

FREQUÊNCIA GENOTÍPICA DA ACTN3 EM ATLETAS BRASILEIROS: REVISÃO DA LITERATURA

ACTN3 GENOTYPE FREQUENCY IN BRAZILIAN ATHLETES: A LITERATURE REVIEW

FRECUENCIA DEL GENOTIPO ACTN3 EN ATLETAS BRASILEÑOS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Ozanildo Vilaça do Nascimento¹

1- Professor Associado da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal do Amazonas. Laboratório de Atividade Biológica; Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – PPGBiotec Instituto de Ciências Biológicas – ICB
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5030-8084>

Endereço para correspondência: ozanildo@bol.com.br

RESUMO

Evidências apontam os fatores genéticos com uma significativa participação no talento, traços e desempenho atlético. Com o avanço da tecnologia do sequenciamento do DNA cientista ficaram mais próximos de certos polimorfismos genéticos que contribuem para identificar certas características relacionadas com a modalidades desportiva e o perfil de seus praticantes. O objetivo desta revisão foi identificar a correlação da genotipagem da ACTN3 no desempenho dos atletas Brasileiros de elite. Através de uma revisão de 115 artigos originais e revisados, com um total de 08 artigos selecionados sendo: 01 artigo da modalidade de natação, 04 artigos envolvendo atletas de futebol, 02 artigos investigando os atletas de corridas de longa duração e 01 artigo de luta de combate (MMA) numa amostra de 783 atletas. Os resultados registraram uma maior correlação dos genótipos RR, RX influenciando nas modalidades de força/potência e o genótipo XX associado as modalidades com o fenótipo de resistência, mas não ficou claro a participação do polimorfismo da ACTN3 nos diversos fatores associados aos níveis de desempenho destes atletas. Portanto, o polimorfismo da ACTN3 como marcador genético pode ser instrumento para o aperfeiçoamento da performance desportiva dos atletas brasileiros. Entretanto, precisamos de uma maior quantidade de estudos para consolidar esses resultados.

PALAVRAS-CHAVE: Genótipo. ACTN3. Gene. Atletas Brasileiros.

ABSTRACT

Evidence points to genetic factors having a significant role in athletic talent, traits, and performance. With the advance of the DNA sequencing technology scientists became closer to certain genetic polymorphisms that contribute to identify certain characteristics related to sports modalities and the profile of its practitioners. The objective of this review was to identify the correlation of ACTN3 genotyping in the performance of elite Brazilian athletes. Through a review of 115 original and reviewed articles, with a total of 08 articles selected, being: 01 article of the swimming modality, 04 articles involving soccer athletes, 02 articles investigating long distance running athletes and 01 article of combat fighting (MMA) in a sample of 783 athletes. The results registered a higher correlation of the RR, RX genotypes influencing the strength/power modalities and the XX genotype associated to modalities with the endurance phenotype, but it was not clear the participation of the ACTN3 polymorphism in the several factors associated to the performance levels of these athletes. Therefore, the ACTN3 polymorphism as a genetic marker may be a tool to improve the sport performance of Brazilian athletes. However, we need a larger number of studies to consolidate these results.

KEYWORDS: Genotype. ACTN3. Gene. Brazilian Athletes

RESUMEN

Las evidencias señalan los factores genéticos con una participación significativa en el talento, los rasgos y el rendimiento deportivo. Con el avance de la tecnología de secuenciación del ADN los científicos se acercaron a ciertos polimorfismos genéticos que contribuyen a identificar ciertas características relacionadas con las modalidades deportivas y el perfil de sus practicantes. El objetivo de esta revisión fue identificar la correlación del genotipo de ACTN3 en el rendimiento de los atletas brasileños de élite. A través de una revisión de 115 artículos originales y revisados, con un total de 08 artículos seleccionados siendo: 01 artículo de la modalidad de natación, 04 artículos que involucran a atletas de fútbol, 02 artículos que investigan a los atletas de carreras de larga distancia y 01 artículo de lucha de combate (MMA) en una muestra de 783 atletas. Los resultados registraron una mayor correlación de los genotipos RR, RX influyendo en las modalidades de fuerza/potencia y el genotipo XX asociado a las modalidades con el fenotipo de resistencia, pero no quedó clara la participación del polimorfismo de ACTN3 en los diversos factores asociados a los niveles de rendimiento de estos atletas. Por lo tanto, el polimorfismo ACTN3 como marcador genético puede ser una herramienta para mejorar el rendimiento deportivo de los atletas brasileños. Sin embargo, necesitamos una mayor cantidad de estudios para consolidar estos resultados.

PALABRAS CLAVE: Genotipo. ACTN3. Gen. Atletas brasileños.

INTRODUÇÃO

Evidências indicam a relação de alguns polimorfismos de DNA tanto esportes individuais como esportes coletivos (Guilherme et al., 2014; Farias et al., 2017)

Desta forma, a análise dessa relação tem sido empregada como uma perspectiva para entender como o genótipo se manifesta sobre o fenótipo influenciando no perfil atlético (Guilherme et al., 2014), nas características de certas modalidades ou provas de curta duração com alta exigência da força muscular, quanto em provas de longa duração, dependentes exclusivamente do metabolismo aeróbio (Jacques et al., 2017) e nos níveis de rendimento esportivo (D'isanto et al., 2019). No Brasil foram catalogados 23 genes capazes de influenciar o fenótipo do atleta Brasileiro de alto rendimento entre eles a proteína alfa-actinina-3 (ACTN3) (Rodrigues & Fillus, 2015)

O gene ACTN3 está presente no cromossomo 11q13-q14 com duas versões a selvagem (577R) e a mutante (577x), com três probabilidades nas situações de hereditariedade, os genótipos RR, RX ou XX, sendo que o genótipo XX determina a não produção de ACTN3 (Massidda et al., 2014; Seto et al., 2013). O gene da ACTN3 está presente principalmente em fibras musculares glicolíticas tipo IIb (contração rápida) (Berman, 2010; Papadimitriou et al., 2016). Os indivíduos com genótipos RR e RX podem levar vantagens em modalidades onde a força e a potência são determinantes, além de ter a recuperação mais rápida após uma sessão de exercícios (Erskine et al., 2014; Massidda et al., 2019; Houweling et al., 2018) se comparadas com indivíduos com o genótipo XX (Pickering & Kiely, 2017; Ruiz et al., 2011; Cerit et al., 2020)

O objetivo desta revisão é examinar narrativamente estudos que indiquem a correlação do gene ACTN3 no rendimento de atletas de elite Brasileiros e suas possíveis relações dos genótipos interferindo no fenótipo atlético e nas características de diferentes modalidades desportivas e suas categorias.

METODOLOGIA

Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada no período de 2010 a 2021 utilizando as plataformas da MEDLINE (PubMed), SciELO, LILACS e Scopus. Foram encontradas teses de mestrado, doutorado, artigos e resumos em português e inglês. As palavras chaves em inglês: "Sport genetics", "brazilian Athletes", "ACTN3 gene", "ACTN3 R577X" foram utilizadas.

Além disso, foi realizada outra pesquisa adicional utilizando outras palavras chaves "polymorphism " OR " genotype " E " athletes, AND "polimorfismo". OR "genótipo" AND " brazilian Athletes " e seus equivalentes em português.

Seleção do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados 115 artigos para balizar, discutir e escrever a revisão. Destes apenas 8 artigos pesquisando atletas brasileiros preencheram a temática da revisão, estes representados na tabela 01. Como critério de inclusão os artigos selecionados teriam em seus estudos a descrição do genótipo e o alelo e a sua correlação com as modalidades onde os atletas representariam o Brasil em competições nacional ou internacional.

Foram excluídos os artigos que não foram publicados em língua inglesa, artigos originais na língua inglesa não revisados por pares, tese de mestrado e doutorado, resumos, publicações em duplicações.

TABELA 1. Estudos Básicos da Revisão

Modalidades estudada	Genótipo				Alelo		Referencias
	RR	RX	XX	RX/XX	R	X	
Natação (n=98)	13	60	-	87	-	52	Neto et al. 2018 ⁺
Futebol (n=350)	194	205	54	-	593	313	Coelho et al. 2018 ⁺
Futebol (n=138)	91	63	14	-	245	91	Coelho et al. 2016 ⁺
Futebol (n=140)	101	64	142	-	105	95	Coelho et al. 2014 ⁺

Futebol (n=37)	15	13	9	-	-	-	Pimenta et al. 2012 ⁺
Corredoras de montanha (n=19).	16	58	27	-	45	56	Ribas et al. 2020 ⁺
Ultramaratonistas (n=20)	35	45	20	-	58	43	Belli et al. 2017 ⁺
Atletas de MMA (n=18)	6	9	3	-	-	-	Oliveira et al. 2018 ⁺

RR: Indivíduos com dois alelos de tipo selvagem; RX: Um tipo selvagem e um polimórfico indivíduos com o alelo; XX: Indivíduos com dois alelos polimórficos; RR/XX: Indivíduos com dois alelos tipo selvagem e dois alelos polimórficos; R: alelo selvagem; X: alelo polimórfico; + P-value < 0.05

RESULTADOS

Foram incluídos oito artigos originais revisados na língua inglesa tabela 1. Nestes artigos os resultados indicando a prevalência 471 atletas com o genótipo RR; 517 atletas com o genótipo RX; 259 atletas com o genótipo XX; 87 com genótipos RR/XX; 1046 atletas com o alelo R e 650 atletas com o alelo X. Dentre as modalidades pesquisados um artigo Neto et al. (2018) pesquisaram atletas de natação do sexo masculino e femininos com idade variando entre 16,80 ± 0,63 anos especialistas em provas de curtas distâncias (≤ 200m), tendo como controle com 101 escolares não-atletas (16,52 ± 0,94 anos), além de identificar a frequência genotípica da ACTN3 foi possível associar esse genótipo ao índice técnico (IT) e aos níveis de rendimento dos nadadores.

Quatro artigos (Coelho et al., 2018; Coelho et al., 2016; Coelho et al., 2014; Pimenta et al., 2012) estudaram os atletas da modalidade de futebol (n=665) com média de idade oscilavam entre de (23,3±4,5 anos) nas categorias profissionais, de base e amadoras variando entre (14,5±0,4 anos), com experiência de 2 a 4 anos na prática da modalidade, treinando de 3 a 6 vezes por semana entre 2 e 6 horas semanais. Nestes trabalhos os grupos controles foram compostos por atletas de categoria de base, amadores e a população em geral. Nestes estudos o polimorfismo de ACTN3 foi correlacionado com a composição corporal (peso, estatura e percentual de gordura), parâmetros de velocidade, força muscular e teste de resistência aeróbica e comparado com danos musculares e respostas hormonal após aplicação de teste de força excêntrica e pirométricos.

Um artigo sem grupo controle investigando corredoras de montanha (Ribas et al., 2020) com média de idade de (41,2 ± 6,1 anos), com experiência de três a quatro anos em corridas de montanha, em percursos acima de 21 km e que completassem os percursos abaixo ou igual a 11 horas. Um único artigo pesquisando ultramaratonistas (37 km) de ambos os sexos com experiente de 2 anos em corridas de longa distância (ciclismo de montanha, trekking, trekking aquático, e trilhas em terrenos variados) correlacionando o genótipo do ACTN3 com a composição corporal e quantidade de proteínas (mioglobina, CK, LDH e AST) produzida após a

corrida indicando o nível de lesão muscular (Belli et al., 2017). Finalmente, pesquisa com lutadores de MMA (idade: $26,30 \pm 4,00$ anos; altura: $176,50 \pm 7,60$ cm; peso: $79,90 \pm 11,01$ kg; gordura corporal: $11,31 \pm 2,35$ %) que mantiveram sessões regulares de treino e competiram em eventos oficiais de MMA (Oliveira et al., 2018). O gene do ACTN3 foi correlacionado com teste de força máxima (50% de 1 RM supino e agachamento), teste de resistência muscular localizada (70% de 1RM) e o teste de potência máxima para membros inferiores (CMJ test). A discussão dessa revisão foi baseado no desfecho dos estudos.

DISCUSSÃO

Esta revisão é composta por 8 artigos com uma amostra de 820 atletas brasileiros de elite divididos em cinco modalidades natação, futebol, corrida de montanha, ultramaratonistas e lutas de combate. Iniciando a discussão desta revisão vamos focar em um único artigo investigando atletas de natação de elite brasileiros.

Neste artigo, Neto et al. (2018) discutem se a frequência genotípica de ACTN3 está ou não associada ao índice técnico (IT) dos atletas de natação. A amostra foi constituída por 98 atletas nadadores brasileiros juvenis ($16,80 \pm 0,63$ anos) participantes em prova de 200m, sendo 15 atletas internacionais e 83 nacionais tendo como controle de 101 escolares não-atletas ($16,52 \pm 0,94$ anos). Os resultados indicam uma frequência reduzida do genótipo RR (13,3%) entre os atletas internacionais, mas com uma superioridade do genótipo RX (60,0%) do alelo X (54,2%) com a dominância RX + XX (86,7%) entre os atletas. Quando as frequências genotípicas foram reajustadas pelo quartil superior do IT ficou demonstrado que os atletas com genótipo RR + RX revelaram maior média ($806,7 \pm 34,8$) em seus resultados.

Os autores concluíram que os genótipos ACTN3 apresentaram uma maior associação fenotípica com força/potência com exclusividade entre os atletas internacionais. Dados semelhantes foram relatados em pesquisa feita por Chiu et al. (2011) em 168 nadadores Tailandeses de curta distância a nível internacional e nacional, tendo como controle, 50 estudantes pré-adolescentes (idade 11-13 anos) e 38 estudantes do sexo masculino e 38 adultos. Os autores concluíram que as frequências do alelo ACTN3 577R foram substancialmente maiores em nadadoras internacionais de velocidade do que entre nadadores nacionais ou na população em geral. Aliás, nesta pesquisa os pré-adolescentes com o genótipo ACTN3 RX ou XX apresentaram uma melhora maior no rendimento das provas de 25 metros quando comparados com o genótipo RR. Da mesma forma, Ruiz et al. (2013) estudaram e compararam um grupo de nadadores de elite espanhóis ($n = 88$) com não atletas ($n = 343$), atletas de outras modalidades de classe mundial ($n = 119$) e atletas masculinos de resistência ($n = 154$). Os nadadores apresentaram o genótipo RX em comparação com os não atletas, já os atletas de resistência apresentaram o genótipo XX, ou o genótipo RX + XX quando comparado aos nadadores espanhóis.

Li et al. (2017) examinaram a associação do genótipo ACTN3 R577X com o desempenho de 160 nadadores de elite chinês de média e longa distância (MLD) com 206 indivíduos como controle. A frequência do alelo ACTN3 577R era maior entre os nadadores de elite do que entre

o grupo controle, quando o rendimento desportivo era considerado. Já a frequência do genótipo RR era expressivamente mais elevada do que a do genótipo RX+XX entre os nadadores do que entre o grupo controle. A maioria dos estudos investigados indicam uma frequência na superioridade do genótipo RX, do alelo X e do ACNT3 RX + XX nesta classe de atletas, com baixa frequência do genótipo RR, já que a literatura associa de certa maneira este genótipo em modalidades de curta duração e com alta exigência da força muscular (Massidda et al., 2019; Houweling et al., 2018).

Realmente, atletas com genótipos RR e RX se destacam em modalidades e tarefas desportivas com predominância dos fenótipos da força/potência e velocidade enquanto atletas com genótipo XX ocupam resultados de destaque em provas exclusivas dos fenótipos da resistência aeróbia (Jacques et al., 2017; D'isanto et al., 2019). Desta forma é prudente fazer uma comparação entre atletas de provas de longa e curta duração de outras modalidades e comparar com os atletas de natação com as mesmas características.

Ben-Zaken. (2015) realizaram uma comparação do polimorfismo ACTN3 R577X em cento e trinta e sete corredores, 91 nadadores e 217 indivíduos como controle. Os corredores foram divididos dois subgrupos: corredores de longa distância (CLD) e corredores de curta distância (CCD). Os nadadores também foram divididos em dois subgrupos: nadadores de longa distância (NLD) e nadadores de curta distância (NCD). A comparação indica a dominância em menor quantidade do genótipo RR e do alelo R e uma dominância expressivamente maior do genótipo XX e do alelo X entre os CLD em comparação com os outros grupos ($p < 0,01$).

Em contrapartida, o genótipo dos nadadores e as frequências alélicas não divergiram expressivamente entre os subgrupos (NLD e NCD). Por outro lado, quando a comparação é realizada entre as modalidades, os NLD apresentaram um genótipo RR e frequências de alelo R expressivamente maiores em comparação com aos CLD.

Os resultados indicam que, apesar que o polimorfismo ACTN3 R577X possa se diferenciar entre os subgrupos de CCD e CLD, entretanto, isso não é verdade entre os subgrupos de NDC e NDL.

Apesar de haver poucas pesquisas investigando a prevalência de ACTN3 R577X entre nadadores os resultados da pesquisa de Neto et al. (2018) os autores convergem para os resultados do trabalho de Chiu et al. (2011) indicando uma prevalência do genótipo do polimorfismo do gene ACTN3 R577X entre nadadores brasileiros e tailandeses. Embora, o estudo de Ben-Zaken et al. (2015) formalizaram uma relação positiva do polimorfismo ACTN3 R577X nos corredores de longa distância, mas o mesmo resultado não foi encontrado entre nadadores de provas rápidas e de longa distância, resultados este semelhante encontrado entre os nadadores espanhóis (Ruiz et al., 2013; De la calle pérez et al., 2014).

O gene ACTN3 realiza um papel essencial no metabolismo, organiza o e arranjo do tipo da fibra muscular (Orysiak et al., 2014; Broos et al., 2016) e, portanto, tem uma rela o direta na capacidade de desenvolvimento da força muscular. No entanto,   observado que seus

genótipos tenham uma menor ação na modalidade de natação. Isto se justifica, provavelmente devido ao estresse muscular ser menor no meio líquido com níveis reduzidos de contrações excêntricas (Broos et al., 2015). Ademais, mesmo havendo o recrutamento muscular, o biotipo e os aportes biomecânicos são fundamentais para a geração de força e de potência na natação (Loturco et al., 2016).

De modo geral, na natação, a técnica e a composição corporal, principalmente a estatura e comprimentos dos membros do atleta têm um efeito de potencializar o rendimento. Por fim, é especulativo afirmar que a composição das fibras musculares seja determinante para haver uma correlação entre o polimorfismo ACTN3 e o desempenho em natação. Embora haja evidências da relação entre ACTN3 e as modalidades de força e potência (Broos et al., 2016).

A maioria das pesquisas realizadas para comprovar esta relação entre os nadadores foram realizadas com amostras reduzidas de atletas, sem levar em consideração a etnia e o processo evolutivo da espécie humana, onde diferentes características correlacionadas ao desempenho físico foram eleitas positivamente, levando ao indivíduo a manifestar características tanto de resistência como de força muscular. Essa divergência de resultados entre os pesquisadores ficou demonstrado no estudo de La calle Pérez et al. (2014) onde os achados indicam que nadadores de longa distância (NLD) quanto nadadores de curta distância (NCD) tiveram uma frequência de genótipo RR maiores (38,0 e 36,4%, respectivamente) em comparação com os controles (22,1%). Portanto, esses resultados pressupõem de tal maneira que os nadadores de longa distância e curta distância podem se favorecer igualmente do alelo ACTN3 R.

Além disso, no mesmo estudo o genótipo RR e a frequência do alelo R foram superiores entre os NLD (38,0% e 57,0% para o genótipo RR e a frequência do alelo R, respectivamente) quando comparado aos corredores de longa distância (CLD) (20,0 e 42,3% para o genótipo RR e a frequência do alelo R, respectivamente). Como as modalidade e provas desportivas são identificadas entre outras características, pela distância ou tempo percorrido, velocidade empregada, parâmetros como força, resistência e velocidade.

Esse resultado pode estar relacionado pelo tempo duração das provas específica tanto de natação como da corrida do atletismo. A prova de 100m na natação olímpica é por volta de 50s, enquanto a que a mesma prova no atletismo é de aproximadamente 10s. Portanto, o desempenho de um corredor e nadador de sprint necessitam sobretudo do metabolismo anaeróbica. Logo, o NDC e o NDL dividem características biomecânicas, antropométricas e de composição corporal com poucas divergências, portanto, o genótipo ACTN3 não deve ser somente utilizado para diferenciação de rendimento entre esses nadadores.

O futebol foi outra modalidade investigada entre os atletas brasileiros. Três estudos foram realizados comparando os atletas de futebol profissionais da primeira divisão do campeonato brasileiro tendo como controle atletas de categorias amadoras, atletas saudáveis e a população em geral. Os autores correlacionaram os genótipos e os alelos do ACTN3 na

possível ascensão das categorias de base para categorias profissionais e nos níveis de desempenho (velocidade, força/ potência e na resistência aeróbica).

No estudo de Coelho et al. (2018) investigaram a possibilidade da influência do polimorfismo ACTN3 R577X na ascensão da carreira de um jogador de futebol brasileiro. Duas hipóteses embasaram o estudo: primeira se polimorfismo ACTN3 influencia a viabilidade de uma pessoa ser jogador profissional de futebol? Segunda se polimorfismo influencia a ascensão do atleta no decorrer de sua carreira? A pesquisa teve a participação de 353 jogadores de clubes brasileiros de futebol da primeira divisão nas seguintes categorias: sub-14, Sub-15, Sub-17, Sub-20 e profissional (PRO). O grupo controle (CON) foi organizado por 100 atletas de futebol amadores. Estatisticamente O teste do qui-quadrado foi utilizado para mensurar as diferenças entre as frequências de alelos e genótipos.

Os resultados indicam uma diminuição na frequência do genótipo XX e um aumento na frequência do genótipo RX nas categorias pré-infantil e profissional em relação à categoria amadora ($p=0,03$). O aumento da frequência do genótipo RX e diminuição do genótipo XX na categoria profissional e pré-infantil em comparação a categoria amadora. No segundo estudo, Coelho et al. (2016) realizaram um estudo com 140 jogadores masculinos das categorias profissional (PRO) (N: 83, $23,3\pm 4,5$ anos), pré-infantil (U-14) (N:43, $14,5\pm 0,4$ anos) e amadora (AMA) (N:14, $22,2\pm 3,43$ anos).

Após a genotipagem do gene ACTN3 os resultados indicaram uma redução na frequência do genótipo XX e um aumento na frequência do genótipo RX nas categorias pré-infantil e profissional em relação à categoria amadora ($p=0,03$). Os autores concluíram que frequência do genótipo RX e redução do genótipo XX na categoria profissional e pré-infantil quando comparada a categoria amadora pode demonstrar a característica fisiológicas mistas (força/resistência) da modalidade do futebol, o que será aperfeiçoada pelo volume e intensidade dos treinamentos e frequências de competições.

Em um outro estudo, Coelho et al. (2016) estudaram a combinação entre o genótipo ACTN3 (RR, RX e XX) e nível de performance de 138 jogadores sendo, profissionais ($n=68$), sub-20 ($n=38$) e sub-17 ($n=32$) da primeira divisão do Brasil. Foram investigados os três seguintes indicadores: primeiro velocidade (teste de sprint 30m), onde a velocidade foi medida a cada 10 m, 20 m, e 30 m; segundo, força muscular, usando testes de salto de contra movimento (simulação de agachamento) e o terceiro, resistência aeróbica utilizando o teste de resistência (Yoyo test) para cálculo de consumo de oxigênio (VO_2). Os atletas foram classificados de acordo com os seus melhores resultados em cada teste.

Em seguida, foram fracionados em quartis e reunidos de acordo com ao genótipo e a frequência dos alelos. Os resultados indicaram não haver nenhuma diferença nas frequências genotípicas ou alélicas entre as distintas classificações de desempenho, ou seja, o genótipo ACTN3 não se achava associado a nenhum dos indicadores de desempenho físico avaliado.

No decorrer de uma partida de futebol o deslocamento do jogador é feito de uma pequena caminhada até movimentos vigorosos como arranques e sprints.

Desse modo, existe a predominância das capacidades motoras de resistência, força, velocidade, resistência de velocidade e agilidade, solicitando do jogador de futebol significativas alterações neuromusculares e metabólicas (anaeróbia alática, anaeróbia láctica), ou seja, com maiores características de fibras de contração rápida o que foi demonstrado em pesquisas feitas em jogadores da Lituânia (Gineviciene et al., 2014).

Esses resultados foram confirmados no estudo de Coelho et al. (2018) os autores indicaram uma diminuição na frequência do genótipo XX e um aumento na frequência do genótipo RX entre os atletas profissionais em relação à categoria amadora ($p=0,03$). Portanto, é de se esperar que jogadores mais experientes com maior tempo e carga de treinamento tenham a capacidade de desenvolver maiores esforços e tarefas dentro do limiar anaeróbico quando comparados com jogadores de categorias de base ou amadores.

Entretanto, se formos considerar que os jogadores de futebol devem ser aerobiamente aptos, devido à duração da partida, esses achados não foram confirmados nos estudos de Coelho et al. (2016; 2018) onde houve um aumento na frequência do genótipo RX e diminuição do genótipo XX na categoria profissional e pré-infantil em comparação à categoria amadora, o que leva às seguintes suposições: esses resultados do polimorfismo ACTN3 afetam a possibilidade de um jogador de futebol ascender no percurso de sua carreira; Já que diferentes aptidões (aeróbica, aeróbicas e mistas) foram selecionadas durante o processo evolutivo; a modalidade de futebol pode ser influenciada pelo nível de competitividade entre seus praticantes sobrepondo as manifestações dos seus fenótipos.

Já, que os genótipos ACTN3-RR e RX foram ou não relacionados, em diferentes ensaios em jogadores profissionais: australianos (33 Jacob et al., 2021), iranianos (Honarpour et al., 2017), turcos (Ulucan et al., 2015), em tarefas desportivas de força e velocidade (Alghannam, 2012; Sarmiento et al., 2014), em estudos envolvendo jogadores espanhóis (Santiago et al., 2018), russos (Egorova et al., 2014), em jogadores brasileiros profissionais e em categoria de bases (Pimenta et al., 2012; Pimenta et al., 2013).

Sabe-se que o gene do ACTN3 ocorre em maior repetição no genótipo 577RR e RX em atletas com atividades motoras onde a predominância será a velocidade/potência (Gineviciene et al., 2014). A partida de futebol embora pelo seu tempo de duração da partida seja considerada aeróbica, mas, as características do jogo estão cercadas de movimentos de alta intensidade e de curta duração.

Assim sendo, além das habilidades técnicas e táticas, aplicar teste que simule os gestos onde a força muscular e a potência dos membros inferiores traduzam os resultados dos níveis de condicionamento atlético são primordiais para o êxito das competições na modalidade de futebol. Neste sentido os melhores resultados encontrados no teste (sprint 30m, salto de contra movimento e de VO_{max2}) aplicado por Coelho et al. (2016) indicam um perfil de predominância dos genótipos ACTN3 RR, RX e do alelo R, entre os atletas profissionais seguido pelos atletas das categorias sub 20 e sub 17 respectivamente. Resultados semelhantes foram encontrados

em atletas masculino e feminino de sprint australianos, em atletas europeus, israelenses e norte-americanos (Jacob et al., 2021), divergindo destes resultados, Honarpour et al. (2017) numa amostra de 290 indivíduos, incluindo 90 jogadores masculinos de futebol de elite iranianos e 200 homens saudáveis incluíam o grupo controle, os autores indicam que os atletas de elite iranianos tinham uma frequência mais baixa do genótipo heterozigoto RX (37% vs. 57%), umas frequências mais elevadas dos genótipos RR e XX (41% e 25%, respectivamente) do que os participantes de controlo (22% e 17%, respectivamente) ($P < 0,001$).

Os genótipos ACTN3 RR e RX têm sido relacionados a uma demanda de tarefas motoras onde a velocidade e força são predominantes isto inclui os jogadores de futebol. Entretanto, pesquisa feita por Ulucan et al. (2015) estudando jogadores de futebol masculino, nadadores e corredores turcos verificaram uma predominância do genótipo XX.

Desta forma, algumas considerações devem ser feitas. Sabe-se que em uma competição de futebol, o requisito força, potência e resistência aeróbica são características dominantes para o rendimento do atleta, mas a modalidade também depende das habilidades técnicas e táticas do jogador, ou seja, não só a parte física, mas um conjunto habilidades cognitivas, também devem ser consideradas para a formação do jogador de futebol. Então, correlacionar somente o genótipo com os resultados do teste de condição física talvez não revele a implicância e a importância do gene ACTN3 nos níveis de desempenho destes atletas.

Outro aspecto, a ser questionado é se os testes de campo utilizados para avaliar a capacidade física do jogador de futebol traduzem as respostas que seriam mais bem reveladas em um protocolo padronizado e realizado em laboratório. Além do mais, devem ser consideradas as características e diversidades fisiológicas das amostras estudadas. Pois, atletas mais jovens geralmente compõem os grupos de estudo.

Neste ponto as particularidades como maturidade biológica e o status fisiológicos adquiridos durante a convivência com os estímulos físicos oferecidos pela modalidade podem interferir no resultado do desempenho, ou seja, os atletas com maior tempo de treinamento, maior status psicológico e níveis mais elevados de maturidade biológica devem a priori dar respostas mais contundentes quando comparados com os atletas mais jovens.

Neste sentido, seria importante a utilização de protocolos específicos para cada grupo com rígidos controles de variáveis intervenientes assim somados possa dar resposta ou consenso nos resultados do estudo que as correlacionam a genotipagem do ACTN3. O jogador de futebol durante uma competição realiza uma série de movimentos de força e velocidade, principalmente com ação excêntricas, levando a um estresse muscular que muitas das vezes podem ocasionar o aumento dos níveis mioglobínúria, de proteínas intramuscular como creatina quinase e de espécies reativas de oxigênio.

Neste quarto artigo será discutido a correlação do ACTN3 e as micro lesões musculares e o jogador de futebol. Pimenta et al. (2012) neste estudo compararam os genótipos do gene ACTN3 (XX, RX e RR) nas respostas inflamatórias agudas, nas lesões musculares e alterações hormonais em 37 atletas profissionais de futebol após as sessões de treinamento excêntrico. Após a genotipagem 9 atletas apresentaram o genótipo XX, 13 atletas são RX e 15 atletas são

caracterizados com o genótipo RR. Os atletas foram submetidos aleatoriamente a cinco estações de exercícios com ênfase em contrações excêntrica (saltos, corrida rápida com acelerações e desacelerações e mudanças de direções). Foram recolhidas amostras de sangue imediatamente após o circuito e novamente as 2 e 4-h após a primeira colhida.

Os hormônios cortisol e testosterona, CK e α -actina, IL-6 foram avaliadas. Os resultados indicam que os jogadores XX exibiam níveis mais elevados para CK, α -actina e cortisol em comparação com os atletas RR e RX. Porém, os jogadores RR e RX mostraram níveis aumentados de testosterona e IL-6 em comparação com os jogadores XX.

Os autores concluíram que os jogadores de futebol com fenótipo XX são mais sensíveis a danos ocasionados pelo exercício excêntrico que os jogadores RR e RX. Para sustentar tais achados o estudo feito em atletas masculino e feminino russos por Ahmetov et al. (2014) observaram que o alelo R estava associado a altos níveis de testosterona em diferentes modalidades desportivas. Outro estudo relacionou o genótipo RR com a hipertrofia muscular, velocidade de contração, utilização de fibras de contração rápida, maior nível de IL-6 no sangue, redução no fluxo de cortisol e de lesões musculares e no maior fluxo de CK (Massidda et al., 2017).

Seto et al. (2011) citam que após uma contração excêntrica existe desarranjos e ruptura da linha Z da alfa-actinina-2, mas principalmente na A alfa-actinina-3. Ademais, achados indicam uma correlação positiva entre o alelo X ou o genótipo XX no maior fluxo de proteínas intramusculares resultante do dano muscular ocasionado pela contração excêntrica (Moya et al., 2021; Landau et al., 2012; Del corso et al., 2017)

As ações excêntricas ocasionam maiores danos tecidual, isso e provocado pelo maior estresse mecânica gerado pelo alongamento do músculo durante a contração muscular reproduzindo uma maior tensão sobre a fibras o que facilita o processo de ruptura muscular. A literatura relata evidências de risco de lesão ocasionada pela prática de modalidades esportivas em atletas com o genótipo ACTN3 (Kim et al., 2014; Shang et al., 2015)

Fato esses correlacionados em corredores de maratona, com os níveis de CR, mioglobina séricas e a percepção de dor muscular nos membros inferiores serem maiores nos atletas com o alelo X quando comparados aos atletas como genótipo RR (Del coso et al., 2017). Portanto, elevando o efeito protetor do alelo R ou do genótipo RR e aumentando o risco de portadores do alelo X a danos musculares e lesões. Resultados esses evidencias e confirmadas pelo estudo Qui et al. (2016) estudaram e correlacionaram o genótipo ACTN3 com os níveis de lesões no tecido mole entre atletas.

O que pode sugerir que atletas com falta de α actinin-3 levariam as fibras de contração rápidas assumir as características de contração lentas, levando a uma reduzida adaptação metabólica das enzimas responsável pelo metabolismo anaeróbico (glicogênio fosforilase) o que dificulta a concentração, liberação, o transporte e a absorção de cálcio, ocasionando um maior relaxamento dessas fibras, como consequência, levando ao genótipo XX uma maior sensibilidade mecânica, o que seria sugestivo a maiores riscos de lesões, principalmente frente a níveis elevados de contração excêntricas (Pimenta et al., 2012) Levando a um maior fluxo de

proteína e citocinas alternativas viáveis para avaliar os níveis de lesões ocasionadas após uma sessão de exercício. Neste contexto, o presente estudo observou um fluxo maior do hormônio cortisol, CK e concentração e alfa actina maior nos genótipos XX. Uma das características do exercício de alta intensidade é o crescimento do estresse fisiológico, como consequência liberação dos hormônios catabólicos entre eles, o cortisol.

Lun-Lee et al. (2017) aplicaram 3 protocolos de sprints, sendo um de 60 segundos (G1:n=16); de 40 segundos no grupo (G2:n=16) e no grupo controle de 10 segundos (G3:n=16). As dosagens sanguíneas foram coletadas antes e após os protocolos. Os autores observaram mesmo com protocolos com tempo, intervalos e diferentes grupos de atletas houve aumento significativos de cortisol após a realização dos protocolos.

Drain et al. (2017) dividiram recrutas do exército australiano em 2 protocolos: (G1: n=40) realizavam treinamento de resistência e o grupo (G2: n=35) realizam um treinamento tipo HIT (sprint com mínimo intervalo de corrida entre as estações). Ao final de 12 semanas os participantes do protocolo de HIT demonstravam maiores níveis séricos elevados do cortisol (584.9 ± 73.5 nmol/L para 704.1 ± 75.4 nmol/L).

Em contrapartida Sheykhlovand et al. (2016) utilizaram 3 protocolos no simulador de remo: um protocolo 1, com remada intervalada com volume variável; protocolo 2, remada intervalada com intensidade variável e o protocolo 3 realizado com remada contínua. O protocolo consentia em fazer três sessões de remo de 60' por três semanas. Os resultados indicam uma redução nos níveis de cortisol da primeira para a terceira semana após a aplicação dos protocolos em todos os grupos.

Em outros estudos houve um aumento do cortisol em homens saudáveis praticantes de corridas de longa duração (Anderson et al., 2016) e em ciclistas de estradas (Vingren et al., 2016). Neste contexto, no presente estudo observou um fluxo maior do hormônio cortisol, da CK e na concentração e alfa actina nos genótipos XX o que pode caracterizar um maior nível de lesão muscular.

Entretanto 12 atletas realizaram várias dosagens de marcadores de danos musculares com ênfase na dosagem do cortisol antes e após o teste de repetição máxima com 60% 1RM. A quantidade maior do cortisol antes do teste foi correlacionada com alelo R e a quantidade menor com genótipo XX, indicando que os atletas do genótipo XX tinha quantidade de cortisol basal inferior, entretanto, a medida do cortisol após teste não teve diferença significativa entre os genótipos (Antônio et al., 2018).

Battura et al. (2020) recrutaram voluntários que foram submetidos a passar quatro horas expostos a uma altitude simulada de 4.500 m dentro de uma câmara de hipóxia normobárica. Após a exposição os resultados indicaram níveis de glicose superior no genótipo XX após quatro horas exposição em comparação aos grupos RX e RR. Indivíduos com genótipo RX e RR são portadores de fibras do tipo IIx (contração rápida) com maior ação da enzima glicogênio fosforilase (Eynon et al., 2011), o que leva a maior quebra e utilização de glicogênio pelo músculo. O que sugere que indivíduos com a genótipo XX utilizam uma maior quantidade de fibras de contração lentas com menor atividade e conteúdo da enzima glicogênio fosforilase, o

que favorece o metabolismo das gorduras como substrato energético, ou seja, poupando glicose e retardando o processo de deposição de glicogênio muscular.

Reforçando a hipótese se menos estresse na fibra e maior conteúdo de mitocôndrias menor o conteúdo de cortisol (Koufakis et al., 2019). Sabe-se que o hormônio testosterona e um hormônio anabólico, desta forma sendo antagonista do hormônio cortisol. Neste estudo além dos níveis de cortisol inferiores o genótipo XX apresentou níveis reduzidos de testosterona quando comparado com RR ($p < 0,05$).

Hejazi et al. (2012) realizaram uma avaliação dos níveis de cortisol e testosterona em corredores de elite de meio fundo de nacionalidade iraniana em três fases do treinamento (fase pré-preparação, fase pós-preparação e fase pré-competição). O treinamento era composto de corrida de Fartlek com 1000 a 6000 m com 60% FCMax; corrida aeróbica por 8.000 a 14.000 m com 60-70% FCMax; um treinamento de força geral no total de 12 série com 12 repetições com 50% RPPMax para cada exercício; exercícios de flexibilidade e exercícios para aperfeiçoamento técnico da corrida. Os exercícios eram divididos pela manhã e tarde. O protocolo durou 14 semanas.

Os resultados indicaram que os níveis de cortisol foram significativamente reduzidos durante a fase de preparação, mas, teve seu aumentado durante a fase pré-competição. Já, os níveis de testosterona aumentaram e diminuíram, respectivamente, durante as fases de preparação e pré-competição. O fato comum entre atletas é que a relação testosterona/cortisol elevaram significativamente durante a fase de preparação e diminuiu durante a fase pré-competição o que pode estar relacionado com os níveis de treinabilidade do atleta e a periodização da intensidade e volume do treino (Koufakis et al., 2019).

Além do mais, vários fatores são relacionados com pulso de cortisol após uma sessão de treinamento entre eles, excitação hipotalâmica, liberação dos hormônios pela hipófise, aumento da temperatura corporal, modificações de pH, estímulos da via simpático, hipóxia e níveis de lactato (Mohamadi et al., 2015).

Apesar dos níveis de basais matinais de cortisol estarem aumentados após uma sessão exercício, em contrapartida, o acúmulo de testosterona está reduzido imediatamente após uma sessão aguda de exercício (Bakhareva et al., 2019).

Evidências confirmam que o hormônio testosterona atua principalmente na síntese de glicogênio muscular (enzima glicogênio sintetase) e nos receptores das fibras musculares com perfil glicolíticos, o que permite maior interação hormônio tecido, dentro da região com maior área muscular, favorecendo uma recuperação mais rápida, justificando assim seu efeito anabólico (Villanueva et al., 2021). Contrações excêntricas provocam micro traumas de graus variados no tecido muscular estriado esquelético resultando em uma resposta inflamatória aguda. Durante a fase aguda inflamatória o organismo faz aumentar na circulação vários tipos de citocinas. As citocinas são moléculas proteicas cuja finalidade é controlar e regular o sistema imunológico como resposta a uma lesão ou infecção. Muitas destas citocinas podem ser moduladas pela prática do exercício físico, entre essas interleucina-6 (IL-6). A IL-6 é um dos indicadores mais potentes da resposta inflamatória influenciada pelo exercício, visto que o acúmulo plasmático de

IL-6 comumente eleva após sessões de exercícios de longa duração (Paulsen et al., 2012). Neste caso, o fluxo destas citocinas é feito pelas células mononucleares e fibras musculares no intuito de liberar células imunológicas e mobilizar as vias energéticas dos lipídios (Mohamadi et al., 2015). Resultados estes confirmados no estudo de Van de Vyver et al. (2016) o qual, demonstraram um aumento na concentração de IL-6 após uma prova de 4 horas de exercício aeróbio em alta intensidade.

Em outro estudo jovens saudáveis submetidos a 4 séries de agachamento seguido por 4 séries de supino horizontal, com 70% de 1RM até a falha do movimento com intervalos diferentes de descanso entre as repetições. Os autores observaram um acúmulo maior de IL-6 entre os atletas com intervalo de descanso igual a 90 segundos quando comparados a outros atletas que utilizavam os intervalos entre 40 e 60 segundos (Rossi et al., 2016).

No recente estudo a expressão de IL-6 no grupo RR é mais elevada quando comparada ao grupo XX, divergindo do resultado mostrado por Vincent et al (2010) que observaram concentrações mais elevadas no genótipo XX nos RNAm que expressam IL-6 após um teste excêntrico, quando comparado com indivíduos do RR. Resultados semelhantes encontrados por Broos et al. (2019) no qual 4 indivíduos realizaram movimento de flexão do joelho num dinamómetro isocinético.

Após a execução foi realizado uma biópsia para verificar RNAm de vias de sinalização de reparo muscular. Ao final do estudo os autores observaram um nível reduzido de RNAm do fator nuclear das células T ativadas c 1 (NFATc1) após o exercício excêntrico apenas no genótipo XX ($P < 0,05$). Djarova et al. (2011) verificaram a correlação entre a genotipagem dos genes α -actinina-3 e os marcadores inflamatórios com ênfase principal no fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em 14 jogadores de críquete tendo 17 indivíduos como grupo controle, todos os participantes eram africanos da tribo zulu.

Os autores observaram uma maior associação do alelo R com níveis mais altos de proteína C reativa, e níveis mais baixos de ácido úrico e lactato. Enquanto o genótipo XX foi correlacionado com maiores níveis de fator de necrose tumoral- α (TNF- α). A produção de TNF- α viabiliza a síntese de IL-6 potencializando o papel antiinflamatório, sobretudo na redução na produção de TNF- α (Djarova et al., 2011).

Alguns aspectos devem ser balizados na interpretação destes resultados, a liberação da IL-6 não deve ser exclusivamente induzida pelo exercício e, sim, pelo estresse da carga fisiológica ocasionada pelo exercício. Exercícios com predominância na resistência aeróbica o fluxo de IL-6 depende da diminuição dos níveis de ATP e aumento do estresse térmico (Djarova et al., 2011), ou seja, depende de substratos como ácidos graxos e sinalização de hormônios catabólicos. Esses hormônios catabólicos podem sim sinalizar um aumento da glicogenólise e lipólise como resposta hepática principalmente com uma carga fisiológica de alta intensidade (anaeróbica), o que pode ter aumentado os níveis de IL-6 nos genótipos RR dos atletas de futebol do recente estudo. Ademais a ingestão de líquidos previne a estimulação sistêmica de IL-6 (Suzuki et al., 2013) e exercícios realizados durante anoite libera mais IL-6 quando comparados aos realizados durante a manhã (Kim et al., 2015).

Em suma, nesta pesquisa recente com atletas de futebol brasileiros ficou expresso que indivíduos com genótipo XX revelaram uma resposta catabólica maior quando comparados com genótipo RR, por outro lado os atletas com genótipo RR apresentam uma resposta maior e maior proteção contra os danos musculares ocasionada pelas contrações excêntricas.

Estudos tanto em humanos como em animais demonstram que, a não expressão de α -actinina-3 indica um aumento nas fibras musculares que beneficia o metabolismo aeróbico (Sekine et al. (2012). Portanto, uma relação positiva do gene *ACTN3* R577X em atletas com maior capacidade cardiorrespiratória (VO₂max) (Kikuchi et al., 2015).

Para confirmar ou rejeitar esses achados foram encontrados dois estudos em atletas brasileiros praticantes de ultramaratonas. No primeiro estudo Ribas et al. (2020) após a genotipagem do polimorfismo R577X do gene *ACTN3* em 19 atletas corredoras de montanha foi encontrada a seguinte distribuição: genótipo RR = 15,8%, (n=3); genótipo RX = 57,9%, (n=11) e o genótipo XX = 26,3%, (n=5) em comparação com o grupo controle. Os valores do alelo R foi determinado em 44,7%, (n=17) e do alelo X = 55,3%, (n=21).

No segundo estudo feito por Belli et al. (2017), no qual, avaliaram interferência do polimorfismo do gene *ACTN3* R577X nos níveis de lesões musculares em vinte atletas participantes de corrida de aventura (37,1 km). Foram coletadas amostras de sangue para identificar os marcadores de danos musculares antes e após a prova.

Os resultados demonstraram: os valores da mioglobina sérica (XX = 5,377% vs. RX/RR = 1,666%, (p = 0,005); creatina quinase (XX = 836,5% vs. RX/RR = 455%, (p = 0,04), desidrogenase láctica (XX = 82% vs. RX/RR = 65%, (p = 0,002), e aspartato amino transferase (XX = 148% vs. RX/RR = 75%, (p = 0,02). Por outro lado, resultados diferentes foram encontrados no estudo Del Coso et al (2019), no qual foram avaliados 136 maratonistas, sendo 116 homens e 20 mulheres. Os atletas foram submetidos a uma avaliação da composição corporal, força isométrica, flexibilidade, movimento de dorsiflexão do tornozelo e o custo energético da corrida.

Os resultados indicaram que 67 dos atletas tinha prevalência genótipo RX (49,3%), seguido de 37 corredores (27,2%) demonstravam o genótipo RR e 32 (23,5%) apresentavam o genótipo XX. Entretanto, no estudo de Herbert et al. (2016) utilizando quatrocentos e oitenta e quatro corredores de maratona europeus caucasianos de elite e 554 da categoria sub elite, tendo como controle vários grupos pareados étnicos, os resultados relatados, não indicam haver diferenças significativas nas distribuições das frequência dos genótipo RR, RX e XX e dos alelos R e X entre esses corredores.

Nota-se nos resultados dos estudos mencionados quando se considera os valores absolutos não há diferenças significativas entre os genótipos estudados, mesmo sendo considerado o mesmo tipo de prova, etnias diferentes ou grupo controle diversificados.

A relação entre o genótipo *ACTN3* R577X e os fenótipos musculares na população em geral e em atletas e em vários grupos étnicos tem sido estudado amplamente (Bouchard, 2011). Da mesma forma, a falta de *ACTN3* e o genótipo XX foi relacionado a redução da força muscular e da hipertrofia das fibras de contração rápidas (Ichinoseki-Sekine et al., 2012), embora a maioria dos atletas de longa distância tem uma maior distribuição do alelo X, que influi no funcionamento

das fibras de contração lenta e do metabolismo muscular para a via aeróbica, o que influencia positivamente no rendimento das provas de resistência (Kikuchi et al., 2015).

Embora estudos relacionem a presença do alelo R em atletas de elite de endurance, outras pesquisas apresentam resultados inconclusivos não relacionando o polimorfismo ACTN3 R577X em atletas praticantes de provas de resistência muscular, mas em atletas praticantes de tarefas como sprint e desempenho de força (Bouchard, 2011).

Talvez esses resultados inconclusivos estejam relacionados ao status de quem realmente pode ser considerado um atleta de alto rendimento “elite”, a presença de amostras pequenas, ou foco em gêneros mistos no mesmo estudo também pode ocasionar conflitos entre os resultados. Por outro lado, os camundongos com deficiência de α -actinina-3 (KO) expressam maiores níveis de enzima mitocondriais, menor diâmetros nas fibras e uma maior resistência a fadiga o que favorecem as corridas de longa distância, quando comparados os camundongos selvagem (Eynon et a., 2012).

Sustentando a afirmação que atletas de longa distância tem uma maior distribuição do genótipo R577X, que influencia no funcionamento das fibras de contração lenta, dirigindo o trabalho do metabolismo muscular para a via aeróbica, com resultados positivamente no rendimento das provas de resistência (Kikuchi et al., 2017). Entretanto, o genótipo RR tem uma quantidade maior de isoformas IIA e IIX das fibras de contração rápidas quando comparado ao genótipo XX.

Eynon et al. (2012) relatam que camundongos KO, apresentam a área da seção transversal 34% menor das fibras de contração rápida (IIB) quando comparadas as fibras de camundongos do tipo selvagem, o autor lembra de relatos na literatura que o diâmetro menor de fibras de contração rápida humana (IIX) foi correlacionado com o desempenho em provas de resistência de ciclismo contra o relógio. Uma hipótese para esse resultado contraditório seria a maior quantidade de capilares que circundam as fibras IIX, aumentando assim, a sua densidade capilar, o que acelera uma maior remoção de lactato (H^+) requisito importante em provas de longa duração.

Pitsiladis et al. (2013) lembram que a literatura indicou uma baixa frequência do alelo X entre os maiores maratonistas quenianos e nigerianos e uma maior frequência entre os maratonistas etíopes o que não representa um conjunto maior de maratonistas mundiais, ou seja, a falta o polimorfismo ACTN3 não é a razão principal da eficácia da alta resistência frequentemente conhecida dos africanos. Por outro lado, percorrer longas distancias depende do menor consumo de energia, o que está relacionada com características fisiológicas e musculares. Para observar se o polimorfismo ACTN3 interferia na economia de energia durante a locomoção Pasqua et al. (2016) aplicaram dois testes de resistência um de 10 e outro de 12 km / h) para determinar o baixo dispêndio de energia durante a locomoção.

Os resultados mostraram que indivíduos heterozigotos (genótipo RX) apresentaram dispêndio de energia significativamente menor em comparação com indivíduos RR e XX.

Os autores sugerem que genótipo RX pode originar um fenótipo intermediário de resistência o que pode gerar uma economia de energia durante a corrida e, por consequência,

para o deslocamento por longo período. Essas mudanças no fenótipo muscular em direção das vias do metabolismo aeróbico favorecendo os níveis de performance em atividades de resistência foi atestada em modelo de camundongo *Actn3*- knockout com resultados positivos (Eynon et al., 2012).

Quando o consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}) é relacionado como indicador de aptidão cardiovascular entre corredores, os atletas com o genótipo XX são privilegiados quando comparados com o genótipo RR (Carmona et al., 2018).

Na verdade, é sugestivo entre especialistas que o alelo X foi capaz de se adaptar a ambientes com insuficientes de alimentos, onde um metabolismo muscular seria mais eficaz com menor dispêndio energético o que seria relevante para a sobrevivência (Pasqua et al., 2016).

Desta forma, cientistas do esporte levantam a hipótese da associação da enzima de conversão da angiotensina (ECA) I/D e polimorfismo da α -actinina-3 (ACTN3) no aumento dos níveis de desempenho de resistência e potência anaeróbicas (Papadimitriou et al., 2018; Rocha et al., 2020), o alelo I é representativo em provas de ultramaratona, Iron man e remadores (Scott et al., 2010; Eider et al., 2013) o alelo D é forte candidato nas provas ou modalidades esportivas tanto de resistência ou de potência anaeróbica como corridas e natação curta distância (Kim et al., 2015; Ash et al., 2010).

Na análise da combinação do genótipo da ECA (I/D) e ACTN3 Rodríguez-Romo et al. (2010) discutiram os resultados da genotipagem em 214 adultos saudáveis e em 67 indivíduos da população em geral. Foi feita a correlação dos resultados dos testes de salto vertical (pliométrico) e sprint (30m) com os genótipos avaliados.

Os autores não encontraram nem uma correlação dos resultados dos testes com polimorfismo ECA (I/D) entre os grupos estudados. Quando os grupos foram analisados separadamente, mesmo assim os resultados anteriores permaneceram. Quando feita a combinação as maiores medias foram encontradas nos genótipos ECA II + ID, ACTN3 XX, ECA DD e ACTN3 +RX. Não foi encontrada a combinação associação entre os genótipos ECA DD e ACTN3 RR+RX. Pereira et al. (2013) observam a combinação ECA I / D e ACTN3 R577X após 12 semanas de treinamento de força em 139 idosos. Teste de força máxima em membros superiores e inferiores, teste de potência (salto contra movimento) e teste funcional (sentar-se e levantar da cadeira) foram realizados antes e após o protocolo de treinamento de 12 semanas. não houve nenhuma correlação da genotipagem do ECA I / D e ACTN3 R577X antes do protocolo de treinamento de hipertrofia e níveis de rendimento.

Após o protocolo de 12 semanas de treinamento foi observado uma correlação positiva entre os níveis de desempenho e os genótipos estudados ($p < 0,05$), o resultado só não foi positivo para os testes de membros inferiores. Os autores também observaram a combinação dos genótipos ACTN3 RR + ECA DD com os resultados positivos do treinamento de força versus a combinação dos genótipos ACTN3 XX e ECA II + ID antes da execução do protocolo de treinamento. Grenda et al. (2014) examinaram a interação ECA/ACTN3 em modelos dominantes e recessivos 196 nadadores poloneses (104 homens e 92 mulheres, $20,3 \pm 2,7$ anos).

Os atletas foram divididos em um grupo de provas de longa distância (PLD, n = 49, 24 homens, 25 mulheres), realizando provas acima de 500 metros e grupos de provas de curta distância (PCD, n = 147,80 homens, 67 mulheres), realizando provas entre 50 e 200 m.

Quando feita a comparação entre os dois grupos com o grupo controle os resultados indicaram apenas uma associação significativa para o polimorfismo ECA, mas não para ACTN3. Na comparação, dos quatro genótipos combinados ECA / ACTN3 (ID / RX, ID / XX, II / RX e II / XX) os resultados foram estatisticamente significativos para o grupo de longa distância versus controle, mas nenhum para a comparação do grupo de curta distância versus controle. Portanto, os polimorfismos ECA I/D e ACTN3 R577X não mostraram associação com as provas de curta distância. Ainda que, pesquisas recentes façam a associação desses polimorfismos com rendimento ou performance nas provas curtas de natação ou tarefas desportivas com predominância da velocidade (Wang et al., 2013; Moraes et al., 2018; Henoy et al., 2010)

Porém, os resultados indicam que os alelos ECA I e ACTN3 X foram mais expressivos no grupo de longa distância, entretanto quando esses grupos foram comparados ao grupo controle ficou demonstrado uma evidência para os genótipos II / RX e II / XX entre esses atletas. Nota-se que as peculiaridades que envolve os fenótipos de força, potência e resistência são complicados e, logo, não pode ser exclusivo de um único polimorfismo como o ACTN3 ou ECA (Rocha et al., 2020).

Sustentando essa hipótese, Rodríguez-Romo et al. (2010) não identificaram a associação do polimorfismo ECA I/D, tanto individualmente ou em combinação com o polimorfismo ACTN3 R577X, não tinham influência sobre o rendimento em tarefas força muscular em indivíduos adultos saudáveis utilizando testes multiarticulares de força máxima. Da mesma forma, após a genotipagem de atletas maratonistas etíopes não foi considerado significantes os valores na distribuição do polimorfismo I/D da ECA e ACTN3 R577X entre esses atletas (Ash et al., 2011), inclusive esses dados também não foram encontrados em pessoas idosas (Bustamante-Ara et al., 2010). Portanto, seria importante mais pesquisas que justifique a combinação dos polimorfismos ECA I/D e ACTN3 R577X no fenótipo muscular, já que esses dados são bastante conflitantes entre os atletas de elite.

Outro fator importante, seria a dosagem circulante da enzima da ECA e do peptídeo da angiotensina II, já que estudos indicam a relação entre a atividade sérica da ECA estaria correlacionada ao genótipo da ECA (DD) em jovens caucasianos (McCauley et al., 2010), Portanto, o nível reduzidos de ECA na corrente sanguínea indicaria uma menor conversão da angiotensina II, ou seja, influenciando na manutenção do tônus vascular o que levaria uma estabilidade do fluxo sanguíneo, como consequência, uso reduzido de oxigênio, metabolitos e substratos para a via aeróbica (Mugandani et al., 2019). No entanto, não se sabe como os níveis reduzidos ECA na circulação sanguínea interfere na performance atlética (Sgourou et al., 2012).

Finalmente, os marcadores genéticos podem em parte serem utilizados como selecionadores de talentos esportivos. Entretanto, determinam as características dos níveis de desempenho atlético e sua correlação com certos genes e uma tarefa bastante complexa.

Nesta revisão ficou explícito que o gene ACTN3 é específica das fibras de contração rápida responsáveis pela geração de força contrátil em alta velocidade, componente essencial para geração de força e potência o que pode beneficiar o lutador de MMA. Em sua rotina de treinamento a maior parte da preparação física visa intensificar o estresse metabólico principalmente no treino com maior intensidade, objetivando a melhoria da performance nesta qualidade física tão importante para o resultado numa disputa contra o adversário. A luta como espetáculo se traduz em de artes marciais mistas, o MMA do inglês, "*Mixed Martial Arts*". Geralmente esses lutadores são praticantes de um mix de estilos preferencialmente, Jiu-Jitsu, Muay Thai, Wrestling e Boxe.

Durante os combates os lutadores deferem golpes com punhos cotovelos, pernas e pés, utilizam o tronco e membros superiores e inferiores para defesa dos ataques dos adversário, aplicando as técnicas de ataque como, "jabs", esquiva, cruzados, "uppers". Essas lutas geram alta exigência de ações força e velocidade tendo como resultado a potência dos chutes e socos, além do componente de força isométrica com intuito de imobilizar o oponente (Anderson et al., 2016).

O Brasil é tido como um dos grandes celeiros destes atletas das "*Mixed Martial Arts*", nomes como; Fabricio Werdum, Junior dos Santos, Mauricio Shogun, Lyoto Machida, Anderson Silva, Rafael dos Anjos, José Aldo, Renan Barão, Cristiane Justino e Amanda Nunes despontam com os melhores lutadores do Ultimate Fighting Championship (UFC), o maior evento desta categoria. Desta forma, Oliveira et al. (2018) estudaram e compararam os diferentes grupos genótipos do ACTN3 com o desempenho muscular em testes de força e potência em 18 atletas brasileiros de MMA, (RR=6, RX=9, XX=3). Os resultados indicam que os atletas com o genótipo RX são mais aptos a realizar mais repetições ($19,66 \pm 2,34$) do que os atletas RR ($15,00 \pm 3,68$) no exercício de agachamento realizado com 70% de 1RM ($P=0,02$), enquanto os atletas do genótipo XX não apresentavam nenhuma diferença significativa nos mesmos testes.

Quando foi feito o agrupamento de genótipos dominante (RR vs. RX+XX) os genótipos RX+XX realizou mais repetição ($18,75 \pm 2,73$) no exercício de agachamento com 70% de 1RM do que os indivíduos do genótipo RR ($15,00 \pm 3,68$) ($P=0,04$), já no modelo recessivo (RR+RX vs. XX), a diferença encontrada foi no teste de potência para membros inferiores (CMJ test), neste teste os resultados foram favoráveis ao genótipo RR+RX.

Estudos recentes associam a influência de certos polimorfismos genéticos como potenciais influenciadores nos resultados positivos do desempenho em lutadores de elite (Ambardini et al., 2014; Ribas et al., 2017; García-Pallarés et al., 2011; Mandroukas et al., 2010; Zebrowska et al., 2017)

Os resultados encontrados no trabalho de Oliveira et al. (2018) são semelhantes a estudos de amostras em lutadores japoneses, (Kikuchi et al., 2013; Kikuchi et al., 2012) poloneses (Honarpour et al., 2017), (Cięszczyk et al., 2011; Olga et al., 2013), espanhóis, (Rodríguez-Romo et al., 2013), multirraciais (Tartar et al., 2020), e lutadores brasileiros (Guilherme et al., 2020).

O gene ACTN3 codifica a proteína α -actinina-3, presente sarcômeros nas fibras glicolíticas rápidas de tipo II responsáveis pelos altos níveis geração de força e potência, o que está presente nos movimentos explosivos de chutes, socos e nas mudanças de direção do lutador (Ambardini et al., 2014). É sugestivo que as fibras musculares presente no genótipo XX, não produza a proteína α -actinina-3, ocasionando uma redução na contração muscular, como consequência, diminuição geração de força, além de uma menor capacidade de recuperação entre os esforços produzidos durante o combate (Orysiak et al., 2014).

Sustentando esses resultados observado em modelos de camundongos KO, o músculo sem a ACTN3 além da geração de força reduzida, foi observado um diâmetro da fibra rápida reduzida, aumento da atividade das múltiplas enzimas na via metabólica aeróbia, alterações nas propriedades contráteis e menor recuperação a fadiga, sugerindo uma mudança nas propriedades de fibras rápidas para as características das fibras lentas (Eynon et al., 2012), o que ficou evidenciado na pesquisa de Oliveira et al. (2018) indicaram que o genótipo XX não apresentou resultados inferiores nos teste de desempenho muscular de força e potência. Por outro lado, o genótipo RX, RR e os genótipos RX+XX são mais aptos a realizar mais repetição ($19,66 \pm 2,34$), ($15,00 \pm 3,68$) e ($18,75 \pm 2,73$) respectivamente no exercício de agachamento com 70% de 1RM, além da melhor performance no teste de potência para membros inferiores (CMJ test). Esses resultados poderiam ser traduzidos e colaborariam para o rendimento durante um combate, ou seja, força, potência e resistência muscular.

Portanto, duas pesquisas demonstram que os genótipos ACTN3 RR ou RX são potencialmente relacionados com o perfil atlético dos lutadores de elite (Landau et al., 2012; Del coso et al., 2017), mesmo que, o alelo X em algum momento seja negligenciado em alguns desportos de força, o que ficou apresentado na recente pesquisa, mais e importante salientar a importância do alelo X na resistência muscular dos atletas de MMA. Entretanto, Djarova et al. (2011) comentaram que atletas russos de esportes de potência de nível nacional e internacional manifestaram valores reduzidos do alelo XX em relação à população em geral, mas, indicaram valores aumentados do genótipo R577X entre os atletas de potência.

Os resultados indicam a habilidade dos grupos RX e RX+XX em realizarem maiores repetições nos testes de força/resistência. Esses resultados são semelhantes encontrados pelo estudo apresentado por Mandroukas et al. (2010) com lutadores de Greco Romana o que foi relacionado e confirmado que os atletas adultos continham um percentual maior de fibras do tipo IIX, quando comparados a atletas adolescentes.

No estudo de Kikuchi et al. (2013) ao estudarem a genotipagem de 135 lutadores japoneses de Judô, ficou demonstrado que os atletas de nível internacional apresentaram uma correlação significativa do genótipo RR e RX indicando uma pré-disposição genética, resultado recorrente com o presente estudo. O que foi confirmado no estudo de Rodriguez-Romo et al. (2013) avaliaram 108 atletas, mas o que chamou atenção neste estudo foi a não correlação significativa com o polimorfismo R577X entre atleta de elite no Judô espanhóis. Apesar que, o polimorfismo do ACTN3, está presente em cerca de 18 a 25% da população na forma truncada

R577X, já o genótipo entre lutadores parecer ser do tipo misto não exclusivo de força e potência muscular, indicando que o desempenho esportivo é poligênico.

Mas uma vez destacando que o alto rendimento não deve estar relacionado somente a um polimorfismo genético, pois, as características diversas do rendimento físico permitem estabelecer uma relação com vários outros genótipos. Essa relação levanta a discussão sobre a participação dos genes nas características multifatoriais do alto rendimento e sua interação com o meio ambiente, não somente na especificidade de cada modalidade. Nem sempre o gene alvo estudado é determinante do fenótipo que irá influenciar na modalidade, prova ou tarefa motora estudada (Franchini et al., 2014), esses resultados foram comprovados ao investigar, a não relação do polimorfismo ACTN3 com aumento dos níveis de força, após sessões de treinamento resistido (Gentil et al., 2011).

Finalmente, ao longo das últimas duas décadas foram identificados 185 genes ligados ao alto rendimento atlético, destes 100 estavam associados com a resistência, 69 eram referentes a modalidades utilizando potência/força, e 16 eram registrados como psicogênicos exclusivos (Youn et al., 2021) ou seja, um gene não pode ser apontado como uma parte do rendimento do atleta e sua performance.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até este momento a literatura não informa nenhum artigo de revisão que investiga a associação entre o polimorfismo do ACTN3 e o desempenho dos atletas Brasileiros de elite em modalidades cíclicas e acíclica. Esta revisão verificou 8 artigos onde o polimorfismo do ACTN3 pode ter associação no desempenho ou no perfil dos atletas brasileiros.

Os genótipos RR, RX foram correlacionados com maior frequência nas modalidades de fenótipos de força/potência, enquanto o genótipo XX nos fenótipos de resistência. No entanto, mesmo apontando o polimorfismo do ACTN3 nesta revisão como influenciador nas características, tarefas e desempenho dos atletas nas modalidades pesquisadas, não ficou claro o papel deste polimorfismo nos diversos fatores relacionados aos níveis de rendimento físico destes atletas, pois o desempenho desportivo é um fenótipo multifatorial e complexo, determinado por vários fatores entre eles, o ambiental, a dieta, o treinamento físico, o biomecânicos e características sociais, o que permitiria estabelecer uma relação com vários outros fenótipos.

Demonstrando que os atletas de nível competitivo de elite têm a necessidade de dispor de valores absolutos como relativos de força máxima ou de potência muscular, um eficaz metabolismo glicolítico, e uma aporte expressivo do sistema oxidativo, além de relevantes conhecimento técnicos e táticos que a modalidade, prova ou tarefa motora determina.

Portanto nem sempre o gene estudado deverá ser prioritário para tomar decisões definitivas apenas com base em marcadores genéticos.

REFERENCIAS

Abd El-Kader, S. M., & Al-Shreef, F. M. (2018). Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *African health sciences*, 18(1), 120-131.

Alghannam, A. F. (2012). Metabolic limitations of performance and fatigue in football. *Asian journal of sports medicine*, 3(2), 65.

Ambardini, R. L. (2014, April). ACTN3 R577X polymorphism and body composition profile of Indonesian karate athletes. In *International Seminar of Sport Culture and Achievement* (p. 223).

Anderson, T., Lane, A. R., & Hackney, A. C. (2016). Cortisol and testosterone dynamics following exhaustive endurance exercise. *European journal of applied physiology*, 116(8), 1503-1509.

Antonio, J., Knafo, S., Ellerbroek, A., Vargas, L., Silver, T., Peacock, C., & Tartar, J. (2017). The Relationship between the ACTN3 Genotype and Measures of Stress, Exercise Performance and Body Composition: A Pilot Trial. *Journal of Exercise. Dec*, 20(6), 139-53.

Ash, G. I., Scott, R. A., Deason, M., Dawson, T. A., Wolde, B., Bekele, Z., ... & Pitsiladis, Y. P. (2011). No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(4), 590-597.

Bakhareva, A. S., Isaev, A. P., Aminov, A. S., & Melnikova, O. V. (2019). Hormonal activity and performance of ski-racers. *J Phys Educ Sport*, 19(4), 2504-7.

Belli, T., Crisp, A. H., & Verlengia, R. (2017). Greater muscle damage in athletes with ACTN3 R577X (RS1815739) gene polymorphism after an ultra-endurance race: a pilot study. *Biology of sport*, 34(2), 105-110.

Ben-Zaken, S., Eliakim, A., Nemet, D., Rabinovich, M., Kassem, E., & Meckel, Y. (2015). ACTN3 polymorphism: comparison between elite swimmers and runners. *Sports medicine-open*, 1(1), 1-8.

Berman, Y., & North, K. N. (2010). A gene for speed: The emerging role of α -actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology*, 25(4), 250-259.

Bottura, R. M., Lima, G. H. O., Hipolide, D. C., & Pesquero, J. B. (2020). ACTN3 R577X Polymorphism Impacts Glucose Consumption at Simulated High Altitude. *International Journal of Genetics and Genomics*, 8(4), 138.

Bouchard, C. Overcoming barriers to progress in exercise genomics. *Exer Sport Sci reviews*, 39(4), 212, 2011.

Broos, S., Malisoux, L., Theisen, D., Van Thienen, R., Francaux, M., Thomis, M. A., & Deldicque, L. (2019). The stiffness response of type IIa fibres after eccentric exercise-induced muscle damage is dependent on ACTN3 r577X polymorphism. *European journal of sport science*, 19(4), 480-489.

Broos, S., Malisoux, L., Theisen, D., Van Thienen, R., Ramaekers, M., Jamart, C., & Francaux, M. (2016). Evidence for ACTN3 as a speed gene in isolated human muscle fibers. *PLoS one*, 11(3), e0150594.

Broos, S., Van Leemputte, M., Deldicque, L., & Thomis, M. A. (2015). History-dependent force, angular velocity and muscular endurance in ACTN3 genotypes. *European journal of applied physiology*, 115(8), 1637-1643.

Bustamante-Ara, N., Santiago, C., Verde, Z., Yvert, T., Gomez-Gallego, F., Rodriguez-Romo, G., & Lucia, A. (2010). ACE and ACTN3 genes and muscle phenotypes in nonagenarians. *International journal of sports medicine*, 31(04), 221-224.

Carmona, G., Mendiguchía, J., Alomar, X., Padullés, J. M., Serrano, D., Nescolarde, L., ... & Cadeñau, J. A. (2018). Time course and association of functional and biochemical markers in severe semitendinosus damage following intensive eccentric leg curls: differences between and within subjects. *Frontiers in Physiology*, 9, 54.

Cerit, M., Dalip, M., & Yildirim, D. S. (2020). Genetics and Athletic Performance. *Res Physical Educacion Sport Health* 9(2).

Chiu, L. L., Wu, Y. F., Tang, M. T., Yu, H. C., Hsieh, L. L., & Hsieh, S. S. (2011). ACTN3 genotype and swimming performance in Taiwan. *International journal of sports medicine*, 32(06), 476-480.

Cieszczyk, P., Sawczuk, M., Maciejewska, A., Ficek, K., & Eider, J. (2011). Variation in peroxisome proliferator activated receptor α gene in elite combat athletes. *European Journal of Sport Science*, 11(2), 119-123.

Coelho, D. B., Pimenta, E., Rosse, I. C., Veneroso, C., Becker, L. K., Carvalho, M. R., & Silami-Garcia, E. (2016). The alpha-actinin-3 r577x polymorphism and physical performance in soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*, 56(3), 241-248.

Coelho, D. B., Pimenta, E. M., Rosse, I. C., Carvalho, M. R. S., Costa, G. G., & Silami-Garcia, E. (2014). Comparison of the genotypes and allele frequencies of ACTN3 of football players from different categories. *Rev. Bras. Cienc. Mov.*, 22 (4), 97-106.

Coelho, D. B., Pimenta, E. M., Rosse, I. C., de Castro, B. M., Becker, L. K., de Oliveira, E. C., ... & Garcia, E. S. (2018). Evidence for a role of ACTN3 R577X polymorphism in football player's career progression. *International journal of sports medicine*, 39(14), 1088-1093.

De la Calle Pérez, L., Ureña, G. D., & Ferrero, C. M. (2014). Genotipo de ACTN3 en nadadores españoles y su relación con la puntuación fina como indicador de rendimiento puntuación fina como indicador de rendimiento actn3 genotype in spanish swimmers and the relation with fina score as an indication performance score as an indication performance. *Revista Internacional de Deportes Colectivos*.

Del Coso, J., Moreno, V., Gutiérrez-Hellín, J., Baltazar-Martins, G., Ruíz-Moreno, C., Aguilar-Navarro, M., & Lucía, A. (2019). ACTN3 R577X genotype and exercise phenotypes in recreational marathon runners. *Genes*, 10(6), 413.

Del Coso, J., Valero, M., Salinero, J. J., Lara, B., Díaz, G., Gallo-Salazar, C., & Cacabelos, R. (2017). ACTN3 genotype influences exercise-induced muscle damage during a marathon competition. *European journal of applied physiology*, 117(3), 409-416.

D'Isanto, T., D'Elia, F., Raiola, G., & Altavilla, G. (2019). Assessment of sport performance: Theoretical aspects and practical indications. *Sport Monthton* 17(1), 79-82.

Djarova, T., Watson, G., Basson, A., Grace, J., Cloete, J., & Ramakoaba, A. (2011). ACTN3 and TNF gene polymorphism association with C-reactive protein, uric acid, lactate and physical characteristics in young African cricket players. *Afr J Biochem Res*, 5(1), 22-27.

- Domin, R., Dadej, D., Pytka, M., Zybek-Kocik, A., Ruchała, M., & Guzik, P. (2021). Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1261.
- Drain, J. R., Groeller, H., Burley, S. D., & Nindl, B. C. (2017). Hormonal response patterns are differentially influenced by physical conditioning programs during basic military training. *Journal of science and medicine in sport*, 20, S98-S103.
- Egorova, E. S., Borisova, A. V., Mustafina, L. J., Arkhipova, A. A., Gabbasov, R. T., Druzhevskaya, A. M., & Ahmetov, I. I. (2014). The polygenic profile of Russian football players. *Journal of sports sciences*, 32(13), 1286-1293.
- Eider, J., Cieszczyk, P., Ficek, K., Leonska-Duniec, A., Sawczuk, M., Maciejewska-Karlowska, A., & Zarebska, A. (2013). The association between D allele of the ACE gene and power performance in Polish elite athletes. *Science & Sports*, 28(6), 325-330.
- Erskine, R. M., Williams, A. G., Jones, D. A., Stewart, C. E., & Degens, H. (2014). The individual and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes before and after strength training. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(4), 642-648.
- Eynon, N., Ruiz, J. R., Femia, P., Pushkarev, V. P., Cieszczyk, P., Maciejewska-Karlowska, A., & Lucia, A. (2012). The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes.
- Eynon, N., Ruiz, J. R., Oliveira, J., Duarte, J. A., Birk, R., & Lucia, A. (2011). Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *The Journal of physiology*, 589(13), 3063-3070.
- Farias, M. V., de Holanda Barroso, P. P., Cavalcante, P. A. N., & Parente, D. M. (2017). Influência de marcadores genéticos no desempenho atlético. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE)*, 11(68), 626-630.
- Franchini, E. (2014). Born to fight? Genetics and combat sports. *Revista de Artes Marciales Asiáticas*, 9(1), 1-8.
- García-Pallarés, J., López-Gullón, J. M., Muriel, X., Díaz, A., & Izquierdo, M. (2011). Physical fitness factors to predict male Olympic wrestling performance. *European journal of applied physiology*, 111(8), 1747-1758.
- Gentil, P., Pereira, R. W., Leite, T. K., & Bottaro, M. (2011). ACTN3 R577X polymorphism and neuromuscular response to resistance training. *Journal of Sports Science & Medicine*, 10(2), 393.
- Gineviciene, V., Jakaitiene, A., Tubelis, L., & Kucinskas, V. (2014). Variation in the ACE, PPARGC1A and PPARA genes in Lithuanian football players. *European journal of sport science*, 14(sup1), S289-S295.
- Goh, J., Lim, C. L., & Suzuki, K. (2019). Effects of endurance-, strength-, and concurrent training on cytokines and inflammation. In *Concurrent aerobic and strength training* (pp. 125-138). Springer, Cham.
- Grenda, A., Leońska-Duniec, A., Kaczmarczyk, M., Ficek, K., Król, P., Cieszczyk, P., & Żmijewski, P. (2014). Interaction between ACE I/D and ACTN3 R577X polymorphisms in Polish competitive swimmers. *Journal of Human Kinetics*, 42, 127.
- Guilherme, J. P. L., Souza-Junior, T. P., & Lancha Junior, A. H. (2021). Association study of performance-related polymorphisms in Brazilian combat-sport athletes highlights variants in the GABPB1 gene. *Physiological Genomics*, 53(2), 47-50.

- Guilherme, J. P. L. F., Tritto, A. C. C., North, K. N., Lancha Junior, A. H., & Artioli, G. G. (2014). Genetics and sport performance: current challenges and directions to the future. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 28, 177-193.
- Hejazi, K., & Hosseini, S. R. A. (2012). Influence of selected exercise on serum immunoglobulin, testosterone and cortisol in semi-endurance elite runners. *Asian journal of sports medicine*, 3(3), 185.
- Shenoy, S., Tandon, S., Sandhu, J., & Bhanwer, A. S. (2010). Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and Indian Army triathletes performance. *Asian journal of sports medicine*, 1(3), 143.
- Herbert, A. J., Williams, A. G., Lockey, S. J., Erskine, R. M., Heffernan, S. M., Pedlar, C. R., & Stebbings, G. K. (2016). P-41 ACTN3 R577x genotype is not associated with elite european caucasian marathon performance.
- Honarpour, A., Mohseni, M., Ghavidel Hajiagha, S., Irani, S., & Najmabadi, H. (2017). Investigation of the relationship between a genetic polymorphism in ACTN3 and elite sport performance among Iranian soccer players. *Iranian Rehabilitation Journal*, 15(2), 149-154.
- Houweling, P. J., Papadimitriou, I. D., Seto, J. T., Pérez, L. M., Coso, J. D., North, K. N., & Eynon, N. (2018). Is evolutionary loss our gain? The role of ACTN3 p. Arg577Ter (R577X) genotype in athletic performance, ageing, and disease. *Human Mutation*, 39(12), 1774-1787.
- Ichinoseki-Sekine, N., Yoshihara, T., Kakigi, R., Ogura, Y., Sugiura, T., & Naito, H. (2012). Fiber-type specific expression of α -actinin isoforms in rat skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 419(2), 401-404.
- Jacob, Y., Hart, N. H., Cochrane, J. L., Spiteri, T., Laws, S. M., Jones, A., ... & Anderton, R. S. (2022). ACTN3 (R577X) Genotype is associated with Australian Football League Players. *Journal of strength and conditioning research*, 36(2), 573-576.
- Kikuchi, N., & Nakazato, K. (2015). Effective utilization of genetic information for athletes and coaches: focus on ACTN3 R577X polymorphism. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 19(3), 157.
- Kikuchi, N., Ueda, D., Min, S. K., Nakazato, K., & Igawa, S. (2013). The ACTN3 XX genotype's underrepresentation in Japanese elite wrestlers. *International journal of sports physiology and performance*, 8(1), 57-61.
- Kikuchi, N., Min, S. K., Ueda, D., Igawa, S., & Nakazato, K. (2012). Higher frequency of the ACTN3 R allele+ ACE DD genotype in Japanese elite wrestlers. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 26(12), 3275-3280.
- Kim, H. K., Konishi, M., Takahashi, M., Tabata, H., Endo, N., Numao, S., ... & Sakamoto, S. (2015). Effects of acute endurance exercise performed in the morning and evening on inflammatory cytokine and metabolic hormone responses. *PLoS One*, 10(9), e0137567.
- Kim, J. H., Jung, E. S., Kim, C. H., Youn, H., & Kim, H. R. (2014). Genetic associations of body composition, flexibility and injury risk with ACE, ACTN3 and COL5A1 polymorphisms in Korean ballerinas. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 18(2), 205.
- Kim, K., Ahn, N., Cheun, W., Byun, J., & Joo, Y. (2015). Association of angiotensin converting enzyme I/D and α -actinin-3 R577X genotypes with growth factors and physical fitness in Korean children. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 19(2), 131.

Koufakis, T., Karras, S. N., Mustafa, O. G., Zebekakis, P., & Kotsa, K. (2019). The effects of high altitude on glucose homeostasis, metabolic control, and other diabetes-related parameters: from animal studies to real life. *High Altitude Medicine & Biology*, 20(1), 1-11.

Landau, M. E., Kenney, K., Deuster, P., Gonzalez, R. S., Contreras-Sesvold, C., Sambughin, N., & Campbell, W. W. (2012). Investigation of the relationship between serum creatine kinase and genetic polymorphisms in military recruits. *Military medicine*, 177(11), 1359-1365.

Li, Y., Wang, L. Q., Yi, L., Liu, J., Hu, Y., Lu, Y., & Wang, M. (2017). ACTN3 R577X genotype and performance of elite middle-long distance swimmers in China. *Biology of sport*, 34(1), 39-43.

Loturco, I., Barbosa, A. C., Nocentini, R. K., Pereira, L. A., Kobal, R., Kitamura, K., ... & Nakamura, F. Y. (2016). A correlational analysis of tethered swimming, swim sprint performance and dry-land power assessments. *International journal of sports medicine*, 37(03), 211-218.

Lee, C. L., Hsu, W. C., & Cheng, C. F. (2017). Physiological adaptations to sprint interval training with matched exercise volume. *Med Sci Sports Exerc*, 49(1), 86-95.

Mandroukas, A., Metaxas, T., Kesidis, N., Christoulas, K., Vamvakoudis, E., Stefanidis, P., ... & Mandroukas, K. (2010). Deltoid muscle fiber characteristics in adolescent and adult wrestlers. *J Sports Med Phys Fitness*, 50(2), 113-120.

Massidda, M., Scorcu, M., & Calò, C. M. (2014). New genetic model for predicting phenotype traits in sports. *International journal of sports physiology and performance*, 9(3), 554-560.

Massidda, M., Voisin, S., Culigioni, C., Piras, F., Cugia, P., Yan, X., & Calò, C. M. (2019). ACTN3 R577X polymorphism is associated with the incidence and severity of injuries in professional football players. *Clinical journal of sport medicine*, 29(1), 57-61.

Massidda, M., Voisin, S., Culigioni, C., Piras, F., Cugia, P., & Xu, Y. (2017) ACTN3 R577X polymorphism is associated with the incidence and severity of injuries in professional football players. *Clin J Sport Med*.

McCauley, T., Mastana, S.S., & Folland, J.P (2010). ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms and muscle function and muscularity of older Caucasian men. *Eur. J. Appl. Physiol* 109(2):269-77.

Mohamadi, S, Khoshdel, A, Naserkhani, F., & Mehdizadeh, R. (2015) The effect of low-intensity resistance training with blood flow restriction on serum cortisol and testosterone levels in young men. *J Arc Military Med* 3(3).

Moraes, V. N. D., Trapé, A. A., Ferezin, L. P., Gonçalves, T. C. P., Monteiro, C. P., & Junior, C. B. (2018). Association of ACE ID and ACTN3 C> T genetic polymorphisms with response to a multicomponent training program in physical performance in women from 50 to 70 years. *Science & Sports*, 33(5), 282-290.

Arroyo Moya, W. (2021). Genética y fútbol: asociación de los polimorfismos genéticos ACTN3 y ACE-I/D en jugadores de fútbol: Revisión literaria. *Retos*, (39).

Mugandani, S. C. (2019). Athletic performance enhancing ACE, ACTN3, AMPD1 genetic markers, fitness characteristics, c-reactive protein and uric acid of cricket, netball, rugby and soccer players: a review. *Journal of Applied Sports Sciences*, (1), 131-149.

Neto, S.A, Melo, G.F, Silva, G.B, Rosa, T.S, Almeida, S.S, Santos, M.P., & Silva, A.S (2018). Association of ACTN3 genotypes with performance indicators in Brazilian juvenile swimmers specialized in short distances. *Motricidade* 14(SI), 66-71

Olga1AB, F., Jerzy2ABD, E., Paweł23AC, C., Ildus145C, A., Agata23C, L. D., Agnieszka2AB, M. K., & Nijole6B, J. Association of muscle-specific creatine kinase (CKM) gene polymorphism with combat athlete status in Polish and Russian cohorts. *Arch Budo* 9(3):233–237.

Oliveira, E., Rodrigues, P., Salgueirosa, F. M., Seniski, G. G., Wharton, L., & Osiecki, R. (2018). Effect of ACTN3 R577X genotypes on muscle strength and power in Brazilian mixed martial arts athletes. *Journal of Exercise Physiology online*, 21(2), 202-213.

Orysiak, J., Busko, K., Michalski, R., Mazur-Różycka, J., Gajewski, J., Malczewska-Lenczowska, J., & Pokrywka, A. (2014). Relationship between ACTN3 R577X polymorphism and maximal power output in elite Polish athletes. *Medicina*, 50(5), 303-308.

Papadimitriou, I. D., Lockey, S. J., Voisin, S., Herbert, A. J., Garton, F., Houweling, P. J., & Eynon, N. (2018). No association between ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms and endurance running times in 698 Caucasian athletes. *BMC genomics*, 19(1), 1-9.

Papadimitriou, I. D., Lucia, A., Pitsiladis, Y. P., Pushkarev, V. P., Dyatlov, D. A., Orekhov, E. F., & Eynon, N. (2016). ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC genomics*, 17(1), 1-8.

Pasqua, L. A., Artioli, G. G., Oliveira Pires, F. D., & Bertuzzi, R. (2011). ACTN3 gene and sports performance: a candidate gene to success in short and long duration events. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 13, 477-483.

Pasqua, L. A., Bueno, S., Matsuda, M., Marquezini, M. V., Lima-Silva, A. E., Saldiva, P. H., & Bertuzzi, R. (2016). The genetics of human running: ACTN3 polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. *Annals of human biology*, 43(3), 255-260.

Paulsen, G., Ramer Mikkelsen, U., Raastad, T., & Peake, J. M. (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise?. *Exercise immunology review*, 18.

Pereira, A., Costa, A. M., Izquierdo, M., Silva, A. J., Bastos, E., & Marques, M. C. (2013). 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*, 35(5), 1949-1959.

Pickering, C., & Kiely, J. (2017). ACTN3: more than just a gene for speed. *Frontiers in physiology*, 8, 1080.

Pimenta, E. M., Coelho, D. B., Veneroso, C. E., Coelho, E. J. B., Cruz, I. R., Morandi, R. F., ... & Fernández, J. A. D. P. (2013). Effect of ACTN3 gene on strength and endurance in soccer players. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 27(12), 3286-3292.

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

Pitsiladis, Y., Wang, G., Wolfarth, B., Scott, R., Fuku, N., Mikami, E., & Lucia, A. (2013). Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *British journal of sports medicine*, 47(9), 550-555.

Qi, B., Liu, J. Q., & Liu, G. L. (2016). Genetic association between ACTN3 polymorphism and risk of non-acute ankle sprain. *Genet. Mol. Res*, 15(10.4238).

- Ribas, M. R., Oliveira, Z. C., Salgueirosa, F., Fernandes, P., Matos, O. D., & Bassan, J. C. (2017). Association of ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms in Brazilians wrestlers. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 23, 469-472.
- Ribas, M. R., Zonatto, H. A., Ribas, D. I. R., & Bassan, J. C. (2020). R577x of the actn3 gene as predictor of physical performance in ultramarathon runners. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 26, 523-526.
- Rocha, A. W. D. O., Nascimento, W. M. D., Oliveira, C. M. D. C., Pereira Neto, J. M., Nascimento, O. V. D., Santos, J. O. L. D., & Astolfi Filho, S. (2020). Frequency of gene ACE I polymorphism ID in athletes of different sports. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 26, 107-112.
- Rodrigues, C. F. A., & Fillus, I. C. (2015). Genetic correlation of ability for specific sports modalities: bioethical considerations. *Revista Bioética*, 23, 285-292.
- Rodríguez-Romo, G., Yvert, T., de Diego, A., Santiago, C., de Durana, A. L. D., Carratalá, V., & Lucia, A. (2013). No association between ACTN3 R577X polymorphism and elite judo athletic status. *International journal of sports physiology and performance*, 8(5), 579-581.
- Rodríguez-Romo, G., Ruiz, J. R., Santiago, C., Fiuza-Luces, C., González-Freire, M., Gómez-Gallego, F., ... & Lucia, A. (2010). Does the ACE I/D polymorphism, alone or in combination with the ACTN3 R577X polymorphism, influence muscle power phenotypes in young, non-athletic adults?. *European journal of applied physiology*, 110(6), 1099-1106.
- Rossi, F. E., Gerosa-Neto, J., Zanchi, N. E., Cholewa, J. M., & Lira, F. S. (2016). Impact of short and moderate rest intervals on the acute immunometabolic response to exhaustive strength exercise: Part I. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 30(6), 1563-1569.
- Ruiz, J. R., Fernández del Valle, M., Verde, Z., Díez-Vega, I., Santiago, C., Yvert, T., & Lucia, A. (2011). ACTN3 R577X polymorphism does not influence explosive leg muscle power in elite volleyball players. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 21(6), e34-e41.
- Ruiz, J. R., Santiago, C., Yvert, T., Muniesa, C., Díaz-Ureña, G., Bekendam, N., & Lucia, A. (2013). ACTN3 genotype in Spanish elite swimmers: no "heterozygous advantage". *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 23(3), e162-e167.
- Santiago, C., González-Freire, M., Serratos, L., Morate, F. J., Meyer, T., Gómez-Gallego, F., & Lucia, A. (2008). ACTN3 genotype in professional soccer players. *British journal of sports medicine*, 42(1), 71-73.
- Sarmiento, H., Marcelino, R., Anguera, M. T., Campaniço, J., Matos, N., & Leitão, J. C. (2014). Match analysis in football: a systematic review. *Journal of sports sciences*, 32(20), 1831-1843.
- Scott, R. A., Irving, R., Irwin, L., Morrison, E., Charlton, V., Austin, K., ... & Pitsiladis, Y. P. (2010). ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Med Sci Sports Exerc*, 42(1), 107-112.
- Seto, J. T., Lek, M., Quinlan, K. G., Houweling, P. J., Zheng, X. F., Garton, F., & North, K. N. (2011). Deficiency of α -actinin-3 is associated with increased susceptibility to contraction-induced damage and skeletal muscle remodeling. *Human molecular genetics*, 20(15), 2914-2927.
- Seto, J. T., Quinlan, K. G., Lek, M., Zheng, X. F., Garton, F., MacArthur, D. G., & North, K. N. (2013). ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling. *The Journal of clinical investigation*, 123(10), 4255-4263.
- Sgourou, A., Fotopoulos, V., Kontos, V., Patrinos, G. P., & Papachatzopoulou, A. (2012). Association of genome variations in the renin-angiotensin system with physical performance. *Human Genomics*, 6(1), 1-7.
- Shang, X., Li, Z., Cao, X., Xie, C., Gu, M., Chen, P., ... & Cai, J. (2015). The association between the ACTN3 R577X polymorphism and noncontact acute ankle sprains. *Journal of sports sciences*, 33(17), 1775-1779.

Sheykhloovand, M., Khalili, E., Agha-Alinejad, H., & Gharaat, M. (2016). Hormonal and physiological adaptations to high-intensity interval training in professional male canoe polo athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 30(3), 859-866.

Suzuki, K., Hashimoto, H., Oh, T., Ishijima, T., Mitsuda, H., Peake, J. M., ... & Higuchi, M. (2013). The effects of sports drink osmolality on fluid intake and immunoendocrine responses to cycling in hot conditions. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 59(3), 206-212.

Tartar, J. L., Cabrera, D., Knafo, S., Thomas, J. D., Antonio, J., & Peacock, C. A. (2020). The "warrior" COMT Val/Met genotype occurs in greater frequencies in mixed martial arts fighters relative to controls. *Journal of Sports Science & Medicine*, 19(1), 38.

Ulucan, K., Sercan, C., & Biyikli, T. (2015). Distribution of angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion and α -actinin-3 codon 577 polymorphisms in turkish male soccer players. *Genetics & epigenetics*, 7, GEG-S31479.

Van de Vyver, M., Engelbrecht, L., Smith, C., & Myburgh, K. H. (2016). Neutrophil and monocyte responses to downhill running: Intracellular contents of MPO, IL-6, IL-10, pstat3, and SOCS 3. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 26(6), 638-647.

Villanueva, M. G., Villanueva, M. G., Lane, C. J., & Schroeder, E. T. (2012). Influence of rest interval length on acute testosterone and cortisol responses to volume-load equated total body hypertrophic and strength protocols. *Journal of strength and conditioning research/National Strength & Conditioning Association*, 26(10), 2755.

Vincent, B., Windelinckx, A., Nielens, H., Ramaekers, M., Van Leemputte, M., Hespel, P., & Thomis, M. A. (2010). Protective role of α -actinin-3 in the response to an acute eccentric exercise bout. *Journal of applied Physiology*, 109(2), 564-573.

Vingren, J. L., Budnar Jr, R. G., McKenzie, A. L., Duplanty, A. A., Luk, H. Y., Levitt, D. E., & Armstrong, L. E. (2016). The acute testosterone, growth hormone, cortisol and interleukin-6 response to 164-km road cycling in a hot environment. *Journal of Sports Sciences*, 34(8), 694-699.

Wang, G., Mikami, E., Chiu, L. L., De Perini, A., Deason, M., Fuku, N., & Galloway, S. D. (2013). Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. *Medicine and science in sports and exercise*, 45(5), 892-900.

Youn, B.Y., K.o, S.G., & Kim, J. Y. (2021). Genetic basis of elite combat sports athletes: a systematic review. *Biol Sport*, 38(4).

Zebrowska, A., Trybulski, R., Rocznik, R., & Marcol, W. (2019). Effect of physical methods of lymphatic drainage on postexercise recovery of mixed martial arts athletes. *Clinical journal of sport medicine*, 29(1), 49-56.