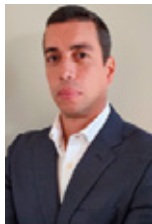


Sports and exercise genomics: the FIMS 2019 consensus statement update¹



Dr. Artur Rocha¹
Cirurgião Geral. Unidade de Cirurgia Endócrina. Pós-graduação Medicina Desportiva FMUP. Hospital São Bernardo – Setúbal

Resumo e Comentário



A possibilidade de estudar a sequência do ADN permite conhecer os genes dos cromossomas (genomas) depois relacioná-

los com as características físicas e fisiológicas, mas também permitir a manipulação do genoma humano já na atualidade, mas certamente muito ativa no futuro próximo. O desporto e a medicina desportiva não ficam indiferentes ao seu progresso e à dualidade entre os seus benefícios e potenciais perigos. O consenso da *International Federation of Sports Medicine (FIMS)* procura definir o que é desejável e imprescindível para a investigação e aplicação destes conhecimentos ao nível do desporto, procurando prever e preparar o futuro, garantindo assim a saúde do atleta, impedindo modificações genéticas e a dopagem genética, preservando a justiça e a transparência desportivas.

A pertinência deste consenso prende-se com a constatação dos avanços na sequenciação do DNA do genoma humano, a sua análise com técnicas de *machine learning*, manipulação e terapia génica, procurando definir e restringir a sua aplicabilidade no desporto. Refere-se no texto que as “tecnologias de sequenciação do DNA são capazes de gerar dados

a uma taxa muito mais rápida do que a capacidade de interpretar e de explorar adequadamente esses dados” e, por outro lado, os autores referem que a maioria das empresas emergentes, classificadas como “empresas de teste genético direto ao consumidor”, propõem mais promessas e expectativas do que propriamente informações baseadas em evidências científicas. Referem, assim, a necessidade da regulação para proteção contra aquilo a que chamam de *poluição genética* do genoma humano, referindo-se ao “processo de introdução intencional, descontrolada e potencialmente ilegal de material genético para a população ... com o objetivo de aumentar a *adequação* de uma população ou subamostra de uma população”. Na leitura do texto nota-se a preocupação do uso indevido desta tecnologia emergente, com ameaças da “saúde e do bem-estar dos atletas e da população geral em todo o Mundo” para além da “invasão da privacidade e do uso indevido da informação contida no seu genoma”. A criação de biobancos em grande escala e a possibilidade da análise do material genético e o conhecimento obtido levantam questões sobre o anonimato da informação e das amostras colhidas, sobre a quem pertence informação, quem a pode utilizar e para que fins.

Apesar das preocupações relacionadas com a segurança, a investigação tem evoluído e produzido resultados muito úteis para a medicina. Por exemplo, a tecnologia de edição genética, como a CRISPR/Cas², apresenta-se já de utilidade terapêutica em doenças monogénicas, como anemia de células falciformes, doença de Huntington, distrofia de Duchenne e a fibrose quística.

O uso adequado e bem orientado do estudo do genoma terá muita utilidade para a medicina desportiva. O conhecimento de genes relacionados com a prática do exercício físico poderá ser um instrumento útil para o treino específico e individual,

dando oportunidade à manifestação das potencialidades daquela pessoa, orientando-a para o desporto geneticamente mais adaptado e orientado para a descoberta de atletas de elite, mas, alertam, o rendimento atlético está na dependência de vários genes (poligénico), pelo que extra cautela deve ser garantida na utilização desta ferramenta. Contudo, e como referido pelos autores, a prática desportiva, com contexto ético atual, deve ser orientada de acordo com o gosto individual, conceito difícil de conciliar com o desporto de alto rendimento.

Tem sido referida importância dos fatores genéticos para a suscetibilidade de lesões musculoesqueléticas, pelo que “a identificação dos locos genéticos relacionados a lesões musculoesqueléticas podem fornecer as informações necessárias para otimizar a carga de treino (volume e intensidade)”. Também para a prevenção da morte súbita por causa cardíaca o estudo do genoma revela-se importante, especialmente nos casos onde a distinção entre o coração patológico e o decorrente da adaptação ao esforço físico é difícil de decidir. De acordo com os autores, a “maioria dos casos de cardiomiopatia e *canalopatia* herdadas são monogénicas”, pelo que o teste genético se apresenta como uma estratégia de grande importância na avaliação aquando do exame médico-desportivo perante a “imagem cardíaca inconclusiva e em atletas com história familiar de doença cardíaca hereditária”.

Na perspetiva do estudo do rendimento ao nível genético refira-se o Consórcio Athlome que tem o objetivo de estudar a informação genotípica e fenotípica de atletas de elite na adaptação ao treino. Tem em curso o *1000 Athlomes Project*, o qual tem por objetivo estudar 1000 genomas de velocistas e corredores de fundo do atletismo, havendo já 72 atletas etíopes e quenianos de classe mundial com a estrutura genética sequenciada, tendo esta sido comparada com a população em geral não atlética. Para além de ferramenta de deteção de talentos, este conhecimento permitirá orientar melhor o treino, o que leva os autores a referirem que são cada vez mais usadas as expressões “resposta

individualizada, medicina personalizada, medicina estratificada e prescrição personalizada”.

A discussão desta temática é realizada na referência às vantagens, às fraquezas, às oportunidades e aos perigos inerentes à abordagem genética no contexto desportivo.

Vantagens – A identificação de variantes genéticas e polimorfismos poderão auxiliar na prescrição do treino mais vantajoso, no cálculo do risco de lesão, na identificação dos indivíduos mais dotados para cada desporto e, do ponto de vista clínico, para a deteção de canalopatias ou miocardiopatias e prevenção da morte súbita associada ao exercício.

Fraquezas – A maioria dos achados são inconclusivos pela falta de replicação, alguns estudos apresentam resultados opostos em populações diferentes, as amostras estudadas são pequenas (um estudo refere a necessidade de a mostra ter mais de 1000), a caracterização física/fisiológica tem sido deficiente, assim como os fatores que determinam o sucesso são vários.

Oportunidades – O crescente interesse na avaliação do genoma por parte da população, com consequente disponibilização de testes comerciais, poderá constituir um importante incentivo ao investimento por parte da indústria farmacêutica, proporcionando a possibilidade de investigação e realização de estudos populacionais a maior escala.

Perigos – O interesse comercial pode levar à divulgação e exploração prematura de informação sem adequada confirmação e validade científica, fornecendo-se essa informação como verdadeira a familiares ou atletas mais facilmente influenciáveis. As técnicas de manipulação genética podem, também, ser dirigidas para a dopagem genética e para a criação de indivíduos geneticamente modificados, com grande impacto no rendimento desportivo.

A *International Federation of Sports Medicine* (FIMS) propõe as seguintes **recomendações** (transcrição do original):

1. Todas as pesquisas sobre os genomas no desporto e no exercício devem ser conduzidas em estrita conformidade com a universidade local, sob diretrizes da ética médica, de sistemas de proteção

de dados e do Regulamento Geral de Proteção de Dados da UE (GDPR) e de instrumentos similares em outras regiões do Mundo. Dada a natureza transnacional do trabalho no genoma, as políticas dos patrocinadores e parceiros também devem estar em conformidade com o GDPR.

2. Os cientistas devem estabelecer regras rígidas sobre a aquisição e gestão do fluxo de dados, política de anonimato, segurança e informação antes de iniciarem o projeto e de colaborarem com indústria e outros parceiros de pesquisa.
3. Os cientistas não devem receber fundos da indústria para desenvolverem o projeto, a menos que ela concorde com as regras da investigação científica, com base em comitês éticos independentes, e esteja preparada para assinar um contrato abrangente que inclua ética, proteção de dados, guarda legal e propriedade intelectual.
4. Os cientistas devem respeitar as regras de aquisição de material biológico para impedir a exploração de indivíduos e sociedades vulneráveis.
5. Os cientistas não devem receber fundos da indústria se pretendem realizar a investigação em troca de doações.
6. Os cientistas não devem divulgar informação para a indústria e outros grupos de pesquisa, a menos que haja regras estritas sobre a gestão do fluxo de dados, anonimato, segurança e política de divulgação de dados.
7. Os cientistas devem gerir os dados para proteção individual contra invasão da privacidade e abuso dos dados pessoais.

A concluir

A investigação do genoma humano com interesse no desporto é uma realidade que tem avançado bastante, em que todas as consequências não são ainda previsíveis. Existem princípios éticos bem estabelecidos e que, para os autores, devem ser orientados para a criação de regras rígidas sobre a aquisição e cedência de dados, formação e atualização constantes na área da ética desportiva, separação clara da ciência e da investigação da indústria,

proibição da aplicação de técnicas de manipulação genética ao aumento da capacidade da *performance* atlética e criação de indivíduos geneticamente modificados.

Bibliografia

1. Tanisawa K, et al. Br J Sports Med 2020;0:1-9. doi:10.1136/bjsports-2019-101532
2. Xiao-Jie, L., Hui-Ying, X., Zun-Ping, K., Jin-Lian, C., & Li-Juan, J. (2015). CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy. *Journal of medical genetics*.2015; 52(5):289-296. Your athlete-patient has a high coronary artery calcification score—'Heart of Stone'. What should you advise? Is exercise safe?

Your athlete-patient has a high coronary artery calcification score – 'Heart of Stone'. What should you advise? Is exercise safe?



Dra. Catarina Morais da Fonseca[¶]
Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar. USF Santa Clara. ACES Grande Porto IV.

Resumo e Comentário

Na prevenção primária, o exercício físico tem um papel fundamental na redução do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, sendo o sedentarismo, juntamente com os fatores de risco clássicos (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia), um preditor independente do desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC).¹

O *score* de calcificação das artérias coronárias (CAC) via tomografia computadorizada (TAC) do tórax é um forte marcador de aterosclerose e uma importante ferramenta diagnóstica de doença arterial coronária subclínica, estando atualmente recomendada como método complementar na avaliação e prevenção de doenças cardiovasculares.² Esta possibilidade de diagnóstico precoce resulta no aumento da incidência de atletas com doença da artéria coronária (DAC) subclínica, levantando algumas questões acerca da recomendação de atividade física específica neste subgrupo de doentes, já que existe associação significativa

entre a quantidade de CAC e o risco de futuros acidentes cardiovasculares.² É uma ferramenta cada vez mais usada na avaliação do risco cardiovascular do atleta veterano e naqueles com alterações na prova de esforço.

Tendo por base os dados de resultados recentes de DeFina *et al.*,³ segue-se uma discussão abreviada sobre o tema, centrada na gestão de doentes-atletas com scores elevados de calcificação coronária no contexto da medicina desportiva.

Atividade física, nível de cálcio coronário e resultados cardiovasculares – maior atividade física protege em todos os níveis de calcificação coronária

Existe preocupação sobre o dano potencial de níveis extremos de exercício físico, sobretudo através da libertação de troponinas cardíacas e de péptidos natriuréticos, dilatação e disfunção cardíaca⁴, e do reconhecimento de que a atividade física intensa está associada a níveis mais elevados de cálcio coronário, pelo que se levantam dúvidas relativamente à segurança na prescrição de atividade física de alta intensidade.

A associação de CAC e o risco de mortalidade em diferentes níveis de atividade física foi avaliada num estudo, publicado em 2019, que envolveu 21758 homens saudáveis (51.7±8.4 anos de idade), sem doença cardiovascular prevalente.³ Verificou-se que os homens mais ativos, pelo menos 3000 MET-min/semana, tinham maior probabilidade de terem CAC de pelo menos 100AU (RR 0 1.11; 95% IC, 1.03-1.20) em comparação com os sujeitos menos ativos. Neste mesmo grupo, os que tinham CAC > 100AU eram os que tinham um perfil de risco metabólico maior (valores mais elevados de pressão arterial basal, maiores concentrações de glicose e de triglicérides) que os sujeitos com CAC inferior a 100AU.³ A concentração de glicose basal é um elemento a considerar na abordagem prognóstica destes sujeitos, pois noutro estudo, a elevação da glicemia basal esteve associada ao aumento da espessura da camada íntima-média carotídea (EIC) em maratonistas, a qual é

usada para avaliar o risco cardiovascular e a progressão da aterosclerose vascular.⁴ Neste estudo participaram 38 maratonistas masculinos (45.8 ±.3 anos de idade), que foram seguidos durante 3.8±0.4 anos, tendo participado em 7 (4-12) maratonas. A EIC aumentou 0.013±0.023 mm/ano, mas não foi possível associar os efeitos do treino e o número de competições na progressão da EIC. Nas conclusões, os autores referiram que os níveis elevados de glicemia estão associados a efeitos deletérios nos vasos sanguíneos em corredores da maratona saudáveis.⁴

Voltando ao estudo de Laura F. DeFina, L. F *et al.*, verificou-se que no grupo com CAC de pelo menos 100 AU, os sujeitos com pelo menos 3000 MET-min/semana não tiveram aumento significativo na mortalidade por todas as causas (HR = 0.77, 95% IC, 0.52-1.15), quando comparados com os homens fisicamente menos ativos (menos de 1500 MET-min/semana), pelo que os autores concluíram que o “estudo sugere que há evidência que níveis elevados de atividade física (3000 MET-min/semana) estão associados a CAC prevalente, mas não estão relacionados com o aumento da mortalidade por todas as causas ou por causa cardiovascular após uma década de seguimento, mesmo na presença de níveis de CAC clinicamente significativos.³

Recomendações para atletas com scores elevados de calcificação coronária

De acordo com os autores, um score de CAC igual a zero indica um perfil de risco muito baixo, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares, mas a presença de CAC obriga a avaliação do risco cardiovascular, onde a existência de cálcio nas artérias pode dever-se a exposição a fatores de risco em idades mais jovens, com consequente formação de placas ateroscleróticas, que a mudança do estilo de vida entretanto não eliminou. Os estudos têm referido que atletas de resistência têm scores de CAC que os da mesma idade não atletas, o que coloca problemas sobre o modo como atuar e decidir a participação desportiva.² A presença de CAC

no atleta obriga à modificação do estilo de vida, devendo adotar um padrão alimentar saudável (pobre em açúcar, em açúcares refinados e gorduras *trans*, deixar de fumar), ter ritmos circadianos regulares, com 6 a 8 horas de sono por dia, assim como estratégias de mitigação do stress. Existe ainda a terapêutica medicamentosa nos doentes de maior risco cardiovascular. A farmacoterapia com estatinas merece ponderação cuidadosa, especialmente em atletas de *endurance* com níveis mais altos de CAC (>100UA), nos quais os possíveis efeitos colaterais miopáticos podem ser menos toleráveis², assim como já foi associada ao aumento da progressão da CAC, diminuindo o risco de desestabilização aguda da placa.³

Estabilização das placas ateroscleróticas através do exercício físico

A análise da composição das placas ateroscleróticas nas artérias de praticantes de exercício físico mostrou um fenótipo mais benigno e estável, com menor risco de destabilização, devido ao maior teor em colagénio e elastina, menor núcleo lipídico necrótico e aumento na espessura da capa fibrosa⁵, calcificação aumentada⁶ e menos inflamada.² Assim, a placa menos vulnerável diminui a possibilidade de oclusão arterial e consequentes sequelas clínicas.^{2,3} Se o exercício físico promove a estabilização das placas ateroscleróticas arteriais, será provável que níveis mais altos de atividade física e capacidade cardiorrespiratória estejam inversamente relacionados com a mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular, pelo que deve ser recomendado ao doente assintomático com CAC.³ Contudo, se por um lado a estabilidade destas placas protege o atleta do enfarte agudo do miocárdio, estas mesmas placas, pela estenose que provocam, podem causar isquemia do miocárdio e dano cicatricial.² Deste modo, na eventualidade de haver queixas sugestivas de obstrução arterial, como seja a típica dor torácica com o esforço físico ou a diminuição da capacidade funcional, a pessoa deve ser encaminhada para cardiologista desportivo para avaliação mais

profunda, o mesmo se aconselhando ao atleta com doença da artéria coronária (CAC) que queira enveredar pelo desporto de competição.⁷

Take-home message

A terminar o texto, os autores referem que “a presença de CAC é um marcador de aterosclerose e preditor de risco de doença cardiovascular na população em geral¹, e nos indivíduos fisicamente ativos. A CAC em atletas é frequentemente associada a outros fatores de risco cardiovasculares”, pelo que deve haver intervenção sobre o estilo de vida. A estratificação deste risco envolve o atleta no processo de decisão clínica e aumenta a probabilidade de adesão à estratégia terapêutica.²

A evidência atual permite concluir que, perante qualquer score de CAC, a exposição a longo prazo a altos níveis de atividade física recreativa é segura, compatível com saúde do atleta e confere benefício prognóstico², devendo ser encorajada pelo médico assistente. Em suma, sublinha-se a recomendação de manter a prática de atividade física regular e de moderada-elevada intensidade, mesmo perante indivíduos com *Hearts of Stone*, expressão inteligentemente referida pelo Dr. Aaron Baggish, um cardiologista desportivo.

Bibliografia

1. Winzer, Ephraim & Woitek, Felix J & Linke, Axel. (2018). *Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease*. Journal of the American Heart Association. 7. e007725. 10.1161/JAHA.117.007725.
2. Lechner, Katharina & Halle, Martin & Scherr, Johannes & Drezner, Jonathan. (2019). *Exercise recommendations in athletes with coronary artery calcification*. European Journal of Preventive Cardiology. 10.1177/2047487319881700.
3. DeFina LF, Radford NB, Barlow CE, et al. *Association of All-Cause and Cardiovascular Mortality with High Levels of Physical Activity and Concurrent Coronary Artery Calcification*. JAMA Cardiol. 2019; 4(2):174-181. doi:10.1001/jamacardio.2018.4628
4. Lavie CJ, Wisløff U, Blumenthal RS. *Extreme Physical Activity and Coronary Artery Calcification—Running Heavily and Safely With “Hearts of Stone”*. JAMA Cardiol. 2019; 4(2):182-183. doi:10.1001/jamacardio.2018.4647
5. Fiuzza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, et al. *Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors*. Nat Rev Cardiol 2018; 15:731-43.

6. Baggish AL, Levine BD. *Coronary Artery Calcification Among Endurance Athletes: “Hearts of Stone”*. Circulation 2017; 136:149-51.
7. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, et al. *Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the sports cardiology section of the European association of preventive cardiology (EAPC)*. Eur Heart J, 2019; 40:13-18.

High-Level Physical Activity, Coronary Artery Calcium, and Mortality

DeFina LF, Radford NB, Barlow CE, et al. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2019/01/31/16/17/association-of-all-cause-and-cardiovascular-mortality>

Methods: The Cooper Center Longitudinal Study is a prospective observational study

A total of 21,758 generally healthy men without prevalent cardiovascular disease (CVD) were included. If they reported their physical activity level and underwent CAC scanning. Self-reported physical activity was categorized as $\geq 3,000$ (n = 1,561); 1,500 to 2,999 (n = 3,750); and <1,500 (n = 16,447) metabolic equivalent of task (MET)-minutes/week (min/wk). CAC scores were categorized into ≥ 100 (n = 5,314) and <100 (n = 16,444) Agatston units (AU). All-cause and CVD mortality were determined using the National Death Index Plus. **Conclusions:** This study suggests that high levels of physical activity ($\geq 3,000$ MET-min/wk) are associated with prevalent CAC but are not associated with increased all-cause or CVD mortality after a decade of follow-up, even in the presence of clinically significant CAC levels.

Perspective: It is possible that physical activity leads to more stable coronary calcification (without an increased risk of morbid and mortal CV events), or that other beneficial effects of exercise simply outweigh any increased risk associated with CAC. Sedentary behavior and physical inactivity are associated with substantial health risks, and physical activity mitigates those risks.