

RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DA ECA E APTIDÃO AERÓBIA.
RELATIONSHIP IN THE ACE
POLYMORPHISMS AND
ENDURANCE PERFORMANCE.

Salomão Bueno¹,
Leonardo Alves Pasqua¹,
Vitor G. dos Santos^{1,2},
Marcos Deivid Silva-Cavalcante^{1,2},
Rogério Carvalho¹,
Rodrigo Poles Urso¹,
Adriano Eduardo Lima-Silva²,
Rômulo Bertuzzi¹.

RESUMO

A relação entre o desempenho esportivo e o polimorfismo do gene da enzima conversora angiotensina (ECA) têm recebido destaque nos últimos anos. Os diferentes genótipos da ECA (II, DD e ID) estão associados com diferentes respostas no organismo e com o desempenho. Têm sido bem reportado que o genótipo II é mais frequente em atletas de modalidades com predominância aeróbia. No entanto, são poucos os estudos que associam o genótipo II da ECA com determinantes da aptidão aeróbia. Dessa forma, uma perspectiva para pesquisas futuras, pode ser compreender a relação dos polimorfismos da ECA com preditores do desempenho.

Palavras chave: Genética; Desempenho; Corrida.

1. Grupo de Estudos em Desempenho Aeróbio da USP (GEDAE-USP) – Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.
2. Grupo de Estudos em Ciências do Esporte (GPCE-UFAL) – Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas.
Endereço de correspondência: Salomão Bueno de Camargo Silva – Escola de Educação Física e Esporte – USP. Avenida Professor Melo de Moraes nº65, Butantã, São Paulo – SP. CEP:05508030
Email: salomao_bueno@yahoo.com.br

ABSTRACT

The relationship between sports performance and polymorphism of the angiotensin converted enzyme (ACE) it's has been highlighted. Different genotypes of ACE (II, DD and ID) have demonstrated to be associated with different effects in human organism and performance. Indeed, some studies have been related II genotype of ACE gene with physical variables predictors of endurance performance. Thus, a future perspective of studies is to understand the relationship in the ACE polymorphism and physical variables predictors of endurance performance.

Key words: Genetic; Performance; Running.

INTRODUÇÃO

Desde antes dos primeiros resultados do projeto genoma humano em 1990 ⁽¹⁾, muito tem se estudado sobre a influência dos componentes genéticos no organismo humano. Por sua vez, os estudos na ciência do esporte têm acompanhado essa mesma tendência ⁽²⁾. Com isso, as pesquisas relacionando o desempenho esportivo com componentes genéticos têm apresentado um crescimento desde o início do século passado ⁽³⁾.

Dentre os primeiros estudos associados a temática supracitada, pode-se destacar os que associam o polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA) ⁽³⁾. Essa enzima é um importante componente do sistema responsável pelo controle da homeostasia hidroeletrolítica no organismo, o sistema renina-angiotensina (SRA). Nesse sistema, a ação da ECA é mediada por sua concentração ⁽⁴⁾ e evidências têm apontado que essa concentração é determinada em grande parte através do polimorfismo genético da ECA ^(5,6).

O polimorfismo do gene humano da ECA se caracteriza em dois alelos, com a deleção (alelo D) ou a inserção (alelo I) de 287 pares de bases nitrogenadas ⁽⁷⁾. O genótipo DD produz uma maior quantidade de ECA, o que proporciona uma maior produção do vasopressor angiotensina II (ang II) ⁽⁸⁾. Por outro lado, o genótipo II é antagônico, promovendo uma menor produção de ECA e ang II, proporcionando um menor efeito hipertensor ⁽⁴⁾. Por sua vez, o genótipo heterozigoto (I/D) considerado

com uma produção intermediária da ECA ⁽³⁾. Em síntese, os genótipos da ECA ocasionam efeitos opostos no controle hidroeletrolítico.

Desde a descrição completa do polimorfismo da ECA em 1991 ⁽⁹⁾, muito tem se estudado sobre os efeitos de seus genótipos no organismo humano ⁽⁵⁾. Em particular, tem sido sugerido que esse polimorfismo foi o primeiro associando com desempenho esportivo ⁽³⁾. A partir disso, desde sua primeira citação, muitas pesquisas têm buscado associar o desempenho esportivo com os alelos da ECA ^(10, 4, 11, 12).

Estudos prévios indicaram que os genótipos da ECA (II e DD) proporcionam diferenças no desempenho esportivo ⁽¹³⁾. Acredita-se que o genótipo DD pode favorecer ao rendimento em tarefas dependentes da manifestação de força e potência muscular, ao passo que genótipo II pode ser favorável ao desempenho em modalidades de resistência com predominância aeróbia ⁽¹⁴⁾. Nesse sentido, diversos estudos reportaram a relação entre o genótipo II do gene da ECA com atividades predominantemente aeróbias ⁽³⁾, tais como, maratona ⁽¹⁵⁾, remo ⁽¹⁶⁾ e *ski* ⁽¹⁷⁾.

Sendo assim, compreendendo a importância do genótipo II do polimorfismo da ECA para o desempenho em modalidades com predominância aeróbia ^(11,6), esse estudo tem como objetivo realizar uma breve revisão sobre os principais trabalhos relacionados com a temática, apresentando com isso as principais teorias consolidadas. Para tanto foi realizado uma busca na base de dados *Pubmed* com os seguintes termos-chave: *ACE gene* e *Sports performance*, sendo selecionados os principais estudos associados com a temática.

Sistema SRA e polimorfismo da ECA

A ECA é uma metaloprotease de zinco (peptidildipeptidase A), encontrada na superfície endotelial e em células epiteliais ⁽¹³⁾. É gerada a partir da clivagem de uma carboxipeptidase entre as proteínas Arg663 e Ser664 ⁽¹³⁾. A função principal da ECA está relacionada diretamente com o SRA. No SRA, ela é considerada uma enzima chave que controla a homeostasia hidroeletrolítica do organismo ⁽¹⁸⁾. Nesse sistema, a renina (um 37kDa aspartilprotease) liberada pelas células justa-glomerulares, é clivada pelo angiotensinogênio produzindo a angiotensina I (ang I). A ang I é uma proteína inativa, que será convertida pela ECA para sua forma ativa, a angiotensina

II (ang II). A ang II é um potente vasoconstritor que atua sobre o córtex supra renal, pois realiza a vaso constrição das arteríolas eferentes, libera a aldosterona e estimula os túbulos “T” dos rins a ter uma maior absorção de água e sódio da urina. Dessa forma, para que ocorram as reações do SRA é essencial que exista a ação da ECA, o que resultará no aumento da concentração do fluido sanguíneo, diminuindo o volume do sangue e proporcionando aumento pressórico ⁽¹⁹⁾.

Além de ser um componente importante do SRA, a ECA também estabelece uma função importantíssima em outro sistema hormonal, o calicreina-cinina ⁽¹³⁾. Nesse sistema, a ECA é responsável por metabolizar um produto da calicreina, denominada bradicinina, criando uma forma inativa desse metabólito, a bradicinina 1-5 ⁽¹⁹⁾. Assim como, a bradicinina é um potente vasodilatador, por seu tempo de vida está associado a sua forma ativa e por sua forma ativa estar relacionada com a quantidade circulante de ECA, é possível afirmar que existe relação da ECA sobre os efeitos da bradicinina e conseqüentemente no controle pressórico ⁽²⁰⁾. Além disso, baixas quantidades da enzima podem proporcionar uma maior permeabilidade dos vasos sanguíneos e também diminuição pressórica ⁽¹⁸⁾.

A ECA tem uma relação direta com dois sistemas importantes no controle pressórico do organismo, o SRA e o calicreina-cinina. No entanto, indícios apontam que a eficácia de sua ação, em ambos os sistemas, é dependente de sua concentração ⁽¹⁸⁾. As diferenças nos níveis de concentração da ECA em seres humanos têm sido atribuída a fatores genéticos ⁽¹³⁾, como o polimorfismo do gene da ECA ⁽⁷⁾.

O gene humano da ECA está alocado no braço longo do cromossomo 17 (17q23) em 21 mil pares de bases (kb) com 26 exons e 25 introns ⁽¹⁹⁾. O polimorfismo do gene da ECA apresentar a inserção ou a deleção de 287 pares de bases na sequencia do DNA do intron 16 ⁽²¹⁾. A presença de 287 pares de bases resulta no genótipo homozigoto de inserção (II). De forma contrária, a deleção das 287 pares de base, ocasiona o genótipo homozigoto de deleção (DD). Além disso, existem aqueles que apresentam tanto o alelo I quanto o alelo D, sendo classificados como heterozigoto (ID) ⁽²¹⁾. Assim, é possível afirmar que existem 3 diferentes genótipos do gene da ECA, sendo o diferencial entre eles a presença ou não dos pares de base nitrogenada.

Estudos prévios relataram que os diferentes genótipos do polimorfismo da ECA são responsáveis por efeitos funcionais diferentes no organismo ^(21, 9, 19). Em

indivíduos com genótipo II, há uma menor produção da ECA e conseqüentemente, uma menor quantidade da enzima de forma local e sistêmica ⁽²²⁾. Já indivíduos DD, são capazes de produzir uma maior quantidade da enzima e com isso são capazes de produzir uma quantidade duas vezes maior da ECA, quando comparado com o genótipo II ⁽²¹⁾. Por sua vez, o genótipo heterozigoto (I/D), por apresentar dois alelos, apresenta uma quantidade intermediária de enzima produzida ⁽¹⁹⁾.

Em linhas gerais, a ECA pode ser considerada um importante componente para o controle pressórico no organismo, interagindo basicamente em dois importantes sistemas, o SRA e o caliceína-cinina. O gene da enzima apresenta um polimorfismo que proporciona três diferentes genótipos. Esses genótipos estão diretamente relacionados com a quantidade de enzima produzida e subseqüentemente com a magnitude da sua ação.

Polimorfismo da ECA e modalidades predominantemente aeróbias.

Dentre os estudos associando a temática de genética e esporte, o primeiro que relacionou polimorfismo genético e o desempenho esportivo foi o da ECA ⁽³⁾. Desde então, muitas pesquisas tem procurado relacionar o polimorfismo da ECA com as diferenças no desempenho em modalidades esportivas ^(23, 24, 25, 26, 27), apresentado uma tendência do genótipo II em atletas de provas dependentes do metabolismo aeróbio ^(3, 16, 17, 15).

O primeiro estudo sobre a temática foi realizado por Montgomery et al. ⁽³⁾. Eles relacionaram o tempo em teste de resistência para membros superiores (exercício de flexão e extensão de cotovelos com uma carga de 15 kg realizada até a exaustão voluntária), com o genótipo de 78 recrutas do exercito britânico. Após um período de 10 semanas de treinamento (não descrito muito bem pelo autor) os resultados apresentaram uma melhora significativa no tempo de realização do teste para os indivíduos com genótipo II ($79,4 \pm 25,2$ repetições) em comparação com I/D ($24,7 \pm 8,8$ repetições) e DD ($7,1 \pm 14,9$ repetições). Nesse mesmo estudo, Montgomery et al. ⁽³⁾ apresentaram que, em escaladores de alta montanha os quais não utilizavam suplemento extra de oxigênio, a frequência de atletas que apresentavam o alelo I era de 65%, em comparação com 35% do alelo D. Além disso, o desempenho era melhor para os indivíduos de genótipo II do que os

indivíduos de genótipo DD e ID. Dessa forma, com o resultado desses dois experimentos, os autores afirmaram que existiriam indícios de que o genótipo II estaria relacionado com o desempenho de modalidades esportivas aeróbias, bem como o desempenho em teste de resistência.

A partir desse primeiro trabalho, outros estudos relacionando os genótipos da ECA com modalidades esportivas foram apresentados. Por exemplo, o estudo de Gaygay et al. (16) recrutou 64 remadores da seleção australiana. Nesse trabalho o grande diferencial foi a utilização de uma amostra composta por atletas de alto nível (atletas da seleção nacional), análise de uma modalidade predominantemente dependente do metabolismo aeróbio para o fornecimento de energia e a análise do com o polimorfismo da ECA e dos receptores da superfície celular de angiotensina I (AT1) e de angiotensina II (AT2). Os resultados mostraram uma maior frequência do genótipo II em comparação com DD e para os polimorfismos dos receptores AT1 e AT2, não foi encontrada diferença entre os valores de frequência. Com isso, concluiu-se que os fatores genéticos associados com alelo I poderiam estar promovendo uma vantagem competitiva no desempenho cardiovascular para os atletas em comparação com os atletas que continham o alelo D para a modalidade em específico.

De modo similar, Myerson et al. (17) analisaram a relação do polimorfismo do gene da ECA em corredores olímpicos britânicos. Para tanto, foi selecionado 91 atletas de provas entre 200 e 5000 metros e analisada a frequência dos alelos e dos genótipos do gene da ECA. Os resultados apresentaram uma maior frequência tanto do alelo I quanto do genótipo II nesses atletas. Além disso, conseguiu-se identificar uma tendência linear entre o aumento da frequência do alelo I com a distância de corrida, sendo que, quanto maior a distância da prova, maior poderia ser a incidência do alelo I.

Seguindo a mesma temática, Scnavivni et al. (28) investigaram a distribuição dos genótipos da ECA em 126 atletas da seleção olímpica italiana. Desses atletas, 71 deles eram de provas com características aeróbias como ciclismo, *ski cross-country* e atletismo de longa distância. Dentre os atletas de provas aeróbias, a maior frequência de genótipo II foi identificada para os atletas de corridas de longa distância (42,8% II, 28,6% ID e 28,6 % DD). Com esses resultados, concluiu-se que, o genótipo II poderia estar influenciado na melhora da capacidade cardiorrespiratória

e, por conseguinte, contribuindo para a seleção de atletas mais pré-dispostos nessas modalidades.

Collins et al. ⁽²⁹⁾ analisaram a relação entre o polimorfismo da ECA e atletas de provas de longa duração, como *Ironman*. Foram avaliados 447 atletas participantes da prova nos anos de 2000 e 2001. Nos quais observou-se uma maior distribuição do alelo I (51,5 % alelo I e 48,5% alelo D) para os atletas que conseguiram menores tempos de prova. Com isto, foi possível afirmar que o genótipo I estava associado com o melhor desempenho.

Em estudo mais recente, Tobina et al. ⁽¹⁵⁾ associaram os genótipos do polimorfismo da ECA com corredores japoneses.. Verificou-se para essa população específica uma maior quantidade de indivíduos com o genótipo II (0,51 II; 0,22 DD; 0,27 I/D). No entanto, ao relacionarem a velocidade de corrida para a maratona, os resultados demonstraram uma maior associação do alelo D. Dessa forma, com esses resultados foi concluído que, por mais que exista alta frequência do genótipo II, o alelo D estaria mais relacionado com a velocidade de corrida para essa população em específico.

A partir dos estudos supracitados, pode-se entender que, ao realizar análise de frequência do polimorfismo em diferentes modalidades esportivas com atletas ^(15,16,17,19), o alelo I apresenta uma associação maior com provas de características aeróbias. Contudo, esses estudos, por serem realizados com análises de frequência em modalidades esportivas, não permitem que sejam realizadas associações pontuais com aspectos fisiológicos importante para a aptidão aeróbia. Dessa forma, estudos analisando variáveis máximas e submáximas associadas com a aptidão aeróbia foram realizados e serão apresentados subsequentemente, apresentando a relação entre o genótipo II com por exemplo uma melhora na eficiência aeróbia e fatores como o $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$.

Polimorfismo da ECA e desempenho aeróbio

Teoricamente, indivíduos homocigotos para o alelo I podem apresentar um maior aporte sanguíneo para a musculatura exercitada ⁽¹³⁾, facilidade na vasodilatação periférica ⁽²²⁾ e maior quantidade de fibras do tipo Ia ⁽²⁴⁾, quando comparado com indivíduos homocigotos para o alelo D. Acredita-se também que, o alelo I esteja relacionado com a atividade da bradicinina ⁽⁷⁾. Assim, sabe-se que o

alelo I resulta em uma menor produção de ECA, isso levaria a um maior tempo de vida da bradicinina e, conseqüentemente, uma maior permeabilidade sanguínea, visto que a bradicinina é um potente vasodilatador ⁽¹³⁾. Dessa forma, esses efeitos estariam proporcionando melhor desempenho aeróbio para sujeitos que apresentam o alelo I ⁽⁷⁾.

Compreendendo que o polimorfismo da ECA pode ocasionar diferentes respostas fisiológicas ao exercício físico ⁽¹¹⁾, estudos como de Willians et al. ⁽¹⁴⁾ foram realizados para relacionar parâmetros fisiológicos importantes para o desempenho aeróbio, como a eficiência de movimento ⁽³⁰⁾ com o polimorfismo da ECA. Para tanto, os autores analisaram a influência do treinamento aeróbio sobre a eficiência mecânica após onze semanas de treinamento e mensurando o consumo de oxigênio para intensidade fixas no ciclo ergômetro e por meio disso quantificado o trabalho produzido. Os resultados foram quantificados como delta de trabalho, apresentando um aumento de 8,62% para o genótipo II e de uma diminuição de 0,39% para o genótipo DD. A partir disso, foi possível apresentar que a eficiência muscular e a melhora nessa eficiência podem ser influenciadas pelo genótipo da ECA e assim podendo ser determinante no resultado final.

Com mesmo objetivo de associar a eficiência muscular com o polimorfismo da ECA, Zhag et al. ⁽⁴⁾ analisaram o tecido muscular do vasto lateral de 41 sujeitos fisicamente ativos. Acreditava-se que existiria uma relação entre a quantidade de fibras do tipo I com os genótipos e, subseqüentemente, com a capacidade de ser ter uma melhor eficiência muscular. Verificou-se que os sujeitos com o genótipo II apresentam um maior percentual por área de fibras do tipo I ($50,1 \pm 13,9\%$) do que comparado com o genótipo DD ($30,5 \pm 13,3\%$). Assim, conclui-se que o genótipo II, por ter uma maior quantidade de fibras do tipo I, pode estar mais pré-dispostos a obter resultados melhores em eficiência muscular e conseqüentemente no desempenho aeróbio.

Em outro estudo, Hagberg et al. ⁽⁸⁾ associaram o polimorfismo da ECA com valores do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{máx}}$) em mulheres fisicamente ativas. Observou-se que as voluntárias com genótipo II apresentavam um $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ com $6,3 \text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ maior do que as com genótipo DD ($27,1 \pm 5,8 \text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). As diferenças nos valores do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ seria proveniente da diferença arteriovenosa proporcionada pela menor quantidade circulante de ECA. Por sua vez, Rankinen et

al. ⁽²³⁾ ao associarem o polimorfismo da ECA com o $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ em uma corte de 192 homens atletas e 183 homens não atletas, não encontraram diferença significativa entre os genótipos. Nesse estudo, a frequência entre os genótipos II, ID e DD em atletas foi de 0,265, 0,464 e 0,271, e em controles 0,196, 0,476 e 0,328. Além disso, dividiu-se o grupo de atletas de acordo com os valores do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ e verificaram também a frequência dos genótipos. No entanto, não encontraram diferença entre os valores do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ para os genótipos da ECA. Assim, afirmou-se não existir uma relação do polimorfismo da ECA com o desempenho e com um componente importante do desempenho, como o $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$.

Assim como Rankinen et al. ⁽²³⁾, Day et al. ⁽³¹⁾ não encontraram diferenças entre os genótipos da ECA e o valores do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ e da eficiência mecânica quantificada pelo consumo de oxigênio para intensidades submáximas em ciclo ergômetro. Os resultados não apresentaram correlações significativas entre o delta de eficiência de movimento com a quantidade circulante de ECA ($r=-0,122$) e para $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ ($r=0,32$). Com isso, concluiu-se que para a amostra em particular, a eficiência muscular determinada em ciclo ergômetro com intensidades submáximas não apresenta relação com as concentrações de ECA e com os genótipos.

Por sua vez, Gomez-Galego et al. ⁽¹⁰⁾ relacionaram índices como $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$, limiares ventilatórios, e a potência pico atingida no teste máximo em cicloergômetro, com o polimorfismo da ECA e o polimorfismo ACTN3. Constatou-se que entre os índices supracitados, somente o genótipo DD estava associado com maiores valores para o segundo limiar ventilatório (LV_2) e com a potência pico, quando comparado com o genótipo II. Além disso, especula-se que associar os genótipos da ECA e ACTN3, pode ser capaz de estabelecer uma melhor relação com a intensidade em que se atinge o LV_2 .

Em um estudo similar, Almeida et al. ⁽³²⁾ analisaram a influencia do polimorfismo da ECA sobre a aptidão cardiovascular em corredores de meia maratona. Para tanto, eles quantificaram o $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ e o tempo de corrida em uma distância de 1600 metros de 57 corredores do sexo masculino (II = 17; ID = 25; DD = 15). Verificou-se uma diferença dos valores do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ entre os diferentes genótipos sendo: II = $54,4 \pm 0,96$ ml.kg. min⁻¹; ID = $51,9 \pm 0,8$ ml.kg.min⁻¹; e DD = $45,6 \pm 1,8$ ml.kg.min⁻¹. Além disso, identificou-se uma diferença significativa na velocidade média de corrida nos 1600 metros entre os grupos (II = $258,6 \pm 5,42$

m.min⁻¹; ID = 249,1 ± 4,28 m.min⁻¹; DD = 211,2 ± 8,28 m.min⁻¹) A partir desses resultados conclui-se que essa diferença entre os valores tanto do $\dot{V}O_2$ máx quanto da velocidade de corrida apresentam uma relação com o genótipo II da ECA, devido ao fato dos indivíduos II terem uma maior função cardiovascular periférica.

Assim, em linhas gerais, pode-se compreender que há um corpo de evidência sólido relacionando os genótipos da ECA e as respostas no organismo humano ⁽¹⁹⁾. No entanto, quando são analisados os trabalhos associando o polimorfismo com índices fisiológicos determinantes do desempenho, poucas pesquisas são encontradas. Mesmo assim, dos estudos presentes na literatura, pode-se identificar uma tendência de que o genótipo II pode estar relacionado com melhores resultados no que diz respeito à eficiência muscular ^(24,11) e ao consumo máximo de oxigênio ⁽⁸⁾. Contudo, de maneira contrária, alguns estudos têm relacionado o genótipo DD com valores mais altos do $\dot{V}O_2$ máx ⁽²³⁾ e com melhor eficiência muscular ⁽³¹⁾.

Considerações finais

Em linhas gerais, a ECA está associada a dois importantes sistemas no organismo humano o renina-angiotensina e o calicreina-cinina ⁽⁹⁾. Seu polimorfismo apresenta uma relação no processo de controle da homeostasia hidroeletrólítica ⁽¹⁹⁾.

Além dessa relação, muito tem se atribuído ao polimorfismo da ECA influenciar no desempenho em modalidades esportivas, ⁽⁷⁾. Como, por exemplo, em estudos com análise da frequência em modalidades predominantemente aeróbias, há uma maior frequência de sujeitos que apresentam o alelo I ou genótipo II ^(16,27, 28, 15). Paralelamente, esses resultados também são verificados quando são analisadas variáveis fisiológicas importantes para o desempenho aeróbio como a eficiência, determinada pela relação do consumo de oxigênio pelo trabalho produzido ^(24, 11) e o consumo máximo de oxigênio ⁽⁸⁾.

Dessa forma, pode-se compreender que o genótipo II do gene humano da ECA está associado com o desempenho aeróbio ⁽¹⁰⁾. No entanto, mais resultados consistentes devem ser apresentados para melhor compreensão ⁽³²⁾. Além disso, poucos são os estudos que tem relacionado o genótipo II com preditores da aptidão aeróbia de forma conjunta ^(32,10).

Assim, para perspectivas futuras, estudos associando de forma conjunta as variáveis fisiológicas que predizem o desempenho aeróbio, como limiares metabólicos, EC e $\dot{V}O_2\text{máx}$, e o polimorfismo da ECA podem ser utilizados como uma forma de proporcionar o melhor entendimento dessa relação causal.

Referências

1. Lander E.S, Linton LM, Birren B. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;15:860-921.
2. Trent RJ, Yu B. The future of genetic research in exercise science and sports medicine. *Medicine and Science* 2009;54:187-95.
3. Montgomery HE, Marshall R, Hermingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman H, Jubb M, World M, Thomas E.I, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical performance. *Nature* 1998;393:212.
4. Oliveira EM, Barreto G, Barauna G. Sistema renina-angiotensina: interação gene-exercício. *Revista Brasileira Hipertensão* 2003; 10: 125-129.
5. Danser AH, Schalekamp MA, Van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92:1387-1388.
6. Raleighj SM. Epigenetic regulation of the ACE gene might be more relevant to endurance. physiology than the I/D polymorphism. *Journal of Applied Physiology*. 2012;112:1082–1083.
7. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Van Someren K, Montgomery HE. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Medicine* 2011; 41:433-448.
8. Hagberg JM, Mccole SD, Brown MD, Ferrell RE, Wilund KR, Douglass LW, Moore GE. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology* 2002; 92:1083-1088.
9. Hubert C, Hout AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *Journal Biological Chemistry* 1991; .266:15377-83.
10. Gomez-Gallego F, Santiago C, Gonzalez-Freie M, Muniesa CA, Fernandez Del Valle M, Perez M, Foster C, Lucia A. Endurance performance: genes or gene combinations? *International Journal Sports Medicine* 2009; 30: 66-72.

11. Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Hayward M, Martin J, Humphries SE, Montgomery HE. ACE gene and muscle performance. *Nature* 2000;403:614.
12. Montgomery HE, Woods D. The genetics of physical fitness. *British Journal Sports Medicine* 1999;33:375.
13. Woods DR, Humphries SE, Montgomery HE. The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends in Endocrinology in Metabolism* 2000;11:416-20.
14. Montgomery HE, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, Hajnal J, Hemingway H, Mercer D, Jarman P, Marshall R, Prasad K, Rayson M, Saeed N, Talmud L, Jubb M, World M, Humphries S. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*: 13(253): 541-5.
15. Tobina T, Michishita R, Yamasawa F, Zhang B, Sasaki H, Tanaka H, Saku K, Kiyonaga A. Association between that angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endurance running speed in Japanese runners. *Journal Physiology Science* 2010;60:325-30.
16. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer D, Trent RJ. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998: 103:28-50.
17. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, Rogozkin VA. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *European Journal of human genetic* 2001: 9(10): 797-801.
18. Tavares A. Polimorfismo dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2000:237-420.
19. Sayed-Tabatabaei, FA, Oostra BA, Isaacs A, Van Dujin CM, Witteman JC. *Circulation Research* 1996;98:1123-33.
20. Raleigh SM. Epigenetic regulation of the ACE gene might be more relevant to endurance physiology than the I/D polymorphism. *J Appl Physiol* 2012. 112: 1082-1083.
21. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Soubrier F. A insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene account for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation* 1990: 86:1343-1346.
22. Woods DR, Sanders J; Jones A, Hawe E, Gohlke P, Humphries SE, Payne J, Montgomery H. The serum angiotensin-converting enzyme and angiotensin II response to altered posture and exercise and influence of ACE genotype. *European Journal of Applied Physiology* 2003;91:2-3.

23. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maeir-Lenz D, Rauramaa R, Riveira MA, Boulay MR, Chagnon YC, Pérusse L, Keul J, Bouchard C. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *Journal of Applied Physiology* 2000; 88:1571-5.
24. Zhang T, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, Saku K. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clinical Genetic* 2003;62:139-144.
25. Scott RA, Pitsiladis YP. Genotypes and distance running. *Sport Med.* 2007;37(4-5): 424-427.
26. Shenoy S, Tandon S, Sandhu J, Bhanwer, AS. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and indian army triathletes performance. *Asian journal of sports medicine* 2010: 1:143-150.
27. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, MontgomeryvH. Human angiotensin enzyme gene and endurance performance. *Journal of Applied Physiology* 1999: 87:1313-1316.
28. Scanavi D, Bernardi F, Castoldil E, Concon F, Mazzoni I. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *European Journal Human Genetic* 2002;10:576-7
29. Collins M, Xenophontos SL, Cariolou MA, Mokone GG, Anastasiades L, Noakes TD. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004: 36(8): 1314-20.
30. Basset DR, Howley ET. Maximum oxygen uptake: “classical” versus “contemporary” viewpoints. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997: 29(5):591-603.
31. Day SH, Gohlke P, Willians AG. No correlation between circulating ACE activity and VO₂max in women. *European Journal of Applied Physiology* 2007;99:11-13.
32. Almeida JA, Boullosa DA, Pardono E, Lima RM, Morais PK, Denadai BS, Souza VC, Nóbrega OT, Campbell CS, Simões HG. The influence of ACE genotype on cardiovascular fitness of moderately active young men. *Arq Bras Cardiol.* 2012: 98(4):315-20.

