

EFEITOS DO SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA E DO POLIMORFISMO I/D DO GENE DA ECA NO DESEMPENHO ESPORTIVO*

Dr. ALDO MATOS COSTA

Doutorado em ciências do desporto, área da genética e exercício físico
Docente no Departamento de Ciências do Desporto da Universidade da Beira Interior – Portugal
E-mail: amcosta@ubi.pt

Dr. ANTÓNIO JOSÉ SILVA

Doutorado em educação física e desporto (biomecânica)
Professor associado com agregação no Departamento de Desporto,
Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro – Portugal

ANA PALMEIRA OLIVEIRA

Licenciada em ciências farmacêuticas
Doutoranda em biomedicina, Universidade da Beira Interior – Portugal
E-mail: apo@fcsaude.ubi.pt

Dr. RICARDO JACÓ OLIVEIRA

Doutorado em medicina (neurologia)
Docente na Universidade Católica de Brasília – Brasil
E-mail: rjaco@terra.com.br

Dr^a. LUIZA BREITENFIELD GRANADEIRO

Doutorada em ciências farmacêuticas (genética)
Professora auxiliar na Faculdade das Ciências da Saúde da
Universidade da Beira Interior – Portugal
E-mail: luiza@fcsaude.ubi.pt

* O presente artigo contou com apoio financeiro da Fundação para Ciência e a Tecnologia (SFRH/BD/40243/2007) de Portugal.

RESUMO

O conceito clássico do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA) tem sofrido profundas alterações nos últimos anos, sobretudo pelo conhecimento da genética e consequente resposta fisiológica dos seus componentes em vários tecidos, incluindo o músculo-esquelético. A enzima conversora da angiotensina (ECA), elemento-chave desse sistema, apresenta um polimorfismo I/D o qual é responsável pela variação da atividade da ECA no plasma e nos tecidos. A presença do alelo I tem sido associada a maior eficiência muscular em desempenhos aeróbicos e a presença do alelo D a ganhos superiores de força e massa muscular. Este artigo revê o atual estado-da-arte relativo às influências do S-RAA e do polimorfismo I/D do gene da ECA no exercício e no desempenho esportivo.

PALAVRAS-CHAVE: Enzima conversora da angiotensina; polimorfismos genéticos; performance esportiva.

INTRODUÇÃO

A noção da influência dos fatores genéticos sobre o potencial atlético não é recente. Só nos últimos anos foi iniciada a identificação de genes determinantes da performance esportiva e das suas variações polimórficas. Constatamos, de fato, que alguns desses genes são do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA) (BRAY et al., 2009).

Pelo papel que terá no S-RAA, o gene da enzima conversora de angiotensina (ECA) tem sido um dos mais estudados. A ECA degrada a bradicinina, cuja ação nos receptores tipo 2 resulta em vasodilatação e converte a angiotensina I (AngI) em um peptídeo ativo – a angiotensina 2 (Ang2), formada tanto *in situ* como sistemicamente. Desta última conhecem-se diversos mecanismos de ação tais como a reversão da hipotensão arterial, através da indução de vasoconstrição arteriolar e periférica, bem como efeitos proliferativos nas células vasculares do músculo liso.

A investigação tem-se centrado no polimorfismo I/D do gene da ECA, o qual confere variabilidade na atividade da ECA no plasma e em diversos tecidos. No âmbito esportivo esse polimorfismo tem despertado interesse na influência que poderá ter ao nível das diferenças interindividuais relativas à capacidade aeróbia (MONTGOMERY et al., 1998; HAGBERG et al., 1998), à eficiência mecânica do músculo-esquelético (WILLIAMS et al., 2000) e à força e à hipertrofia muscular (FOLLAND et al., 2000; HOPKINSON et al., 2004; WILLIAMS et al., 2005).

Este trabalho revê o progresso do estado-da-arte nessa área de investigação, focando conceitos atuais do S-RAA na sua relação com o exercício físico e ainda os principais estudos sobre os efeitos funcionais do polimorfismo I/D do gene da ECA no desempenho esportivo.

Conceitos atuais e espectro de ação

A lógica clássica e fundamental que orienta o funcionamento do S-RAA é responder a uma instabilidade hemodinâmica e evitar redução na perfusão tecidual sistêmica. Além de um sistema hormonal endócrino no qual a formação da Ang2 ocorre em razão da clivagem de Ang I pela ECA, sabemos atualmente da existência de diversos S-RAA locais (CAREY; SIRAGY, 2003). Essa evidência emerge pelo conhecimento da expressão genética e consequente resposta fisiológica dos seus componentes em vários tecidos, nomeadamente da produção local de Ang2 e da presença de receptores Ang2 fisiologicamente ativos. Esses critérios, amplamente estudados, têm descrito a atividade local do S-RAA em diversos tecidos, inclusive no músculo-esquelético (RENELAND; LITHELL, 1994).

Novos componentes do S-RAA foram descobertos recentemente, somando complexidade, mas sobretudo maior compreensão das suas funções em contextos fisiológicos normais e inclusive patológicos. A renina, a qual era considerada somente uma enzima, pode ter uma ação celular via receptor específico nas células mesangiais glomerulares (NGUYEN et al., 1996). A ECA2, identificada por Tipnis et al. (2000), é uma zinco-metaloprotease homóloga a ECA que, por estimular vias alternativas de degradação de Ang I, é inibidora de formação de Ang2.

Outro peptídeo do S-RAA de particular interesse nesse domínio é a Angiotensina I-7 (Ang I-7), cujas ações são geralmente opostas à Ang2. Conhecem-se efeitos antiproliferativos nas células do tecido liso vascular e anti-hipertensivos (não mediados pelos receptores At I ou At2) que envolvem a síntese e liberação de uma prostaglandina vasodilatadora e de óxido nítrico (STROTH; UNGER, 1999). A Ang I-7 é um substrato que por ação da ECA é convertido em um metabólito inativo: Ang I-5 (FERRARIO; IYER, 1998). Portanto, a redução da atividade da ECA conduz não só à atenuação de produção de Ang2 e diminuição de degradação de bradicinina mas também ao aumento de Ang I-7.

Uma outra abordagem recente do S-RAA baseia-se nas diferenças observadas na sua atividade entre homens e mulheres. Nas mulheres, contribui para a regulação descendente da renina por ação estrogênica (DANSER et al., 1998), e nos homens parece existir uma relação linear entre o nível de testosterona e a atividade plasmática de renina (ELLISON et al., 1989).

A influência na capacidade de endurance

A relação entre o S-RAA e a capacidade de resistência aeróbia emerge pela importância que o sistema apresenta nas terapias farmacológicas em indivíduos,

por exemplo, com insuficiência cardíaca congestiva. A menor capacidade máxima aeróbia evidente nesses pacientes resulta da menor capacidade oxidativa do músculo-esquelético (DREXLER et al., 1992; METTAUER et al., 2001), da reduzida densidade mitocondrial (DREXLER et al., 1992), da atrofia muscular e menor distribuição de fibras tipo oxidativas (SULLIVAN; GREEN; COBB, 1990; DREXLER et al., 1992). A administração de inibidores da ECA conduz a melhorias na capacidade máxima aeróbia, na perfusão do músculo-esquelético (JONDEAU; DUBOURG; BOURDARIAS, 1997) e na prevenção do declínio progressivo da taxa de fibras musculares oxidativas (SABBAH et al., 1996). As terapias crônicas parecem ainda desenvolver a função endotelial, a extração periférica de oxigênio e, conseqüentemente, o nível de desempenho físico aeróbio (DREXLER et al., 1991). Esses efeitos serão parcialmente mediados por ação antagonista de Ang2, uma vez que o bloqueio do receptor At1 ativa a perfusão do músculo-esquelético implícito no exercício, conduzindo a uma eficiência aeróbia superior (GUAZZI et al., 1999).

Sabemos ainda que a infusão de Ang2 em ratos provoca perda de peso (BRINK; WELLEN; DELAFONTAINE, 1996) em virtude da redução de massa muscular (BRINK et al., 2001), apesar de não ser influente no consumo de oxigênio. Esses e outros dados (JONES et al., 1997) têm levado a sugerir que a Ang2 desempenha um papel importante na eficiência metabólica (DRAGOVIC et al., 1996).

Alternativamente, os mesmos efeitos poderão ser mediados através de alterações nos níveis de bradicinina. A bradicinina altera os níveis de glicose e de fosfatos ricos em energia, reduz a concentração de lactato (LINZ; SCHÖLKENS; HAN, 1986) e altera a disponibilidade de substratos oxidativos (WICKLMAYR et al., 1980). Com efeito, sabe-se que a capacidade oxidativa do músculo tem correlação direta e poderá mesmo ser interdependente da presença de calicreínas no músculo (SHIMOJO et al., 1987). Inversamente, sabe-se também que o óxido nítrico se opõe aos aumentos da pressão arterial induzida pela Ang2 e na capacidade de resistência do músculo-esquelético durante o exercício dinâmico (SYMONS et al., 1999).

Como será abordado adiante, vários estudos genéticos suportam essas evidências baseando-se na relação do gene do ECA com a degradação da bradicinina.

Nesse sentido, vários estudos genéticos suportam esses resultados pelo fato de o genótipo DD do gene da ECA estar associado à maior degradação da bradicinina e à menor resposta vasodilatadora (BUTLER et al., 1999).

A influência na força e na hipertrofia do músculo-esquelético

O S-RAA local no músculo-esquelético representa uma via hormonal para o crescimento das células e, conseqüentemente, do episódio hipertrófico mus-

cular. Berk et al. (1989) demonstraram que adicionar Ang2 em cultura de células musculares lisas, conduz ao aumento de síntese proteica e à hipertrofia celular. Do mesmo modo com o que acontece no tecido liso, a Ang2 está envolvida na hipertrofia das células do tecido cardíaco após sobrecarga induzida (SADOSHIMA et al., 1993), provavelmente resultante da maior concentração de fatores parácrinos (GRAY et al., 1998). Por sua vez, segundo Quinn, Ong e Roeder (1990), a proliferação de mioblastos e fibroblastos no tecido muscular esquelético deverá ocorrer de forma similar, o que demonstra a relevância do S-RAA local na função muscular esquelética. Aliás, são consistentes as evidências relativas ao papel da Ang2 enquanto importante promotor da hipertrofia do músculo-esquelético após sobrecarga induzida (WESTERKAMP; GORDON, 2005). A Ang2 poderá inclusive ser importante no redirecionamento do fluxo sanguíneo das fibras musculares tipo I para as do tipo 2 (RATTIGAN et al., 1996), favorecendo desse modo o desempenho em tarefas físicas de potência muscular evidente. Paralelamente, a maior produção local de Ang2 parece facilitar a contração máxima muscular (RATTIGAN et al., 1996), com efeitos potencialmente inversos na eficiência motora (BRINK et al., 1996). Está ainda relatada a associação entre a Ang2 e maior atividade simpática, através do reforço da liberação de noradrenalina (SAXENA, 1992), bem como o efeito da administração de inibidores da ECA no declínio da força muscular de mulheres idosas sem falência cardíaca congestiva (ONDER et al., 2002).

OS EFEITOS FUNCIONAIS DO POLIMORFISMO I/D DO GENE DA ECA

O termo polimorfismo é usado para denotar uma variação genética na população numa frequência relativa de pelo menos 1%. Esse polimorfismo ocorre no cromossomo 17, no *intron* 16 do gene da ECA, e caracteriza-se pela presença ou ausência de um fragmento *Alu* com cerca de 287-pb (HIGASHIMORI et al., 1993). O mesmo está presente na variante de inserção (I) e ausente na variante de deleção (D), resultando em três genótipos: II e DD, homocigóticos, e ID, heterocigótico.

Sabe-se que um polimorfismo que ocorre em um *intron*, apesar de considerado funcional, não é geralmente expresso. Porém, diversas pesquisas evidenciam a sua influência na variação da atividade da ECA no plasma (RIGAT et al., 1990), em tecidos (DANSER et al., 1995) e em patologias cardiovasculares (RIEDER et al., 1999) e outras relacionadas com a sobrecarga oxidante (CAMBIEN et al., 1994).

Outros estudos reportam ainda uma influência da ECA na hipertrofia do músculo cardíaco em resposta ao exercício (SILVA et al., 2006). Esse efeito hipertrófico poderá ser parcialmente mediado pela síntese da Ang2 (LIU et al., 1998) e através do aumento da degradação da bradicinina (LINZ; SCHÖLKENS, 1992).

Com base na expressão do ECA na mediação do crescimento cardíaco, antecipou-se também uma associação com o seu polimorfismo I/D. Vários estudos confirmaram essa relação, em particular com a hipertrofia ventricular esquerda (FATINI et al., 2000; HERNANDEZ et al., 2003).

O alelo I e a capacidade de endurance

A redução da atividade da ECA, associada ao alelo I, tem sido relacionada com a eficiência muscular e consequentemente maior capacidade de resistência muscular em indivíduos saudáveis. Um dos primeiros estudos nesse domínio foi desenvolvido por Montgomery et al. (1998) em recrutas militares.

Na realidade, a expressão dos componentes do S-RAA parecem ter um papel importante na regulação do armazenamento de gordura nos adipócitos (ENGELI et al., 2003), com alguns estudos descrevendo a relação entre a maior atividade da ECA na obesidade e menor na perda de peso (HARP et al., 2002). O genótipo DD poderá ser um indicador preditivo da obesidade abdominal e aumentos no peso corporal e pressão arterial em homens (STRAZZULLO et al., 2003). Provavelmente através de uma combinação de efeitos como esse, durante o treino intenso, o alelo I poderá estar associado a uma relativa resposta anabólica na massa gorda (MONTGOMERY et al., 1999). Com efeito, para Montgomery et al. (1999), essas associações apontam para uma maior sustentação de energia induzida pelo genótipo II do gene da ECA, promovendo no organismo uma eficiência metabólica otimizada na função contrátil do músculo-esquelético, pela maximização do uso dos ácidos graxos livres.

Também o estudo de Williams et al. (2000) corrobora na hipótese de existir uma associação do genótipo II com a eficiência mecânica do músculo-esquelético em resposta ao treino. Para isso deverá contribuir, por influência do alelo I ($P < 0,01$), a presença superior de fibras tipo I (ZHANG et al., 2003). Aliás, recentemente, o estudo de Wagner et al. (2006) permite diferenciar significativamente as propriedades biomecânicas do músculo-esquelético quanto ao genótipo da ECA ($P < 0,03$).

Aliás, a resposta da ECA a diferentes intensidades e durações de exercício ainda não é clara, nem é conhecido o estímulo interno pelo qual a sua atividade é aumentada. Os estudos consultados apontam para uma elevação do nível sistêmico da atividade da ECA em resposta ao exercício moderado em indivíduos não treinados (WOODS et al., 2004). Sugere-se conjuntamente um aumento da concentração de Ang² (KINUGAWA et al., 1997). No entanto, a intensidade de exercício (moderado) parece não estar associada à influência significativa do genótipo do gene da ECA (WOODS et al., 2004).

O avanço da investigação nesse domínio levou, naturalmente, a teorizar-se a existência de um mecanismo cardio-respiratório determinante para a capacidade de resistência aeróbia nos sujeitos portadores do alelo I (RIVERA et al., 1997). Para além do estudo de Hagberg et al. (1998), que de fato sugere a influência do alelo I na variação do VO_2 máx em mulheres pós-menopausicas, no entanto, investigação sequente não tem divulgado resultados convergentes (DAY et al., 2007). O estudo de Bouchard et al. (2000) revela inclusive a inexistência de marcadores genéticos no cromossomo 17 (localização do gene do ECA) associados em particular com esse indicador. De acordo com Day et al. (2007), a discordância de resultados nessa matéria poderá assentar nas diferentes características das amostras estudadas, nomeadamente o seu nível inicial de desempenho aeróbio.

O alelo D e a força muscular

Como já referimos, o S-RAA local no músculo-esquelético parece representar uma via hormonal para o crescimento celular. Estudos sequentes no que se refere à ECA têm corroborado a relação entre o alelo D e uma maior adaptação músculo-esquelética ao treino de força em indivíduos: previamente não treinados (FOLLAND et al., 2000; COLAKOGLU et al., 2005), idosos (JUNG et al., 2005) e recrutas militares (CERIT et al., 2006). Existem, porém, estudos que não apontam essa relação (SONNA et al., 2001; THOMIS et al., 2004).

Como sabemos, a hipertrofia não é o único mecanismo para a melhoria da força muscular, podendo, inclusive, levar a discrepâncias entre esse parâmetro e a quantidade de força produzida (HAKKINEN et al., 1998). Essa discrepância é tipicamente atribuída às adaptações morfológicas e neuromusculares (NARICI et al., 1989). Assim, é de fato interessante verificar que a $Ang2$ pode afetar a atividade simpática (JONSSON et al., 1993) e neuromuscular (WALI, 1986) e inclusive, em teoria, as adaptações neuronais ao treino de força.

No que se refere à influência genética da ECA precedente ao treino parece não existir consenso na literatura. Alguns estudos não encontraram qualquer associação entre o genótipo do gene da ECA e a força muscular do quadríceps (FOLLAND et al., 2000) ou dos músculos do braço (PESCATELLO et al., 2006). Em contraste, os estudos mais recentes de Hopkinson et al. (2004) e de Williams et al. (2005) sustentam a hipótese de a atividade do gene ECA circulante no plasma e inclusive a presença do alelo D estarem relacionadas significativamente com a força muscular do quadríceps em homens não treinados. No mesmo sentido, Zhang et al. (2003) teriam associado o genótipo DD com a presença de fibras tipo II pelo que poderíamos esperar uma produção de força máxima específica superior.

O polimorfismo I/D do gene da ECA e o desempenho esportivo

As investigações correntes têm realçado a tendência para que indivíduos portadores do alelo I obtenham desempenhos superiores em modalidades esportivas de longa duração. Essa hipótese foi pioneiramente testada por Gayagay et al. (1998) em 64 remadores australianos de elite. Os resultados demonstraram uma frequência superior do alelo I e do genótipo II nesses atletas em comparação com a população normal. Resultados similares foram obtidos por Myerson et al. (1999) em corredores olímpicos britânicos de longa distância; por Nazarov et al. (2001) em atletas russos, praticantes de modalidades de média duração; por Alvarez et al. (2000) em ciclistas de elite de longa distância; por Tsianos et al. (2004) em nadadores de águas abertas de longa distância e por Moran et al. (2004) em atletas maratonistas de elite etíopes.

Paralelamente, a especialização esportiva em eventos de curta duração parece ser induzida pela presença do alelo D, pelo menos em amostras homogêneas de atletas de elite (NAZAROV et al., 2001; TSIANOS et al., 2004).

Porém, surgem na literatura estudos que apontam resultados divergentes (LUCIA et al., 2005; SCOTT et al., 2005; AMIR et al., 2007) que, no entanto, poderão ser consequência do recrutamento de indivíduos pertencentes a grupos heterogêneos quanto à raça, ao gênero e ao nível esportivo.

CONCLUSÕES

Em situação de exercício físico, as implicações funcionais do S-RAA no músculo-esquelético são claras, quer para atletas de alto nível, quer para fins terapêuticos. O conhecimento deriva de duas fontes primárias de investigação: estudos clínicos e farmacológicos, sobretudo pela inibição dos seus mecanismos de ação; estudos genéticos, nos quais foram analisadas a relação entre a variante polimórfica do gene candidato e a magnitude consequente de um fenótipo particular. Pela importância que terá na regulação fisiológica desse sistema, o polimorfismo I/D do gene da ECA tem sido extensivamente estudado. Além das aplicações farmacológicas hoje frequentes, parece evidente a modelação da especialização esportiva por influência desse polimorfismo entre atletas de alto nível. Contudo, a resposta da ECA a diferentes contextos de exercício físico, gênero e níveis de atividade física ainda não está clara. Talvez por isso continuam a surgir dificuldades na replicação de resultados significativos quanto à sua interferência em fenótipos relevantes no desempenho físico, indicando a complexidade desse mecanismo e a urgência de maiores esclarecimentos.

The renin angiotensin system and the ace I/D polymorphism effects on exercise performance

ABSTRACT: Our original concept of a circulating renin-angiotensin system (RAS) has undergone profound changes in recent years, mainly due to recent studies of genetic and consequent physiological response of its components in various tissues including skeletal muscle. The angiotensin-converting enzyme (ACE) is a key element of this system. The ACE I/D polymorphism determine ACE levels in serum and tissues. The I allele has been associated with greater endurance performance and enhanced muscle mechanical efficiency of trained muscle. Conversely, the ACE D allele has been associated with differences in skeletal muscle strength gain and mass. This article reviews the current state of knowledge regarding the RAS and the ACE I/D polymorphism with variability in the exercise performance.

KEYWORDS: Angiotensin-converting enzyme; genetic polymorphism; sports performance.

Efecto de lo sistema renina-angiotensina-aldosterona e de lo polimorfismo I/D del gene de la eca en lo desempeño deportivo

RESUMEN: El concepto de lo sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA) viene sufriendo alteraciones, gracias a los conocimientos de la genética y la respuesta fisiológica en distintos tejidos, incluyendo el músculo-esquelético. La enzima conversora de la angiotensina (ECA), elemento clave del sistema, presenta un polimorfismo I/D que es el responsable por la variación de su actividad. La presencia del alelo I ha sido asociada a una mayor eficiencia mecánica de los músculos entrenados y mejores resultados en la práctica deportiva del dominio aerobio. La presencia del alelo D ha sido relacionada con niveles superiores de fuerza y hipertrofia muscular. Esta publicación revisa la relación de lo S-RAA e del polimorfismo I/D de lo gene de la ECA con el ejercicio y lo desempeño deportivo.

PALABRAS CLAVES: Enzima conversora de la angiotensina; polimorfismo I/D; rendimiento deportivo.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, R.; TERRADOS, N.; ORTOLANO, R.; IGLESIAS-CUBERO, G.; REGUERO, J.; BATALLA, A.; CORTINA, A.; FERNANDEZ-GARCIA, B.; RODRIGUEZ, C.; BRAGA, S.; ALVAREZ, V.; COTO, E. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol*, v. 82, n. 1-2, p. 117-120, 2000.

AMIR, O.; AMIR, R.; YAMIN, C.; ATTIAS, E.; EYNON, N.; SAGIV, M.; SAGIV, M.; MECKEL, Y. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol*, v. 92, n. 5, p. 881-886, 2007.

BERK, B.; VEKSHTEIN, V.; GORDON, H.; TSUDA, T. Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, v. 13, p. 305-314, 1989.

BOUCHARD, C.; RANKINEN, T.; CHAGNON, Y.; RICE, T.; PERUSSE, L.; GAGNON, J.; BORECKI, I.; AN, P.; LEON, A.; SKINNER, J.; WILMORE, J.; PROVINCE, M.; RAO, D. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol*, v. 88, n. 2, p. 551-559, 2000.

BRAY, M. S.; HAGBERG, J. M.; PÉRUSSE, L.; RANKINEN, T.; ROTH, S. M.; WOLFARTH, B.; BOUCHARD, C. The human gene map for performance and Health-related Fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exer*, v.41, n. 1, p. 35-73, 2009.

BRINK, M.; PRICE, S. R.; CHRAST, J.; BAILEY, J. L.; ANWAR, A.; MITCH, W. E.; DELAFONTAINE, P. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, v. 142, n. 4, p. 1.489-1.496, 2001.

BRINK, M.; WELLEN, J.; DELAFONTAINE, P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor- independent mechanism. *J Clin Invest*, v. 97, n. 11, p. 2.509-2.516, 1996.

BUTLER, R.; MORRIS, A. D.; BURCHELL, B.; STRUTHERS, A. D. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension*, v. 33, p. 1.164-1.168, 1999.

CAMBIEN, F.; COSTEROUSSE, O.; TIRET, L.; POIRIER, O.; LECERF, L.; GONZALES, M.; EVANS, A.; ARVEILER, D.; CAMBOU, J.; LUE, G. Plasma levels and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation*, v. 90, p. 669-676, 1994.

CAREY, R.; SIRAGY, H. Newly recognized components of the rennin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr rev*, v. 24, n. 3, p. 261-271, 2003.

CERIT, M.; COLAKOGLU, M.; ERDOGAN, M.; BERDELI, A.; CAM, F. Relationship between ACE genotype and short duration aerobic performance development. *Eur J Appl Physiol*, v. 98, n. 5, p. 461-465, 2006.

COLAKOGLU, M.; CAM, F.; KAYITKEN, B.; CETINOZ, F.; COLAKOGLU, S.; TURKMEN, M.; SAYIN, M. ACE genotype may have no effect on single versus multiple set preferences in Strength training. *Eur J Appl Physiol*, v. 95, n. 1, p. 20-26, 2005.

DANSER, A.; SCHALEKAMP, M.; BAX, W.; VAN-DEN-BRINK, A.; SAXENA, P.; RIEGGER, G. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, v. 92, p. 1.387-1.388, 1995.

DANSER, A.; DERKX, F. H.; SCHALEKAMP, M. A.; HENSE, H.; RIEGGER, G. A.; SCHUNKERT, H. Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro) renin levels in humans. *J Hypertens*, v. 16, n. 6, p. 853-862, 1998.

- DAY, S.; GOHLKE, P.; DHAMRAIT, S.; WILLIAMS, A. No correlation between circulating ACE activity and VO₂max or mechanical efficiency in women. *Eur J Appl Physiol*, v. 99, n. 1, p. 11-18, 2007.
- DRAGOVIC, T.; MINHALL, R.; JACKMAN, H. L.; WANG, L.-X.; ERDOS, E. G. Kininase II-type enzymes. Their putative role in muscle energy metabolism. *Diabetes*, suppl. 1, p. S34-S37, 1996.
- DREXLER, H.; MUNZEL, T.; RIEDE, U.; JUST, H. Adaptive changes in the periphery and their therapeutic consequences. *Am J Cardiol*, v. 67, p. 29C-34C, 1991.
- DREXLER, H., RIEDE, U.; MUNZEL, T., KONIG, H.; FUNKE, E.; JUST, H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*, v. 85, p. 1.751-1.759, 1992.
- ELLISON, K. E.; INGELFINGER, J. R.; PIVOR, M.; DZAU, V.J. Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression. *J Clin Invest*, v. 83, n. 6, p. 1.941-1.945, 1989.
- ENGELI, S.; SCHLING, P.; GORZELNIAK, K.; BOSCHMANN, M.; JANKEA, J.; AILHAUD, G.; TBOUL, M.; MASSIÉRA, F.; SHARMA, A. M. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*, v. 35, p. 807-825, 2003.
- FATINI, C.; GUAZZELLI, R.; MANETTI, P.; BATTAGLINI, B.; GENSINI, F.; VONO, R.; TONCELLI, L.; ZILLI, P.; CAPALBO, A.; ABBATE, R.; GENSINI, G.; FRANCO, G.; GALANTI, G. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc*, v. 32, p. 1.868-1.872, 2000.
- FERRARIO, C. M.; IYER, S. N. Angiotensin-(1-7): a bioactive fragment of the renin-angiotensin system. *Regul Pept*, v. 78, n. 1-3, p. 13-18, 1998.
- FOLLAND, J.; LEACH, B.; LITTLE, T.; HAWKER, K.; MYERSON, S.; MONTGOMERY, H.; JONES, D. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol*, v. 85, p. 575-579, 2000.
- GAYAGAY, G.; YU, B.; HAMBLY, B.; BOSTON, T.; HAHN, A.; CELERMAJER, D.; TRENT, R. Elite endurance athletes and the ACE I allele: the role of genes in athletic performance. *Hum Genet*, v. 103, n. 1, p. 48-50, 1998.
- GRAY, M. O.; LONG, C. S.; KALINYAK, J. E.; LI, H. T.; KARLINER, J. S. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res*, v. 40, p. 352-363, 1998.
- GUAZZI, M.; PALERMO, P.; PONTONE, G.; SUSINI, F.; AGOSTONI, P. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, v. 84, n. 9, p. 1.038-1.043, 1999.

HAGBERG, J.; FERRELL, R.; MCCOLE, S.; WILUND, K.; MOORE. Vo2max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, v. 85, n. 5, p. 1.842-1.846, 1998.

HAKKINEN, K.; NEWTON, R. U.; GORDAN, S. E.; MCCORMICK, M.; VOLEK, J. S.; NINDL, B. C.; GOTSHALK, L. A.; CAMPBELL, W. W.; EVANS, W. J.; HAKKINEN, A.; HUMPHRIES, B. J.; KRAEMER, W. J. Changes in muscle morphology, electromyographic activity and force production characteristics during progressive strength training in young and old men. *Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 53, n. 6, p. B415-B423, 1998.

HARP, J. B.; HENRY, S. A.; DIGIROLAMO, M. Dietary weight loss decreases serum angiotensin-converting enzyme activity in obese adults. *Obes Res*, v. 10, p. 985-990, 2002.

HERNANDEZ, D.; DE LA ROSA, A.; BARRAGAN, A.; BARRIOS, Y.; SALIDO, E.; TORRES, A.; MARTIN, B.; LAYNEZ, I.; DUQUE, A.; DE VERA, A.; LORENZO, V.; GONZALEZ, A. The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*, v. 42, n. 3, p. 527-532, 2003.

HIGASHIMORI, K.; ZHAO, Y.; HIGAKI, J.; KAMITANI, A.; KATSUYA, T.; NAKURA, J.; MIKI, T.; MIKAMI, H.; OGIHARA, T. Association analysis of a polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with essential hypertension in Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 191, p. 399-404, 1993.

HOPKINSON, N. S.; NICKOL, A. H.; PAYNE, J.; HAWE, E.; MAN, W. D.-C.; MOXHAM, J.; MONTGOMERY, H.; POLKEY, M. I. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 170, p. 395-399, 2004.

JONDEAU, G.; DUBOURG, O.; BOURDARIAS, J. Relation of functional improvement in congestive heart failure after quinapril therapy to peripheral limitation. *Am J Cardiol*, v. 79, n. 5, p. 635-638, 1997.

JONES, B. H.; STANDRIDGE, M. K.; TAYLOR, J. W.; MOUSTAID, N. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control in adipocytes. *Am J Phys*, v. 273, p. R236-R242, 1997.

JONSSON, J.R.; SMID, S. D.; FREWIN, D. B.; HEAD, R. J. Angiotensin II-mediated facilitation of sympathetic neuro-transmission on the spontaneously hypertensive rat is not associated with neuronal uptake of the peptide. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 22, p. 750-753, 1993.

JUNG, A.; CHUNG, H.; LEE, D. Variation of changes in muscular strength and endurance according to ace genotype after 10 weeks of exercise in elderly women. *Med Sci Sports Exerc*, v. 37, n. 5, p. S263, 2005.

KINUGAWA, T.; OGINO, K.; MIYAKODA, H.; SAITOH, M.; HISATOME, I.; FUJIMOTO, Y.; YOSHIDA, A.; SHIGEMASA, C.; SATO, R. Responses of catecholamines, renin-angiotensin system, and atrial natriuretic peptide to exercise in untrained men and women. *Gen Pharmacol*, v. 28, p. 225-228, 1997.

LINZ, W.; SCHÖLKENS, B. A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol*, v. 105, p. 771-772, 1992.

_____.; HAN, Y. Beneficial effects of the converting enzyme inhibitor, ramipril, in ischemic rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 8, n. 10, p. S91-S99, 1986.

LIU, Y.; LERI, A.; LI, B.; WANG, X.; CHENG, W.; CHENG, W.; KAJSTURA, K.; ANVERSA, P. Angiotensin II stimulation in vitro induces hypertrophy of normal and postinfarcted ventricular myocytes. *Circ Res*, v. 82, p. 1.145-1.159, 1998.

LUCIA, A.; GOMEZ-GALLEGO, F.; CHICHARRO, J.; HOYOS, J.; CELAYA, K.; CORDOVA, A.; VILLA, G.; ALONSO, J.; BARRIOPEDRO, M.; PEREZ, M.; EARNEST, C. Is there no association between ACE and CKMM polymorphisms and cycling performance status during 3-weeks races? *Int J Sports Med*, v. 26, n. 6, p. 442-447, 2005.

METTAUER, B.; ZOLL, J.; SANCHEZ, H.; LAMPERT, E.; RIBERA, F.; VEKSLER, V.; BIGARD, X.; MATEO, P.; EPAILLY, E.; LONSDORFER, J.; VENTURA-CLAPIER, R. Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects. *J Am Coll Cardiol*, v. 38, p. 947-954, 2001.

MONTGOMERY, H.; 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, P.; THOMAS, L.; JUBB, M.; WORLD, M.; HUMPHRIES, S. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*, v. 353, n. 9152, p. 541-545, 1999.

MONTGOMERY, H.; MARSHALL, R.; HEMINGWAY, H.; MYERSON, S.; CLARKSON, P.; DOLLERY, C.; HAYWARD, M.; HOLLIMAN, D.; JUBB, M.; WORLD, M.; THOMAS, E.; BRYNES, A.; SAEED, N.; BARNARD, M.; BELL, J.; PRASAD, K.; RAYSON, M.; TALMUD, P.; HUMPHRIES, S. Human gene for physical performance. (Letter). *Nature*, v. 393, p. 221-222, 1998.

MORAN, C.; SCOTT, R.; WILSON, R.; GEORGIADES, E.; GOODWIN, W.; WOLDE, B.; PITSILADIS, Y. Increased frequency of an ACE polymorphism in Ethiopian elite marathon runners. *Med Sci Sport Exer*, v. 36, n. 5, p. S259, 2004.

MYERSON, S.; HEMINGWAY, H.; BUDGET, R.; MARTIN, J.; HUMPHRIES, S.; MONTGOMERY, H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol*, v. 87, n. 4) p. 1.313-1.316, 1999.

NARICI, M.; ROI, G.; LANDONI, L.; MINETTI, A.; CERRETELLI, P. Changes in force, cross sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. *Eur J Appl Physiol*, v. 59, p. 310-319, 1989.

NAZAROV, I.; WOODS, D.; MONTGOMERY, H.; SHNEIDER, O.; KAZAKOV, V.; TOMILIN, N.; ROGOZKIN, V. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*, v. 9, n. 10, p. 797-801, 2001.

NGUYEN, G.; DELARUE, F.; BERROU, J.; RONDEAU, E.; SRAER, J. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int*, v. 50, n. 6, p. 1.897-1.903, 1996.

ONDER, G.; PENNINX, B.; BALKRISHNAN, R.; FRIED, L.; CHAVES, P.; WILLIAMSON, J.; CARTER, C.; DI BARI, M.; GURALNIK, J.; PAHOR, M. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet*, v. 359, p. 926-930, 2002.

PESCATELLO, L.; KOSTEK, M.; GORDISH-DRESSMAN, H.; THOMPSON, P.; SEIP, R.; PRICE, T.; ANGELOPOULOS, T.; CLARKSON, P.; GORDON, P.; MOYNA, N.; VISICH, P.; ZOELLER, R.; DEVANEY, J.; HOFFMAN, E. ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, v. 38, n. 6, p. 1.074-1.081, 2006.

QUINN, L.; ONG, L.; ROEDER, R. Paracrine control of myoblast proliferation and differentiation by fibroblasts. *Dev Biol*, v. 140, p. 8-19, 1990.

RANKINEN, T.; WOLFARTH, B.; SIMONEAU, J.; MAIER-LENZ, D.; RAURAMAA, R.; RIVERA, M.; BOULAY, M.; CHAGNON, Y.; PERUSSE, L.; KEUL, J.; BOUCHARD, C. No association between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol*, v. 88, p. 1.571-1.575, 2000.

RATTIGAN, S.; DORA, K.; TONG, A.; CLARK, M. Perfused skeletal muscle contraction and metabolism improved by angiotensin II-mediated vasoconstriction. *Am J Physiol*, v. 271, p. 96-103, 1996.

RENELAND, R.; LITHELL, H. Angiotensin-converting enzyme in human skeletal muscle: a simple in vitro assay of activity in needle biopsy specimens. *Scand J Clin Lab Invest*, v. 54, p. 105-111, 1994.

RIEDER, M.; TAYLOR, S.; CLARK, A.; NICKERSON, D. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet*, v. 22, p. 59-62, 1999.

RIGAT, B.; HUBERT, C.; ALHENC-GELAS, F.; CAMBIEN, F.; CORVOL, P.; SOUBRIER, F. An insertion/deletion polymorphism in the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, v. 86, p. 1.343-1.346, 1990.

RIVERA, M.; DIONNE, F.; SIMONEAU, J.-A.; PÉRUSSE, L.; CHAGNON, M.; CHAGNON, Y.; GAGNON, J.; LEON, A.; RAO, D.; SKINNER, J.; WILMORE, J.; BOUCHARD, C. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and Vo₂max in the heritage family study. *Med Sci Sports Exerc*, v. 29, p. 1.311-1.317, 1997.

SABBAH, H.; SHIMOYAMA, H.; SHAROV, V.; KONO, T.; GUPTA, R.; LESCH, M.; LEVINE, T.; GOLDSTEIN, S. Effects of ACE inhibition and beta-blockade on skeletal muscle fibre types in dogs with moderate heart failure. *Am J Physiol*, v. 270, p. H115-H120, 1996.

- SADOSHIMA, J.; XU, Y.; SLAYTER, H.; IZUMO, S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell*, v. 75, p. 977-984, 1993.
- SAXENA, P. Interaction between the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems. *J Cardiovasc Pharm*, v. 19, p. S80-S88, 1992.
- SCOTT, R.; MORAN, C.; WILSON, R.; ONYWERA, V.; BOIT, M.; GOODWIN, W.; GOHLKE, P.; PAYNE, J.; MONTGOMERY, H.; PITSILADIS, Y. No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Phys A*, v. 141, n. 2, p. 169-175, 2005.
- SHIMOJO, N.; CHAO, J.; CHAO, L.; MARGOLIUS, H.; MAYFIELD, R. Identification and characterization of a tissue kallikrein in rat skeletal muscles. *Biochem J*, v. 243, n. 3, p. 773-778, 1987.
- SILVA, G.; MOREIRA, E.; PEREIRA, A.; MILL, J.; KRIEGER, E.; KRIEGER, J. ACE gene dosage modulates pressure-induced cardiac hypertrophy in mice and men. *Physiol Genomics*, v. 27, p. 237-244, 2006.
- SONNA, L.; SHARP, M.; KANPIK, J.; CULLIVAN, M.; ANGEL, K.; PATTON, J.; LILLY, C. Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US Army basic training. *J Appl Physiol*, v. 91, p. 1.355-1.363, 2001.
- STRAZZULLO, P.; IACONE, R.; IACOVIELLO, L.; RUSSO, O.; BARBA, G.; RUSSO, P.; DO'RAZIO, A.; BARBATO, A.; CAPPUCCIO, F.; FARINARO, E.; SIANI, A. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med*, v. 138, p. 17-23, 2003.
- STROTH, U.; UNGER, T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharm*, v. 33, n. 1, p. S21-S28, 1999.
- SULLIVAN, M.; GREEN, H.; COBB, F. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*, v. 81, p. 518-527, 1990.
- SYMONS, J.; STEBBINS, C.; MUSCH, T. Interactions between angiotensin II and nitric oxide during exercise in normal and heart failure rats. *J Appl Physiol*, v. 87, n. 2, p. 574-581, 1999.
- THOMIS, M.; HUYGENS, W.; HEUNINCKX, S.; CHAGNON, M.; MAES, H.; CLAESSENS, A.; VLIETINCK, R.; BOUCHARD, C.; BEUNEN, G. Exploration of myostatin polymorphism and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur J Appl Physiol*, v. 92, p. 267-274, 2004.
- TIPNIS, S.; HOOPER, N.; HYDE, R.; KARRAN, E.; CHRISTIE, G.; TURNER, A. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Biol Chem*, v. 275, n. 43, p. 33.238-33.243, 2000.
- TSIANOS, G.; SANDERS, J.; DHAMRAIT, S.; HUMPHRIES, S.; GRANT, S.; MONTGOMERY, H. The ACE gene polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol*, v. 93, n. 3, p. 360-362, 2004.

WAGNER, H.; THALLER, S.; DAHSE, R.; SUST, M. Biomechanical muscle properties and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: a model-based study. *Eur J Applied Physiol*, v. 98, n. 5, p. 507-515, 2006.

WALI, F. Effect of angiotensin II on mechanical and electrical responses of frog, chick and rat skeletal muscle. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, v. 282, n. 2, p. 314-327, 1986.

WESTERKAMP, C.; GORDON, S. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates myonuclear addition in overloaded slow-twitch skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 289, p. R1223-R1231, 2005.

WICKLMAYR, M.; DIETZE, G.; GUNTHER, B.; SCHIFMANN, R.; BOTTGER, I.; GEIGER, R.; FRITZ, H.; MEHNERT, H. The kallikrein-kinin system and muscle metabolism—clinical aspects. *Agents Actions*, v. 10, n. 4, p. 339-343, 1980.

WILLIAMS, A.; DAY, S.; FOLLAND, J.; GOHLKE, P.; DHAMRAIT, S.; MONTGOMERY, H. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc*, v. 37, p. 944-948, 2005.

WILLIAMS, A.; RAYSON, M.; JUBB, M.; WORLD, M.; WOODS, D.; HAYWARD, M.; MARTIN, J.; HUMPHRIES, S.; MONTGOMERY, H. The ACE gene and muscle performance. *Nature*, v. 403, p. 614, fev. 2000.

WOODS, D.; SANDERS, J.; JONES, A.; HAWE, E.; GOHLKE, P.; HUMPHRIES, S.; PAYNE, J.; MONTGOMERY, H. The serum angiotensin-converting enzyme and angiotensin II response to altered posture and acute exercise, and the influence of ACE genotype. *Eur J Appl Physiol*, v. 91, n. 2-3, p. 342-348, 2004.

ZHANG, B.; TANAKA, H.; SHONO, N.; MIURA, S.; KIYONAGA, A.; SHINDO, M.; SAKU, K. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slowtwitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet*, v. 63, p. 139-144, 2003.

Recebido: 15 fev. 2009

Aprovado: 14 jun. 2009

Endereço para correspondência

Aldo Matos da Costa

Universidade da Beira Interior, Departamento de Ciências do Desporto

Rua Marquês d'Ávila e Bolama

Covilhã, Portugal

6201-001