

# **Nutrigenética e Nutrigenómica: Uma nova abordagem nas estratégias nutricionais em atletas?**

## ***Nutrigenetics and Nutrigenomics: A new approach to nutritional strategies in athletes?***

Marta Margato Pereira Loureiro Gil

**ORIENTADO POR:** Dra. Maria Inês Paula

**COORIENTADO POR:** Prof. Doutor Nuno Borges

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

**TC**

Porto, 2021





## **Resumo**

Os conceitos de nutrigenética e nutrigenómica correlacionam-se e têm como principal objetivo criar estratégias nutricionais mais eficazes e personalizadas. O ambiente desportivo é dinâmico, progressivo e extremamente exigente, pelo que fornecer aos atletas informações nutricionais individualizadas com base nos seus próprios genes pode significar uma vantagem competitiva. Esta revisão temática pretende abordar a nutrigenética e nutrigenómica como duas áreas de estudo emergentes no mundo do desporto, averiguar a sua utilidade nas estratégias nutricionais em atletas tendo em conta a atual evidência e compreender a variabilidade genética interindividual conhecida e que resulta do modo como os atletas respondem de forma diferente aos mesmos alimentos, nutrientes e suplementos consumidos. Com este trabalho foi possível concluir que, embora muitas variantes genéticas mostrem ligações a fatores nutricionais, poucas têm a profundidade e a força da evidência para apoiar o seu uso no aconselhamento personalizado em atletas com vista à melhoria do seu desempenho.

**Palavras-Chave:** Nutrigenética; Nutrigenómica; Atletas; Desempenho Desportivo

**Abstract**

The concepts of nutrigenetics and nutrigenomics correlate and have as their main objective to create more effective and personalized nutritional strategies. The sports environment is dynamic, progressive and extremely demanding, so providing athletes with individualized nutritional information based on their own genes can mean a competitive advantage. This thematic review aims to address nutrigenetics and nutrigenomics as two emerging areas of study in the world of sports, to investigate their usefulness in nutritional strategies in athletes taking into account the current evidence and to understand the known inter-individual genetic variability that results from the way athletes respond differently to the same foods, nutrients and supplements consumed. With this work it was possible to conclude that although many genetic variants show links to nutritional factors, few have the depth and strength of evidence to support their use in personalized counseling in athletes to improve their performance.

**Keywords:** Nutrigenetics; Nutrigenomics; Athletes; Sports Performance

## Lista de siglas e acrónimos

ADN - *Ácido Desoxirribonucleico*

DTC-GT - *Direct-to-Consumer Genetic Testing*

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*

WADA - *World Anti-Doping Agency*

**Sumário**

Resumo .....	i
Abstract .....	ii
Lista de siglas e acrónimos .....	iii
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Nutrigenética e Nutrigenómica .....	2
Testes Nutrigenéticos .....	3
Gene FTO e composição corporal.....	4
Cafeína .....	7
Gene CYP1A2. . . . .	7
Gene ADORA2A.....	9
Ferro .....	10
Ácido Fólico.....	12
Análise Crítica .....	14
Conclusão .....	15
Referências .....	16

## Introdução

Com a conclusão do projeto de sequenciação de todo o genoma humano em 2003, houve avanços consideráveis na pesquisa sobre as interações gene-dieta que permitiram ao longo do tempo sustentar uma base científica e apoiar as ciências da nutrição na forma como poderão vir a oferecer no futuro recomendações, aconselhamento e planos nutricionais mais personalizados com base no genótipo individual<sup>(1, 2, 3)</sup>. Assim, como consequência desta revolução genética, surgiu a genômica nutricional como uma nova ciência moderna e inovadora na área da nutrição, que inclui os campos da nutrigenética e nutrigenômica<sup>(4)</sup>. Para muitas, se não para todas as etapas do metabolismo, existe uma variabilidade interindividual considerável que resulta do modo como os indivíduos, e neste caso em específico, os atletas, respondem de forma diferente aos mesmos alimentos, nutrientes e suplementos consumidos<sup>(1, 5)</sup>. Além dos resultados para a saúde, as variações genéticas podem ser usadas para ajudar os atletas a otimizar a sua composição corporal e melhorar o desempenho. O ambiente desportivo é dinâmico, progressivo e extremamente exigente, pelo que fornecer aos atletas informações nutricionais personalizadas com base nos seus próprios genes pode significar uma vantagem competitiva<sup>(1)</sup>. Para isso, tem havido um interesse exponencial em utilizar testes genéticos para se obter uma compreensão precisa de como o ADN de um indivíduo pode impactar a sua resposta aos macro e micronutrientes.

Assim, esta revisão temática incide sobre os vários polimorfismos genéticos associados a determinados genes, estudados exclusivamente em populações atléticas e indivíduos treinados que, em face da dieta, possam ter um impacto mais significativo no que toca ao desempenho desportivo. Além disso, tem como objetivo

refletir sobre os principais desafios que precisam de ser superados para se alcançar uma melhor compreensão das complexas interações entre as muitas fontes de heterogeneidade metabólica<sup>(5)</sup>.

## **Metodologia**

Para o desenvolvimento do presente trabalho foram utilizadas as bases de dados científicas PubMed, Science Direct, Google Scholar e Web of Science nas quais foram inseridos numa fase inicial os seguintes termos de pesquisa: “nutrigenetics”; “nutrigenomics”; “nutrigenetic testing”; “personalised nutrition”, AND “athlete”; “performance”; “sport nutrition”. Com o decorrer da pesquisa foram inseridos novos termos mais específicos como “FTO”, “CYP1A2”, “ADORA2A”, “HFE”, “MTHFR” AND “athlete”; “performance”. Foram selecionados artigos publicados cujo título e/ou resumo abordassem questões relacionadas com o tema, sem restrições relativas ao ano ou idioma da publicação. Um dos critérios de exclusão foram estudos que não envolvessem atletas ou indivíduos treinados. A bibliografia pertinente dos artigos selecionados também foi alvo de análise. As referências obtidas foram exportadas para o programa de gestão de referências bibliográficas EndNote X20 e nesta foram eliminados os duplicados.

## **Nutrigenética e Nutrigenómica**

A **nutrigenética** é definida como a ciência que estuda o papel de variantes genéticas específicas na modulação da resposta aos componentes dietéticos e as implicações de tal interação. Isto é, investiga como é que a variabilidade genética individual interfere na resposta à alimentação e no risco de desenvolver determinadas doenças<sup>(3, 6)</sup>.



Os polimorfismos de nucleótido único (SNP) constituem o tipo de variação genética mais comum e estudada e representam uma única alteração de nucleótido em relação à sequência de referência (por exemplo, uma citosina [C] é substituída por uma timina [T]) numa determinada posição no genoma<sup>(7-9)</sup>.

A **nutrigenômica**, por outro lado, estuda os mecanismos pelos quais os nutrientes e os componentes e compostos bioativos presentes nos alimentos interagem com o genoma e alteram a expressão genética, podendo influenciar o desenvolvimento de doenças ou promover um estado de saúde adequado<sup>(3, 10)</sup>.

Os conceitos de nutrigenética e nutrigenômica correlacionam-se e têm como principal objetivo criar estratégias nutricionais mais eficazes e personalizadas.

### **Testes Nutrigenéticos**

Os testes nutrigenéticos consistem em exames laboratoriais preditivos que analisam o ADN de um indivíduo identificando variantes genéticas que influenciam a forma como o organismo reage a determinados nutrientes. Eles ajudam a determinar qual o plano alimentar mais adequado para cada pessoa, tendo em vista a obtenção de um estado de saúde ótimo, bem como permitem avaliar o potencial risco ou proteção que cada indivíduo apresenta em relação ao desenvolvimento de certas patologias.

Tradicionalmente, estes testes são prescritos por um médico ou profissional de saúde incluindo nutricionistas. Contudo, na última década subiu exponencialmente o número de empresas *online* a comercializar testes que são oferecidos diretamente ao consumidor através da internet (testes DTC-GT)<sup>(7, 8, 11, 12)</sup>. Nestes casos, nem sempre há o envolvimento de um profissional de saúde que

garanta a interpretação dos resultados, que muitas vezes são dados por telefone ou publicados online<sup>(9, 13)</sup>.

Esta forma de disponibilização de testes genéticos tem sido alvo de crítica atendendo à falta de regulamentação específica e por envolver questões e preocupações ético-legais. De facto, para além da complexidade de interpretação dos dados e das dúvidas quanto à significância e validade clínica, surgem problemas relacionados com a gestão, tratamento, proteção e confidencialidade dos dados e informações pessoais<sup>(6, 8, 9, 14, 15)</sup>.

Estabelecer para quem e em que medida um teste nutrigenético é considerado útil também pode ser controverso. A confusão gerada sobre o significado dos testes e os resultados potenciais para o consumidor foi já igualmente questionada, atendendo a que pode gerar esperanças irrealistas, causar falsa sensação de segurança ou ansiedade indevida<sup>(6) (8, 16)</sup>.

### **Gene FTO e composição corporal**

A composição corporal de um atleta constitui um fator chave para o seu sucesso e é muitas vezes o foco de mudança, pois pode ser facilmente manipulada por meio da alimentação através da ingestão total de energia e composição em macronutrientes. Vários polimorfismos de nucleótido único (SNP) ocorrem no gene FTO, também conhecido por “gene associado à massa gorda e obesidade”, mas os mecanismos pelos quais eles influenciam a massa corporal ainda são incertos. Os estudos que relacionam este gene em atletas são limitados e ambíguos.

Os polimorfismos rs9939609, rs1421085 e rs17817449 localizados no gene FTO, são os SNP mais frequentemente examinados em populações atléticas, destacando o SNP rs9939609 que tem sido o mais estudado até ao momento.

No que diz respeito ao SNP rs1421085, um estudo que contou com 108 atletas de diferentes modalidades mostrou que indivíduos portadores do alelo C apresentavam um aumento significativo da massa gorda e percentagem de gordura corporal em comparação ao grupo com o genótipo TT. No entanto, devido à natureza transversal desta investigação, não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre o gene FTO (rs1421085) e a composição corporal<sup>(17)</sup>. Outro estudo conduzido por Antonio et al. revelou que, homens e mulheres treinados que carregam os alelos de risco para os SNP do gene FTO (rs1421085, rs17817449 e rs9939609) tiveram mudanças semelhantes na composição corporal em comparação com aqueles com risco normal após um período de 4 semanas de restrição energética. Neste estudo, foi possível concluir que, pelo menos a curto prazo, as mudanças na composição corporal não são afetadas pelo gene FTO, ou seja, a restrição energética produzirá uma perda de massa gorda, quer a pessoa tenha os alelos de risco ou não<sup>(18)</sup>.

Já no que toca especificamente ao polimorfismo rs9939609, o alelo A, definido como o alelo de risco, foi associado ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, bem como ao aumento da circunferência da cintura e massa gorda subcutânea na população geral. Deste modo, indivíduos portadores do genótipo AA estão em risco substancialmente aumentado de desenvolver excesso de massa corporal, o que pode ser relevante para alguns atletas<sup>(19)</sup>.

Um estudo conduzido por Heffernan et al. que incluiu 1089 participantes (530 atletas de elite de rugby e 559 não atletas) revelou uma maior frequência do genótipo TT e do alelo T nos atletas que ocupam posições de jogo onde um bom desempenho requer um fenótipo magro, enquanto o alelo A e o genótipo AA eram

mais comuns em posições onde a massa corporal total é mais importante<sup>(20)</sup>. Esses resultados foram confirmados por Guilherme et al., num estudo que contou com 1597 atletas de diversas modalidades e 1406 não atletas. Os autores descobriram que o alelo A e o genótipo AA eram menos frequentes em atletas mais dependentes de um fenótipo magro, como atletas de corrida de longa distância e de desportos de combate de categorias de peso leve. Por outro lado, o alelo A estava sobrerrepresentado em atletas de força e potência, bem como em atletas envolvidos em desportos de combate de categorias de peso pesado. Além disso, eles observaram uma menor proporção de fibras musculares de contração lenta em atletas portadores do genótipo AA<sup>(19)</sup>. Num outro estudo onde participaram 42 ginastas competitivas rítmicas e 42 meninas que praticavam desporto a um nível recreativo (grupo controlo), as frequências do genótipo AA foram significativamente mais baixas nas atletas do que no grupo controlo<sup>(21)</sup>. Piotr et al. foram de encontro a esta hipótese numa investigação publicada em maio de 2021 em que observaram que a probabilidade de ser um nadador de elite era menor nos portadores do genótipo AT e AA em comparação com os homozigóticos TT. O alelo A foi menos frequente em nadadores de elite em comparação com o grupo controlo (estudantes universitários sedentários), sugerindo que alguns indivíduos possam ter uma certa vantagem por serem portadores do alelo T<sup>(22)</sup>. No entanto, Eynon et al. num estudo que contou com 551 atletas europeus e 1416 participantes sedentários no grupo controlo, não encontraram nenhuma associação entre as frequências genotípicas no polimorfismo rs9939609 e o nível competitivo de atleta de elite, sugerindo que a genética não está relacionada com o desempenho atlético<sup>(23)</sup>. Em suma, mais pesquisas terão que ser feitas de forma a se tirar conclusões mais assertivas.

## **Cafeína**

A cafeína é uma substância frequentemente consumida em todo o mundo devido às suas propriedades psicostimulantes comprovadas e, após a sua remoção da lista de substâncias proibidas da WADA em 2004, a sua utilização por parte de atletas passou a ser uma prática comum e considerada como um dos suplementos desportivos mais utilizados nos dias de hoje<sup>(24)</sup>. Apesar do seu efeito ergogénico já bastante difundido pela literatura científica, algumas investigações mostram que há uma considerável variabilidade interindividual na magnitude desse efeito ou na falta dele, o que sugere que nem todos os atletas experimentam um melhor desempenho físico após a ingestão da mesma<sup>(24-28)</sup>. Até ao momento ainda não há uma explicação clara para a falta desse efeito ergogénico em alguns indivíduos, no entanto, fatores como ser ou não fumador, nível e tipo de treino, habituação e tolerância à cafeína, dosagem, modo e momento de ingestão e variabilidade genética, entre outros, foram apresentados como modificadores prováveis<sup>(24-27)</sup>. No que toca à variabilidade genética, sugere-se que essas diferenças sejam em parte devido à variação do gene CYP1A2 (rs762551) e possivelmente do gene ADORA2A (rs5751876) que estão associados ao metabolismo, sensibilidade e resposta à cafeína<sup>(24)</sup>. O conhecimento dessa variação genética pode levar ao desenvolvimento de diretrizes mais eficazes e personalizadas de suplementação na prática clínica futura, em contexto desportivo<sup>(25)</sup>.

## **Gene CYP1A2**

O gene CYP1A2 codifica o citocromo P450 1A2, uma enzima hepática responsável por metabolizar cerca de 95% da cafeína<sup>(1, 25, 26)</sup>. A velocidade do metabolismo da cafeína é afetada por um polimorfismo de nucleótido único

(rs762551) dentro deste gene<sup>(25, 26, 29)</sup>. Este SNP diminui a quantidade de citocromo, resultando num metabolismo mais lento da cafeína<sup>(5)</sup>. Dependendo do genótipo neste SNP no gene CYP1A2, os indivíduos podem ser classificados como “metabolizadores rápidos” (genótipo AA) ou “metabolizadores lentos” (genótipos CA e CC) de cafeína<sup>(24, 26, 29)</sup>. Os efeitos desta variabilidade genética são melhor conhecidos no que toca a questões de saúde: metabolizadores lentos, em que a cafeína permanece por mais tempo no organismo, ao consumirem quantidades moderadas/altas de café, são mais propensos a um aumento do risco de eventos cardiovasculares como enfarte do miocárdio e hipertensão arterial. Pelo contrário, metabolizadores rápidos exibem um efeito protetor<sup>(1, 15, 25, 30-32)</sup>. No que toca à modificação no desempenho atlético, até ao momento os resultados têm sido controversos e inconsistentes<sup>(26)</sup>. Alguns estudos encontram melhorias no desempenho em atletas que apresentam o genótipo AA, em comparação com os portadores do alelo C<sup>(33, 34)</sup>, sendo que aqueles que possuem o genótipo AC não experimentam qualquer efeito e aqueles com genótipo CC têm um desempenho prejudicado<sup>(35)</sup>; outros estudos mostram uma resposta positiva à cafeína em atletas portadores do alelo C (homozigotos CC e heterozigotos CA),<sup>(36)</sup> embora sem produzir efeitos estatisticamente significativos, e outros ainda não encontram diferenças entre os genótipos e concluem que os efeitos ergogénicos da cafeína não são modificados pelo SNP rs762551, uma vez que a mudança no desempenho induzida pela cafeína foi semelhante para homozigotos AA e portadores do alelo C<sup>(26, 27, 29, 34, 37-41)</sup>.

Assim, variações do genótipo para CYP1A2 parecem modular os efeitos ergogénicos da cafeína, mas as diferenças encontradas entre os genótipos foram pequenas, inconsistentes ou limitadas e até mesmo contraditórias em cenários de exercícios específicos<sup>(42, 43)</sup>. Os efeitos do genótipo no desempenho parecem mais

proeminentes em exercícios aeróbicos, de endurance ou de resistência muscular<sup>(24)</sup>. Por outro lado, não parece haver nenhuma diferença no que diz respeito a exercícios intermitentes e anaeróbicos. Além disso, estudos futuros com amostras maiores, e que explorem a influência dos outros fatores já mencionados acima são necessários para elucidar totalmente esta área de pesquisa e tirar conclusões mais assertivas<sup>(43)</sup>.

### **Gene ADORA2A**

O ADORA2A é outro gene que pode desempenhar um papel na resposta interindividual da cafeína no que toca ao desempenho desportivo, uma vez que tem um impacto na ansiedade induzida pela cafeína, bem como na qualidade de sono<sup>(24, 40)</sup>. Isto é importante particularmente em atletas que sofrem de ansiedade, que estejam sujeitos a situações de jet lag ou de horários de treino ou competições irregulares<sup>(25)</sup>. Sabe-se que o principal efeito ergogénico da cafeína se deve à sua capacidade em bloquear os efeitos da fadiga induzidos pela adenosina, agindo como um antagonista nos recetores A1 e A2A. Este gene codifica o recetor da adenosina A2A. Ao existir uma variação genética isso pode afetar a capacidade da cafeína bloquear efetivamente esse recetor<sup>(24, 34)</sup>. A este respeito, o SNP rs5751876 no gene ADORA2A foi usado para categorizar indivíduos com alta (genótipo TT) ou baixa (genótipo CC / CT ou portadores do alelo C) sensibilidade à cafeína<sup>(34)</sup> no que toca ao sono, ansiedade e desempenho cognitivo. A quantidade de pesquisas que têm investigado o efeito desse SNP no ADORA2A é menor em comparação com o gene CYP1A2, no entanto, mais uma vez os principais resultados dessas investigações são controversos<sup>(34)</sup>.

Um estudo conduzido por Loy et al. relatou que mulheres com o genótipo TT beneficiaram da ingestão de cafeína e melhoraram o desempenho numa prova de

ciclismo, enquanto que os portadores do alelo C não obtiveram nenhum efeito ergogénico<sup>(44)</sup>. Esta investigação pioneira sugeriu que os portadores do alelo C pudessem ser considerados como “não respondedores” à cafeína. Contudo, evidências mais recentes mostraram o contrário e descobriram que portadores do alelo C no ADORA2A experimentam melhorias no desempenho do exercício após ingestão de cafeína<sup>(45)</sup>, embora a sua resposta não pudesse ser comparada aos homozigotos TT, pois nenhum dos seus 20 participantes apresentou esse genótipo<sup>(26)</sup>. As principais diferenças encontradas entre os dois estudos cindiam-se no sexo dos participantes, nível de treino e nos testes de exercício empregues: no teste de Loy et al. concentraram-se na resistência aeróbia e no teste de Grgic et al. na potência, resistência muscular e desempenho de corrida<sup>(45)</sup>. Noutro estudo ainda, de Carswell et al., tanto os homozigóticos TT, como os portadores do alelo C melhoraram o desempenho num grau semelhante durante um contra-relógio de ciclismo de 15 minutos<sup>(26, 46)</sup>.

Assim, há autores que sugerem que indivíduos com o genótipo TT podem ter melhores resultados de desempenho, tempos de resposta mais rápidos e menos distúrbios do sono após ingestão de cafeína<sup>(1)</sup>, no entanto, dada a escassa evidência e controvérsia sobre a influência de polimorfismos em ADORA2A na resposta à cafeína, este tópico certamente requer mais pesquisas<sup>(45)</sup>.

## **Ferro**

Dentro dos micronutrientes com maior relevância no desporto destaca-se o ferro. O ferro é um mineral essencial que participa em diversas funções, das quais se destacam o transporte de oxigénio no sangue e músculos, bem como o seu envolvimento na produção de energia via fosforilação oxidativa<sup>(47)</sup>. Uma deficiência em ferro poderá reduzir o fornecimento de oxigénio aos músculos, bem como



retardar algumas reações metabólicas<sup>(1, 48-50)</sup>. As necessidades de ferro em atletas são maiores em comparação com a população em geral porque as perdas são igualmente superiores. Corredores de fundo e mulheres desportistas são os mais afetados pela deficiência em ferro - os atletas de endurance devido a maiores perdas através de hemólise (destruição de glóbulos vermelhos), hematúria (perda de sangue na urina), suor e hemorragia gastrointestinal e as mulheres devido às perdas repetidas de sangue pela menstruação<sup>(50)</sup>. Sinais e sintomas da deficiência de ferro são habitualmente fadiga, diminuição da função imunitária, infeções, anemia, entre outras. Assim, o défice de ferro pode resultar em desempenho desportivo prejudicado<sup>(49, 51)</sup>.

Pelo contrário, uma sobrecarga de ferro também pode ser prejudicial em atletas e é sobre esta última que esta revisão se vai focar, uma vez que é onde se tem descoberto associações com variantes genéticas e desempenho desportivo.

A homeostase do ferro é modulada por vários genes, um dos quais é a proteína reguladora de ferro homeostática humana (HFE). O gene HFE está envolvido na regulação da absorção intestinal de ferro e variações raras neste gene (rs1800562 e rs1799945), podem ser usadas para prever o risco de hemocromatose ou sobrecarga de ferro<sup>(51)</sup>. O excesso de ferro pode agravar a produção de radicais livres associados ao stress oxidativo e com prejuízo para tecidos, incluindo músculos e órgãos<sup>(52)</sup>. Os atletas que optam por tomar suplementos deste mineral para prevenir ou tratar o baixo teor de ferro podem correr o risco de ingestão excessiva<sup>(28)</sup>.

Dois SNP no gene HFE (rs1800562 e rs1799945) foram identificados para prever o risco de hemocromatose hereditária<sup>(1, 28)</sup>. O polimorfismo rs1800562 está mais relacionado com a hemocromatose, enquanto o SNP rs1799945 está associado a uma

maior capacidade de absorção de ferro sem causar hemacromatose<sup>(53)</sup>. Com base na combinação de variantes desses dois SNP, os indivíduos podem ser categorizados como tendo um risco alto, médio ou baixo de sobrecarga de ferro. Indivíduos com os genótipos AA (rs1800562) e GG (rs1799945) de HFE, possuem maior risco de hemocromatose, aqueles com os genótipos AG (rs1800562) e CG (rs1799945) apresentam risco médio e aqueles com os genótipos GG (rs1800562) e CC (rs1799945) apresentam baixo risco<sup>(28, 48, 51, 54)</sup>. Curiosamente, atletas que estão geneticamente em risco de sobrecarga de ferro ou hemacromatose, mas abaixo do limite de toxicidade, parecem ter uma vantagem genética competitiva para se destacar em certos desportos, nomeadamente desportos de resistência/endurance devido a uma maior capacidade de transporte de oxigénio e consequentemente melhor capacidade aeróbica<sup>(1, 28, 47, 51)</sup>. Vários estudos têm mostrado que certas variantes do gene HFE são mais comuns em atletas de elite em comparação com a população em geral, sugerindo que isso possa ser benéfico para o desempenho desportivo<sup>(1, 28, 55-57)</sup>. Além disso, foi também descoberto em investigações recentes que, atletas masculinos que apresentam os genótipos de risco para HFE estão associados a um melhor desempenho de resistência e aumento do pico de VO<sub>2</sub> máximo em comparação com aqueles com baixo risco<sup>(47, 51, 53)</sup>.

Deste modo, embora o risco genético de sobrecarga de ferro possa ter um impacto favorável no desempenho, é necessário que os atletas com risco médio/alto evitem a suplementação de ferro, pois isso pode levar a resultados adversos para a saúde e menor desempenho<sup>(1, 28, 47, 56)</sup>.

### **Ácido Fólico**

O ácido fólico, também conhecido por folato ou vitamina B9, desempenha diversas funções no organismo, nomeadamente a síntese de ácidos nucleicos,

metabolismo proteico e formação da hemoglobina. É também crucial para a prevenção de malformações fetais, para o metabolismo da homocisteína e foi considerado essencial para a expressão de genes úteis na reparação e saúde do músculo-esquelético<sup>(32)</sup>.

O baixo consumo desta vitamina tem sido associado a um risco aumentado de dor e fadiga muscular, bem como diminuição da força<sup>(32)</sup>. Além disso, a longo prazo a sua deficiência provoca anemia, diminuição de leucócitos e plaquetas no sangue, fatores que podem trazer um mau rendimento desportivo ao atleta.

O polimorfismo rs1801133 no gene MTHFR foi associado à diminuição da atividade da enzima MTHFR <sup>(58)</sup> que é crucial para a remoção do aminoácido homocisteína, considerado tóxico em quantidades elevadas. A acumulação de homocisteína no plasma é maior quando existem níveis séricos mais baixos de vitaminas do complexo B, como vitamina B6, B9 (ácido fólico) e B12 e está associada a um aumento do risco cardiovascular<sup>(58-60)</sup>.

Vários estudos mostraram uma maior incidência de hiper-homocisteinemia em atletas de elite em comparação com indivíduos sedentários<sup>(59, 61)</sup>.

Um único estudo realizado até ao momento mostrou uma relação entre o polimorfismo rs1801133 no gene MTHFR e variáveis de desempenho em atletas de elite. Assim, os autores revelaram que jogadores de futebol de elite e indivíduos sedentários que possuem o genótipo TT tinham um nível mais baixo de vitamina B12 e ácido fólico e um nível mais elevado de homocisteína do que os portadores dos genótipos CC e CT. Além disso, verificaram que os participantes com o genótipo CC apresentavam uma composição corporal e medidas de desempenho mais favoráveis,

como as taxas de limiar aeróbio e anaeróbio, em comparação com portadores do alelo T (CT e TT)<sup>(1, 58)</sup>.

Uma meta-análise que envolveu estudos observacionais e de intervenção, mas na população em geral, confirmou que o genótipo TT no gene MTHFR está associado a maior homocisteinemia e menor folato sérico, bem como por repostas menores à suplementação de folato a curto prazo, o que pode levar a recomendar a ingestão deste nutriente com base na genética individual <sup>(62, 63)</sup>.

### **Análise Crítica**

Face à informação evidenciada na presente revisão, e atendendo à magnitude que a nutrigenética e nutrigenômica começa a ter nos dias de hoje, urge a necessidade de mais investigação neste campo por forma a clarificar as inúmeras interações gene-dieta.

Esta revisão temática abordou exclusivamente os polimorfismos genéticos associados a componentes dietéticos que estão estudados em atletas e a sua influência no desempenho desportivo. Nutrientes como vitamina D e cálcio, essenciais para a saúde óssea do atleta, bem como a vitamina B12, particularmente importante em atletas vegetarianos, entre outros, não foram relatados no presente trabalho dado à inexistência de estudos conduzidos em atletas que medisse diretamente resultados de desempenho com as variantes genéticas. Contudo, dado a relevância destes nutrientes na nutrição desportiva, seria importante que estudos futuros investissem nestas temáticas, tendo em conta a variabilidade interindividual na resposta a estes micronutrientes já comprovada em estudos anteriores na população geral.

Deste trabalho, fica também evidente que a realização de testes nutrigenéticos sem uma avaliação individualizada baseada em evidências e apoio

profissional, torna-se inconsequente e sem qualquer valor interpretativo. O nutricionista ou outro profissional de saúde deve ser competente para traduzir e recomendar o melhor curso de ação com base nas variantes genéticas analisadas, custo-benefício, qualidade da evidência, validade clínica e outras informações relevantes<sup>(62)</sup>. Os testes nutrigenéticos poderão vir a ser uma ferramenta adicional a ser implementada na prática desportiva, em conjunto com outras informações como dados antropométricos, histórico familiar, anamnese alimentar, atividade física, entre outros, mas nunca de forma isolada <sup>(3, 16, 62)</sup>.

### **Conclusão**

A nutrigenética e nutrigenômica são áreas que se encontram ainda num estágio inicial e na maioria dos casos carecem de informação científica suficiente para serem implementadas, dada a complexidade das alterações genéticas, os seus efeitos colaterais, bem como a falta de conhecimento da exposição dietética necessária para induzir uma interação gene-dieta prejudicial<sup>(8, 64)</sup>.

Embora muitas variantes genéticas mostrem ligações com fatores nutricionais, poucas têm a profundidade e a força da evidência para apoiar o seu uso no aconselhamento personalizado em atletas<sup>(16)</sup>.

Além disso, para que seja implementado na prática clínica, é imperativo que nutricionistas e médicos invistam em formação e competências básicas em genética por forma a compreender as complexidades da genómica nutricional antes de incorporar esta ferramenta na sua rotina<sup>(8, 9, 14, 16, 64, 65)</sup>.

No entanto, tem-se esperança que no futuro os avanços no campo da genómica nutricional mostrem resultados mais claros e consistentes para que se possa aplicar na nutrição clínica e desportiva e melhorar o desempenho.

## Referências

1. Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohemy A. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance [Review]. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6(8)
2. Horne J, Madill J, O'Connor C, Shelley J, Gilliland J. A Systematic Review of Genetic Testing and Lifestyle Behaviour Change: Are We Using High-Quality Genetic Interventions and Considering Behaviour Change Theory? *Lifestyle Genomics*. 2018; 11(1):49-63.
3. Conselho Regional de Nutricionistas CRN-3. Parecer Técnico Nº 09. Genômica Nutricional: Testes de Nutrigenética. 2015.
4. Espanhol R. Prós e Contras da Aplicação da Nutrigenómica a Planos Personalizados. *Acta Portuguesa de Nutrição*. 2015; 01:16.
5. Zeisel SH. Precision (Personalized) Nutrition: Understanding Metabolic Heterogeneity. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2020; 11(1):71-92.
6. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(7):2633.
7. Floris M, Cano A, Porru L, Addis R, Cambedda A, Idda ML, et al. Direct-to-Consumer Nutrigenetics Testing: An Overview. *Nutrients*. 2020; 12(2):566.
8. Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton FH. Genomics in Personalized Nutrition: Can You "Eat for Your Genes"? *Nutrients*. 2020; 12(10)
9. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(2):299-312.
10. Meiliana A, Wijaya A. Nutrigenetics, Nutrigenomics and Precision Nutrition. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2020; 12:189-200.
11. Joffe Y, Herholdt H. What Will It Take to Build an Expert Group of Nutrigenomic Practitioners? *Lifestyle Genomics*. 2020; 13(3):122-28.
12. Poínhos R. Da Nutrigenética à Nutrição Personalizada: Percepção dos Consumidores e Determinantes de Aceitação e Adesão. *Acta Portuguesa de Nutrição*. 2015; 01:16.
13. Loos RJF. From Nutrigenomics to Personalizing Diets: Are We Ready for Precision Medicine? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 109(1):1-2.
14. Castle D, Ries NM. Ethical, Legal and Social Issues in Nutrigenomics: The Challenges of Regulating Service Delivery and Building Health Professional Capacity. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2007; 622(1):138-43.
15. Naureen Z, Miggiano GAD, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, Gagliardi L, et al. Genetic Test for the Prescription of Diets in Support of Physical Activity. *Acta Biomed*. 2020; 91(13-s):e2020011.
16. Stewart-Knox B, Gibney ER, Abrahams M, Rankin A, Bryant E, Oliveira BMPM, et al. Chapter 10 - Personalized Nutrition: Making It Happen. In: Galanakis CM, editor. *Trends in Personalized Nutrition*. Academic Press; 2019. p. 261-76.
17. Antonio J, Knafo S, Kapoor R, Tartar JL. A Fat Mass and Obesity-Associated Gene Polymorphism Influences Fat Mass in Exercise-Trained Individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2018; 15(1):40.
18. Antonio J, Knafo S, Kenyon M, Ali A, Carson C, Ellerbroek A, et al. Assessment of the FTO Gene Polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in Exercise-Trained Men and Women: the Effects of a 4-week

Hypocaloric Diet. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2019; 16(1):36.

19. Guilherme J, Egorova ES, Semenova EA, Kostryukova ES, Kulemin NA, Borisov OV, et al. The A-allele of the FTO Gene rs9939609 Polymorphism is Associated with Decreased Proportion of Slow Oxidative Muscle Fibers and Over-represented in Heavier Athletes. *J Strength Cond Res*. 2019; 33(3):691-700.

20. Heffernan SM, Stebbings GK, Kilduff LP, Erskine RM, Day SH, Morse CI, et al. Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Influences Skeletal Muscle Phenotypes In Non-Resistance Trained Males and Elite Rugby Playing Position. *BMC Genetics*. 2017; 18(1):4.

21. Tringali C, Brivio I, Stucchi B, Silvestri I, Scurati R, Michielon G, et al. Prevalence of a Characteristic Gene Profile in High-level Rhythmic Gymnasts. *Journal of Sports Sciences*. 2014; 32(14):1409-15.

22. Zmijewski P, Leońska-Duniec A. Association between the FTO A/T Polymorphism and Elite Athlete Status in Caucasian Swimmers. *Genes*. 2021; 12(5):715.

23. Eynon N, Nasibulina ES, Banting LK, Cieszczyk P, Maciejewska-Karlowska A, Sawczuk M, et al. The FTO A/T Polymorphism and Elite Athletic Performance: A Study Involving Three Groups of European Athletes. *PLoS One*. 2013; 8(4):e60570.

24. Southward K, Rutherford-Markwick K, Badenhorst C, Ali A. The Role of Genetics in Moderating the Inter-Individual Differences in the Ergogenicity of Caffeine. *Nutrients*. 2018; 10(10)

25. Pickering C, Kiely J. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. *Sports Medicine*. 2018; 48(1):7-16.

26. Muñoz A, López-Samanes Á, Aguilar-Navarro M, Varillas-Delgado D, Rivilla-García J, Moreno-Pérez V, et al. Effects of CYP1A2 and ADORA2A Genotypes on the Ergogenic Response to Caffeine in Professional Handball Players. *Genes*. 2020; 11(8):933.

27. Puente C, Abián-Vicén J, Coso JD, Lara B, Salinero JJ. The CYP1A2 -163C>A Polymorphism Does Not Alter the Effects of Caffeine on Basketball Performance. *PLoS ONE*. 2018; 13(e0195943)

28. Guest NS. Nutrigenomics for Sports and Exercise Performance. *Aspetar Sports Medicine Journal*. 2021;10(22):60-64.

29. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Schoenfeld BJ, Mikulic P, Pedisic Z. CYP1A2 Genotype and Acute Effects of Caffeine on Resistance Exercise, Jumping, and Sprinting Performance. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020; 17(1):21.

30. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. *Jama*. 2006; 295(10):1135-41.

31. Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, Dorigatti F, Saladini F, Papparella I, et al. CYP1A2 Genotype Modifies the Association Between Coffee Intake And the Risk of Hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27(8):1594-601.

32. Sorrenti V, Caudullo G, Lucignano F, Fortinguerra S, Zusso M, Giusti P, et al. Personalized Sports Nutrition: Role of Nutrients in Athletic Performance. In.; 2019. p. 411-31.

33. Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, et al. The Influence of a CYP1A2 Polymorphism on the Ergogenic Effects of Caffeine. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012; 9(1):7.

34. Rahimi R. The Effect of CYP1A2 Genotype on the Ergogenic Properties of Caffeine During Resistance Exercise: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -). 2019; 188(1):337-45.
35. Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohemy A. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018; 50(8):1570-78.
36. Pataky MW, Womack CJ, Saunders MJ, Goffe JL, D'Lugos AC, El-Sohemy A, et al. Caffeine and 3-km Cycling Performance: Effects of Mouth Rinsing, Genotype, And Time of Day. *Scand J Med Sci Sports.* 2016; 26(6):613-9.
37. Klein C, Clawson A, Martin M, Saunders M, Flohr J, Bechtel M, et al. The Effect of Caffeine on Performance in Collegiate Tennis Players. *Journal of Caffeine Research.* 2012; 2:111-16.
38. Salinero JJ, Lara B, Ruiz-Vicente D, Areces F, Puente-Torres C, Gallo-Salazar C, et al. CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. *Nutrients.* 2017; 9(3)
39. Algrain H, Thomas R, Carrillo A, Ryan E, Kim C-H, Lettan R, et al. The Effects of a Polymorphism in the Cytochrome P450 CYP1A2 Gene on Performance Enhancement with Caffeine in Recreational Cyclists. *Journal of Caffeine Research.* 2015
40. Giersch G, Boyett J, Hargens T, Luden N, Saunders M, Daley H, et al. The Effect of the CYP1A2 -163 C > A Polymorphism on Caffeine Metabolism and Subsequent Cycling Performance. *Journal of Caffeine and Adenosine Research.* 2018; 8
41. Spineli H, Pinto MP, dos Santos BP, Lima-Silva AE, Bertuzzi R, Gitaí DLG, et al. Caffeine Improves Various Aspects of Athletic Performance in Adolescents Independent of their 163 C > A CYP1A2 Genotypes. *Scand J Med Sci Sports.* 2020; 30(10):1869-77.
42. Grgic J, Pickering C, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Mikulic P. CYP1A2 Genotype and Acute Ergogenic Effects of Caffeine Intake on Exercise Performance: a Systematic Review. *Eur J Nutr.* 2021; 60(3):1181-95.
43. Gutiérrez-Hellín J, Varillas-Delgado D. Energy Drinks and Sports Performance, Cardiovascular Risk, and Genetic Associations; Future Prospects. *Nutrients.* 2021; 13(3)
44. Loy B, O'Connor P, Lindheimer J, Covert S. Caffeine Is Ergogenic for Adenosine A2A Receptor Gene (ADORA2A) T Allele Homozygotes: A Pilot Study. *Journal of Caffeine Research.* 2015; 5:73-81.
45. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Tinsley GM, et al. ADORA2A C Allele Carriers Exhibit Ergogenic Responses to Caffeine Supplementation. *Nutrients.* 2020; 12(3):741.
46. Carswell AT, Howland K, Martinez-Gonzalez B, Baron P, Davison G. The Effect of Caffeine on Cognitive Performance is Influenced by CYP1A2 but Not ADORA2A Genotype, yet neither Genotype Affects Exercise Performance in Healthy Adults. *Eur J Appl Physiol.* 2020; 120(7):1495-508.
47. Thakkar D, Sicova M, Guest NS, Garcia-Bailo B, El-Sohemy A. HFE Genotype and Endurance Performance in Competitive Male Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2021; 53(7):1385-90.
48. Kohlmeier M. Chapter 42 - Iron. In: Caterina RDE, Martinez JA, Kohlmeier M, editores. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics.* Academic Press; 2020. p. 317-20.



49. Sim M, Garvican-Lewis LA, Cox GR, Govus A, McKay AKA, Stellingwerff T, et al. Iron Considerations for the Athlete: A Narrative Review. *European Journal of Applied Physiology*. 2019; 119(7):1463-78.
50. Amorim S, Loureiro N. “Ferro e exercício físico”. *Ciclismo FPD. Federação Portuguesa de Ciclismo*; 2013. Disponível em: <https://www.fpciclismo.pt/ficheirossite/16042014135621.pdf>.
51. Semenova EA, Miyamoto-Mikami E, Akimov EB, Al-Khelaifi F, Murakami H, Zempo H, et al. The Association of HFE gene H63D Polymorphism with Endurance Athlete Status and Aerobic Capacity: Novel Findings and a Meta-Analysis. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; 120(3):665-73.
52. Thakkar D, Sicova M, Guest NS, Garcia-Bailo B, El-Sohemy A. HFE Genotype and Endurance Performance in Competitive Male Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2021; 53(7):1385-90.
53. Delgado DV, Orriols JJT, Martín DM, Coso JD. Genotype Scores In Energy and Iron-Metabolising Genes are Higher in Elite Endurance Athletes than in NonAthlete Controls. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2020; 45(11):1225-31.
54. Varillas Delgado D, Tellería Orriols JJ, Monge Martín D, Del Coso J. Genotype Scores In Energy and Iron-metabolising Genes Are Higher in Elite Endurance Athletes than in NonAthlete Controls. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2020; 45(11):1225-31.
55. Chicharro JL, Hoyos J, Gómez-Gallego F, Villa JG, Bandrés F, Celaya P, et al. Mutations in the Hereditary Haemochromatosis Gene HFE in Professional Endurance Athletes. *Br J Sports Med*. 2004; 38(4):418-21.
56. Hermine O, Dine G, Genty V, Marquet L-A, Fumagalli G, Tafflet M, et al. Eighty Percent of French Sport Winners in Olympic, World and Europeans Competitions have Mutations in the Hemochromatosis HFE gene. *Biochimie*. 2015; 119:1-5.
57. Deugnier Y, Loréal O, Carré F, Duvallet A, Zoulim F, Vinel JP, et al. Increased Body Iron Stores in Elite Road Cyclists. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2002; 34(5):876-80.
58. Dinç N, Yücel SB, Taneli F, Sayın MV. The Effect of the MTHFR C677T Mutation on Athletic Performance and the Homocysteine Level of Soccer Players and Sedentary Individuals. *J Hum Kinet*. 2016; 51:61-69.
59. Currò M, Di Mauro D, Bruschetta D, D'Amico F, Vecchio M, Trimarchi F, et al. Influence of MTHFR Polymorphisms on Cardiovascular Risk Markers in Elite Athletes. *Clin Biochem*. 2016; 49(1-2):183-5.
60. Farhud D, Zarif Yeganeh M, Zarif Yeganeh M. Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Iran J Public Health*. 2010; 39(4):1-14.
61. Borrione P, Rizzo M, Spaccamiglio A, Salvo RA, Dovio A, Termine A, et al. Sport-related Hyperhomocysteinaemia: A Putative Marker of Muscular Demand to be noted for Cardiovascular Risk. *Br J Sports Med*. 2008; 42(11):894-900.
62. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Kohlmeier M, Martínez JA. Chapter 65 - Precision Nutrition Interventions Based on Personalized Genetic Advice. In: Caterina RDE, Martinez JA, Kohlmeier M, editores. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Academic Press; 2020. p. 499-508.
63. Niforou A, Konstantinidou V, Naska A. Genetic Variants Shaping Inter-individual Differences in Response to Dietary Intakes—A Narrative Review of the Case of Vitamins [Systematic Review]. *Frontiers in Nutrition*. 2020; 7(280)

64. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, Ferguson LR, French TAC, Tai ES, et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *Lifestyle Genomics*. 2011; 4(2):69-89.
65. Martinez JA, Navas-Carretero S, Saris WHM, Astrup A. Personalized Weight Loss Strategies—The Role of Macronutrient Distribution. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014; 10(12):749-60.

