ARTIGO DE REVISÃO

MARCADORES EPIGENÉTICOS E SUA APLICABILIDADE NOS ESPORTES

Epigenetics markers, and their applicability in sports

ISSN: 2178-7514

Vol. 17 | Nº. 3 | Ano 2025

Guanis de Barros Vilela Junior[1]
Ricardo Pablo Passos[1]

RESUMO

A epigenética, mais pontualmente a esportômica, tem como um de seus principais objetivos compreender como os esportes fisicamente ativos podem afetar o corpo humano em diferentes (porém complementares) áreas de investigação, como a genômica, proteômica, metabolômica etc., possibilitando a identificação de biomarcadores associados aos esportes. O objetivo desta revisão de escopo foi refletir sobre o estado da arte relativo aos marcadores epigenéticos, especialmente aqueles ligados à metilação do DNA, associados à performance esportiva. O critério de busca pelos artigos científicos, publicados em inglês, com os unitermos "epigenetics markers" e "sports", no período de 2020 a 2025, no Pubmed, Scopus e Google Acadêmico. A seleção dos artigos usou a sobreposição de dois critérios adicionais: os artigos mais citados e mais recentes, de acordo com métricas do Google Acadêmico. Foram, assim, selecionados 16 artigos sobre o objeto de estudo para leitura integral. Os resultados mostram que os achados científicos sobre marcadores epigenéticos nos esportes, podem ser categorizados em dois blocos, o primeiro deles, fruto da pesquisa básica, realizada com ratos e camundongos; o segundo deles, resultados de pesquisas realizadas com seres humanos. Fica evidente a necessidade de cautela ao inferir que achados da orquestração epigenética em animais em laboratórios possuem associação imediata e significativa com o que acontece com seres humanos.

Palavras-chave: Marcadores epigenéticos, esportes, esportômica.

ABSTRACT

Epigenetics, particularly sportomics, aims to understand how physically active sports can affect the human body across different, yet complementary, research areas such as genomics, proteomics, metabolomics, etc. This enables the identification of sport-related biomarkers. The purpose of this scoping review was to examine the state of the art in epigenetic markers, especially DNA methylation, associated with athletic performance. The search criteria for scientific articles, which were published in English, included the keywords "epigenetic markers" and "sports" for the period of 2020 to 2025 in PubMed, Scopus, and Google Scholar. Article selection involved an overlay of two additional criteria: the most-cited and most-recent articles, according to Google Scholar metrics. Ultimately, 16 articles on the subject were selected for full-text review. The results indicate that scientific findings on epigenetic markers in sports can be categorized into two blocks: the first, stemming from basic research conducted on rats and mice; the second, comprising research results from human studies. It is evident that caution is needed when inferring that findings from epigenetic orchestration in laboratory animals have an immediate and significant association with what occurs in humans.

Keywords: Epigenetic markers, sports, sportomics.

1. International Society of Human Movement Sciences - ISHMS

Autor de correspondência

Dr. Guanis de Barros Vilela Junior

guanis@gmail.com

INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios da epigenética na atualidade se refere à necessidade de resistir às tentações que as inferências indutivistas representam, afinal, pesquisas em ratos e camundongos, apesar de importantes, não permitem, aprioristicamente, que seus achados sejam aplicáveis sumariamente aos humanos. Mas certamente, são como faróis que sinalizam para os pesquisadores da área, os potenciais caminhos para o aprimoramento metodológico e tecnológico para que esses achados sejam corroborados robustamente em humanos.

A chamada epigenética translacional trata também das conexões entre a pesquisa epigenética básica (com ratos e camundongos) e suas evidências em humanos, em situações clínicas e nas intervenções, em relação à saúde e por consequência, às práticas esportivas. Por exemplo, humanos, possuem sistema límbico e memória de longo prazo que são fortemente influenciadas por suas relações sociais, ao passo que ratos e camundongos, usualmente, em condições laboratoriais estressantes, apresentam um comportamento pavloviano imediatista, associado à sua sobrevivência. Tais contextos podem ser estressores capazes de desencadear respostas epigenéticas diferentes, colocando a epigenética translacional diante de grandes desafios. Portanto, no presente artigo, os achados epigenéticos em ratos e camundongos, quando reportados, precisam passar pelo crivo da dúvida sistemática, antes de qualquer inferência em relação a sua validade em humanos.

Neste contexto, o objetivo desta revisão foi refletir sobre os avanços e desafios da epigenética em relação à aplicabilidade de seus marcadores nos esportes.

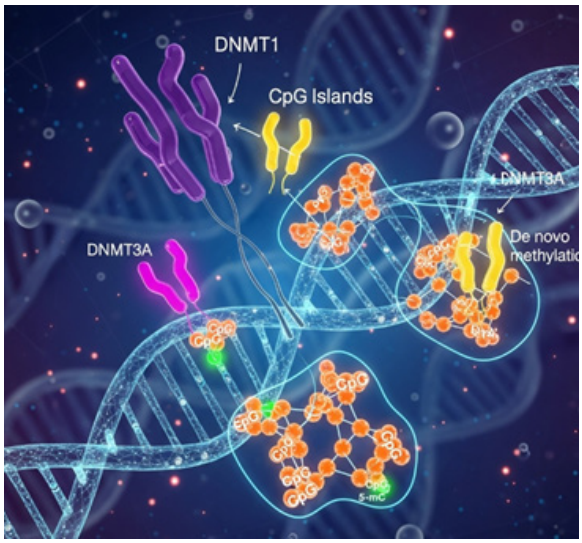
Os principais mecanismos epigenéticos

Como é amplamente reconhecido pela literatura científica (citar pelo menos seis autores) as modificações epigenéticas são altamente dependentes das condições ambientais como nutrição, estresse emocional, qualidade do ar e o exercício físico. Elas são capazes de realizar mudanças específicas na resposta transcricional, sendo uma evidência física entre estilos de vida e alterações duradouras na expressão gênica. Vejamos, brevemente, como funcionam esses mecanismos[1,2].

Metilação do DNA

Trata-se do mecanismo epigenético mais abundante no genoma humano, sendo caracterizado como o nome nos informa, da adição de um grupo metil no nucleotídeo citosina em sua posição 5 (5-mc). Isso ocorre principalmente em cotosinas que estejam ao lado de nucleotídeos guanina, formando os chamados dinucleotídeos CpG. Locais com alta concentração de CpGs são chamados de ilhas CpG, que possuem importância destacada na regulação gênica[3].

A figura 1 ilustra, esquematicamente, a metilação do DNA, mostrando as DNMTs, as CpGs e 5-mc.



Fonte: gerado por IA (prompt do autor)

Usualmente a metilação do DNA é catalisada por enzimas da família de metiltransferases do DNA (DNMTs), dentre elas a DNMT1, DNMT2, DNMT3A e DNMT3L [1,2].

Cada uma delas possui função específica, por exemplo, a DNMT1 regula a manutenção do padrão de metilação durante a replicação do DNA, ao passo que a DNMT3A estabelece padrões de metilação em DNA não metilados, agindo preferencialmente em regiões de CpG esparsas, sendo importante nos processos de diferenciação celular, imprinting genômico (expressão monoalélica, paterna ou materna) e silenciamento de genes. A DNMT3B por sua vez, atua prioritariamente nas ilhas CpG nas primeiras fases do desenvolvimento embrionário[1,2,3].

Existem várias técnicas de medir a metilação do DNA que estão elencadas a seguir (adaptado de Armstrong, 2014), onde: WGBS: Whole-Genome Bisulfite Sequencing; RRBS: Reduced Representation Bisulfite Sequencing; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; MSP: Methylation-Specific PCR e bp: base pairs (base de pares).

Sequenciamento de bissulfito (WGBS e RRBS)

Nesta técnica o DNA é tratado com bissulfito de sódio, que converte citosinas não metiladas em uracil, enquanto as citosinas metiladas (5-metilcitosina) permanecem inalteradas. Após o tratamento, o DNA é sequenciado para identificar os locais de metilação. É considerada padrão ouro para análise detalhada da metilação do DNA.

Sua principal vantagem é a alta resolução, capaz de mapear metilação em nível de nucleotídeo único. Dentre suas principais limitações podemos citar o custo elevado (especialmente WGBS), a necessidade de grandes quantidades de DNA e sensibilidade à qualidade da amostra.

Pode ser utilizada para estudar alterações epigenéticas em genes relacionados ao desempenho muscular (ex.: genes de biogênese mitocondrial) ou adaptações ao exercício em atletas.

Arrays de Metilação (Methylation Arrays)

Trata-se de uma técnica que analisa a metilação em milhares de locais CpG pré-selecionados no genoma, através de microarrays (como o Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip) para DNA tratado com bissulfito e hibridizado com sondas específicas.

Suas principais vatangens se referem ao custo mais acessível que o WGBS, alta reprodutibilidade e capacidade de processar múltiplas amostras simultaneamente.

Mas apresenta limitações pois possui cobertura limitada a locais CpG pré-definidos e menos resolução que o sequenciamento.

É amplamente utilizado em estudos populacionais e esportivos para identificar padrões de metilação em genes associados à inflamação, estresse oxidativo ou adaptações musculares.

PCR Quantitativa Específica para Metilação (Methylation-Specific PCR, MSP)

Nesta técnica Primers específicos de DNA são usados para amplificar regiões metiladas ou não, após tratamento com bissulfito. É uma técnica qualitativa ou semi-quantitativa. Suas vantagens estão associadas ao baixo custo, é rápida e não requer equipamentos avançados. Suas limitações são a baixa resolução, limitada a regiões específicas e propensa a falsos positivos se os primers não forem bem desenhados. Pode ser utilizada nos esportes para investigar genes específicos relacionados ao desempenho ou adaptações ao treinamento.

Técnicas Baseadas em Enzimas Restrição (MRE-req)

Nesta técnica enzimas sensíveis à metilação cortam o DNA em locais específicos, e as regiões resultantes são sequenciadas para inferir o estado de metilação. Sua principal vantagem se refere ao fato de não depender do bissulfito, apresentando, portanto, custo moderado. Dentresuaslimitaçõespodemoscitarabaixaresolução e cobertura limitada a locais de corte enzimático. Pode ser aplicada aos e em estudos exploratórios.

Imunoprecipitação de DNA Metilado (MeDIP)

Trata-se de uma técnica que recorre a anticorpos específicos para 5-metilcitosina para enriquecer regiões metiladas do DNA, que são então sequenciadas ou analisadas por PCR. Sua principal vantagem é não precisar de tratamento com bissulfito, útil para amostras degradadas. Dentre suas limitações podemos citar que é menos precisa, não distingue metilação em locais CpG específicos e pode ter viés de enriquecimento. Nos esportes é utilizada para triagem inicial de mudanças epigenéticas em atletas.

Pyrosequencing

Técnica de sequenciamento em tempo real que quantifica a metilação em regiões específicas do DNA tratado com bissulfito. É altamente precisa para pequenas regiões.

Destacamos como suas principais vantagens a alta sensibilidade, ser quantitativa e adequada para análises direcionadas. Ao passo que suas limitações são: restrição a regiões curtas (até ~100 bp) e requer equipamento especializado. Nos esportes é utilizada para validar alterações em genes específicos, como aqueles envolvidos na resposta inflamatória ou no metabolismo energético.

Bagley et al.[5] reportam que apenas um único treino de exercício de resistência (ER) pode alterar a metilação do DNA, um processo epigenético que influencia a expressão gênica e a adaptação do músculo esquelético, investigaram como a metilação do DNA responde a uma sessão aguda de ER, comparando homens treinados em resistência (TR) com homens sedentários (SED). O foco foi em genes específicos ligados a adaptações metabólicas, inflamatórias e de hipertrofia muscular, buscando entender se o histórico de treinamento de um indivíduo modifica essas respostas moleculares agudas. A pesquisa revelou que o histórico de treino de fato dita respostas epigenéticas distintas. Após o exercício, o grupo TR apresentou uma diminuição na metilação geral do DNA (hipometilação de LINE-1), o que não ocorreu no grupo SED. Para os genes metabólicos, as respostas foram divergentes: por exemplo, a metilação do gene SREBF2 diminuiu nos sedentários, mas aumentou nos treinados. Notavelmente, a metilação dos genes ligados à inflamação e à hipertrofia não foi alterada pela sessão de exercício em nenhum dos grupos, embora os indivíduos sedentários apresentassem menor metilação basal (e, portanto, maior expressão) de genes inflamatórios em repouso. Tais achados demonstram que o mesmo estímulo de exercício induz modificações epigenéticas significativamente diferentes dependendo da experiência prévia de treinamento do indivíduo. Na prática, isso fornece um mecanismo molecular que justifica a necessidade de abordagens de treinamento diferenciadas. Os autores reforçam a recomendação de que treinadores devem prescrever volumes e intensidades de exercício mais baixos para iniciantes, pois seus corpos respondem e se recuperam em nível molecular de maneira distinta dos indivíduos já treinados[5].

Para Emre et al.[6] o exercício físico é um potente modulador da expressão gênica, capaz de aprimorar o desempenho físico e a saúde geral sem alterar a sequência de DNA. Ele atua por meio de mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, modificações nas histonas e a ação de RNAs não codificantes, que regulam a ativação e o silenciamento de genes. Essa regulação epigenética explica como o exercício melhora a resistência cardiorrespiratória, promove a hipertrofia muscular e otimiza funções cruciais como o metabolismo energético e a saúde cardiovascular, adaptando o corpo aos estímulos do treino. Diferentes tipos de exercício induzem mudanças epigenéticas específicas. O exercício aeróbico estimula principalmente os genes ligados à produção de mitocôndrias e ao metabolismo energético, enquanto o exercício de resistência

afeta os genes responsáveis pela síntese de proteínas e pelo crescimento muscular.

A prática esportiva de longo prazo pode estabilizar essas modificações epigenéticas, resultando em benefícios duradouros, como maior flexibilidade metabólica e um possível retardamento do envelhecimento biológico. Essas alterações sustentadas não apenas promovem uma vida mais saudável, mas podem até mesmo influenciar a saúde das gerações futuras.

Hall et al.[7] afirmam que a adaptação do corpo ao exercício é mediada por mecanismos epigenéticos, que integram fatores genéticos e ambientais para regular a expressão gênica. Uma nova classe de biomarcadores, as Assinaturas de Conformação Cromossômica (ACCs), oferece uma visão inovadora desse processo ao identificar as interações tridimensionais entre diferentes regiões do genoma. Essas assinaturas representam mudanças estruturais no DNA que parecem ser um dos primeiros eventos detectáveis na regulação gênica em resposta a estímulos. Sendo estáveis e detectáveis em amostras de sangue, as ACCs surgem como uma ferramenta promissora para a ciência do esporte, complementando o conhecimento sobre como o genoma se adapta ao exercício.

O potencial das ACCs na ciência do esporte e medicina é vasto, pois a reorganização da estrutura 3D da cromatina é fundamental para a resposta do corpo ao exercício. Acredita-se que tanto sessões únicas de treino quanto o treinamento crônico possam induzir alterações nessas assinaturas. Ao analisar amostras de sangue antes e depois de intervenções, seria possível usar as ACCs para prever respostas individuais ao treinamento, identificar talentos e personalizar programas de exercícios e nutrição[7]. Além disso, elas poderiam ajudar a entender como fatores como dieta, suplementação e ambientes extremos (calor, frio, altitude) afetam a regulação genética em atletas, abrindo um novo campo para a otimização do desempenho humano.

Para Swiatowy et al.[8] a atividade física influencia a fisiologia humana e a expressão gênica por meio de modificações epigenéticas, sendo a metilação do DNA um dos mecanismos centrais. Esse processo, que envolve a adição de um grupo metil ao DNA, regula se os genes são ativados ou silenciados e é controlado por enzimas como as DNMTs (que adicionam metil) e as TET (que removem). O exercício físico demonstrou modular esses padrões de metilação tanto globalmente quanto em genes específicos, principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo. Essas alterações são uma parte fundamental de como o corpo se adapta molecularmente ao estímulo do treino, influenciando vias metabólicas e funções celulares. Os efeitos do exercício na metilação do DNA podem ser tanto agudos quanto crônicos. Uma única sessão de exercício já é capaz de alterar rapidamente a metilação de genes ligados à função mitocondrial, enquanto o treinamento de longo prazo promove adaptações mais robustas e duradouras, criando uma espécie de

"memória epigenética" nos músculos. Embora existam algumas inconsistências nos estudos, especialmente sobre os níveis de metilação global no sangue, a evidência geral aponta para mudanças significativas[8]. Compreender melhor como o exercício modula a metilação do DNA é crucial para elucidar seu papel na prevenção de doenças crônicas, como as metabólicas, e para aprofundar o conhecimento sobre a resposta do corpo à atividade física.

Para Sellami et al. [9] o desempenho de um atleta é o resultado complexo da sua constituição biológica e genética, combinada com fatores ambientais e experiência. Para decifrar essa complexidade, a genómica desportiva identifica marcadores genéticos, como os Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs), que estão associados a traços como resistência, força e risco de lesões. No entanto, para uma compreensão verdadeiramente completa, surgiu a "esportômica", uma abordagem holística que estuda as alterações induzidas pelo desporto a vários níveis moleculares (genoma, transcriptoma, proteoma e metaboloma), integrando todos os dados para criar um "passaporte biológico" detalhado do atleta. Esta abordagem multi-ômica revela como o exercício físico atua em diferentes camadas biológicas. A epigenômica, por exemplo, mostra como o treino modifica a expressão dos genes através de mecanismos como a metilação do DNA, fazendo a ponte entre a genética e o ambiente. A transcriptômica e a proteômica analisam, respetivamente, como os genes são transcritos e traduzidos em proteínas funcionais, revelando alterações no metabolismo energético e na estrutura muscular. Por fim, a metabolômica identifica as pequenas moléculas resultantes do metabolismo, que servem como indicadores diretos do estado fisiológico e do estresse físico de um atleta. A integração de todos estes dados (Big Data molecular) é o futuro da ciência do desporto. Áreas de investigação emergentes como a nutrigenômica (nutrição personalizada), a imunômica (resposta imunitária ao exercício) e a microbiômica (papel da flora intestinal) estão cada vez mais presentes nesta equação. O objetivo principal da esportômica é utilizar estratégias computacionais avançadas para analisar estes perfis multi-ômicos, oferecendo soluções sem precedentes para otimizar o desempenho, identificar talentos de forma mais precisa e desenvolver estratégias personalizadas de treino e prevenção de lesões[9].

Tarnowski et al. [10] relatam que as lesões relacionadas ao esporte desencadeiam alterações epigenéticas em diversos tecidos, como músculos, tendões, ossos e cérebro, desempenhando um papel crucial na resposta do corpo ao trauma. Essas modificações, que incluem a metilação do DNA, alterações nas histonas e a expressão de microRNAs (miRNAs), não alteram o código genético em si, mas regulam a expressão dos genes que orquestram os processos de inflamação, reparo e reconstrução tecidual. Essencialmente, a epigenética funciona como uma interface entre

o trauma físico (o ambiente) e a resposta celular, controlando como o corpo lida com a lesão em nível molecular[10]. Isso é crucial no processo adaptativo induzido pela prática esportiva.

Çigirtas et al.[11] investigaram o papel do gene ARK2N (codificador de proteína localizado no cromossomo 18) na fisiologia muscular, revelando a sua importância para atletas que utilizam prioritariamente força e potência. Os autores demonstraram que a expressão deste gene é significativamente mais elevada em atletas de força quando comparados com atletas de resistência. Esta maior expressão está diretamente associada a uma maior proporção de fibras musculares de contração rápida oxidativas (Tipo IIA), que são essenciais para movimentos explosivos. Além disso, uma variante genética específica, o alelo T do polimorfismo rs6507691, foi encontrada com uma frequência muito maior em atletas de força de classe mundial, sugerindo uma predisposição genética para estas modalidades. As conclusões do estudo indicam que o gene ARK2N é um fator crucial na determinação da composição e do tamanho das fibras musculares. O alelo T da variante rs6507691 está associado a um aumento do tamanho da secção transversal das fibras musculares, o que confere uma vantagem para o desempenho em desportos de força. Estes resultados não só aprofundam a compreensão da base genética do desempenho atlético, como também abrem portas para futuras aplicações terapêuticas[11]. O gene ARK2N poderá tornar-se um alvo para estratégias que visem preservar ou aumentar a função muscular em populações com perda de massa muscular, como os idosos.

Psatha et al.[12] realizaram meta-análise a partir de 107 artigos que atenderam aos critérios de inclusão para análise, abrangendo 37 genes diferentes. No entanto, a investigação aprofundada concentrou-se principalmente nos dois genes mais estudados na literatura, o ACE (Enzima Conversora de Angiotensina) e o ACTN3 (codificador da proteína actina-3), utilizando dados de um total de 54.382 indivíduos, entre atletas e grupos de controle. O resultado central e mais impactante da análise foi a ausência de uma associação estatisticamente significativa entre as variantes genómicas mais investigadas e o desempenho atlético. Mesmo para os genes ACE e ACTN3, que há muito são apontados como potenciais preditores de talento para resistência e força, respetivamente, a meta-análise não encontrou provas robustas que sustentassem essa ligação. Esta descoberta sugere que a influência de genes individuais na condição de atleta de elite é provavelmente muito menor do que se supunha, ou que o seu efeito é demasiado complexo para ser detectado com os métodos atuais[12]. Estas conclusões têm implicações importantes, especialmente para o público em geral. A falta de evidências científicas sólidas lança sérias dúvidas sobre a validade dos testes genéticos comerciais que prometem identificar talentos desportivos ou otimizar o treino com base no DNA. O estudo [12] sublinha que o desempenho atlético

é um fenômeno multifatorial, influenciado por uma interação complexa entre centenas ou milhares de genes e fatores não genéticos, como o treino, a nutrição e o ambiente, ou seja, aspectos epigenéticos subjacentes podem ser ativadores ou inibidores da expressão gênica. Portanto, a utilização da genômica para prever o sucesso desportivo é, no momento, prematura e desprovida de fundamento científico.

Solzona et al. [13] pesquisaram as alterações na metilação do DNA na saliva após sessões de treino intervalado de *sprint* (SIT) realizadas em condições de estresse, especificamente com restrição do fluxo sanguíneo (RFS) ou em hipoxia (baixo oxigênio). Os resultados mostraram que o exercício intenso, por si só, induziu um aumento na metilação global do DNA. Além disso, a metilação de um gene específico, o e-iNOS (ligado à produção de óxido nítrico e à função vascular), também aumentou após o treino, independentemente da condição. A descoberta mais notável foi a correlação entre a oxigenação muscular e as alterações epigenéticas: uma menor oxigenação nos músculos durante o exercício foi associada a um maior aumento na metilação do gene e-iNOS. Embora as condições de RFS e hipoxia não tenham produzido diferenças significativas em comparação com o exercício normal, o estudo demonstra que o treino intervalado de *sprint* provoca alterações epigenéticas detectáveis na saliva[13]. Isto sugere que a saliva pode ser uma ferramenta não invasiva útil para monitorar as respostas moleculares do corpo ao estresse do exercício.

Brooke et al.[14] averiguaram como o estresse físico e as lesões em atletas influenciam o envelhecimento epigenético, uma medida da idade biológica baseada em alterações no DNA. Utilizando amostras de saliva, os investigadores analisaram os padrões de metilação do DNA para calcular a idade epigenética através de "relógios" moleculares específicos, como o DNAmGrimAge2 e o DNAmFitAge. O objetivo da pesquisa foi observar tanto as alterações imediatas após um exercício intenso, como um jogo de futebol, quanto as tendências a longo prazo durante uma temporada, correlacionando estas mudanças com marcadores de inflamação e a ocorrência de lesões. A descoberta mais surpreendente foi que a atividade física intensa causa uma diminuição temporária e significativa da idade epigenética. Imediatamente após um jogo, os cálculos da idade biológica dos atletas diminuíram drasticamente, com o DNAmGrimAge2 registrando uma redução de cerca de 31%. Este "rejuvenescimento" agudo foi acompanhado por alterações robustas nos marcadores de inflamação derivados da metilação do DNA com uma uma queda de 50% no marcador CRP e um aumento extraordinário de 684% no marcador IL-6. No entanto, estas alterações foram transitórias, com todos os valores regressando aos níveis normais dentro de 24 horas. O estudo também encontrou uma ligação entre as alterações epigenéticas e as lesões; atletas que sofreram lesões apresentaram uma tendência de aumento da sua idade biológica ao longo do tempo, em contraste com os atletas não lesionados[14]. Isso

mostra que a idade epigenética é um biomarcador dinâmico, capaz de refletir tanto o estresse agudo e reversível do exercício como potenciais padrões a longo prazo associados ao risco de lesões. Isto sugere que a monitorização da metilação do DNA pode ser uma ferramenta valiosa na medicina desportiva para avaliar a carga fisiológica e a recuperação dos atletas.

Collins et al.[15] pesquisaram se a prática de longa duração de exercício de resistência de alta intensidade está associada a um perfil epigenético distinto, analisando a metilação do DNA em amostras de saliva. Comparando um grupo de indivíduos fisicamente ativos com um grupo de controle não praticante de exercício, os investigadores identificaram 66 locais específicos no genoma (sítios CpG) com diferenças de metilação significativas. Notavelmente, a maioria dessas alterações (65%) consistiu numa diminuição da metilação (hipometilação) no grupo que praticava exercício, sugerindo que o treino de alta intensidade favorece a ativação de certos genes. As alterações epigenéticas observadas foram associadas a genes cruciais para a adaptação fisiológica ao exercício, incluindo aqueles envolvidos na resposta inflamatória e imunitária (como IL6R), no metabolismo lipídico e na função cardiovascular (como NOS1). Estas descobertas fornecem uma base molecular para compreender como o exercício sistemático pode promover a saúde e o bem-estar a longo prazo[15]. Além disso, corroborando outras pesquisas citadas, o estudo demonstra que a saliva é uma fonte viável e não invasiva para detetar assinaturas epigenéticas relacionadas com o estilo de vida, abrindo novas vias para a investigação e potenciais intervenções na área da saúde e dos esportes.

Para Jugivonic et al.[16] a medicina desportiva de precisão é uma abordagem inovadora que visa personalizar o cuidado do atleta, afastando-se do modelo único para todos. Esta estrutura integra quatro pilares principais: 1) a genômica, que analisa o DNA para identificar predisposições para o desempenho (resistência, potência), risco de lesões e condições hereditárias como cardiomiopatias; 2) a farmacogenômica, que ajusta a seleção e dosagem de medicamentos ao perfil genético do atleta para maximizar a eficácia e minimizar efeitos adversos; 3) a saúde digital, que utiliza tecnologias como sensores vestíveis e telemedicina para monitorização contínua; e 4) a multi-ômica, que oferece uma visão molecular completa do estado fisiológico do indivíduo. Na prática, a genômica ajuda a identificar atletas com maior risco de problemas cardíacos ou lesões específicas, permitindo intervenções preventivas. A farmacogenômica (PGx) orienta tratamentos mais seguros e eficazes, por exemplo, na gestão da dor, ajustando a dose de anti-inflamatórios ou escolhendo opióides alternativos com base no metabolismo genético do atleta. A abordagem multi-ômica, ao combinar dados da genômica, proteômica e metabolômica, permite a descoberta de biomarcadores complexos que podem diagnosticar condições como a tendinopatia de Aquiles ou prever a aptidão cardiovascular

com uma precisão sem precedentes[16]. A integração da saúde digital, através de dispositivos *wearables* e telemedicina, permite uma monitorização contínua da carga de treino, recuperação, qualidade do sono e saúde mental, fornecendo dados em tempo real. O futuro desta abordagem reside na utilização da Inteligência Artificial (IA) para analisar estes vastos conjuntos de dados, identificar padrões, prever lesões e otimizar a preparação dos atletas. Ao combinar a análise genética, farmacológica, multi-ômica e os dados digitais, a medicina de precisão cria um ecossistema de cuidados verdadeiramente personalizado, com o objetivo de otimizar o desempenho, aumentar a longevidade da carreira e promover o bem-estar geral do atleta.

Ostaiza et al.[17] realizaram revisão sistemática que analisou 13 estudos para investigar os efeitos do Treino Intervalado de Alta Intensidade (HIIT) nos marcadores epigenéticos do envelhecimento, como a metilação do DNA e o comprimento dos telômeros. O objetivo foi compreender se este tipo de exercício, caracterizado por momentos curtos de atividade vigorosa alternadas com períodos de recuperação, poderia influenciar a nível molecular o processo de envelhecimento biológico, que está associado a alterações epigenéticas e à deterioração da função celular. Os resultados da análise indicam que a prática de HIIT tem uma influência positiva nos biomarcadores epigenéticos, sugerindo que pode efetivamente ajudar a retardar o envelhecimento biológico. Para além dos benefícios a nível molecular, os estudos confirmaram que o HIIT promove melhorias significativas na composição corporal, na aptidão cardiovascular e em diversos parâmetros metabólicos. A evidência aponta, assim, para que o treino intenso e regular possa prevenir danos no DNA, o encurtamento dos telômeros e alterações adversas na metilação do DNA ao longo da vida. Apesar das limitações da investigação atual, como o número reduzido de participantes e a curta duração dos estudos, a conclusão geral é que o HIIT representa uma estratégia eficaz e eficiente em termos de tempo para combater as alterações epigenéticas relacionadas com a idade e melhorar a saúde geral[17]. A investigação futura deverá focar-se na otimização dos protocolos de HIIT para diferentes faixas etárias e condições de saúde, bem como na investigação dos seus impactos a longo prazo. Isto permitirá uma integração mais segura e fundamentada do HIIT em práticas clínicas e iniciativas de saúde pública como uma ferramenta para promover um envelhecimento mais saudável.

Radak et al. [18] pesquisaram se a atividade física extrema de campeões olímpicos tem um efeito benéfico no envelhecimento epigenético, uma medida da idade biológica baseada em marcadores moleculares no DNA. Comparando amostras de sangue de 59 campeões olímpicos húngaros com as de 332 pessoas não atletas, os investigadores utilizaram sete "relógios" epigenéticos de última geração e descobriram que os atletas de elite apresentam um processo de envelhecimento biológico significativamente mais lento. Curiosamente, foram observadas

diferenças entre modalidades, com os lutadores exibindo um envelhecimento epigenético mais acelerado em comparação com ginastas, esgrimistas e jogadores de polo aquático, sugerindo que o tipo de treino e as práticas associadas também influenciam este processo. A análise aprofundada revelou diferenças notáveis na metilação de genes específicos entre os campeões e o grupo controle. Os campeões olímpicos mostraram alterações em genes ligados a funções cruciais como a saúde sináptica, a geração de força muscular e a regulação do sistema imunitário (vias de sinalização IL-2/ STAT5 e mTORC1), apoptose e manutenção dos telômeros. Estas modificações epigenéticas duradouras, resultantes de anos de treino de alta intensidade desde cedo, fornecem uma explicação molecular para o envelhecimento mais lento observado, demonstrando que o exercício de elite remodela o epigenoma de forma a promover a longevidade e a saúde celular[18].

Spanakis et al.[19] entendem que uma abordagem multidimensional e integrada está revolucionando a forma como o desempenho atlético é avaliado, indo muito para além dos métodos tradicionais. Este novo paradigma combina diversas fontes de dados para criar um perfil completo e holístico de cada atleta, incluindo a análise da dinâmica dos telômeros (marcadores do envelhecimento celular), genotipagem, metabolômica, testes bioquímicos, ecocardiogramas e até avaliações do estado mental, como o risco de *burnout*. Uma compreensão profunda da saúde, bem-estar e longevidade do atleta pode viabilizar intervenções verdadeiramente personalizadas[19]. Esta abordagem holística considera não só os fatores internos, mas também a influência do ambiente através da análise do exposoma, que integra o impacto de hábitos alimentares, atividade física, estresse psicossocial e poluentes. A monitorização é facilitada por tecnologias de saúde digital, como sensores vestíveis e analisadores portáteis, que permitem a coleta de dados fisiológicos e bioquímicos em tempo real e em contexto de treino. Esta coleta de dados sistemática e abrangente permite avaliar o progresso, otimizar a recuperação e, crucialmente, prevenir o *overtraining* e as lesões. O verdadeiro poder desta estrutura reside na capacidade de sintetizar e interligar todos estes dados (fisiológicos, epigenéticos, genéticos, bioquímicos e ambientais) para criar estratégias personalizadas de treino, nutrição, suplementação e bem-estar mental. A utilização de técnicas da Inteligência Artificial (IA) desempenhará um papel cada vez mais importante na análise destes vastos conjuntos de dados, desenvolvendo modelos preditivos que podem detetar precocemente riscos para a saúde e permitir estratégias de gestão proativas. É provável que nos próximos anos teremos uma otimização sem precedentes do desempenho e da longevidade da carreira do atleta, baseada em evidências científicas e adaptada às necessidades individuais.

Waskiewics et al.[20] realizaram revisão sistemática com 29 estudos evidenciando que corredores de maratona e ultramaratona desenvolvem padrões distintos de remodelação cardíaca, o que pode aumentar o risco de fibrilação atrial (FA). Corredores de maratona apresentam consistentemente uma dilatação do átrio esquerdo, uma alteração estrutural frequentemente associada a marcadores de fibrose (cicatrização do tecido cardíaco) e a um maior risco de arritmias. Por outro lado, os corredores de ultramaratona tendem a exibir uma dilatação do átrio direito, acompanhada por uma resposta inflamatória sistêmica mais elevada, refletindo as diferentes cargas fisiológicas impostas por cada modalidade. Estas descobertas sublinham a necessidade de uma abordagem personalizada na avaliação do risco cardiovascular em atletas de endurance. A estratificação de risco para a FA não deve ser generalizada, mas sim específica para a modalidade praticada, integrando indicadores estruturais (como o tamanho dos átrios), eletrofisiológicos (como a duração da onda P no eletrocardiograma) e moleculares (marcadores de fibrose e inflamação), além do histórico de treino do atleta[20]. Compreender estas adaptações cardíacas distintas é, portanto, crucial para acompanhar a saúde cardiovascular a longo prazo e otimizar os cuidados médicos destes atletas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As implicações práticas da epigenética na performance esportiva são vastas, começando pela compreensão fundamental de que o exercício físico induz modificações moleculares, como a metilação do DNA e alterações em histonas. Esses ajustes regulam a expressão de genes ligados à adaptação muscular, metabolismo e inflamação. É essa base biológica que explica por que cada atleta responde de forma única ao mesmo estímulo, abrindo portas para a criação de programas de treinamento e recuperação altamente personalizados que otimizam os ganhos e minimizam os riscos de lesões.

Com base nesse conhecimento, surgem aplicações diretas para a otimização do desempenho. Padrões epigenéticos já podem ser usados como biomarcadores para monitorar com precisão o estado de recuperação, a adaptação ao treino e até mesmo lesões. Essas informações permitem ajustar as variáveis do treinamento (intensidade, duração, etc.) para maximizar os resultados e reduzir a fadiga. Além disso, o exercício, quando prescrito de forma direcionada, torna-se uma ferramenta para gerenciar condições crônicas, como obesidade e inflamação, melhorando a saúde geral e a capacidade de recuperação do atleta.

Olhando para o futuro, o campo da epigenética promete desenvolver novas intervenções para aprimorar ainda mais a performance e a recuperação. No entanto, a aplicação em larga escala depende de mais pesquisas e da integração desse conhecimento na formação de profissionais do esporte.

Paralelamente, o uso de testes genéticos e epigenéticos levanta importantes considerações éticas, exigindo uma aplicação responsável e a criação de salvaguardas para garantir a privacidade e o uso correto das informações dos atletas. Fica a intrigante questão: mas existem dados seguros e realmente confidenciais?

REFERÊNCIAS

1. ARMSTRONG, L. (2014). Epigenetics. New York: Taylor & Francis.

2- EHLERT, Tobias; SIMON, Perikles; MOSER, Dirk A. (2013). Epigenetics in sports. Sports medicine, v. 43, n. 2, p. 93-110.

3- ZIMMER, P.; SCHENK, A.; BLOCH, W. (2016). Epigenetics in exercise science and sports medicine. In: Medical Epigenetics. Academic Press, p. 515-530.

4- WIDMANN, Manuel; NIEß, Andreas M.; MUNZ, Barbara. (2019). Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle. Sports medicine, v. 49, n. 4, p. 509-52.

5- BAGLEY, James R. et al. (2020). Epigenetic responses to acute resistance exercise in trained vs. sedentary men. The Journal of Strength & Conditioning Research, v. 34, n. 6, p. 1574-1580.

6- EMRE, S., ALGIN, A., & TOROS, T. (2025). The Relationship Between Exercise and Sport and Epigenetics. Cuestiones de Fisioterapia, 54(3), 4859-4871.

7- HALL, Elliott CR et al. (2020). The prospective study of epigenetic regulatory profiles in sport and exercise monitored through chromosome conformation signatures. Genes, v. 11, n. 8, p. 905.

8- ŚWIATOWY, Witold Józef et al. (2021). Physical activity and DNA methylation in humans. International journal of molecular sciences, v. 22, n. 23, p. 12989.

9- SELLAMI, Maha et al. (2022). Molecular big data in sports sciences: state-of-art and future prospects of OMICS-based sports sciences. Frontiers in molecular biosciences, v. 8, p. 815410.

10- TARNOWSKI, Maciej et al. (2022). Epigenetic alterations in sports-related injuries. Genes, v. 13, n. 8, p. 1471.

11- ÇIĞIRTAŞ, Rukiye et al. (2024). The ARK2N (C18ORF25) genetic variant is associated with muscle fiber size and strength athlete status. Metabolites, v. 14, n. 12, p. 684.

12- PSATHA, Aikaterini et al. (2024). Meta-analysis of genomic variants in power and endurance sports to decode the impact of genomics on athletic performance and success. Human Genomics, v. 18, n. 1, p. 47.

13- SOLSONA, Robert et al. (2024). DNA methylation changes during a sprint interval exercise performed under normobaric hypoxia or with blood flow restriction: A pilot study in men. Physiological Reports, v. 12, n. 11, p. e16044.

14- BROOKE, Robert T. et al. (2024). Epigenetic age monitoring in professional soccer players for tracking recovery and the effects of strenuous exercise. Aging Cell, p. e70182.

15- COLLINS, C., & PURAS, A. (2025). High-Intensity Resistance Training Is Associated with Epigenetic Reprogramming & Distinct Salivary DNA Methylation Patterns. SportRχiv.

16-JUGINOVIĆ, Alen et al. (2025). Next-Generation Approaches in Sports Medicine: The Role of Genetics, Omics, and Digital Health in Optimizing Athlete Performance and Longevity-A Narrative Review. Life, v. 15, n. 7, p. 1023.

17- OSTAÍZA, José Carlos; BERMÚDEZ, Fátima German; ORELLANA-MANZANO, Andrea. (2025). The Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on Epigenetic Aging Markers. The Open Public Health Journal, v. 18, n. 1.

18- RADÁK, Zsolt et al. (2025). Slowed epigenetic aging in Olympic champions compared to non-champions. Geroscience, v. 47, n. 2, p. 2555-2565.

19- Spanakis, M., Fragkiadaki, P., Renieri, E., Baliou, S., Fragkiadoulaki, I., Vakonaki, E., ... & Tsatsakis, A. (2025). Exploiting interrelated genomic, biochemical, nutritional and pathophysiological data to optimize athletic performance. World Academy of Sciences Journal, 7(4), 52.

20- WAŚKIEWICZ, Z., BEZUGLOV, E., TALIBOV, O., GAJDA, R., MUKHAMBETOV, Z., AZERBAEV, D., & BONDAREV, S. (2025). Divergent Cardiac Adaptations in Endurance Sport: Atrial Fibrillation Markers in Marathon Versus Ultramarathon Athletes. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 12(7), 260.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.