016) e para o presente trabalho, nós realizamos uma seleção dos polimorfismo a partir dos seguintes critérios: i) apresentam um base fisiológica associada com o fenótipo em resposta ao TF; ii) apresentam estudos de associação com populações dependentes dos fenótipos associados com TF; iii) apresentam estudos de meta-análise que associem o gene e o polimorfismo com os fenótipos associados ao TF; iv) possibilidade de realização da análise por meio de logística laboratorial e disponibilidade de recursos (Figura 1). Sendo assim, os polimorfismos que foram selecionados para o presente estudo foram: ACE, ACTN3, AGT, MSTN (GDF8), IL-6, NOS3 (Tabela 1.). Assim, nos demais capítulos iremos apresentar as

evidências científicas sobre a associação entre cada um desses genótipos de suas variantes como o fenótipo de força e hipertrofia muscular.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos polimorfismos utilizados na pesquisa.

Tabela 1. Descrição dos polimorfismos utilizados na pesquisa.

Gene	rs	Polimorfismo	Localização	Alelos	Alelo Força/Potência
ACE	1799752	In/Del	chr17 q23.3	I/D	D
ACTN3	1815739	R577X	chr11 p 3	R/X	R
PPARA	4253778	C/G	chr22 q12-13.1	C/G	C
IL6	1800795	-174 C/G	chr7 p21	C/G	G
NOS3	2070744	- 786T/C	chr7 q35-36	T/C	T
MSTN	1805086	2373 A/G	chr2 p13	K/R	K
AGT	699	Met235Thr	chr1 p12	C/G	C

3.2.2 Polimorfismo da Enzima Conversora de Angiotensina

Entre os polimorfismos existentes, o primeiro que se tem relato científico, associado ao desempenho físico e esportivo, foi o gene que codifica a enzima conversora de angiotensina (ECA) (GAYAGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SCANAVINI et al. 2002; COLLINS et al. 2004). A ECA é uma enzima encontrada na superfície endotelial (SAYDE-TABATABEI et al., 2006) e sua principal função sistêmica está na interação com dois importantes sistemas responsáveis pelo controle da homeostasia hidroeletrólítica e pressórica, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) e o calicreína-cinina (WOODS et al. 2000). Nesses sistemas a ECA é responsável pelo processo de clivagem da Angiotensina I para a Angiotensina II e a liberação de Aldosterona. De maneira conjunta, esses fatores resultarão em diferenças no balanço hidroeletrólítico e na metabolização da Bradicinina, que é transformada em uma forma inativa (Bradicinina 1-5), perdendo suas funções vasodilatadoras (DANSER et al. 1995). O gene humano da ECA apresenta um polimorfismo alocado no cromossomo 17 na região q23.3 (rs 1799752), do tipo In/Del com a inserção ou a deleção de 287 pares de bases nitrogenadas no *íntron* 16, formando assim três genótipos: *i*) homozigoto para inserção (II); *ii*) homozigoto para deleção (DD); *iii*) heterozigoto (ID) (RIGAT et al. 1990).

Esse polimorfismo influencia de forma precisa na produção de ECA (RIGAT et al. 1990; DANSER et al. 1995; WOODS et al. 2000), no qual seus genótipos apresentarão diferenças distintas na quantidade de enzima produzida, sendo o genótipo II, com uma menor quantidade de enzima circulante, ao passo que o genótipo DD apresenta uma quantidade maior de enzima circulante e por

fim o genótipo heterozigoto terá uma quantidade intermediária (TAVARES et al. 2000).

Pesquisas associando o polimorfismo da ECA com o exercício físico foram as primeiras sobre a temática genética e desempenho físico e esportivo (MONTGOMERY et al. 1998). Em um estudo pioneiro, Montgomery et al. (1998) apresentaram que atletas escaladores de altas montanhas apresentaram uma alta frequência do genótipo II e interessante nenhum dos atletas aprestou o genótipo DD. Por conta dessa população de atletas ser muito escassa e devido a modalidades ser altamente dependente do metabolismo aeróbio, sugeriu-se que polimorfismo estaria fortemente associado com modalidades nas quais fossem dependentes predominantemente do metabolismo aeróbio (MONTGOMERY et al. 1998).

Subsequentemente, muitos outros trabalhos foram publicados destacando a associação do polimorfismo da ECA em diferentes populações (GAYAGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SCANAVINI et al. 2002; COLLINS et al. 2004). Entre esses, há uma tendência de que indivíduos com genótipo DD estariam mais pré-dispostos a terem resultados melhores para a força muscular (HOPKINSON et al. 2004; CHARBONNEAU et al. 2008). Hopkinson et al. (2004) constataram que após período de treinamento físico geral, os voluntários portadores do genótipo DD foram mais responsivos para a força isométrica de membros inferiores ($p = 0,04$). Charbonneau et al. (2008), identificaram que após um período de dez semanas de TF para membros inferiores, os voluntários com genótipo DD apresentaram melhores resultados na hipertrofia do quadríceps femoral quando comparado com resultados obtidos pelos voluntários com o genótipo II ($p = 0,02$). De maneira semelhante, Folland

et al. (2008), constaram após nove semanas de treinamento isométrico para membros inferiores, que os indivíduos com o genótipo DD foram melhores nos testes de força isométrica máxima, do quando comparado com os demais genótipos ($p < 0,05$). Coletivamente, esses achados demonstram que há uma importante relação entre o polimorfismo da ECA, mais especificamente o genótipo DD como melhores respostas ao TF.

3.2.3 Polimorfismo da Alfa Actinina 3

Outro importante polimorfismo associado com o desempenho esportivo e físico, é o do ACTN3 (EYNON et al. 2011; NIEMI e MAJAAMAX 2005; YANG et al. 2003). O gene ACTN3 está localizado no cromossomo 11 na região q13.22 (NORTH et al. 1999). Esse gene codifica exclusivamente proteínas da família das alfa-actininas (BLANCHARD et al. 1989), as quais apresentam diferentes isoformas, que são resultantes de um processo genético conhecido como *splicing* alternativo (SOUTHBY et al. 1999). Nesse processo, os *éxons* são combinados de uma forma não usual, resultando e uma diversidade funcional (NORTH et al. 1999).

No músculo esquelético, são observadas basicamente dois tipos de alfa actininas, as isoformas 2 e 3, que são essenciais no processo de contração, mais especificamente, com a função estrutural no aparato contrátil das linhas Z sarcoméricas (BEGGS et al. 1992). As alfa-actininas, se ligam aos filamentos de actina dos sarcômeros que estão ao seu redor, estabelecendo uma função de ancoragem dos filamentos finos e contribuindo no processo de estabilização do tecido durante a contração muscular (BEGGS et al. 1992). De forma

interessante, a alfa-actinina 2 é expressa no tecido muscular cardíaco e no esquelético, ao passo que a alfa-actinina 3 é expressa estritamente nas fibras do músculo esquelético do tipo II (MACARTHUR et al. 2005).

O polimorfismo R577X do gene ACTN3 (rs 181573) consiste em um SNP que ocasiona a troca de um nucleotídeo C por um T na posição 1747, resultando na troca de uma arginina (R) por um *stop codon* (X) no amino ácido 577 do éxon 16, acarretando em uma não funcional da alfa-actinina-3 (NORTH et al. 1999). Nesse sentido, o alelo R representa a Arginina e está associado com a expressão da forma funcional da alfa-actinina-3, ao passo que o alelo X representa o *stop códon* e resulta na ausência da expressão da proteína em indivíduos que são homozigotos para o alelo X (NORTH et al. 1999). Apesar de o genótipo XX ser o responsável pela não expressão da alfa-actinina-3, acredita-se que essa ausência não causaria um prejuízo no fenótipo, pois nesse caso, outra alfa-actinina estaria realizando papel compensatório (BERMAN & NORTH 2010).

Assim, compreendendo a importância desse polimorfismo na função muscular, diversas pesquisas foram realizadas com objetivo de verificar associação entre um genótipo e um fenótipo favorável em diferentes populações (YANG et al. 2003; DELMONICO et al 2007; PAPADIMITRIOU et al. 2008; PEREIRA et al. 2012). Por exemplo, Yang et al. (2003) analisaram uma amostra composta por 301 atletas de elite em diferentes modalidades da equipe australiana e 401 indivíduos não atletas. Ao realizar a genotipagem de toda a amostra, os autores constataram uma maior frequência do alelo R para os atletas de modalidades de força e potência, ao passo que, para as modalidades de resistência, a frequência mais alta foi do alelo X. De forma semelhante,

Papadimitriou et al. (2008), constataram que para uma coorte composta por atletas da equipe grega de modalidades olímpicas, que a frequência genótipo RR (~70%) era maior em atletas de modalidades de potência, quando comparado com os demais genótipos. Esses estudos nos permitem sugerir que o alelo R é super-representado em modalidades esportivas mais dependentes de força e potência musculares (EYNON et al. 2012), ao passo que o alelo X é mais representado em modalidades predominantemente aeróbias (NIEMI e MAJAAMAX 2005; YANG et al. 2003).

Entendendo essa relação, demais pesquisas foram realizadas com objetivo de verificar a associação do polimorfismo da ACTN3 com os ganhos de força muscular. (DELMONICO et al 2007; NORMAN et al. 2009; PEREIRA et al. 2012). Delmonico et al (2007), em uma amostra composta por 71 voluntários, os quais realizaram treinamento de força para membros inferiores por dez semanas. Constataram que, os voluntários com o genótipo RR obtiveram valores mais elevados para a potência em membros inferiores, analisada de forma absoluta ($p = 0,07$) e relativa ($p = 0,02$). Norman et al. (2009), após submeterem 21 homens a um teste de extensão do joelho no dinamômetro isocinético verificaram que, os voluntários com o genótipo RR obtiveram maiores valores de potência pico, quando comparado com o genótipo XX ($p = 0,05$). De maneira semelhante, Pereira et al. (2012), identificaram após um período de doze semanas de treinamento, que os valores da força máxima, tanto para membros superiores como para membros inferiores, a potência e resultados de testes funcionais foram maiores para os voluntários com o genótipo RR do que comparado com os pacientes RX e XX ($p < 0,05$). Diante das evidências apresentadas acima, a literatura científica tem demonstrado que o polimorfismo

R577X do gene ACTN3 exerce uma considerável influência em diversos fatores que contribuem para o desempenho físico e esportivo, como por exemplo as adaptações provenientes do TF (EYNON et al. 2012).

3.2.4 Polimorfismo da PPAR α

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs), são uma importante família de proteínas receptoras nucleares que tem uma função importante na transcrição e expressão de diversos genes (BRAISANT et al. 1996). Eles têm um importante papel no processo de regulação, diferenciação celular, desenvolvimento celular e função no metabolismo de substratos energéticos (LOPEZ-LEON et al. 2016). Os PPARs estão compreendidos basicamente em três isoformas, PPAR α , PPAR β/δ e PPAR γ os quais se diferem quanto a sua distribuição nos tecidos, especificidades com ligantes e funções fisiológicas (YU et al. 2007). Mais especificamente, o PPAR α é encontrado de forma abundante nos tecidos com uma elevada taxa de oxidação de ácidos graxo, como no músculo esquelético. Há indícios de que há uma maior expressão de PPAR α em fibras musculares do tipo I em relação a fibras musculares do tipo II (AHMETOV et al. 2006).

O gene humano do PPAR α está alocado no cromossomo 22, na região q 12- q 13.1 e sua variante mais comumente estudada está alocada no *intron* 7 onde ocorre uma substituição de um base nitrogenada G/C (rs 4253778). As primeiras pesquisas que citaram esse polimorfismo, foram realizadas por volta dos anos 2000. Esses estudos tinham como objetivo verificar a influência desse polimorfismo no músculo cardíaco, com objetivo de explicar a associação com o

risco de predisposição de doenças cardiovasculares (MACIEJEWSKA-SKRENDÓ et al. 2019). Em um estudo realizado por Jamshidi et al. (2002), observou-se que o polimorfismo PPAR α rs 4253778, influência de forma bastante significativa no crescimento ventricular em resposta ao exercício físico para indivíduos hipertensos. Os autores constataram que indivíduos do genótipo CC e GC tinham um grau de hipertrofia três e duas vezes maior do que quando comparado com os indivíduos homozigotos GG. Esse seria proveniente da maior concentração de PPAR α que o alelo C proporciona, o que estaria contribuindo para a melhor utilização de glicose com substrato e diminuição na oxidação de ácidos graxos, visto que, a literatura seja tinha apresentado que os PPARs, mais especificamente o alfa, contribuem na expressão de enzimas oxidativas e na homeostase lipídica (MACIEJEWSKA-SKRENDÓ et al. 2019). Tendo como base esses achados, confirmou-se a hipótese de que o alelo C do polimorfismo rs 4253778 do PPAR α , estaria influenciando de forma significativa para o aumento do músculo.

Analisando o polimorfismo do PPAR α com exercício e desempenho físico as pesquisas têm corroborado essas suposições (AHMETOV et al. 2006; AHMETOV et al. 2012; PERT et al. 2014; LOPEZ-LEON et al. 2016; MACIEJEWSKA-SKRENDÓ et al. 2019; PERT et al. 2019). Ahmetov et al. (2006), ao analisaram uma coorte de atletas que disputaria os jogos olímpicos de 2008, com um grupo composto por 186 atletas de diferentes modalidades de ambos os sexos, constataram que a frequência do alelo C era maior para os atletas de modalidades anaeróbicas ($p = 0,029$). Por sua vez, Eynon et al. (2011), observaram uma maior frequência dos genótipos CC em uma coorte compostas por atletas de elite do time olímpico israelense (GG = 0; CG = 11 e CC = 15 %).

Em uma outra pesquisa, Ahmetov et al. (2012), observaram associação entre o alelo C como os valores da força de preensão manual em uma amostra composta por 457 crianças ($GG = 14,6 \pm 4,0$; $CG/CC = 15,7 \pm 4,3$ kg; $p = 0,048$). Pert et al. (2014) também observaram uma associação entre os genótipos do PPAR α com o resultado em um teste de potência máxima, com valores de potência relativizada pelo peso ($GG = 13,9 \pm 0,3$; $CG/CC = 14,6 \pm 0,2$ W.kg $^{-1}$; $p = 0,036$) e potência relativizada pela massa livre de gordura ($GG = 15,2 \pm 0,3$; $CG/CC = 15,8 \pm 0,2$ W.kg $^{-1}$; $p = 0,12$). Por sua vez, em um estudo mais recente Pert et al. (2019), em uma revisão sistemática, apresentaram uma importante relevância entre o polimorfismo rs4253778 do PPAR α com modalidades dependentes da força muscular.

Tomado em conjunto, os estudos apresentados, tornam possível justificar a associação entre o polimorfismo do PPAR α e variáveis associadas ao TF (EYNON et al 2011; AHMETOV et al. 2012; PERT et al. 2014; LOPEZ-LEON et al. 2016), como a maior frequência de um genótipo em atletas de modalidades (AHMETOV et al. 2006; EYNON et al, 2011).

3.2.5 Polimorfismo da IL-6

A interleucina-6 é uma citocina pró inflamatória secretada no organismo humano como uma forma de estimular o sistema imunológico, como por exemplo, após a ocorrência de trauma ou durante um processo infeccioso (RUIZ et al. 2010). Sua produção é estrita a poucos tecidos, sendo principalmente produzida por hepatócitos e por células do sistema imunológico (PETERSEN et al. 2005). Ela tem a propriedade de modular o sistema imune inato, contribuindo

para alteração do recrutamento de neutrófilos por monócitos, além de também induzir a diferenciação de monócitos por macrófagos nos sítios infecciosos, por fim um outro papel que merece ser apresentado é a influência que ela exerce sobre as células T, no processo de diferenciação (TANAKA et al. 2014).

O gene humano da IL-6 está alocado no braço curto do cromossomo 7, região 7p 21 e uma modificação nesse gene que têm sido objeto de estudo em diversas pesquisas é a troca de G/C na posição – 174 (rs 1800795), o alelo G sendo mais associado com o acréscimo da resposta transcricional em modelo experimental (FISHMAN et al. 1998). As pesquisas têm demonstrado que uma associação dos genótipos da IL-6 com a quantidade de citocina circulante, no qual o genótipo GG apresenta maior quantidade circulante do que comparado com CC e CG ($p < 0,005$) o que estaria contribuindo de forma significativa para as respostas do organismo a esses níveis diferentes de citocina (BENNERMO et al. 2004). Os primeiros estudos associando o polimorfismo da IL-6 com seus efeitos no fenótipo, foram realizados na área das ciências médicas, na qual foi estabelecida uma importante associação entre os genótipos da IL-6 com doenças cardiovasculares (CHAPMAN et al. 2003), câncer (DeMICHELE et al. 2003), diabetes (KUBASZEK et al. 2003), Alzheimer (FALTRACO et al. 2003) e doenças reumáticas (FISHMAN et al, 1998).

Por sua vez, quando analisamos as pesquisas relacionadas como a ciência do esporte, os resultados têm apresentando uma interessante associação entre os genótipos da IL-6 como modalidades esportivas ou até mesmo com diferenças nas respostas ao treinamento (RUIZ et al. 2010; EYNON et al. 2010; JERZY et al. 2013; FUNGHET et al. 2013). Como por exemplo o estudo de Ruiz et al. (2010), no qual em uma coorte composta por atletas de

modalidades de *endurance* e de esportes de potência, verificou-se que a frequência do genótipo GG foi maior do que os demais genótipos (GG = 65; CG= 26; CC = 9 %; $p = 0,067$) nas modalidades de potência ao passo que para as modalidades de *endurance* não foi constatado uma diferença entre a frequência dos genótipos. Eynon et al. (2010) também em um coorte composta por atletas de diferentes modalidades, mas de outra nacionalidade, verificaram uma frequência de muito maior do genótipo GG no grupo dos atletas das modalidades de força e potência (GG = 76,4; CG= 30; CC = 9,1 %), essa alta frequência também foi observada quando analisado o grupo de atletas de força e potência de nível internacional (GG = 57,7; CG= 38,5; CC= 3,8 %). Já Jerzy et al. (2013), ao analisarem um coorte composta por atletas poloneses, relataram que a frequência do genótipo GG foi significativamente maior no grupo de atletas de levantamento de peso quando comparado com os dois genótipos (GG =55,35; CG= 30,35; CC =14,30 %; $p = 0,002$), para o grupo de atletas de corredores de curtas distâncias (GG =54,16; CG= 25; CC =20,84 %; $p = 0,029$) e também para o grupo de nadadores de provas rápidas (GG =50; CG= 37,03; CC =12,97 %), reforçando com isso uma importante característica de associação entre o genótipo GG com modalidades de força e potência.

Diante desses resultados, os autores têm especulado que a maior frequência do genótipo GG para modalidade dependentes de força e potência muscular, ocorre devido a maior quantidade circulante de IL-6, o que estaria estabelecendo um importante papel no processo de reparo do músculo esquelético, influenciando também na ativação de células satélites, que são componentes essenciais para o processo de ressíntese do músculo esquelético (RUIZ et al. .2010). Esses resultados foram constatados também por Yamin et

al. (2008), no qual os autores observaram que após a realização de uma série de exercícios de contração excêntrica máxima ocorreu uma resposta diferente do organismo para os genótipos do IL-6. Constatou-se que o genótipo GG tinha uma menor concentração de creatina quinase quando comparado ao genótipo CC ($p = 0,003$), o que segundo eles estaria associado com uma melhor resposta de recuperação ao estímulo do exercício e com uma menor probabilidade de apresentar lesões musculares após a realização do exercício. Diante disso e destacando os estudos de associação com diferentes populações de atletas, podemos compreender que o polimorfismo da IL-6 apresenta uma relevância importante quando analisamos o perfil fenotípico associado a força e potência muscular.

3.2.6 Polimorfismo da MSTN

A miostatina também chamada de fator 8 de crescimento e diferenciação (*growth and differentiation factor 8- GDF-8*) é um dos membros da considerada super família dos fatores de transformação do crescimento β (*transforming growth factor* – β) foi inicialmente descrita e apresentada por McPherron et al. (1997). Nessa pesquisa, através de um modelo experimental, os autores modificaram geneticamente ratos em um processo no qual foi bloqueado o gene do GDF-8. Eles constataram que os animais geneticamente modificados apresentaram valores de massa muscular duas a três vezes maiores do que nos animais selvagens (musculatura do quadríceps: selvagem = $0,232 \pm 0,052$; mutado = $0,470 \pm 0,053$; $p < 0,001$). Esse resultado ocorreu, pois a miostatina funciona como um modulador essencial da proliferação de mioblastos o que de

forma final, contribui para o aumento da hipertrofia e também para a hiperplasia do músculo esquelético.

Após esse primeiro relato, pesquisas foram realizadas buscando compreender o papel da miostatina no organismo humano (FERREL et al. 1999; GONZALEZ-FREIRE et al. 2010; GARATACHEA et al.2012). Uma das primeiras pesquisas que analisaram essa relação foi a de Ferrell et al. (1999), no qual buscaram compreender se a mutação no gene da miostatina estaria influenciando no fenótipo muscular em um coorte composta 153 participantes com experiência em TF. Constatou-se que somente 3 variantes gênicas foram associadas com o fenótipo (exon 1 *AluI* – Ala/Ala; exon 2 *BanII* – Lys/Lys, Lys/Arg). Entre essas variantes, a mais comumente estudada no meio das ciências do esporte e exercício são variação A55T do exon 1 (rs1805065) e a variação Lys(K)153Arg(R) do exon 2 (rs 1805086, 2373 A>G) (GONZALEZ-FREIRE et al. 2010). A substituição do aminoácido ocasionada pelo polimorfismo influencia no processo proteolítico com seu pró peptídeo e na afinidade de se ligar com seu receptor extra celular II, no caso o ActRIIB (GARATACHEA et al.2012).

Um exemplo de estudo associando o polimorfismo da miostatina com o fenótipo muscular, foi o realizado por Gonzalez- Freire et al. (2010), no qual o objetivo foi analisar a influência do polimorfismo da miostatina na perda de massa muscular como o avanço da idade. Nessa pesquisa foi utilizada uma amostra composta por voluntárias com uma média de idade entre 90-97 anos (n= 33), as quais realizaram uma bateria de testes funcionais e um teste de força dinâmica máxima. Entre os resultados os autores evidenciaram que, para as

voluntárias que apresentavam pelo menos um alelo R, os valores para a força dinâmica foram abaixo do normal, quando comparado com o outro alelo.

Em um estudo do mesmo grupo Garatachea et al. (2012), com objetivo similar, mas com uma população de voluntários acima de cem anos e adultos jovens hispânicos, constatou-se que a frequência do alelo R foi maior no grupo de voluntários com idade acima de cem anos, quando comparado com os indivíduos adultos jovens (7,1 vs 2,7 %; $p = 0,001$) e esses resultados foram replicados em uma coorte de voluntários italianos com as idades similares (7,6 vs 3,0 %; $p = 0,001$). Além disso, não foi evidenciado voluntários que apresentassem o genótipo homozigoto mutável, sugerindo com isso que, por mais que o alelo R tenha uma associação com a longevidade, os efeitos no organismo são compensados pela presença de um alelo K. Esses resultados de maneira demonstraram uma interessante associação entre os alelos do polimorfismo da miostatina com a longevidade e manutenção da funcionalidade e da força muscular.

Outras pesquisas foram realizadas com objetivo analisar a associação do polimorfismo nas respostas ao TF (IVEY et al. 2000; SANTIAGO et al. 2016; BEN-ZAKEN et al. 2016). Ivey et al. (2000), compararam os efeitos da interferência do polimorfismo nas respostas do TF. Entre os resultados, os autores que as voluntárias com o genótipo KR, obtiveram resultados melhores no aumento do volume muscular quando comparado com as voluntárias RR ($109,0 \pm 15,4$ vs $183,3 \pm 39,2$; $p = 0,56$). Santiago et al. (2016), que analisaram a relação entre os genótipos da miostatina com a potência muscular em 220 voluntários do sexo masculino em diferentes testes de potência (*squat jump* e *conter-movement jump*) e testes de velocidade (como corrida de 15 e 30 metros).

Em todos os testes de potência os voluntários com o genótipo KK obtiveram resultados melhores do que os indivíduos KR (*squat jump*: $39,03 \pm 5,44$ vs $35,17 \pm 5,49$; $p = 0,009$ / *conter-moviment jump*: $40,63 \pm 5,67$ vs $36,44 \pm 5,92$; $p = 0,008$). Com isso os autores concluíram que, diante dos resultados apresentados, o polimorfismo da MSTN pode influenciar de forma negativa no processo de produção de potência.

De forma geral, os resultados nesse capítulo são capazes de nos mostrar uma importante relação do polimorfismo da MSTN em fatores fisiológicos importantes no processo em resposta ao TF, visto que um dos principais resultados do TF é o ganho de força e o aumento da hipertrofia músculo esquelética. Assim, parece interessante incluir esse polimorfismo em análises futuras para melhor entendimento dessa influência.

3.2.7 Polimorfismo do NOS3

O óxido nítrico (*nitric oxide* - NO) é um mensageiro molecular intracelular que foi inicialmente descrito por Furchgott e Zawadzki (1980), como sendo um componente de relaxamento do endotélio e dilatador arterial em resposta à ação da acetil colina. O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, em vertebrados e em alguns invertebrados, a partir da ação da enzima óxido nítrico sintase (*nitric oxide synthases* – NOS) a qual apresenta algumas diferentes isoformas: as isoformas constitutivas (cNOS), a induzível (iNOS) e também a endotelial (eNOS) (ALONSO et al. 2002). Sabe-se que os níveis sanguíneos de NO estão diretamente relacionados com o importante processo de regulação do tônus vascular basal, além de estar contribuindo de forma muito efetiva para o

vaso-relaxamento e suprimento sanguíneo para os tecidos corporais (HEYDEMANN & McNALLY 2009). Além disso, há algumas pesquisas que sugerem que a NOS apresenta uma importante função no músculo esquelético, contribuindo para o suprimento de substratos energético, mais precisamente glicose, durante a contração muscular, bem como o suprimento de oxigênio (WILKERSON et al. 2004).

O gene da NOS3 que codifica a eNOS, está alocado no cromossomo 7 na região q35-36, têm alguns polimorfismos que a literatura destaca, como por exemplo o Glu298Asp (G894T – rs 1799983 no exon 7) que está associado com a redução na atividade de NOS3 (GOMEZ-GALLEGO et al. 2009). Outro polimorfismo também apresentado é o NOS3 – 786 T/C (rs 2070744 na região flanqueadora 5'), esse está associado com uma redução significativa na atividade do gene promotor e na síntese de NO endotelial (NAKAYAMA et al. 1999). Esses polimorfismos do NOS3 têm sido associados como candidatos a explicar a variabilidade nos fenótipos associados com o exercício (GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; BRAY et al. 2009), como por exemplo, o primeiro estudo sobre a temática, o de estudo Rankinen et al. (2000), no qual os autores constataram que, em um grupo de 471 voluntários submetidos ao treinamento aeróbio por um período de vinte semanas, os valores de marcadores hemodinâmicos, como a pressão sanguínea diastólica basal teve uma redução significativa para os voluntários com o genótipo Glu/Glu quando comparados com os demais, Asp/Asp e Glu/Asp ($p < 0,005$).

A partir dessa primeira grande pesquisa, diversos outros estudos foram realizados com objetivo de compreender a associação dos polimorfismos da NOS3 como o desempenho físico e atlético (HAND et al. 2006; GOMEZ-

GALLEGO et al. 2009; SESSA et al. 2011; ZMINJEWSKI et al. 2018). Gomez-Gallego et al. (2009), em um estudo como objetivo de analisar a associação entre os polimorfismos da *NOS3* com as modalidades esportivas em uma coorte de duzentos e cinquenta e três atletas profissionais e amadores de diferentes modalidades, constataram diferenças entre a frequência do polimorfismo rs 20707044 da *NOS3* entre as modalidades. Os autores verificaram que para as modalidades dependentes de força e potência muscular o genótipo TT foi sobre expressado, quando comparado com as modalidades de *endurance* (grupo potência/ força=57; grupo *endurance* = 33; controle =24 %; $p = 0,017$). Supondo com isso, que o alelo T e genótipo TT, contribuem de forma benéfica para o fenótipo dependente de força e potência muscular. A explicação para esse resultado, tem fundamento na maior quantidade circulante de *NO* para o alelo T, o que estaria influenciado no processo de proliferação e fusão de mioblastos, haja visto que pesquisas experimentais já demonstraram que a inibição do *NO* pode interferir de forma significativa no processo natural de hipertrofia do músculo esquelético (SIMTH et al. 2005).

Esses resultados também foram constatados por Sessa et al. (2011), em uma coorte de atletas italianos de diferentes modalidades. No qual identificou-se que o genótipo TT teve uma maior frequência em modalidades dependentes de força e potência (grupo potência/ força=31,03; grupo intermitente = 13,21; controle =5,26 %; $p = 0,012$). Zminjewski et al. (2018), também observaram resultados similares quando analisaram um coorte composta por mais de mil nadadores do time polonês de natação. Os autores constataram que o genótipo TT obteve um percentual alto tanto para nadadores de modalidades de provas curtas, com para ao grupo de nadadores de provas de longas distâncias,

destacando com isso a importância desse genótipo para o desempenho esportivo e atlético.

Em linhas gerais, os estudos científicos reforçam a importância do polimorfismo do *NOS3* para o desempenho esportivo e para o fenótipo associado ao TF (SIMTH et al. 2005; GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; SESSA et al. 2011), o que assim, nos permite suspeitar que seria interessante incluir esse polimorfismo em um modelo complexo com objetivo de compreender a influência da genética em resposta do TF.

3.2.8 Polimorfismo do AGT

O angiotensinogênio (AGT) é uma importante proteína circulante produzida principalmente nos rins e um dos principais componentes do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), sistema de extrema importância no controle pressórico e na homeostase hidroeletrolítica (WOODS et al. 2000). O AGT tem como uma de suas principais funções, clivar a renina para angiotensina I, a qual posteriormente também será clivada para formar a angiotensina II, por meio da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) (DANSER et al. 1995).

O gene do AGT apresenta o polimorfismo Met235Thr do tipo *SNP* (rs 699) na qual ocorre a troca timina-citosina no nucleotídeo 704 no exon 2, o que resulta na substituição do aminoácido metionina pela treonina (alelo C) no códon 235 (DELOMNICO et al. 2005). Essa modificação, parece estar influenciando de na produção de angiotensinogênio, visto que, o alelo C está fortemente associado com valores elevados de angiotensinogênio quando comparado com o alelo T (SONNA et al. 2002; DELOMNICO et al. 2005). Essa importante relação entre o

polimorfismo de AGT com a quantidade circulante de angiotensinogênio estaria contribuindo na produção de angiotensina II e consequentemente influenciado no sistema SRAA (GOMEZ-GALLEGO et al. 2009). A partir disso, podemos pressupor que existe uma importante associação o alelo CC do AGT o fenótipo em resposta do TF, visto que, alto valores de angiotensina II, está relacionado com um fator interveniente no processo de crescimento no músculo esquelético (JONES & WOODS 2003).

As pesquisas na área da ciência do esporte têm buscado compreender a associação entre o polimorfismo do AGT com o fenótipo de força e hipertrofia muscular (DELMONICO et al. 2005; GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; BUXENS et al. 2010; ZAERBSKA et al. 2013; BEM-ZAKEN et al. 2018). Delmonico et al. (2005) em uma amostra composta por homens e mulheres, após um período de doze semanas de treinamento de força geral, constatou que ambos os genótipos da AGT contribuíram de forma importante para a melhora da força muscular e não encontrou diferença significativa entre eles. Por sua vez, Gomez-Gallego et al. (2009) em um coorte composta por atletas de modalidade de *endurance*, modalidades de força e potência e indivíduos não atletas, evidenciou uma maior frequência do genótipo CC no grupo composto por atletas de modalidades dependentes de força e potência, quando comparado com os demais (grupo potência/ força = 34,9; grupo *endurance* = 16; controle = 16 %; $p = 0,008$ e $p = 0,005$). Buxens et al. (2010) em uma análise que buscava compreender a associação de diferentes polimorfismos com modalidades de força e potência, verificou uma frequência de 32% do genótipo CC do AGT no grupo de atletas de força e potência. Zarebska et al. (2013), em uma coorte de 223 atletas poloneses sendo eles divididos em 123 atletas de modalidades de *endurance*, 100 atletas

de modalidades de força e potência, encontraram valores percentuais elevados do genótipo CC do AGT no grupo de atletas de força e potência e esses valores foram significativamente maiores do que os encontrados nos demais grupos (grupo potência/ força = 40; grupo *endurance* = 13; controle = 18,1 %; $p < 0,001$ e $p < 0,001$). Já Ben-Zaken et al. (2018) ao analisar a frequência dos polimorfismos do AGT em um coorte composta por atletas levantadores de peso, de diferentes níveis, contratou uma frequência de (CC =30; TC= 53,3; TT =16,7 %) para o grupo de atletas de nível internacional, (CC =29,4; TC= 47,1; TT =23,5 %) para o grupo de atletas de nível nacional, contudo sem diferenças estatística entre as percentagens nos grupos, mas com diferenças significativas quando comparado as frequências dos genótipos entre os atletas e os indivíduos não atletas (atletas: CC =29,8; TC= 51; TT =19,2 %; controles: CC =11; TC= 43; TT = 32 %; $p = 0,021$), supondo com isso um tendência do polimorfismo do AGT como fator importante para a pratica da modalidade.

Tomados em conjunto, as evidências apresentadas sobre o polimorfismo do AGT, nos permite suspeitar desse componente genético, como potencial para o fenótipo decorrente do TF (DELMONICO et al. 2005; GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; BUXENS et al. 2010; ZAERBSKA et al. 2013; BEN-ZAKEN et al. 2018). Contudo, mais pesquisas são necessárias para consolidar essa afirmação, haja visto, que ainda existem pesquisas contraditórias.

3.3 Perfil poligênico

Diante do apresentado até o momento, conseguimos constatar que existe um vasto corpo de conhecimento sobre a importância dos polimorfismos para com o desempenho físico (PUTCHUCHEARY et al. 2011; EYNON et al. 2011; GOMEZ-GALLEGO et al. 2010; DELMONICO et al 2007). Esses estudos, em sua maioria, demonstram que existem polimorfismos com forte associação para modalidades esportivas, especialmente em resposta ao TF. (DELMONICO et al 2007; CHARBONNEAU et al. 2008; FOLLAND et al. 2008; NORMAN et al. 2009; PEREIRA et al. 2012). No entanto, mesmo com essas evidências apresentadas e apesar dos inúmeros estudos, as pesquisas mais recentes sugerem a necessidade do estabelecimento de modelos poligênicos que expliquem, pelo menos em parte, a variação nos fenótipos e nas respostas ao treinamento (LUCIA et al. 2007; THOMAES et al. 2013; MASSIDA et al. 2014). Essa suposição, é bem aceitável, haja vista que, dadas as características multifatoriais dos fenótipos mais importantes para o desempenho físico e esportivo, pode ser que somente um polimorfismo possa não ser o suficiente para explicar como fatores genéticos influenciam tais fenótipos (TIMMONS et al. 2010; BOUCHARD et al. 2010).

Dessa forma, entendendo a importância supracitada, tem crescido no meio científico pesquisas com objetivo de compreender e identificar possíveis combinações de genes, ou ainda de perfis poligênicos que possam estar associados com complexos fenótipos (YANG et al. 2003; DRENOS et al 2007; ZHOU et al. 2008). Por exemplo, no estudo de Yang et al, (2003) no qual foi constatado que, um modelo combinado de cinco genes e suas subsequentes variantes eram passíveis de explicar o risco determinado tipo de câncer (YANG

et al. 2003). Com base no pressuposto da complexidade poligênica associada a fenótipos complexos, podemos considerar que na área da ciência do esporte, a qual tem fenótipos tão complexos quanto a área das ciências médicas, a complexidade das interações entre genes como um fenótipo deve ser considerada como objetivo é compreender e explicar essa interação fenótipo-genótipo (WILLIAMS e FOLLAND 2008; HUGHES et al. 2011).

Nesse sentido, Williams e Folland (2008) realizaram um estudo pioneiro sobre perfil poligênico. Nesse primeiro trabalho, os autores utilizaram os genótipos mais bem descritos na literatura para o desempenho em modalidades predominantemente aeróbias. Com isso, selecionaram vinte e três polimorfismos foram considerados como altamente associados. A partir dessa primeira seleção, os autores realizaram uma análise probabilística estimando a razão de chance de existir uma indivíduo com o perfil poligênico considerado perfeito para modalidades aeróbias. Curiosamente, a razão de existir essa pessoa chegou a valores de 1: ~ 1212 trilhões, algo considerado por eles como sendo surreal. Em um segundo momento, os autores realizaram uma estimativa, tendo como base dois valores populacionais distintos, a saber, a população do Reino Unido e mundial, e calcularam a razão de chance de se encontrar uma pessoa com a maior quantidade possível de polimorfismos considerados como favoráveis. Interessantemente, constatou-se que na população do Reino Unido há chance de existir uma pessoa com no máximo treze a quatorze polimorfismos, ao passo que para a população mundial, há chance de se encontrar uma pessoa com no máximo quinze a dezesseis polimorfismos.

Outro interessante dado apresentado por Williams e Folland (2008), foi a realização do cálculo do *TGSs* (*total genotype scores*). O *TGs* é um modelo

matemático aditivo que possibilita elaborar equação de estimação onde são incluídos os polimorfismos considerados importantes para um determinado fenótipo e subsequentemente é gerado um valor de score, o qual posteriormente se atribui a capacidade de indicar uma maior ou menor associação. Esse modelo já tinha sido reportado como altamente interessante em outras áreas do conhecimento, como na área das ciências médicas (YANG et al. 2003; DRENOS et al 2007), no entanto, ao que dis respeito a ciências do esporte, foi o primeiro relato que se tem publicado. Nessa equação, são previamente selecionados os polimorfismos considerados relevantes e a partir disso, cada genótipo recebe um valor de acordo com sua relevância, sendo esse valor, normalmente de zero, um ou dois. Assim, por exemplo, no caso do polimorfismo da ECA, para um modelo do TGS com intuito de identificar o perfil ideal para modalidades predominantemente aeróbias, seus genótipos receberiam os seguintes valores: a) genótipo DD = 0; b) genótipo ID = 1; c) genótipo II = 2; com isso, essa dinâmica seria repetida para cada genótipo dos polimorfismos selecionados resultando em uma equação. O valor final da equação pode ser representado em escala de 100 (Equação 1).

$$TGS = \left(\frac{100}{2n} \right) \cdot (Genótipo_{GENE1} + Genótipo_{GENE2} + Genótipo_{GENE_x})$$

Equação 1. Representação equação do TGS.

Dessa forma, Williams e Folland (2008) após calcularem o valor do *TGS* compreenderam que a probabilidade de existir um ser humano com o perfil poligênico ideal seria praticamente impossível, a partir desse resultado, os autores decidiram realizar um novo cálculo de probabilidade tendo como base os números populacionais daquela data e constataram que aproximadamente 99% da população se enquadrariam em valores de *TGS* próximos de 37-65 quando no modelo matemático foi incluído 7 tipos de polimorfismos. No entanto, ao reduzir a quantidade de polimorfismos no cálculo os autores evidenciaram que 99% da população se enquadrariam em valores do *TGS* de 22-85. Assim, diante dos resultados apresentados no estudo, os autores destacaram que a probabilidade de existir um indivíduo com o perfil genético perfeito, utilizando nessa análise os polimorfismos considerados importantes e que na confecção de um modelo mais parcimonioso, com um número reduzido de polimorfismos deve ser levado em consideração, haja visto que a probabilidade de encontrar um indivíduo se tornaria mais real e atingível.

A partir dessa primeira pesquisa, outras foram realizadas com intuito de identificar perfis poligênicos para diversas modalidades (WILLIAMS e FOLLAND 2000; RUIZ et al. 2010; HUGHES et al. 2011; ERGOVA et al. 2014; THOMAS et al. 2013; MASSIDA et al. 2014; MIYAMOTO-MIKAMI et al. 2016). Um exemplo é a pesquisa realizada por Ruiz et al. (2010). Nesse trabalho, os pesquisadores tiveram como objetivo desenvolver um modelo de perfil poligênico associado como desempenho em modalidades de força e potência. Para tanto, utilizaram para a construção do perfil, seis polimorfismos, a saber: ECA, ACTN3, IL-6, AGT, GDF-8, NOS-3, e compararam os valores do *TGS* na coorte de atletas do time olímpico espanhol e de indivíduos não atletas. Entre os resultados, os autores

estimaram que a probabilidade de encontrar um indivíduo que apresentasse o perfil considerado por eles como ideal seria de ~2% na população espanhola. Já em uma amostra composta por 100 indivíduos não atletas, 100 atletas de modalidades aeróbias e 53 atletas de modalidades de força e potência, os autores identificaram que existir 5 atletas entre o grupo de força e potência com o perfil considerado ideal (9,4%) e nenhum dos atletas desse grupo apresentou o perfil considerado com totalmente desfavorável (0%). Curiosamente, nem na corte de atletas de modalidades aeróbias como de indivíduos não atletas foi constatado uma pessoa com o perfil considerado ideal.

Em um estudo do mesmo grupo de RUIZ et al. (2010), Buxens et al. (2010) tiveram o objetivo de identificar genes que contribuiriam de forma significativa para modalidades distintas. Para tanto foram selecionados 100 atletas de *endurance* e 50 atletas de modalidades de força e potência, esses atletas foram genotipados para trinta e seis diferentes variantes genéticas pré selecionadas e foram comparados se existiam polimorfismo que poderiam explicar o sucesso esportivo nessas modalidades. Entre os mais de trinta e seis polimorfismos selecionados, os autores constataram somente 3 polimorfismos contribuindo de forma importante para o sucesso esportivo tanto para *endurance* como para força e potência, a saber, o rs 1800795 (IL6 – 174C/G), o rs 1208 (NAT2 Arg268Lys) e por fim rs 2070744 (NOS3 – 786T/C). O modelo confeccionado pelos autores apresentou a capacidade de 21,4 % de prever o sucesso esportivo para as duas modalidades, sendo que a contribui de cada um do polimorfismo citados à cima foi de NOS3 = 23 %, IL6 = 37% e NAT2 = 40%. Apesar do resultado interessante, os autores informam ainda que, o percentual não tão elevado de predição do modelo é decorrente da complexidade multifatorial do

sucesso esportivo, que é influenciado também pela interação do gene com o ambiente o qual, pelo menos no artigo dos autores, não foi estudado.

Em uma pesquisa também analisando o perfil poligênico para modalidades de força e potência, Hughes et al. (2011), utilizaram 22 polimorfismos e realizaram o cálculo da probabilidade de identificar uma pessoa com o perfil considerado como ideal. Entre os resultados, os autores evidenciaram que no modelo composto por todos os 22 polimorfismos a probabilidade de existir uma pessoa com perfil ideal seria de 1: ~ 2000 trilhões e considerando a população mundial da época, a possibilidade de existir um indivíduo com o máximo de polimorfismos favoráveis, seria de 16 polimorfismos. Identificaram também que, para os valores do TGS, quando analisada a população mundial, scores entre 36-66 seriam os mais comuns, ao passo que, ao diminuir a quantidade de polimorfismos do TGS e no caso considerando apenas 5 polimorfismos, os valores dos scores mais comuns foram de 30-80.

Em uma pesquisa muito recente, Alvares-Romero et al. (2020) realizaram uma busca entre todas as evidências apresentadas até o momento presente, sobre os principais genótipos com evidências robustas associados com a treinabilidade tanto para o treinamento aeróbio, como para o TF. Para as respostas ao TF, os autores identificaram que polimorfismo tradicionais citados na literatura apresentam fortes resultados que os associam como a resposta ao TF, como por exemplo, o polimorfismo da ECA (rs 1799752), sendo que o alelo D como sendo o mais benéfico para o TF, o polimorfismo da ACTN3 (rs 1815739) no qual o alelo R como o mais pré disposto a boas respostas ao TF, um polimorfismo não tão tradicional, mas com bastantes pesquisas mostrando a sua importância no caso da PPARA (rs 4253778) para o qual o alelo C seria o que

responde melhor e por último um polimorfismo não muito tradicionalmente associado com o TF o da IL15RA (rs 2296135) no qual o alelo C como o melhor beneficiado com o TF.

Nessa mesma linha das pesquisas supracitadas, outros trabalhos foram realizados com objetivo de identificar perfil poligênico em populações distintas de atletas (ERGOVA et al. 2014; MASSIDA et al. 2014; MIYAMOTO-MIKAMI et al. 2016). Ergova et al. (2014), analisaram o perfil poligênico de atletas russos, em uma coorte de 246 jogadores de futebol de diferentes níveis e indivíduos controle. Nessa pesquisa, para elaborar o TGS, os autores utilizaram como base 4 polimorfismos, sendo eles: ECA, ACTN3, PPARA e UCT). Nos resultados, os autores identificaram que para os polimorfismos selecionados, os valores do TGS mais comuns estariam em ~ 52 ao passo que para os indivíduos controle os valores foram ~ 41. Nessa mesma linha, Miyamoto-Mikami et al. (2016), buscaram identificar o TGS comum para atletas japoneses de modalidades de potência. Para tanto os autores analisaram 21 polimorfismos, recrutaram 211 atletas e 649 indivíduos não atletas como controle. Entre os resultados, os autores identificaram valores semelhantes para o TGS quando comparado os atletas de diferentes níveis e com os não atletas. Além disso, constataram que somente 3 dos 21 polimorfismos utilizados estavam associados com modalidades de potência (AGT, CNTFR e TRHR). Por sua vez, Massida et al. (2014) em uma pesquisa realizada com atletas italianos de futebol, confeccionaram um modelo poligênico para determinar o perfil genético ideal e buscaram identificar um modelo poligênico que conseguisse explicar as diferenças nos valores da potência desses jogadores utilizando com análise da potência de membros inferiores a altura atingida no teste de salto vertical. Dessa

forma, foram selecionados 90 atletas e utilizaram como controle uma amostra composta por 180 voluntários não atletas. Inicialmente os autores, selecionaram 6 polimorfismos (ACTN3, ACE, BDKRB2, VDR Apal, VDR BsmI e VDR FokI), para a confecção do *TGS*. Subsequentemente, os autores elaboraram um outro modelo, classificado por eles como sendo *TWGS* (*total weighting genotype score*), cálculo muito similar ao *TGS*, mas nesse caso, utilizando somente os polimorfismos que apresentaram uma significância constatada por meio de uma análise de regressão. Dessa forma, os autores constataram que a inclusão de apenas 3 polimorfismos, a saber ACE, ACTN3 e BDKRB2 apresentariam uma importância significativa e que o valor do *TWGS* poderia explicar cerca de 17-24% da variação da potência muscular.

A maioria dos estudos sobre essa temática tem apresentado como objetivo a identificação de um perfil poligênico para atletas ou para modalidades esportivas (WILLIAMS e FOLLAND 2000; HUGHES et al. 2011; MASSIDA et al. 2014; JONES et al. 2016). Até onde se tem conhecimento, somente dois estudos procuram associar o perfil poligênico com o treinamento de força, tentando explicar a variação individual nas respostas ao treinamento (THOMAES et al. 2013; JONES et al. 2016). Thomaes et al. (2013), elaboraram um perfil poligênico, classificado pelos autores como *escore de predisposição genética (GPS, do inglês – genetic predisposition score)*. Nesse trabalho, pacientes com aterosclerose não treinados realizaram um treinamento físico geral composto por exercícios aeróbios e exercícios de força com o peso do corpo. Após três meses de intervenção, foi constatada uma associação entre o *GPS* com melhoras na força isométrica e hipertrofia muscular. Entretanto, os próprios autores apresentam algumas limitações do estudo, sendo que duas merecem destaque:

i) a população utilizada para o estudo, composta por pacientes com histórico de doença cardiovascular e *ii)* o modelo de treinamento utilizado, que não incluiu exercícios de força propriamente ditos, mas exercícios realizados com o próprio peso do corpo, que podem não ser ideais para melhorar capacidades como força e potência musculares (KRAEMER et al. 2002; PETERSON et al. 2005). Por sua vez, Jones et al. (2016), em uma coorte composta por 67 atletas de diferentes modalidades, tiveram como objetivo inicialmente determinar o perfil genético dos atletas, utilizando para isso 15 polimorfismos selecionados previamente. Nos resultados, 28 atletas apresentaram perfil para força e potência (PF) e 39 atletas apresentaram perfil para resistência (PR). A partir dessa classificação, os grupos PF e PR realizaram o mesmo protocolo experimental que consistia em avaliações pré e pós de potência (salto vertical) e resistência (teste de 3 minutos em bicicleta estacionária) e protocolo de treinamento composto por exercícios de força, mas com diferentes intensidades, sendo que o grupo PF realizou um treinamento de alta intensidade e o grupo PR realizou o treinamento de baixa intensidade. Após a intervenção os autores identificaram melhoras significativas para no teste de potência para o grupo PF e no teste de resistência para o grupo PR, mostrando com isso que a prescrição do treinamento físico baseado no perfil genético estaria contribuindo para potencializar os resultados do fenótipo. Contudo, os próprios autores apresentam algumas limitações: *a)* a pesquisa foi composta por atletas que, mantiveram sua rotina de treinamento e por conta disso, os efeitos identificados no estudo podem ser tanto devido ao protocolo experimental, como proveniente da rotina de treinamento dos atletas; *b)* seriam necessárias mais pesquisas para compreender outras adaptações resultantes do treinamento de força, por exemplo modificações na força e hipertrofia

muscular; c) outros perfis poligênicos podem ser confeccionados para procurar entender o fenômeno de resposta ao treinamento.

Dessa forma, fica claro que existe uma importante contribuição do componente poligênico para fenótipos relevantes para o desempenho físico, como por exemplo o TF (DELMONICO et al 2007). Até o presente momento, existem poucos estudos sobre modelos de perfis poligênicos que podem explicar a variabilidade de diferentes fenótipos relevantes como a força e a hipertrófica muscular (THOMAES et al. 2013; JONES et al. 2016). Além disso, a associação de um perfil poligênico com as respostas ao treinamento físico pode influenciar tanto na prescrição como no controle e nos resultados do próprio treinamento (FOLLAND et al. 2000; THOMAES et al. 2013 HUGHES et al. 2011). Sendo assim, acreditamos que pesquisas com objetivo de identificar modelos de perfis poligênicos que possam explicar, pelo menos em parte, as respostas aos TF ou ainda diferenciar essas respostas possam ser de suma importância. Com isso o presente estudo deverá ser desenvolvido com intuito de desenvolver um modelo de perfil poligênico que esteja associado com as respostas o TF, mas especificamente força e hipertrofia muscular.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte (EEFE-USP) (CAEE – 50103215.2.0000.5391). A aplicação do protocolo de pesquisa ocorreu após todos os voluntários serem informados sobre os riscos e benefícios associados à participação no estudo. Concordando com os termos, os voluntários foram instruídos a assinar o termo de consentimento livre esclarecido. Uma vez que este projeto previa extração e estudo de material genético, os voluntários puderam optar pelo descarte de seu DNA tão logo as análises deste estudo fossem concluídas. Para aqueles que concordaram, as amostras foram anonimizadas de forma irreversível e mantidas em nosso laboratório para análises futuras. Todas as implicações do armazenamento da amostra foram detalhadamente explicadas aos participantes, para que eles pudessem tomar a decisão sobre permitir ou não o armazenamento de suas amostras. Os voluntários que optarem por conhecer os resultados do estudo receberam, ao final do estudo e em seu endereço de e-mail, um relatório resumido contendo os principais resultados gerais bem como seus resultados individuais. A todos os participantes foi disponibilizado o telefone e o endereço de e-mail do pesquisador responsável para esclarecimento de eventuais dúvidas.

4.1 Amostra e Desenho experimental

Inicialmente foram contatados 196 voluntários. No entanto, alguns não atenderam aos critérios de inclusão, que foram: a) não apresentar histórico de doenças cardiovasculares, metabólicas ou músculo esqueléticas; b) não apresentar experiência em treinamento de força para membros inferiores; c) ser

considerado fisicamente ativo segundo o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ – *short form*); d) consumo proteico abaixo de 1,2 g de proteína por peso corporal por dia (THOMAS et al. 2016). Dessa forma, iniciaram a pesquisa um total de 125 voluntários, mas 25 voluntários desistiram do programa (Figura 2).

Ao todo, completaram o protocolo experimental 100 voluntários. Todos os participantes foram submetidos às avaliações iniciais, ao protocolo de treinamento de força e às avaliações finais (Figura 3). Antes e após o TF, os voluntários realizaram as seguintes avaliações: determinação da área de secção transversa da musculatura da coxa e teste de força dinâmica máxima.

A tabela 2, apresenta os dados de caracterização da amostra. Para as variáveis antropométricas, observamos que os valores da massa corporal foram bem heterogêneos, com valores de 59 kg a 129 kg. No consumo de proteína, conseguimos observar que há uma média de valores de consumo proteico de $1,64 \pm 0,40$ (g.kg⁻¹), valores considerados suficientes para que não ocorra uma interferência da ingestão proteica nos ganhos de força e hipertrofia. Por sua vez, o nível de atividade física de todos os voluntários, foi de 1272,14 METs por minuto na semana, o que, de acordo com as classificações internacionais, enquadra-se em um nível considerado como ativo dos voluntários.

Quanto às variáveis de resposta ao TF, a média da força inicial dos voluntários foi de 261 ± 63 Kg, com um valor máximo de 440 kg e mínimo de 125 kg. Por sua vez, a AST apresentou um valor médio de $25,77 \pm 4,09$ cm² sendo o maior valor mensurado de 34,02 cm² e o menor valor de 17,84 cm², demonstrando uma heterogeneidade das respostas ao TF.

Figura 2. Fluxograma de Recrutamento.

Ao final do protocolo experimental, os dados dos genótipos de cada indivíduo foram utilizados para elaborar um modelo de perfil poligênico com objetivo de explicar as respostas de força e hipertrofia musculares ao TF. Como já citado anteriormente, nós selecionamos previamente os seguintes polimorfismos para genotipagem, análise estatística e confecção do modelo poligênico: ECA, ACTN3, AGT, MSTN, NOS3, IL-6 e PPAR α .

É importante destacar que esse delineamento experimental, no qual inicialmente os indivíduos foram submetidos ao protocolo experimental e posteriormente foram classificados a partir do perfil poligênico, foram intencionalmente escolhidos a fim de manter o vendamento acerca dos

genótipos dos participantes em todas as etapas das coletas de dados, além de permitir outras formas de análise dos dados.

Figura 3. Representação das intervenções do projeto em sua sequência temporal.

Tabela 2. Características da Amostra (n = 100).

Variável	Média ($\pm$ dp)	Máximo	Mínimo	Mediana
Idade (anos)	26 (6)	40	18	26
Estatura (cm)	176,38 (6,03)	191	129	175
Massa (kg)	75,64 (12,25)	129	59	73
Consumo Proteico (g.kg ⁻¹)	1,64 (0,40)	2,74	1,17	1,57
Nível de Atividade Física (MET.min.semana)	1272,14 (554,41)	2952	617	1128
Força Máxima Inicial (kg)	261,20 (63,34)	440	125	265
Área de Secção Transversa (AST) Inicial (cm ²)	25,771 (4,09)	34,02	17,84	25,49
Delta Força (kg)	77,48 (33,82)	190	20	70
Delta Força %	32,08 (18,12)	126,67	5,26	28,10
Delta AST (cm ²)	3,65 (1,46)	8,57	1,54	3,37
Delta AST %	14,46 (6,15)	38,04	6,05	13,01

4.2 Estimativa do nível de atividade física

O nível de aptidão física dos participantes foi estimado por meio do questionário internacional de Atividade física em sua versão curta (IPAQ - *short form*). Para tanto, foram seguidas cuidadosamente as orientações apresentadas por Fogelholm et al. (2006) acerca do seu preenchimento. O nível de atividade física foi determinado seguindo as especificações internacionais (<http://www.ipaq.ki.se/scoring.htm>). Já o equivalente metabólico total (MET_{TOTAL}) foi calculado assumindo-se os equivalentes metabólicos (METs) de 3,3, 4,0 e 8,0 METs para caminhada, atividade moderada e vigorosa, respectivamente (FOGELHOLM et al. 2006).

4.3 Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado em todos os participantes deste estudo por meio de recordatórios alimentares de 24 horas realizados em três dias não consecutivos (dois dias durante a semana e um dia durante o fim de semana). O recordatório alimentar de 24 horas consistiu em listar todas as bebidas e comidas consumidas durante as 24 horas anteriores ao dia de treino. O consumo energético e de macronutrientes foi calculado por uma nutricionista com experiência nesse tipo de análise com o auxílio do programa de avaliação nutricional Dietpro (São Paulo, Brasil). Todos os participantes foram orientados a manter o consumo alimentar semelhante ao apresentado no recordatório.

4.5 Teste de Força Dinâmica Máxima (1RM) de membros inferiores

A força dinâmica máxima foi avaliada por meio do teste de uma repetição máxima (1RM) no exercício *leg press* 45°. A realização desse teste e a sessão de familiarização seguiram as orientações da *American Society of Exercise Physiologists* (ASEP) para testes de 1 RM. Após um aquecimento geral de cinco minutos em ciclo ergômetro, os sujeitos realizaram um aquecimento específico de duas séries, sendo a primeira de cinco e, a segunda, de três repetições. Na sessão de familiarização, a carga do aquecimento específico será próxima de 50% e 70% da 1RM estimado, respectivamente. As cargas foram ajustadas com base na percepção de esforço avaliada através da escala CR10 de Borg. No teste, foram utilizadas cargas de 50% e 70% (séries de cinco e três repetições, respectivamente) da carga máxima obtida na sessão de familiarização. A mesma posição individual dos participantes no *leg press* foi mantida durante todas as

tentativas. Para tanto, foram feitas aferições da angulação dos joelhos (90°) com o uso do goniômetro manual (RAJAVOLT, 337) tendo como referência os pontos anatômicos referentes ao trocânter maior do fêmur, côndilo lateral do fêmur e maléolo lateral. O posicionamento dos pés na plataforma do aparelho foi preconizado como sendo a mais cômodo para cada participante, sendo mantido durante a sessão de familiarização e o teste. Foi instruído para que os voluntários iniciassem e terminassem o ciclo de movimento com os joelhos em extensão completa, mas sem realizar um bloqueio articular. Antes da realização dos testes, foi colocado um sinalizador da amplitude de deslocamento da plataforma no local referente ao ângulo de 90° de flexão dos joelhos de cada um dos voluntários.

Após cada série do aquecimento específico, foi estabelecido um intervalo de três minutos antes do início do teste. O teste consistiu na obtenção da máxima carga suportada pelo participante durante um ciclo completo de flexão-extensão dos joelhos. A carga inicial para o teste máximo foi estimada durante a sessão de familiarização e, a partir disso, o peso levantado foi aumentado até que o sujeito não conseguisse completar uma repetição. O número máximo de tentativas para achar o valor de 1RM não foi maior que cinco. Caso mesmo após essas tentativas não fosse identificado o valor do 1RM, uma segunda sessão de teste foi realizada. Entre as tentativas foi determinado um intervalo de três minutos e forte encorajamento verbal foi sempre oferecido aos indivíduos durante a execução do teste.

4.7 Determinação da área de secção transversa (AST)

A área de secção transversa (AST) do vasto lateral foi determinada por meio de ultrassonografia, utilizando-se um ultrassom modo-B, com transdutor vetorial linear e frequência de 7,5 Mhz (Samsung, Sonaance R3). Esse ultrassom tem a capacidade de captar imagens no plano axial do músculo reto femoral e vasto lateral da coxa. Para a realização dessa análise, os voluntários foram inicialmente deitados em uma maca em decúbito dorsal, com os joelhos estendidos, por um período aproximadamente de 20 minutos para que ocorresse uma distribuição dos fluidos corporais. Durante a realização das medidas, os voluntários foram instruídos a relaxar sua musculatura ao máximo para facilitar e precisão da medida. Passados os 20 minutos de descanso na maca, um pesquisador experiente, por meio de palpação, identificou o epicôndilo lateral e o trocânter maior do fêmur, e a partir de ambos os pontos demarcou com tinta semi-permanente a distância média no músculo reto femoral. Em seguida, a pele da coxa foi demarcada transversalmente (ângulo de 90° com o epicôndilo lateral do fêmur) a cada 2 cm para a realização das medidas da ultrassonografia. Orientado no plano axial, o transdutor foi alinhado perpendicularmente ao músculo e movido de uma posição medial para uma posição lateral ao longo dos pontos previamente marcados na pele. Para que não ocorresse modificação na configuração do músculo durante a captação das imagens, o pesquisador teve o cuidado de não exercer pressão sobre os tecidos nos pontos demarcados. As imagens da musculatura captadas foram gravadas e posteriormente alocadas em um programa de tratamento de imagem a fim de reconstruir a área de secção transversa do músculo vasto lateral (Figura 4.). A partir disso, as medidas obtidas foram avaliadas utilizando um software de digitalização de imagens Madena

3.2.5 (EyePhysics, los Paladinos, USA) seguindo recomendações previamente realizadas (REEVER et al. 2009).

Figura 4. Imagem ultrassonográfica do músculo vasto lateral antes (imagem na esquerda) e depois (imagem da direita) período de 8 semanas de treino de força.

4.8 Protocolo de treinamento

O protocolo de treinamento foi estabelecido por um período de 8 semanas, com duas seções por semana de dois exercícios para a membros inferiores, mais especificamente, para a musculatura da coxa (*leg press* e cadeira extensora). O modelo de treinamento adotado foi não periodizado, no qual foram mantidos fixos os números de repetições (30 repetições por dia para cada exercício) e a carga de treino foi ajustada progressivamente de acordo com percepção de esforço de

cada série. Foi estabelecido um intervalo de descanso de 1-1:30 minutos entre cada série e de 2 minutos entre os exercícios. Esse modelo de treinamento demonstrou-se bastante efetivo em induzir ganhos significativos de força e hipertrofia em indivíduos fisicamente ativos (SOUZA 2014; PETERSON et al. 2004).

4.9 Coleta e extração do DNA genômico

A coleta do material biológico para a extração do DNA genômico foi realizada através de amostras de sangue venoso. Nesse procedimento, cerca de 5 ml de sangue foi retirado por meio de punção da veia antecubital em tubos a vácuo (Vacutainer, BD®) contendo anticoagulante EDTA. O sangue então foi armazenado em temperatura de -80° C até a extração do DNA.

A extração do DNA genômico foi realizada da seguinte forma; inicialmente 700 µl do sangue coletado foram transferidos para um microtubo de 1,7 ml contendo 900 µl de tampão de lise de células vermelhas (100 mM Tris-HCl pH 7,6; 320 mM sacarose; 5 mM MgCl₂; 1 % Triton X-100). Após agitação, o tubo foi submetido à centrifugação a 2000 g por 4 minutos e o sobrenadante foi descartado. Ao pellet remanescente, 1000 µl do mesmo tampão foi adicionado e o procedimento repetiu-se duas ou três vezes, até que as células vermelhas foram completamente eliminadas. Em seguida, o pellet contendo o concentrado de células brancas foi rompido por meio de adição de um tampão de lise de células brancas (0,01 M Tris-HCl pH 7,6; 11,4 mM citrato de sódio; 1 mM EDTA; 1 % dodecil sulfato de sódio) e 100 µl de NaCl 5 M. Após incubação, as amostras foram separadas por gradiente de densidade utilizando-se 300 µl de clorofórmio

e centrifugação a 5000 g por 5 minutos. Com o término da centrifugação, o sobrenadante contendo ácidos nucleicos foi transferido para um novo microtubo. Os ácidos nucleicos foram precipitados pela adição de 500 µl de etanol 100% e separados por centrifugação a 3000 g por 5 minutos. Após a retirada do sobrenadante, o pellet contendo ácidos nucleicos purificados foi deixado em temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos para evaporação do etanol residual. Concluída a secagem, o pellet foi ressuscitado em 100-300 µl de tampão TE (Tris-EDTA) livre de DNAase. O DNA purificado foi então quantificado e sua pureza verificada por meio de leituras espectrofométricas (NanoDrop ND 2000), por fim armazenado a -20°C para as futuras análises.

4.10 Determinação dos genótipos

A genotipagem dos polimorfismos selecionados para o presente projeto foi realizada por PCR em tempo real (*Polymerase Chain Reaction*). Para os polimorfismos do tipo In/Del, a genotipagem foi realizada por PCR convencional, utilizando um protocolo previamente validado em nosso laboratório (GUILHERME et al, 2015). A reação de PCR para um volume final de 20 µL foi composta por: *Primer Forward* – 1,0 µL, *Primer Reverse* – 1,0 µL, *Standard Reaction Buffer* (Applied Biosystems®) - 4,0 µL, dNTP mix (10mM) - 0,5 µL, *Taq polymerase enzyme* (Applied Biosystems®) - 0,1 µL, MgCl (1,75 mM) - 1,4 µL, água ultra pura livre de DNA – 11,5 µL e DNA genômico (10ng/µL) – 0,5 µL. Os dois primers utilizados foram: 5'-TGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' e 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'. As temperaturas e ciclos da reação de PCR foram os seguintes: 94° C por 5 minutos, com 35 ciclos de 94° C por 30 segundos, 58° por 30 segundos, 68° C por 30 segundos e ao final dos 35 ciclos,

uma temperatura final de 68°C por 5 minutos. O resultado da amplificação do alelo D foi de 190 bp e do alelo I de 490 bp. Os fragmentos da reação foram separados por eletroforese em gel de agarose 2% e a visualização foi realizada utilizando o NANCY-520 (Sigma-Aldrich®). Uma segunda reação de PCR foi realizada com as amostras inicialmente classificadas como DD com dois primers específicos: 5'- TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC e 5'- TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA. As condições da reação de PCR foram similares as supracitadas, exceto a temperatura de anelamento, a qual foi de 64°. Nessa reação somente o alelo I amplificou 335 bp identificados em gel de agarose 2% (Figura 5).

A genotipagem dos polimorfismos do tipo SNP foi feita por PCR em tempo real utilizando o sistema de sondas *Taq-Man* (Life Technologies®). Nesse método, a reação de PCR para um volume final de 10 µL teve a seguinte composição: DNA genômico (10ng/µL) – 1,0 µL, água ultra pura livre de DNA – 3,5 µL, DNase (Invitrogen®), *TaqMan* Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems®) – 5,0 µL e o SNP *Genotyping Assay* (Applied Biosystems®) – 0,5 µL, que é específico para cada polimorfismo.

A reação de PCR real time foi realizada no equipamento 7500 *FastReal-Time PCR System* (Applied Biosystems® – Life Technologies Inc., Foster City, CA, EUA), seguinte o protocolo determinado pelo fabricante que consistiu em: 10 minutos a 95 °C e 40 ciclos de 15 segundos a 92 °C, seguidos por um minuto a 60 °C. A visualização do resultado obtido ao final da reação de PCR, emitiu um sinal de fluorescência VIC e FAM por ciclo de amplificação o que permitiu a discriminação alélica.

Figura 5. A - Identificação dos genótipos do polimorfismo da ECA por meio de gel de agarose 2%; B – Gel de agarose 2% de confirmação.

4.11 Análise estatística

Inicialmente, a comparação da frequência dos genótipos e dos alelos foi realizada utilizando-se tabelas de contingência e, com o objetivo de avaliar o equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, foi utilizado o teste de chi-quadrado de Person (χ^2) sendo adotado um nível de significância $\alpha = 5 \%$.

A análise de variância (ANOVA), foi realizada para comparar o volume de treinamento da primeira, oitava e décima sexta sessão de treinamento. O valor do volume de treino da sessão foi calculando através da tonelagem total da sessão, utilizando a soma das seguintes variáveis: peso levantado, quantidade de repetições realizadas e número de séries realizadas para os exercícios de membros inferiores. Com objetivo de identificar a diferenças entre grupos o teste de *Post Hoc* de Bonferroni foi realizado e estabelecido um nível de significância de $\alpha = 5 \%$.

A normalidade dos dados de força dinâmica máxima (1RM) e área de secção transversa foi verificada utilizando o teste de *Komolgorov-Smirnov*. Em um segundo momento, a comparação entre os valores antes e após treinamento foram realizadas utilizando o teste T de *Student* para amostras pareadas.

Com objetivo de identificar o comportamento dos genótipos de cada polimorfismo para respostas do TF (1RM e AST), gráficos *Violin Plot* foram confeccionados para cada polimorfismo. Foi realizada a comparação do genótipo de interesse com os demais (ex. RR vs RX+XX) utilizando o teste T de *Student*. Foram selecionados para inclusão no modelo de regressão os genótipos que apresentaram níveis de significância menor do que 20%.

Por sua vez, com objetivo de verificar qual variável fenotípica analisada apresentou correlação com as respostas ao TF, a correlação de *Pearson* foi realizada correlacionando as variáveis com o valor percentual de melhora para força máxima (1RM) e hipertrofia do músculo esquelético (AST – vasto lateral). Todas as variáveis que apresentaram valores de correlação acima de $r = 0,2$ ($p < 0,05$) foram previamente selecionadas para compor o modelo de regressão principal.

A análise de regressão múltipla foi realizada aplicando o método *backward elimination* (MONTGOMERY e tal. 2001), no qual foram removidas as variáveis com maior valor de p e foram mantidas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$. Sendo assim para o modelo de regressão foram utilizados como variável dependente o valor percentual de melhora na força dinâmica muscular ou na área de secção transversa e como variáveis independentes as variáveis fenotípicas e genotípicas.

Todos os genótipos associados e selecionado com importantes foram transformados em variáveis binárias seguindo as recomendações para *Dummy variables* no qual os genótipos foram transformados seguindo a ordem 0 e 1 de acordo com a sua associação. Assim receberam a classificação 1 para o genótipo do polimorfismo que está mais associado com as respostas ao TF, ao passo que os outros genótipos receberam a classificação de 0.

Após a confecção de um modelo de regressão linear base, com objetivo de aperfeiçoar esse modelo, foram acrescentadas ou removidas as variáveis e os genótipos que não foram anteriormente selecionados, mas apresentavam um embasamento fisiológico que justificassem sua inclusão. Essas variáveis foram mantidas, desde que melhorassem a capacidade de predição do modelo e não nível de significância menor que 15 %.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software estatístico SPSS versão 14.0 (IBM®) e todos os gráficos foram realizados utilizando o software de tratamento de dados *GraphPad Prism 9* (GraphPad Software®).

5. RESULTADOS

5.1 Variáveis associadas ao treinamento de Força.

Observamos na Figura 6 o aumento gradual do volume de treino, representado pelo valor de tonelagem, esse aumento foi estatisticamente significativo, quando comprado as sessões de treino ao decorrer do protocolo experimental (1 sessão = $4942,6 \pm 1019,4$; 8 sessão = $7826,7 \pm 1496,5$; 16 sessão = $9817,8 \pm 1764,4$ Tonelagem; $p < 0,001$).

O teste de uma repetição máxima (1RM), apresentou melhoras significativas comprando os momentos antes e pós TF para membros inferiores (pré = $261,0 \pm 62,7$; pós = $338,7 \pm 66,7$ kg, $p < 0,001$) (Figura 7. e Tabela 2.). Diferença estatisticamente significativa também foi constatada quando comparados os valores da área de secção transversa (AST) da musculatura do vasto lateral, (pré = $25,71 \pm 4,09$; pós = $29,363 \pm 4,50$ cm², $p < 0,001$) (Figura 8 e Tabela 2.).

Figura 6. Volume de treino para membros inferiores calculado nas sessões 1, 8 e 16

Figura 7. Valores do teste de 1 RM antes e após 8 semanas de treinamento de força.

Figura 8. Valores da AST antes e após 8 semanas de treinamento de força.

Analisando os valores da melhora no teste de 1 RM, observamos valores dispostos entre 20 a 190 kg, sendo o valor médio de 77 ± 33 kg, com um valor de mediana em 70 kg (Tabela 2; Figura 9). Nos valores percentuais da melhora na força muscular, observamos valores entre: 5,26 a 120% de melhora (Tabela 2.) média de $32,08 \pm 18,12$ % e mediana de 70 %.

Figura 9. Distribuição dos valores do delta do teste de força máxima (1RM).

Figura 10. Distribuição dos valores percentuais de melhora no teste de força máxima (1RM).

Os valores do delta da AST estão dispostos na figura 11. Os dados apresentam mediana de 3,37 cm², valor máximo de 8,57 cm², valor mínimo de 1,54 cm² e média do grupo em 3,65 ± 8,57 cm² (Tabela 2.). Destaca-se dois voluntários com valores bem diferentes do grupo com melhoras acima de 8,00 cm². Nos valores percentuais de melhora na AST, observamos o valor da mediana de 13,01% e o valor da média do grupo de 14,46 ± 6,15 % (Tabela 2; Figura 12).

Figura 11. Distribuição dos valores do delta na avaliação da AST.

Figura 12. Distribuição dos valores do delta percentual na avaliação da AST.

5.2 Distribuição dos genótipos e polimorfismos.

Para os sete genótipos que compõem esse trabalho, foi realizado o teste de chi-quadrado de *Person* para calcular o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (Tabela 3). Em sua maioria os genótipos obtiveram resultado estatístico significativo ($p > 0,05$) atingindo o equilíbrio. No entanto, os genótipos do polimorfismo do IL6 e do MSTN não atingiriam o equilíbrio com valores de p de 0,01 e 0,014.

Tabela 3. Frequência dos genótipos e teste de Chi-quadrado de *Person*

Gene	Alelo	Alelo	Genótipo Homozigoto	Genótipo Homozigoto	Genótipo Heterozigoto	teste de χ^2	Valor de p
ACE	I (0,38)	D (0,50)	II (0,15)	DD (0,26)	ID (0,59)	3,951	0,130
ACTN3	X (0,43)	R(0,52)	XX (0,19)	RR (0,31)	RX (0,50)	0,679	0,712
PPARA	C (0,26)	G (0,72)	CC (0,07)	GG (0,52)	GC (0,41)	0,532	0,767
IL6	G (0,28)	C (0,60)	GG (0,08)	CC (0,37)	GC (0,55)	24,535	0,001
NOS3	C (0,26)	T (0,61)	CC (0,07)	TT (0,38)	TC (0,55)	5,299	0,071
MSTN	R (0,10)	K (0,95)	RR (0,01)	KK (0,92)	RK (0,07)	8,587	0,014
AGT	C (0,36)	T (0,53)	CC (0,13)	TT (0,29)	TC (0,56)	3,193	0,203

Para o polimorfismo do AGT, os valores médios do percentual de melhora no teste de força máxima (1RM) apresentam a seguinte disposição: CC = 39,18 $\pm$ 17,70 e TT+TC = 30,36 $\pm$ 18,08 ($p = 0,131$). Já os valores médios da melhora na AST são: CC = 13,50 $\pm$ 3,87 e TT+TC = 14,80 $\pm$ 6,43 ($p = 0,547$). A disposição dos valores percentuais do teste de 1RM no gráfico apresentam um maior acúmulo próximo a mediana e uma valor de mediana mais elevado quando comparado o CC vs TT+TC. Os valores para a AST, observemos medianas muito próximas (Figura 13).

Figura 13. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos do AGT.

Nos genótipos da ACTN3 a distribuição dos valores da melhora no teste de 1RM apresentam os resultados de: RR = $37,82 \pm 19,18$ e RX+XX = $29,84 \pm 17,36$ ($p = 0,047$) apresentando um valor maior para o genótipo RR. Para os valores da AST, os grupos apresentaram os seguintes valores: RR = $17,14 \pm 6,70$ e RX+XX = $13,42 \pm 5,64$ ($p = 0,006$). A comparação das medianas, observamos que tanto no 1 RM quanto na AST os valores do genótipo RR são mais elevados do que o do grupo composto por RX+XX (Figura 14).

Figura 14. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos do ACTN3.

Entre os genótipos do polimorfismo da ECA, observamos que os valores do percentual do 1RM foram de: DD = $33,13 \pm 16,79$ e ID+II = $31,52 \pm 18,70$ ($p = 0,733$). Quanto ao percentual de melhora na AST, observamos valores das médias de: DD = $13,12 \pm 4,43$ e ID+II = $14,67 \pm 6,61$ ($p = 0,199$). Por sua vez, a distribuição das medias relativamente próximo tanto para o 1 RM como para a AST. (Figura 15).

Figura 15. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos da ECA.

O valor da média entre os genótipos da PPARA para o 1RM foram: CC = $44,35 \pm 37,69$ e GC+GG = $32,03 \pm 15,32$ ($p = 0,063$) e para a AST foram de: CC = $15,32 \pm 8,54$ e GC+GG = $13,93 \pm 5,99$ ($p = 0,702$). A distribuição dos valores percentuais de melhora tanto para a força dinâmica máxima, como para a área de secção transversa para os genótipos da PPARA apresentaram medianas muito próximas quando comparados os grupos (Figura 16).

Figura 16. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos do PPARA.

Para o polimorfismo do IL6, o percentual de melhora na força dinâmica máxima apresentou valores de: GG = $42,01 \pm 19,79$ e GC+GG = $32,45 \pm 17,86$ ($p = 0,107$) e para a AST de: GG = $14,43 \pm 8,05$ e GC+GG = $14,14 \pm 6,02$ ($p = 0,986$). Os valores das medianas para o 1RM apresentaram diferenças na comparação entre os grupos, como o grupo GG com valor mais elevado. Os valores das medianas para GG e CG+CC na AST apresentaram valores muito próximos (Figura 17).

Figura 17. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos da IL-6.

Nos genótipos do NOS3, os valores das médias para o 1 RM foram de: TT = $34,64 \pm 20,98$ e TC+CC = $30,50 \pm 16,17$ ($p = 0,270$) e para a AST de: TT = $13,92 \pm 53,60$ e TC+CC = $14,79 \pm 6,61$ ($p = 0,493$). Por sua vez, as medianas para o ganho percentual de força máxima apresentaram valor ligeiramente mais elevado para o genótipo TT. Já os valores das medianas para a AST apresentaram valores muito próximos quando comparados TT vs TC+CC (Figura 18).

Figura 18. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos da NOS3.

Nos genótipos do polimorfismo da MSTN, os valores das médias no 1 RM foram: KK = $33,14 \pm 18,39$ e RK+RR = $21,93 \pm 11,69$ ($p = 0,094$) e o percentual de melhora na AST foi de: KK = $14,12 \pm 6,29$ e RK+RR = $13,17 \pm 4,43$ ($p = 0,537$). Os valores das medianas tanto para melhora no 1RM quanto para melhora na AST foram muito próximos entre os genótipos (Figura 19).

Figura 19. Distribuição dos valores percentuais de melhora na força muscular dinâmica máxima e percentual da AST para os genótipos da MSTN.

5.3 Correlação entre variáveis.

A força de associação entre as variáveis analisadas no presente trabalho foi verificada utilizando a correlação de *Pearson*. A Tabela 4 mostra que a idade apresentou um valor de correlação de $r = -0,328$ e $r = -0,370$ para a força muscular e para o delta percentual ($p < 0,01$ para ambos). Observamos também que os valores da força dinâmica máxima mensuradas antes do início do protocolo de treinamento apresentaram valores de $r = -0,145$ para o delta da força muscular e $r = -0,554$ ($p < 0,05$). A força inicial apresentou $r = -0,554$ ($p < 0,05$) com o percentual de melhora da força máxima. Outra variável que merece atenção é o consumo proteico, no qual foram de $r = 0,167$ e $r = 0,126$, mas sem significância estatística. Por último, a correlação entre a massa e o delta percentual da força apresentaram o valor de $r = -0,200$, mas sem significância (Tabela 4).

Em relação aos valores das correlações para o aumento da AST, observamos que a idade apresentou valores de $r = -0,226$ e $r = -0,220$ com o delta da AST e para o delta percentual da AST ($p < 0,05$ para ambos). A estatura também obteve valores significativos, $r = -0,207$ e $r = -0,255$ para AST absoluta e percentual ($p < 0,05$). Os valores da força muscular inicial apresentaram correlação de $r = -0,190$ com a AST percentual, mas sem significância ($p > 0,05$). Por fim, destacamos os valores de correlação entre a AST pré com $r = 0,118$ e $r = -0,264$ ($p < 0,05$) para a delta absoluto e delta percentual da AST (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre deltas absolutos e percentuais com variáveis

Variável	Delta Força	Delta Força %	Delta AST	Delta AST %
Idade	- 0,328 **	- 0,370 **	- 0,226*	- 0,220*
Estatutura	0,038	- 0,052	- 0,207*	- 0,255*
Massa	-0,061	- 0,200	- 0,085	- 0,196
Consumo Proteico	0,167	0,126	- 0,023	- 0,041
Nível de Atividade Física	0,010	0,009	0,002	- 0,030
Força Pré	-0,145	- 0,554*	- 0,099	- 0,190
Área de Secção Transversa (AST) Pré	-0,077	- 0,002	0,118	- 0,264*

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

5.4 Modelo de regressão para o percentual de melhora na Força Dinâmica máxima.

Com objetivo de confeccionar um modelo poligênico associado às respostas ao treinamento de força, foi realizada análise de regressão linear múltipla. Inicialmente foi confeccionado um modelo de regressão como as variáveis e os genótipos que apresentaram associação com a melhora na força dinâmica máxima. Para tanto, um modelo de regressão linear múltipla confeccionado apresentou inicialmente as seguintes variáveis: Idade, massa corporal, força Inicial, ACTN3(RR), ECA(DD), IL-6(GG), MSTN (KK), AGT (CC) e PPARA (CC). A análise *backward elimination* para confecção do modelo de

regressão linear, resultou em um modelo contendo o polimorfismo do PPARA (genótipo CC) e duas variáveis a idade e a força inicial (Tabela 5).

Em um segundo momento, foram acrescentados e/ou retirados outros genótipos do modelo de regressão linear múltipla, respeitando as regras apresentadas (melhora a capacidade de predição do modelo apresentando um nível de significância de 15 %). (Tabela 7).

Tabela 5. Modelo de regressão inicial confeccionado pela análise *backward elimination* para o delta percentual da força dinâmica máxima.

Resumo do Modelo	R	R ²	R ² Aju	Significância	F
Delta % da Força	0,643	0,414	0,395	0,000	22,685
Modelo de regressão	B	t	Sig	IC (95%)	
Constante	90,256	10,607			
Idade	-0,606	-2,606	0,011	(-1,067 ; -0,144)	
Força Pré	-0,166	-7,339	0,000	(-0,211 ; -0,121)	
PPARA (CC)	17,654	3,166	0,002	(6,586 ; 28,722)	

Dessa forma foi confeccionado o modelo apresentado na Tabela 7, que tem um valor de $R^2 = 0,47$, e um nível de significância com $p < 0,000$. A análise dos resíduos demonstrou que eles estão normalmente distribuídos (Figura 20) e a homocedasticidade foi verificada pelo padrão da distribuição dos pontos na Figura 21. Esse modelo de regressão múltipla final nos permite elaborar a seguinte equação:

$\Delta \% \text{ Força Dinâmica máxima}$

$$= 68,035 - 0,485 (\text{Idade}) - 0,175 (\text{Força Pré}) + 0,699 (\text{AST pré}) + 4,816 (\text{ACTN3 RR}) + 17,870 (\text{PPARA CC}) + 5,016 (\text{ECA DD}) + 8,569 (\text{IL6 GG})$$

Equação 2. Equação de regressão para o percentual de melhora na força dinâmica máxima.

Tabela 6. Modelo de regressão para delta percentual da força dinâmica máxima.

Resumo do Modelo	R	R ²	R ² Aju	Significância	F
Delta % da Força	0686	0,471	0,430	0,000	11,685
Modelo de regressão	B	t	Sig	IC (95%)	
Constante	68,035	5,684			
Idade	-0,485	-2,111	0,038	(-0,942 ; -0,029)	
Força Pré	-0,175	-7,676	0,000	(-0,220 ; -0,129)	
AST Pré	0,699	1,982	0,050	(- 0,001 ; 1,400)	
ACTN3	4,816	1,530	0,129	(- 1,434 ; 11,065)	
PPARA	17,870	3,244	0,002	(6,928 ; 28,811)	
ECA	5,016	1,569	0,120	(-1,332 ; 11,365)	
IL6	8,569	1,679	0,097	(-1,571 ; 18,763)

Figura 20. Distribuição dos resíduos do modelo de regressão para delta de força dinâmica máxima.

Figura 21. Distribuição dos resíduos padronizados para o modelo de regressão para delta de força dinâmica máxima.

5.4 Modelo de regressão para o percentual de melhora na Área de Secção Transversa.

Para os valores percentuais de melhora na hipertrofia do músculo esquelético, representado pelo aumento na área de secção transversa, foi estabelecido metodologia similar ao realizado com o força dinâmica.

Nesse modelo base foi confeccionado utilizando a análise *backward elimination*, utilizando como variáveis independentes: idade, estatura, massa, força pré e AST pré, apresentaram valores com significância. Por sua vez, os genótipos que apresentaram associação foram: ACTN3 (RR) e ACE (DD). Ao final da análise somente a idade, AST pré e o polimorfismo ACTN3 (RR) permaneceram no modelo (Tabela 7).

Tabela 7. Modelo de regressão com variáveis independentes não genéticas e variável dependente delta percentual da área de secção transversa.

Resumo do Modelo	R	R ²	R ² Aju	Significância	F
Delta % da AST	0,399	0,159	0,133	0,000	6,069
Modelo de regressão	B	t	Sig	IC (95%)	
Constante	27,831	5,939			
Idade	-0,194	-2,029	0,045	(-0,383 ; -0,004)	
AST Pré	-0,350	-2,450	0,016	(-0,633 ; -0,066)	
ACTN3 (RR)	2,790	-2,129	0,036	(0,189 ; 5,391)	

Por fim, a partir do modelo base, buscou-se aperfeiçoá-lo adicionando e/ou removendo variáveis e genótipos, desde que aumentassem a capacidade de predição do modelo e que tivessem um nível de significância menor do que 15%. Interessantemente, testamos os genótipos: ECA (DD); MSNT (KK); PPARA (CC); IL-6(GG); AGT (CC) que apresentam base fisiológica e respaldo na literatura sobre sua importância para a melhora na hipertrofia do músculo esquelético, mas em uma primeira análise dos dados não foram utilizadas. Assim foi elaborado o modelo apresentado na Tabela 8, que tem um valor de $R^2 = 0,227$, e um nível de significância com $p < 0,000$, a análise dos resíduos demonstrou uma distribuição muito próxima da normal (Figura 23) e a homocedasticidade foi verificada pelo padrão da distribuição dos pontos na figura 24. Por fim, o modelo no fornece a seguinte equação:

$$\Delta \% AST = 66,477 - 0,160 (Idade) - 0,229(Estatura) - 0,299(AST \text{ pré}) + 3,162(ECA \text{ DD}) - 2,035 (ACTN3 \text{ RR})$$

Equação 3. Equação de regressão para o percentual de melhora na área de secção transversa.

Tabela8. Modelo de regressão para delta percentual da área de secção transversa.

Resumo do Modelo	R	R ²	R ² Aju	Significância	F
Delta % da AST	0,476	0,227	0,186	0,000	5,516

Modelo de regressão	B	t	Sig	IC (95%)
Constante	66,477	4,096		
Idade	-0,160	-1,698	0,093	(-0,347 ; -0,027)
Estatura	-0,229	-2,396	0,019	(-0,419 ; -0,039)
AST Pré	-0,299	-2,128	0,036	(-0,578 ; -0,020)
ACTN3 (RR)	3,162	2,465	0,016	(0,615 ; 5,709)
ECA (DD)	-2,035	-1,604	0,112	(-4,553 ; 0,483)

Figura 23. Distribuição dos resíduos do modelo de regressão para o delta da área de secção transversa.

Figura 24. Distribuição dos resíduos padronizados para o modelo de regressão para o delta área de secção transversa.

6. DISCUSSÃO

As adaptações provenientes do TF têm sido de grande interesse da literatura científica (GARBER et al. 2011; STÖREN et al. 2008; SAUNDERS et al. 2004; POLLOCK et al. 2000), destacando entre elas, a melhora na força muscular e o aumento na área de secção transversa (AST) (STÖREN et al. 2008; GARBER et al. 2011). Essas pesquisas têm apresentado a influência do fatores genéticos nesses fenótipos (REED et al. 1991; CARMELI et al. 2000; TIAINEN et al. 2005) e muitas têm procurado identificar quais seriam esses fatores (THIBAUT et al. 1986; BOUCHARD et al. 1986; EYNON et al. 2011; PUTCHUCHEARY et al. 2011; WILLIAMS e FOLLAND 2008; TIMMONS et al. 2010; BUXENS et al. 2010; HUGHES et al. 2011; THOMAS et al. 2013; MASSIDA et al. 2014; JONES et al. 2016; HE et al. 2018; WEYERSTRAB et al. 2018; HARVEY et al. 2019; ALVAREZ-ROMERO et al. 2020). Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi contribuir com esse processo de identificação de variantes gênicas que possam explicar, pelo menos em parte, as respostas ao TF. Para tanto, identificamos dois modelos de perfil poligênicos com capacidade de explicar 47% ($p < 0,001$) no percentual de melhora na força dinâmica máxima e 27% ($p < 0,001$) no percentual de melhora nos valores da área de secção transversa, após período de oito semanas de TF para membros inferiores.

Sabe-se que a forma na qual o TF é aplicado pode influenciar nas respostas pós treinamento (TRICOLI et al. 2005; KRZYSZTOFIK et al. 2020; BUCKNER et al. 2020). No presente trabalho, foram realizadas 2 sessões semanais, com um total de 60 repetições por sessão por 8 semanas. Nesse protocolo de treinamento, foram mantidas fixas as repetições e as séries,

acrescendo o peso levantado em cada exercício. Essa metodologia contribuiu significativamente para o aumento da tonelagem total ($p < 0,001$) e na melhora tanto da força máxima (1RM), quanto da hipertrofia da musculatura da perna (AST) ($p < 0,001$ em ambos comparando pré e pós). Demonstrando com isso, a assertividade na escolha do protocolo de treinamento haja visto que as respostas ao TF foram constatadas.

Um fator que merece ser discutido em relação as respostas da AST é a cronicidade do protocolo de treinamento utilizado no presente estudo. Protocolos de TF com duração de 6-8 semanas podem ser considerados relativamente curtos (ABE et al. 2000; DAMAS et al. 2015; KRZYSZTOFIK et al. 2020). Na verdade, a literatura apresenta que esses períodos podem ser suficientes para resultados estatisticamente significativos (ABE et al. 2000). Entretanto, há também pesquisas demonstrando que nesse período ocorrem os primeiros indícios da hipertrofia do músculo esquelético e que além disso, algo em torno de 12 semanas, as repostas hipertróficas seriam mais contundentes (DAMAS et al. 2015). No entanto, como no presente trabalho as diferenças encontradas comparando AST pré e pós foram significativas ($p < 0,001$), podemos afirmar que o programa de TF utilizado foi eficiente em produzir hipertrofia muscular, provando-se ser um modelo adequado de treinamento para os propósitos deste estudo.

Acredita-se que a variabilidade dos resultados após treinamento físico tem uma importante contribuição da genética (THIBAUT et al. 1986; BOUCHARD et al. 1986). Já foi demonstrado que fatores genéticos podem influenciar em 20-40% para variáveis cardiopulmonares (BOUCHARD et al. 1986), 16-50% para a quantidade de enzimas importantes para o metabolismo energético (THOMIS et

al. 1998) e especificamente para as variáveis em resposta ao TF, de 30-80% para força muscular (HUYGES et al. 2014; AHTIAINEN et al. 2016) e 11 a 30% para a hipertrofia do músculo esquelético (HE et al. 2018). Em nossos resultados, constatamos uma alta variabilidade nas respostas ao TF. Os valores do 1RM pós treinamento apresentaram valores percentuais, de 5,26 % a 120% e a AST apresentou valores de melhora de 6,05% a 38,04%. Como o protocolo de treinamento utilizado foi o mesmo para todos os voluntários, é provável que boa parte dessa variabilidade seja explicada por diferenças em fatores genéticos. Além disso, os valores percentuais identificados em nossos resultados são muito condizentes com percentuais de variabilidade reportados na literatura.

O número de pesquisas que destacam polimorfismos de genes candidatos associados tanto a força como hipertrofia muscular têm aumentado nos últimos anos (IVEY et al. 2000; YANG et al. 2003; HOPKINSON et al. 2004; SIMTH et al. 2005; DELMONICO et al. 2007; CHARBONNEAU et al. 2008; PAPADIMITRIOU et al. 2008; NORMAN et al. 2009; SESSA et al. 2011; PEREIRA et al. 2012; FUNGHET et al. 2013; JERZY et al. 2013; PERT et al. 2014; LOPEZ-LEON et al. 2016; SANTIAGO et al. 2016). Isso também ocorreu com a quantidade de pesquisas que buscam identificar perfis poligênicos (WILLIAMS e FOLLAND 2008; GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; RUIZ et al. 2010; BUXES et al. 2010; HUGHES et al. 2011; CHARLIER et al. 2016; WILEMS et al. 2017; WEYERSTRAB et al. 2018; KRAPOHL et al. 2018; HE et al. 2018; MACIEJEWSKA-SKRENDÓ et al. 2019; ALVARES-ROMERO et al. 2020). Em sua grande maioria as pesquisas foram desenvolvidas realizando uma análise transversal (BUXENS et al. 2010; RUIZ et al. 2010; MASSIDA et al. 2014; GUILHERME et al. 2018; WILLEMS et al. 2017). Quando realizados estudos

longitudinais, foram utilizadas populações com características específicas, como voluntários com acometimentos (THOMAES et al. 2013), idosos (HE et al 2018) e atletas (JONES et al. 2016). Além disso, alguns desses estudos que utilizaram o exercício físico aplicaram um método de treinamento físico genérico e não especificamente TF (THOMAES et al. 2013; CHARLIER et al. 2016; HE et al. 2018). Até onde se tem conhecimento, o modelo poligênico confeccionado neste trabalho foi o primeiro realizado com TF de forma crônica, com voluntários saudáveis, analisando a força máxima e a hipertrofia do músculo esquelético. A realização de uma intervenção crônica específica para as adaptações fisiológicas que se busca associar e a utilização de uma população sem acometimentos e sem experiência prévia em treinamento é de extrema importância, pois permite identificar com maior assertividade a influência dos componentes genéticos no fenótipo de interesse. Isso, de certa forma, contribuiu para o entendimento da relação entre genética e TF, a qual verificamos ser importante e significativa, mas não necessariamente determinante.

Especificamente para o fenótipo da força e potência muscular, pesquisas transversais constataram modelos poligênicos extremamente complexos, com uma baixa capacidade de identificação de um perfil ideal na população (HUGHES et al. 2011). Entretanto, modelos mais parcimoniosos, podem ser aplicáveis o suficiente para identificar o perfil ideal em uma população de atletas (RUIZ et al. 2010). Há pesquisas que identificaram perfis uma capacidade explicativa de 21,4% no sucesso esportivo com usando 3 polimorfismos (NOS3, IL6 e NAT2Em) (BUXENS et al. 2010) e modelos com 3 polimorfismos (ECA, ACTN3 e BDKRB2) explicando 17-24% da potência muscular. Pesquisas experimentais longitudinais mostram um percentual de predição de 30% para a

força isométrica e 24% para o diâmetro muscular, em um modelo com 54 SNPs (THOMAES et al. 2013), 6,9% para a força isométrica e 5,9% para a massa muscular total, com 153 variantes (CAHRLIER et al. 2016). Já um modelo mais reduzido, com 8 SNPs, apresentou uma capacidade explicativa de 27% para força isométrica e 14% para a massa livre de gordura (HE et al. 2018). No presente trabalho foi identificado um modelo poligênico composto por 4 polimorfismo, a saber: ACTN3, PPARA, ECA e IL6, com uma capacidade explicativa de 47% ($p < 0,001$) para a melhora na força muscular após TF. Para a AST foi identificado um modelo poligênico composto por dois polimorfismos (ACE e ACTN3), com capacidade de explicativa de 22% ($p < 0,001$). Esses resultados foram os primeiros que identificaram esses percentuais, com uma quantidade menor de variantes gênicas e associados a força dinâmica e a hipertrofia do músculo esquelético. Interessantemente, nossos resultados reforçam a suposição de que modelos mais reduzidos no número de polimorfismos, podem ser aplicáveis e sensíveis o suficiente para explicar a variação em fenótipos complexos.

Outro fator que merece ser considerado é que, no processo de elaboração dos modelos poligênicos o acréscimo das variáveis não genéticas como: idade, valor da força muscular pré e valor da AST pré, para o modelo de melhoras na força muscular; e idade, estatura e AST pré, para o modelo de melhoras na AST, contribuíram significativamente para aumentar da capacidade explicativa do modelo. Pesquisas anteriores que já tinham utilizado variáveis, ou mais precisamente, covariáveis para compor modelos explicativos (CHARLIER et al. 2016; HE et al. 2018). Além disso, já tinha sido bem reportado que os fatores não genéticos são de extrema importância para compreender o fenômeno

resposta do treinamento de forma mais precisa (BUXES et al. 2010; CHARLIER et al. 2016; HE et al. 2018). Assim, essa influência já era esperada, visto que, por se tratar de fenótipos extremamente complexos, fatores que não somente os genéticos estariam contribuindo para o resultado e consequentemente para compor modelos poligênicos preditivos.

As pesquisas realizadas com objetivo de identificar perfis poligênicos associados a força muscular, já destacavam alguns polimorfismos como importantes (THOMIS et al. 1998; RUIZ et al. 2010; EYNON et al. 2013; AHTIAINEN et al. 2016; THOMAS et al. 2011; JONES et al. 2016; HE et al. 2018; CHARLIER et al. 2016; WILLEMS et al. 2017; HARVEY et al. 2019; ALVARES- ROMERO e al. 2020). No presente trabalho, em uma análise inicial, observamos que os polimorfismos da ACTN3(RR), ECA(DD), IL-6(GG), MSTN (KK), AGT (CC) e PPARA (CC) apresentaram associação com a força muscular. Contudo, no modelo de regressão inicial, observamos que foi incluído somente o polimorfismo da PPARA (CC) no modelo de regressão com capacidade de predição de $R^2 = 0,141$ e R^2 ajustado = 0,395 ($p < 0,001$) (Tabela 5). No processo de aperfeiçoamento do modelo, foram acrescentados os polimorfismos da ACTN3, ECA e IL-6, o que resultou em um modelo com $R^2 = 0,47$ e R^2 ajustado = 0,41 ($p < 0,001$) (Tabela 6), melhorando a capacidade explicativa do modelo e aumentando o percentual de predição para a força muscular.

Dos polimorfismos utilizados, o ACTN3 é com certeza o que influencia o componente muscular (YANG et al. 2003; PAPADIMITRIOU et al. 2008). O genótipo RR tem sido associado com melhores respostas na força muscular (NORMAN et al. 2009; PEREIRA et al. 2012) e maiores valores de força de

preensão manual (EYNON et al. 2013). Isso ocorre devido a alfa actinina-3 contribuir positivamente no processo de contração mais eficiente das fibras do tipo II (BEGGS et al. 1992), influenciando no processo de ligação e na capacidade de produção de força nas pontes cruzadas (MACARTHUR et al. 2005) e no tempo de relaxamento entre contrações musculares (EYNON et al. 2013). Além disso, sabe-se que a alfa-actinina-3 é associada com uma maior quantidade de enzimas importantes para o metabolismo anaeróbio, o que adicionalmente contribui no processo de geração de força muscular (EYNON et al. 2013). Por sua vez, o genótipo DD da ECA tem sido associado a uma maior capacidade e produção de força isométrica e isocinética (HOPKINSON et al. 2004; CHARBONNEAU et al. 2008). Esse resultado é devido a maior concentração de angiotensina II desse genótipo (DANSER et al. 1995), que está associada com maior capacidade do músculo esquelético em gerar tensão via mecanismos neurais, como a maior facilidade de ativação de unidade motoras (RATTING et al. 1998).

O genótipo GG do polimorfismo da IL-6, tem sido associado como importante para as respostas ao TF, devido as suas maiores concentrações de IL-6 (BENNERMO et al. 2004). Esses níveis elevados contribuem para uma menor concentração de citocinas inflamatórias, auxiliando no processo de geração de força (YAMIN et al. 2008), diminuição no processo de inflamação e melhor recuperação pós exercícios (EYNON et al. 2013) e agindo com uma forma de proteção para o músculo esquelético durante contrações intensas (YAMIN et al. 2008). Além disso, a IL-6 expressa no músculo esquelético tem sido associada com uma “*myokine*” (AHMETOV et al. 2015) e demonstra ter uma importante contribuição no processo de ativação de células satélites (SERRANO

et al. 2008). Por sua vez, o polimorfismo da PPARA é associado a força muscular devido a maior hipertrofia da musculatura, proveniente de uma maior facilidade de aporte de substratos para o tecido em atividade (AHMETOV et al. 2015), mais especificamente utilização de glicose em atividades predominantemente anaeróbias (JAMSHIDI et al. 2002). Além disso, especula-se que a PPARA estaria influenciando no processo de diferenciação de fibras musculares (AHMETOV et al. 2006). Tomados em conjunto, os polimorfismos que compõem o perfil poligênico para força muscular do presente trabalho são associados de forma importante com: o músculo esquelético, a capacidade de produção de força, com o aporte de substratos para o tecido muscular, diferenciação do componente contrátil e ainda com a recuperação do músculo, o que de maneira geral representam fatores fisiológicos que somados podem contribuir significativamente na melhora da força muscular. Diante disso, podemos afirmar que o presente modelo poligênico desenvolvido tem justificativas fisiológicas suficientes que referendam a sua importância.

Para o fenótipo de melhora na hipertrofia do músculo esquelético, identificamos um perfil poligênico composto por 2 polimorfismos: ACTN3 e ECA e confeccionamos um modelo de regressão com a capacidade de predição de $R^2 = 0,22$ e R^2 ajustado = 0,18 ($p < 0,001$) (Tabela 8). Até onde se têm conhecimento, esse foi o primeiro modelo de perfil poligênico identificado para a AST em indivíduos saudáveis após período de TF.

Os polimorfismos do ACTN3 e da ECA utilizados na elaboração perfil poligênico para a AST são os mais associados com as respostas ao TF (LOPEZ-LEON et al. 2016; BEN-ZAKEN et al. 2016; HUGHES et al. 2011; RUIZ et al. 2010; EYNON et al. 2010; GOMEZ-GALLEGO et al. 2009; PAPADIMITRIOU et

al. 2008). A ausência de alfa actinina 3 tem sido associada com uma menor quantidade de massa muscular e de fibras do tipo II (VINCENT et al.2007). Adicionalmente, já foi constatado que o genótipo RR apresenta número maior de fibras do tipo IIb, quando comparado como os genótipos XX e RX (DELMONICO et al 2007; NORMAN et al. 2009; BERMAN & NORTH 2010; PEREIRA et al. 2012). Além disso, já foi demonstrando que há uma associação do alelo R com uma maior concentração de testosterona, o que seria uma vantagem no processo de ganho de massa muscular (AHMETOV et al. 2015; AHMETOV 2014). Resultados similares são observados no polimorfismo da ECA (PUTHUCHEARY et al. 2011; FOLLAND et al. 2000; ZHANG et al. 2003). Sabe-se que o genótipo DD influencia na hipertrofia do músculo cardíaco (PUTHUCHEARY et al. 2011) e no musculo esquelético (FOLLAND et al. 2000). Especula-se que níveis elevados de angiotensina II, estaria contribuindo no processo de hipertrofia muscular (GORDON et al. 2001), na diminuição dos níveis de bradicinina, que é considerado um inibidor do crescimento (AHMETOV et al. 2015) e mais precisamente para o músculo esquelético, contribuindo na ativação de células satélites (LAURITO et al. 2019). Interessantemente, já foi constatado que o genótipo DD apresenta maior percentual de fibras do IIb do que demais (ZHANG et al. 2003) e um aumento mais acentuado na quantidade de fibras do tipo II após treinamento (EYNON et al 2013). Tomadas em conjunto, essas características que ambos os genótipos contribuem de maneira importante para o perfil poligênico associado a AST, pois apresentam fundamentos fisiológicos coerentes com a melhora na hipertrofia do musculo esquelético.

Comparando o perfil poligênico para a AST com o perfil para a força dinâmica máxima, é possível observar que a capacidade explicativa do modelo

para força muscular é mais elevada do que quando comparada com o modelo para a hipertrofia (Tabela 6 e Tabela 8). Podemos especular que polimorfismos e variáveis incluídos no modelo para a força dinâmica máxima também deveriam ser incluídos no perfil para a AST, visto que ambos estão associados com as repostas ao TF. Com relação às variáveis, a força pré foi incluída em um modelo, mas não no outro. Essa inclusão ocorreu, pois, a variável apresentou um valor de correlação significativa para a força dinâmica, mas não apresentou para a AST (Tabela 4). Além disso, no processo de melhoria da capacidade de predição do modelo, foi elaborado um modelo de regressão para a AST incluindo a força pré, contudo o valor do R^2 ajustado = 0,184 e o nível de significância da força pré de $p = 0,384$, o que não justificou a sua inclusão.

Elaboramos também um modelo de regressão incluindo os genótipos utilizados incluídos no perfil para força e observamos valores de R^2 ajustado = 0,184 e os seguintes níveis de significância para os genótipos: PPARA (CC) = 0,389; IL-6 (GG) = 0,432, não justificou a inclusão deles no modelo. Acreditamos que existem algumas suposições que podem justificar. A primeira que podemos considerar é o fato dos genótipos de interesse dos polimorfismos da PPARA (CC) e da IL-6 (GG) apresentaram uma frequência menor, PPARA (CC) = 7 e IL-6 (GG) = 6 de indivíduos que apesar de terem médias de AST mais elevadas, não tiveram força estatística suficiente que permitissem a sua inclusão. Outra suposição que podemos considerar é a relação entre tempo de treinamento de força e os polimorfismos. Uma hipótese é de que, a influência tanto do PPARA (CC), do IL-6 (GG) e talvez o do MSTN(KK) e do AGT (CC) na AST poderiam ser mais evidentes caso o TF fosse realizado por períodos mais longos.

Uma última suposição que devemos considerar é a escolha dos polimorfismos para a composição do perfil para a AST. As pesquisas científicas na área de genética e ciências do esporte em sua maioria são realizadas basicamente: identificando um polimorfismo com justificativa fisiológica, em um segundo momento são analisadas populações específicas (no caso de alguns estudos, atletas) e depois estudos com intervenções sejam elas crônicas ou agudas. A hipótese que podemos criar é de que, nesse processo, polimorfismos com alta associação para a hipertrofia do músculo esquelético ainda serão identificados e irão contribuir de forma mais precisa em perfis futuros que busquem associar polimorfismos com a hipertrofia. Uma prova disso é que, ao analisar as primeiras pesquisas realizadas em meados de 2008 (WILLIAMS & FOLLAND 2008; BUXENS et al. 2010) até as mais atuais, a quantidade de polimorfismos novos que foram identificados e associados aumentou e mudou consideravelmente, o que fortalece a nossa hipótese de que podem surgir novas variantes. No entanto é de se destacar que os dois polimorfismos que ainda são constantemente associados são o da ECA e ACTN3, os quais foram utilizados no perfil poligênico para a AST.

7. CONCLUSÃO e PRESPECTIVAS FUTURAS

Em conclusão, no presente trabalho, identificamos um modelo poligênico com 4 polimorfismos (ACTN3, ECA, IL-6 e PPARA) e 3 covariáveis (idade, Força pré, AST pré) para a melhora na força muscular e um modelo poligênico com 2 polimorfismos (ECA e ACTN3) e 3 covariáveis (idade, estatura e AST pré) para a melhora da AST. Esses modelos apresentam uma boa capacidade explicativa (47 e 22%) e são de simples aplicabilidade, haja vista que contam como um número pequeno de polimorfismo e variáveis.

De forma interessante esse foi o primeiro trabalho que utilizou esses polimorfismos com objetivo de confeccionar um perfil poligênico para as respostas ao TF. Após a elaboração do modelo, faz-se necessário testar a capacidade de predição e possivelmente replicá-lo em outras coortes, para assim conseguir explorar melhor a sua eficácia.

8. BIBLIOGRAFIA

ABE T, DEHOYOS DV, POLLOCK ML, GARZARELLA L. Time course for strength and muscle thickness changes following upper and lower body resistance training in men and women. *Eur J Appl Physiol*. 2000 Feb;81(3):174-80.

AHMETOV I, FEDOTOVSKAYA ON. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem*. 2015;70:247-314. doi: 10.1016/bs.acc.2015.03.003. Epub 2015 Apr 11.

AHMETOV I, MOZHAYSKAYA IA, FLAVELL DM, ASTRATENKOVA IA, KOMKOVA AI, LYUBAEVA EV, TARAKIN PP, SHENKMAN BS, VDOVINA AB, NETREBA AI, POPOV DI, VINOGRADOVA OL, MONTGOMERY HE, ROGOZKIN VA. PPAR α gene variation and physical performance in Russian athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2006 May;97(1):103-8. doi: 10.1007/s00421-006-0154-4. Epub 2006 Feb 28.

AHMETOV II, DONNIKOV AE, D Y TROFIMOV. Actn3 genotype is associated with testosterone levels of athletes. *Biol Sport*. 2014 Jun;31(2):105-8. doi: 10.5604/20831862.1096046. Epub 2014 Apr 5.

AHTIAINEN JP et al. Heterogeneity in resistance training-induced muscle strength and mass responses in men and women of different ages. *Age (Dordr)*. 2016 Feb;38(1):10. doi: 10.1007/s11357-015-9870-1. Epub 2016 Jan 15.

ALUN JONES, DAVID R WOODS. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003 Jun;35(6):855-66. doi: 10.1016/s1357-2725(02)00342-4.

ALVAREZ-ROMERO J, VOISIN S, EYNON N, HIAM D. Mapping Robust Genetic Variants Associated with Exercise Responses. *Int J Sports Med*. 2020 Jul 21. doi: 10.1055/a-1198-5496. Online ahead of print.

ANTONIO L SERRANO, BERNAT BAEZA-RAJA, EUSEBIO PERDIGUERO, MERCÈ JARDÍ, PURA MUÑOZ-CÁNOVES. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab*. 2008 Jan;7(1):33-44. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.011.

BEGGS, A. H. et al. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *Journal of Biological Chemistry*, v. 267, n. 13, p. 9281-8, 1992.

BEN-ZAKEN S, ELIAKIM A, NEMET D, MECKEL Y. Genetic Variability Among Power Athletes: The Stronger vs. the Faster. *J Strength Cond Res*. 2019 Jun;33(6):1505-1511. doi: 10.1519/JSC.0000000000001356.

BEN-ZAKEN S, MECKEL Y, NEMET D, PANTANOWITZ M, ELIAKIM A. The AGT polymorphism is not associated with elite weightlifting performance. *Acta Kinesiologiae Universitatis Tartuensis*, 2017. Vol. 23, pp. 34–41. <https://doi.org/10.12697/akut.2017.23.03>.

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.

BLANCHERD, A. et al. The structure and function of alpha-actinin. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, v. 10, n. 4, p. 280-9, 1989.

BOUCHARD C, PÉRUSSE L, LEBLANC C. Using MZ twins in experimental research to test for the presence of a genotype-environment interaction effect. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1990;39(1):85-9.

BOUCHARD C, SIMONEAU JA, LORTIE G, BOULAY MR, MARCOTTE M, THIBAUT MC. Genetic effects in human skeletal muscle fiber type distribution and enzyme activities. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986 Sep;64(9):1245-51.

BOUCHARD C1, SARZYNSKI MA, RICE TK, KRAUS WE, CHURCH TS, SUNG YJ, RAO DC, RANKINEN T. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol* (1985). 2011 May;110(5):1160-70. doi: 10.1152/jappphysiol.00973.2010. Epub 2010 Dec 23.

BRAITH RW, STEWART KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2642-50.

BRAY M, HAGBERG JM, PÉRUSSE L, RANKINEN T, ROTH SM, WOLFARTH B, BOUCHARD C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jan;41(1):35-73. doi: 10.1249/mss.0b013e3181844179.

BUXENS A, RUIZ JR, ARTETA D, ARTIEDA M, SANTIAGO C, GONZÁLEZ-FREIRE M, MARTÍNEZ A, TEJEDOR D, LAO JI, GÓMEZ-GALLEGO F, LUCIA A. Can we predict top-level sports performance in power vs endurance events? A genetic approach. *Scand J Med Sci Sports*. 2011 Aug;21(4):570-9. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01079.x. Epub 2010 Mar 10.

CAMPOS GE, LUECKE TJ, WENDELN HK, TOMA K, HAGERMAN FC, MURRAY TF, RAGG KE, RATAMESS NA, KRAEMER WJ, STARON RS. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol*. 2002 Nov;88(1-2):50-60. Epub 2002 Aug 15.

CARMELLI D, REED T. Stability and change in genetic and environmental influences on hand-grip strength in older male twins. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Nov;89(5):1879-83.

CAROLINE M L CHAPMAN, JOHN P BEILBY, STEVE E HUMPHRIES, LYLE J PALMER, PETER L THOMPSON, JOSEPH HUNG. Association of an allelic

variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population. *Eur Heart J*. 2003 Aug;24(16):1494-9. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00313-0.

CARROLL, T. J., RIEK, S. e CARSON, R. G. The sites of neural adaptation induced by resistance training in humans. *Journal of Physiology, London*, v.544, n.Pt 2, p.641-52, 2002.

CHARBONNEAU DE ET AL. ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Apr;40(4):677-83. doi: 10.1249/MSS.0b013e318161eab9.

CHARLIER R, CASPERS M, KNAEPS S, MERTENS E, LAMBRECHTS D, LEFEVRE J, THOMIS M. Limited potential of genetic predisposition scores to predict muscle mass and strength performance in Flemish Caucasians between 19 and 73 years of age. *Physiol Genomics*. 2017 Mar 1;49(3):160-166. doi: 10.1152/physiolgenomics.00085.2016. Epub 2016 Dec 30.

COLLINS M ET AL. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Aug;36(8):1314-20.

CUICKSHANK TM, REYES AR, ZIMAN MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(4):e411.

D FISHMAN, G FAULDS, R JEFFERY, V MOHAMED-ALI, J S YUDKIN, S HUMPHRIES, P WOO. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998 Oct 1;102(7):1369-76. doi: 10.1172/JCI2629.

DAMAS F et al. Early resistance training-induced increases in muscle cross-sectional area are concomitant with edema-induced muscle swelling. *Eur J Appl Physiol*. 2016 Jan;116(1):49-56. doi: 10.1007/s00421-015-3243-4. Epub 2015 Aug 18.

DANSER AH, SCHALEKAMP MA, BAX WA, VAN DEN BRINK AM, SAXENA PR, RIEGGER GA, SCHUNKERT H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1387-8.

DELMONICO MJ, FERRELL RE, MEERASAHIB A, MARTEL GF, ROTH SM, KOSTEK MC, HURLEY BF. Blood pressure response to strength training may be influenced by angiotensinogen A-20C and angiotensin II type I receptor A1166C genotypes in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Feb;53(2):204-10. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53104.

DELMONICO MJ, KOSTEK MC, DOLDO NA, HAND BD, WALSH S, CONWAY JM, CARIGNAN CR, ROTH SM, HURLEY BF. Alpha-actinin-3 (ACTN3) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Feb;62(2):206-12.

DEMICHELE A, MARTIN A, MICK R, GOR P, WRAY PI, KLEIN-CABRAL M, ATHANASIADIS G, COLLIGAN T, STADTMAUER E, WEBER B. Interleukin-6 -174G-->C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breast cancer. *Cancer Res.* 2003 Nov 15;63(22):8051-6.

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.

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

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

EYNON N, MECKEL Y, SAGIV M, YAMIN C, AMIR R, GOLDHAMMER E, DUARTE JA, OLIVEIRAJ. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scand J Med Sci Sports*. 2010 Feb;20(1):e145-50. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00930.x. Epub 2009 Apr 20.

EYNON N, RUIZ JR, FEMIA P, PUSHKAREV VP, CIESZCZYK P, MACIEJEWSKA-KARLOWSKA A, SAWCZUK M, DYATLOV DA, LEKONTSEV EV, KULIKOV LM, BIRK R, BISHOP DJ, LUCIA A. The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PLoS One*. 2012;7(8):e43132.

EYNON N, RUIZ JR, MECKEL Y, SANTIAGO C, FIUZA-LUCES C, GÓMEZ-GALLEGO F, OLIVEIRA J, LUCIA A. Is the -174 C/G polymorphism of the IL6 gene associated with elite power performance? A replication study with two different Caucasian cohorts. *Exp Physiol*. 2011 Feb;96(2):156-62. doi: 10.1113/expphysiol.2010.055442. Epub 2010 Oct 22.

F M IVEY, S M ROTH, R E FERRELL, B L TRACY, J T LEMMER, D E HURLBUT, G F MARTEL, E L SIEGEL, J L FOZARD, E JEFFREY METTER, J L FLEG, B F HURLEY. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Nov;55(11):M641-8. doi: 10.1093/gerona/55.11.m641.

FALTRACO F, BÜRGER K, ZILL P, TEIPEL SJ, MÖLLER H, HAMPEL H, B BONDY, ACKENHEIL M. Interleukin-6-174 G/C promoter gene polymorphism C allele reduces Alzheimer's disease risk. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Apr;51(4):578-9. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51177.

FELIX GOMEZ-GALLEGO, CATALINA SANTIAGO, MARTA GONZÁLEZ-FREIRE, THOMAS YVERT, CARLOS A MUNIESA, LUIS SERRATOSA, SIGNE ALTMÄE, JONATAN R RUIZ, ALEJANDRO LUCIA. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 Dec;34(6):1108-11. doi: 10.1139/H09-108.

FERRELL R E, V CONTE, E C LAWRENCE, S M ROTH, J M HAGBERG, B F HURLEY. Frequent sequence variation in the human myostatin (GDF8) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes. *Genomics*. 1999 Dec 1;62(2):203-7. doi: 10.1006/geno.1999.5984.

FOGELHOLM M, et al. International Physical Activity Questionnaire: Validity against fitness. *Med Sci Sports Exerc*, 2006, v.38, n.4, p.753-60.

FOLLAND J, LEACH B, LITTLE T, HAWKER K, MYERSON S, MONTGOMERY H, JONES D. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol*. 2000 Sep;85(5):575-9.

FUNGHETTO SS, PRESTES J, SILVA AO, FARIAS DL, TEIXEIRA TG, VIEIRA DCL, SOUZA VC, SOUSA NMF, NAVALTA JW, MELO GF, KARNIKOWSKI MGO. Interleukin-6 -174G/C gene polymorphism affects muscle damage response to acute eccentric resistance exercise in elderly obese women. *Exp Gerontol*. 2013 Nov;48(11):1255-9. doi: 10.1016/j.exger.2013.08.009. Epub 2013 Aug 24.

GARBER CE, BLISSMER B, DESCHENES MR, FRANKLIN BA, LAMONTE MJ, LEE IM, NIEMAN DC, SWAIN DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334-59.

GAYAGAY G, YU B, HAMBLY B, BOSTON T, HAHN A, CELERMAJER DS, TRENT RJ. Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance.

GÓMEZ-GALLEGO F, RUIZ JR, BUXENS A, ARTIEDA M, ARTETA D, SANTIAGO C, RODRÍGUEZ-ROMO G, LAO JI, LUCIA A. The -786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Nov;107(5):565-9. doi: 10.1007/s00421-009-1166-7. Epub 2009 Aug 22.

GÓMEZ-GALLEGO F, SANTIAGO C, GONZÁLEZ-FREIRE M, MUNIESA CA, FERNÁNDEZ DEL VALLE M, PÉREZ M, FOSTER C, LUCIA A. Endurance performance: genes or gene combinations? *Int J Sports Med*. 2009 Jan;30(1):66-72. doi: 10.1055/s-2008-1038677. Epub 2008 Jul 23.

GONZÁLEZ-FREIRE M, RODRÍGUEZ-ROMO G, SANTIAGO C, BUSTAMANTE-ARA N, YVERT T, GÓMEZ-GALLEGO F, REXACH JAS, RUIZ JR, LUCIA A. The K153R variant in the myostatin gene and sarcopenia at the end of the human lifespan. *Age (Dordr)*. 2010 Sep;32(3):405-9. doi: 10.1007/s11357-010-9139-7. Epub 2010 Mar 23.

GORDON SE, DAVIS BS, CARLSON CJ, BOOTH FW. ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Jan;280(1):E150-9. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.1.E150.

GUALANO, B. ; MACEDO, A. R. ; ALVES CRR; ROSCHEL, H.; BENATTI FB ; TAKAYAMA L ; PINTO, ALS ; LIMA FR ; PEREIRA RMR . Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: a

randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Experimental Gerontology*, v. 53C, p. 7-15, 2014.

GUILHERME J P et al. Genetics and sport performance: current challenges and directions to the future. *Rev. bras. educ. fís. esporte* vol.28 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2014.

H AMTHOR, R MACHARIA, R NAVARRETE, M SCHUELKE, SC BROWN, A OTTO, T VOIT, F MUNTONI, G VRBÓVA, T PARTRIDGE, P ZAMMIT, L BUNGER, K PATEL. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 6;104(6):1835-40. doi: 10.1073/pnas.0604893104. Epub 2007 Jan 31.

HAKKINEN, K., ALEN, M. e KOMI, P. V. Changes in isometric force- and relaxation-time, electromyographic and muscle fibre characteristics of human skeletal muscle during strength training and detraining. *Acta Physiologica Scandinavica*, Stockholm, v.125, n.4, p.573-85, 1985.

HARVEY NR, VOISIN S, DUNN PJ, SUTHERLAND H, YAN X, JACQUES M, PAPADIMITRIOU ID, HASELER LJ, ASHTON KJ, HAUPT LM, EYNON N, GRIFFITHS LR. Genetic variants associated with exercise performance in both moderately trained and highly trained individuals. *Mol Genet Genomics*. 2020 Mar;295(2):515-523. doi: 10.1007/s00438-019-01639-8. Epub 2020 Jan 2.

HE L, VAN ROIE E, AN BOGAERTS, MORSE CI, DELECLUSE C, VERSCHUEREN S, THOMIS M. Genetic predisposition score predicts the increases of knee strength and muscle mass after one-year exercise in healthy elderly. *Exp Gerontol*. 2018 Oct 1;111:17-26. doi: 10.1016/j.exger.2018.06.030. Epub 2018 Jul 4.

HEYDEMNA A, McNALLY E. No More muscle fatigue. *The Journal of Clinical Investigation* 119:3, March 2009.

HOPKINSON NS, NICKOL AH, PAYNE J, HAWES E, MAN WD, MOXHAM J, et al. Angiotensin converting enzyme genotype and ¹ strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):395-9.

HUGHES DC, DAY SH, AHMETOV, II, WILLIAMS AG. Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *Journal of sports sciences*. 2011 Oct;29(13):1425-34.

HUYGENS W et al. Determinants and upper-limit heritabilities of skeletal muscle mass and strength. *Can J Appl Physiol*. 2004 Apr;29(2):186-200.

IVEGARATACHEA N, PINÓS T, CÁMARA Y, RODRÍGUEZ-ROMO G, EMANUELE E, RICEVUTI G, VENTURINI L, SANTOS-LOZANO A, SANTIAGO-DORREGO C, FIUZA-LUCES C, YVERT T, ANDREU AL, LUCIA A. Association of the K153R polymorphism in the myostatin gene and extreme longevity. *Age*

(Dordr). 2013 Dec;35(6):2445-54. doi: 10.1007/s11357-013-9513-3. Epub 2013 Jan 25.

J EIDER, P CIESZCZYK, A LEOŃSKA-DUNIEC, A MACIEJEWSKA, M SAWCZUK, K FICEK, K KOTARSKA. Association of the 174 G/C polymorphism of the IL6 gene in Polish power-orientated J Sports Med Phys Fitness. 2013 Feb;53(1):88-92.

JAMSHIDI Y, MONTGOMERY HE, HENSE HW, MYERSON SG, TORRA IP, STAELS B, WORLD MJ, DOERING A, ERDMANN J, HENGSTENBERG C, HUMPHRIES SE, SCHUNKERT H, FLAVELL DM. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. Circulation. 2002 Feb 26;105(8):950-5. doi: 10.1161/hc0802.104535.

JONATAN R RUIZ 1, AMAYA BUXENS, MARTA ARTIEDA, DAVID ARTETA, CATALINA SANTIAGO, GABRIEL RODRÍGUEZ-ROMO, JOSÉ I LAO, FÉLIX GÓMEZ-GALLEGO, ALEJANDRO LUCIA. The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance.J Sci Med Sport. 2010 Sep;13(5):549-53. doi: 10.1016/j.jsams.2009.09.005. Epub 2009 Oct 22.

JONES N et al. A genetic-based algorithm for personalized resistance training. Biol Sport. 2016 Jun;33(2):117-26. doi: 10.5604/20831862.1198210. Epub 2016 Apr 1.

JUDGE, L. W., MOREAU, C. e BURKE, J. Neural adaptations with sport-specific resistance training in highly skilled athletes. Journal of Sports Sciences, Oxon, v.21, p.419-427, 2003.

KRAEMER WJ, ADAMS K, CAFARELLI E, DUDLEY GA, DOOLY C, FEIGENBAUM MS, FLECK SJ, FRANKLIN B, FRY AC, HOFFMAN JR, NEWTON RU, POTTEIGER J, STONE MH, RATAMESS NA, TRIPLETT-MCBRIDE T; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. Med Sci Sports Exerc. 2002 Feb;34(2):364-80.

KRAPOHL E, PATEL H, NEWHOUSE S, CURTIS CJ, VON STUMM S, DALE PS, ZABANEH D, BREEN G, O'REILLY PF, PLOMIN R. Multi-polygenic score approach to trait prediction. Mol Psychiatry. 2018 May;23(5):1368-1374. doi: 10.1038/mp.2017.163. Epub 2017 Aug 8.

KRZYSZTOFIK M, WILK M, WOJDAŁA G, GOŁAŚ A. Maximizing Muscle Hypertrophy: A Systematic Review of Advanced Resistance Training Techniques and Methods. Int J Environ Res Public Health. 2019 Dec 4;16(24):4897. doi: 10.3390/ijerph16244897.

KUBASZEK A, PIHLAJAMÄKI J, KOMAROVSKI V, LINDI V, LINDSTRÖM J, ERIKSSON J, VALLE TT, HÄMÄLÄINEN H, ILANNE-PARIKKA P, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S, TUOMILEHTO J, UUSITUPA M, LAAKSO M, Finnish Diabetes Prevention Study. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance

to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003 Jul;52(7):1872-6. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1872.

LARRY A SONNA, SUSAN B GLUECK, XAVIER JEUNEMAÎTRE. Exercise, genetics, and blood pressure: focus on "physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism" and on "angiotensinogen M235T polymorphism associates with exercise hemodynamics in postmenopausal women". *Physiol Genomics*. 2002 Aug 14;10(2):45-7. doi: 10.1152/physiolgenomics.00081.2002.

LAURINO A, SPINELLI V, GENCARELLI M, BALDUCCI V, DINI L, DIOLAIUTI L, GHIONZOLI M, MESSINEO A, MUGELLI A, CERBAI E, RAIMONDI L, SARTIANI L. Angiotensin-II Drives Human Satellite Cells Toward Hypertrophy and Myofibroblast Trans-Differentiation by Two Independent Pathways. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 3;20(19):4912. doi: 10.3390/ijms20194912.

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.

LOHMAN TG, GOING SB. Body composition assessment for development of an international growth standard for preadolescent and adolescent children. *Food Nutr Bull*. 2006 Dec;27(4 Suppl Growth Standard):S314-25. Review.

LOPEZ-LEON S, TUVBLAD C, FORERO DA. Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. *Biol Sport*. 2016 Mar;33(1):3-6. doi: 10.5604/20831862.1180170. Epub 2015 Nov 19.

LORTIE G, SIMONEAU JA, HAMEL P, BOULAY MR, LANDRY F, BOUCHARD C. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *Int J Sports Med*. 1984 Oct;5(5):232-6.

LUCIA A, OLIVÁN J, BRAVO J, GONZALEZ-FREIRE M, FOSTER C. The key to top-level endurance running performance: a unique example. *Br J Sports Med*. 2008 Mar;42(3):172-4; discussion 174. Epub 2007 Nov 29.

M NAKAYAMA 1, H YASUE, M YOSHIMURA, Y SHIMASAKI, K KUGIYAMA, H OGAWA, T MOTOYAMA, Y SAITO, Y OGAWA, Y MIYAMOTO, K NAKAO. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999 Jun 8;99(22):2864-70. doi: 10.1161/01.cir.99.22.2864.

MACARTHUR, D. G.; NORTH, K. N. Genes and human elite athletic performance. *Human Genetics*, v. 116, n. 5, p. 331-9, 2005

MACIEJEWSKA-SKRENDÓ A, BURYTA M, CZARNY W, KRÓL P, STASTNY P, PETR M, SAFRANOW K, SAWCZUK M. The Polymorphisms of the Peroxisome-Proliferator Activated Receptors' Alfa Gene Modify the Aerobic Training Induced Changes of Cholesterol and Glucose. *J Clin Med*. 2019 Jul 17;8(7):1043. doi: 10.3390/jcm8071043.

MACIEJEWSKA-SKRENDO A, CIĘSZCZYK P, CHYCKI J, SAWCZUK M, SMÓŁKA W. Genetic Markers Associated with Power Athlete Status. *J Hum Kinet.* 2019 Aug 21;68:17-36. doi: 10.2478/hukin-2019-0053. eCollection 2019 Aug.

MARIE BENNERMO, CLAES HELD, STEN STEMME, CARL-GÖRAN ERICSSON, ANGELA SILVEIRA, FIONA GREEN, PER TORNVALL. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem.* 2004 Nov;50(11):2136-40. doi: 10.1373/clinchem.2004.037531. Epub 2004 Sep 13.

MARTINS FT1, RAMOS PZ, SVIDNICKI MC, CASTILHO AM, SARTORATO EL. Optimization of simultaneous screening of the main mutations involved in non-syndromic deafness using the TaqMan® OpenArray™ Genotyping platform. *BMC Med Genet.* 2013 Oct 24;14:112.

MASSIDDA M, SCORCU M, CALO CM. New genetic model for predicting phenotype traits in sports. *International journal of sports physiology and performance.* 2014 May;9(3):554-60.

MCPHERRON A C, LAWLER A M, LEE S J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.* 1997 May 1;387(6628):83-90. doi: 10.1038/387083a0.

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 HE, MARSHALL R, HEMINGWAY H, MYERSON S, CLARKSON P, DOLLERY C, HAYWARD M, HOLLIMAN DE, JUBB M, WORLD M, THOMAS EL, BRYNES AE, SAEED N, BARNARD M, BELL JD, PRASAD K, RAYSON M, TALMUD PJ, HUMPHRIES SE. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998 May 21;393(6682):221-2.

MORTON RW et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med.* 2018 Mar;52(6):376-384. doi: 10.1136/bjsports-2017-0b197608. Epub 2017 Jul 11.

MYERSON S et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Oct;87(4):1313-6.

NIEMI AK, MAJAMAA K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet.* 2005 Aug;13(8):965-9.

NORMAN B. ET AL. STRENGTH, power, fiber types, and mRNA expression in trained men and women with different ACTN3 R577X genotypes. *Journal of Applied Physiology*, v. 106, p. 959–65, 2009.

NORTH, K. N. et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nature Genetics*, v. 21, n. 4, p. 353-4, 1999.

NOSAKA K1, SAKAMOTO K, NEWTON M, SACCO P. How long does the protective effect on eccentric exercise-induced muscle damage last? *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Sep;33(9):1490-5.

PAPADIMITRIOU, I. D. et al. The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. *Int J Sports Med*, v. 29, p. 352–355, 2008.

PEREIRA A, COSTA AM, IZQUIERDO M, SILVA AJ, BASTOS E, MARQUES MC. ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms as potential factors in modulating exercise-related phenotypes in older women in response to a muscle power training stimuli. *Age (Dordr).* 2013 Oct;35(5):1949-59. doi: 10.1007/s11357-012-9461-3. Epub 2012 Aug 2.

PETERSON MD, RHEA MR, ALVAR BA. Applications of the dose-response for muscular strength development: a review of meta-analytic efficacy and reliability for designing training prescription. *J Strength Cond Res.* 2004 Nov;19(4):950-8.

PETR M, MACIEJEWSKA-SKRENDÓ A, ZAJAC A, CHYCKI J, STASTNY P. Association of Elite Sports Status with Gene Variants of Peroxisome Proliferator Activated Receptors and Their Transcriptional Coactivator. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 25;21(1):162. doi: 10.3390/ijms21010162.

PETR M, STASTNY P, PECHA O, ŠTEFFL M, ŠEDA O, KOHLÍKOVÁ E. PPARA intron polymorphism associated with power performance in 30-s anaerobic Wingate Test. *PLoS One.* 2014 Sep 8;9(9):e107171. doi: 10.1371/journal.pone.0107171. eCollection 2014.

POLLOCK ML, FRANKLIN BA, BALADY GJ, CHAITMAN BL, FLEG JL, FLETCHER B, LIMACHER M, PIÑA IL, STEIN RA, WILLIAMS M, BAZZARRE T. AHA SCIENCE ADVISORY. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation.* 2000 Feb 22;101(7):828-33.

PUTHUCHEARY Z, SKIPWORTH JR, RAWAL J, LOOSEMORE M, VAN SOMEREN K, MONTGOMERY HE. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med.* 2011 Jun 1;41(6):433-48.

RATTIGAN S, DORA KA, TONG AC, CLARK MG. Perfused skeletal muscle contraction and metabolism improved by angiotensin II-mediated vasoconstriction. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 1):E96-103. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.1.E96.

REED T, FABSITZ RR, SELBY JV, CARMELLI D. Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59-69. *Ann Hum Biol.* 1991 Sep-Oct;18(5):425-32.

REEVES N D, et al. Differential adaptations to eccentric versus conventional resistance training in older humans. *Exp Physiol*; 94(7):825-33 (2009).

REMPLE, M. S., BRUNEAU, R. M., VANDENBERG, P. M., GOERTZEN, C. e KLEIM, J. A. Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behavior Brain Research*, Berlin, v.123, n.2, p.133-41, 2001.

RIGAT B, HUBERT C, ALHENC-GELAS F, CAMBIEN F, CORVOL P, SOUBRIER F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990 Oct;86(4):1343-6.

RODRIGO J, ALONSO D, BENTURA M, CASTRO-BLANCO S, J M ENCINAS, A P FERNÁNDEZ, P FERNÁNDEZ-VIZARRA, A RICHART, M SANTACANA, J SERRANO, A MARTÍNEZ. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in the nervous system, with special mention of the islands of Calleja and the circumventricular organs. *Histol Histopathol*. 2002;17(3):973-1003. doi: 10.14670/HH-17.973.

RUIZ, J. R. et al. Can we identify a power-oriented polygenic profile? *J Appl Physiol*, v. 108, n. 3, p. 561-6, 2010.

SANTIAGO C, RUIZ JR, RODRÍGUEZ-ROMO G, FIUZA-LUCES C, YVERT T, GONZALEZ-FREIRE M, GÓMEZ-GALLEGO F, MORÁN M, LUCIA A. The K153R polymorphism in the myostatin gene and muscle power phenotypes in young, non-athletic men. *PLoS One*. 2011 Jan 20;6(1):e16323. doi: 10.1371/journal.pone.0016323.

SAUNDERS PU, PYNE DB, TELFORD RD, HAWLEY JA. Factors affecting running economy in trained distance runners. *Sports Med*, v.34, n.7, p.465-485, 2004.

SAYED-TABATABAEI FA et al. ACE polymorphisms. *Circ Res*. 2006 May 12;98(9):1123-33.

SCANAVINI D et al. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *Eur J Hum Genet*. 2002 Oct;10(10):576-7.

SEIBERT M J, Q L XUE, L P FRIED, J D WALSTON. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Aug;49(8):1093-6. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49214.

SESSA F, CHETTA M, PETITO A, FRANZETTI M, BAFUNNO V, PISANELLI D, SARNO M, IUSO S, MARGAGLIONE M. Gene polymorphisms and sport attitude in Italian athletes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011 Apr;15(4):285-90. doi: 10.1089/gtmb.2010.0179. Epub 2011 Jan 23.

SIGAL BEN-ZAKEN, YOAV MECKEL, DAN NEMET, ALON ELIAKIM. The combined frequency of IGF and myostatin polymorphism among track & field athletes and swimmers. *Growth Horm IGF Res*. 2017 Feb;32:29-32. doi: 10.1016/j.ghir.2016.12.002. Epub 2016 Dec 15.

SIRI, W.E. Body composition from fluid spaces and density. Techniques for measuring body composition. National Academy of Science. Washington. 1961.

SMITH LW, SMITH JD, CRISWELL DS. Involvement of nitric oxide synthase in skeletal muscle adaptation to chronic overload. *J Appl Physiol* (1985). 2002 May;92(5):2005-11. doi: 10.1152/japplphysiol.00950.2001.

SOUTHBY, J. et al. Polypyrimidine tract binding protein functions as a repressor to regulate alternative splicing of alpha-actinin mutually exclusive exons. *Molecular and Cellular Biology*, v. 19, n. 4, p. 2699–711, 1999.

SOUZA, E. Efeito do treinamento concorrente na expressão gênica e proteica associadas à hipertrofia muscular. Tese de Doutorado, EEEF-USP, 2014.

STARON, R. S., KARAPONDO, D. L., KRAEMER, W. J., FRY, A. C., GORDON, S. E., FALKEL, J. E., HAGERMAN, F. C. e HIKIDA, R. S. Skeletal muscle adaptations during early phase of heavy resistance training in men and women. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v.76, p.1247-1255, 1994.

STØREN O, HELGERUD J, STØA EM, HOFF J. Maximal strength training improves running economy in distance runners. *Med Sci Sports Exerc*, 2008, v.40, n.6, p.1087-92.

THIBAULT MC, SIMONEAU JA, CÔTÉ C, BOULAY MR, LAGASSÉ P, MARCOTTE M, BOUCHARD C. Inheritance of human muscle enzyme adaptation to isokinetic strength training. *Hum Hered*. 1986;36(6):341-7.

THOMAS T, THOMIS M, ONKELINX S, GOETSCHALCKX K, FAGARD R, LAMBRECHTS D, et al. Genetic predisposition scores associate with muscular strength, size, and trainability. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013 Aug;45(8):1451-9.

THOMIS MA et al. Inheritance of static and dynamic arm strength and some of its determinants. *Acta Physiol Scand*. 1998 May;163(1):59-71.

THOMIS MA, HUYGENS W, HEUNINCKX S, CHAGNON M, MAES HH, CLAESSENS AL, VLIETINCK R, BOUCHARD C, BEUNEN GP. Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur J Appl Physiol*. 2004 Jul;92(3):267-74. Epub 2004 Apr 9.

TIAINEN K, SIPILÄ S, ALÉN M, HEIKKINEN E, KAPRIO J, KOSKENVUO M, TOLVANEN A, PAJALA S, RANTANEN T. Shared genetic and environmental effects on strength and power in older female twins. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Jan;37(1):72-8.

TIMMONS JA, KNUDSEN S, RANKINEN T, KOCH LG, SARZYNSKI M, JENSEN T, KELLER P, SCHEELE C, VOLLAARD NB, NIELSEN S, AKERSTRÖM T, MACDOUGALD OA, JANSSON E, GREENHAFF PL, TARNOPOLSKY MA, VAN LOON LJ, PEDERSEN BK, SUNDBERG CJ, WAHLESTEDT C, BRITTON SL,

BOUCHARD C. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Jun;108(6):1487-96. doi: 10.1152/jappphysiol.01295.2009. Epub 2010 Feb 4.

TOSHIO TANAKA, MASASHI NARAZAKI, TADAMITSU KISHIMOTO. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

TRICOLI, V., LAMAS, L., CARNEVALE, R. e UGRINOWITSCH, C. Short-term effects on lower-body functional power development: weightlifting vs. vertical jump training programs. *Journal of Strength and Conditioning Research*, Champaign, v.19, n.2, p.433-7, 2005.

TUCKER R, COLLINS M. What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. *Br J Sports Med*. 2012 Jun;46(8):555-61. doi: 10.1136/bjsports-2011-090548. Epub 2012 Apr 25.

VINCENT B, DE BOCK K, RAMAEKERS M, DEN EEDE EV, LEEMPUTTE MV, HESPEL P, THOMIS MA. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics*. 2007 Dec 19;32(1):58-63. doi: 10.1152/physiolgenomics.00173.2007. Epub 2007 Sep 11.

WELLS GD, NORRIS SR. Assessment of physiological capacities of elite athletes & respiratory limitations to exercise performance. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Sep;10(3):91-8. doi: 10.1016/j.prrv.2009.04.002. Epub 2009 Jul 17.

WEYERSTRAß J, STEWART K, WESSELIUS A, ZEEGERS M. Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status - A Meta-Analysis. *J Sci Med Sport*. 2018 Feb;21(2):213-220. doi: 10.1016/j.jsams.2017.06.012. Epub 2017 Jun 21.

WILKERSON DP, CAMPBELL IT, JONES AM. Influence of nitric oxide synthase inhibition on pulmonary O₂ uptake kinetics during supra-maximal exercise in humans. *J Physiol*. 2004 Dec 1;561(Pt 2):623-35. doi: 10.1113/jphysiol.2004.071894. Epub 2004 Sep 9.

WILLEMS SM, WRIGHT DJ, et al. Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness. *Nat Commun*. 2017 Jul 12;8:16015. doi: 10.1038/ncomms16015.

WILLIAMS AG, FOLLAND JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *The Journal of physiology*. 2008 Jan 1;586(1):113-21.

WILMORE, J.H. & BEHNKE, A.R. An anthropometric estimation of body density and lean body weight in young men. *J Appl Physiol*, v.27, p.25-31, 1969.

WOODS DR, HUMPHRIES SE, MONTGOMERY HE. The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Dec;11(10):416-20.

YAMIN C, DUARTE JAR, OLIVEIRA JMF, AMIR O, SAGIV M, EYNON N, SAGIV M, AMIR R. IL6 (-174) and TNFA (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Oct;104(3):579-86. doi: 10.1007/s00421-008-0728-4. Epub 2008 Aug 30.

YANG N, MACARTHUR DG, GULBIN JP, HAHN AG, BEGGS AH, EASTEAL S, NORTH K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):627-31. Epub 2003 Jul 23.

YU S, REDDY JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Aug;1771(8):936-51. doi: 10.1016/j.bbailip.2007.01.008. Epub 2007 Jan 20.

ZARĘBSKA A, SAWCZYN S, KACZMARCZYK M, FICEK K, MACIEJEWSKA-KARŁOWSKA A, SAWCZUK M, LEOŃSKA-DUNIEC A, EIDER J, GREŃDA A, CIĘSZCZYK P. Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. *J Strength Cond Res*. 2013 Oct;27(10):2898-903. doi: 10.1519/JSC.0b013e31828155b5.

ZHANG B, TANAKA H, SHONO N, MIURA S, KIYONAGA A, SHINDO M, SAKU K. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet*. 2003 Feb;63(2):139-44. doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00029.

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.

ZMIJEWSKI P, CIĘSZCZYK P, AHMETOV II, GRONEK P, LULIŃSKA-KUKLIK E, DORNOWSKI M, RZESZUTKO A, CHYCKI J, MOSKA W, SAWCZUK M. The NOS3 G894T (rs1799983) and -786T/C (rs2070744) polymorphisms are associated with elite swimmer status. *Biol Sport*. 2018 Dec;35(4):313-319. doi: 10.5114/biol sport.2018.76528. Epub 2018 Aug 21.