



O USO DA ERITROPOETINA RECOMBINANTE (rHuEPO) COMO DOPING SANGUÍNEO EM ATLETAS DE ESPORTES ENDURANCE E SUA DETECÇÃO

Jheniffer Caroline de Melo Silva Inocencio¹, Paulo Worfel²

Resumo

A eritropoietina é um hormônio endógeno secretado pelos rins, cuja função é regular a eritropoiese. Por esse motivo, a eritropoietina artificial é um método farmacológico usado em pessoas com anemia, doenças autoimunes, insuficiência renal crônica e aqueles que necessitam de transfusão sanguínea. O objetivo desta dissertação é demonstrar quais são os efeitos colaterais do uso da eritropoietina endógena em pessoas saudáveis praticantes de esportes de caráter *endurance*, afirmar riscos e benefícios referentes ao seu uso, entender ao que se caracteriza a demasiada potencialização da performance do atleta usuário e descrever como se é feito a detecção do uso da substância no doping. O uso da EPO por pessoas/atletas saudáveis pode ser muito danoso, além de ferir a ética do espírito esportivo. O Comitê Olímpico Internacional (COI) proibiu a utilização da EPO, considerando o seu uso como doping, a Agência Mundial Antidoping (WADA), por sua vez, pune com 2 anos de suspensão os atletas que forem pegos utilizando a EPO. Destarte, a taxa de secreção da EPO depende do aporte de oxigênio aos rins, sendo a hipoxemia o principal estímulo para a sua produção. Com a criação da EPO sintética, não demorou muito para que os atletas a utilizassem como agente ergogênico, assim descobriu-se que a substância atua sobre o coração, sangue, circulação, resistência aeróbia, aumento de oxigenação, além de neutralizar a sensação de fadiga no início de prova. Os riscos do aumento da viscosidade e aumento do hematócrito, juntamente a fadiga proposta durante a prova, a desidratação, podem expor os atletas a elevados riscos e complicações devido ao uso de EPO, a longo prazo, os atletas podem vir a apresentar hipertensão arterial, trombose da fístula arteriovenosa, hiperpotassemia e uma síndrome pseudogripal, a curto prazo, podem ser relacionados a redução do débito cardíaco, redução da velocidade do fluxo sanguíneo e o suprimento periférico de oxigênio insuficiente, comprometendo a capacidade aeróbica e o desempenho em provas.

Palavras-chave: *Endurance*. Eritropoietina recombinante. Esportes. Atletas. Doping. Fisiologia.

Abstract

Erythropoietin is an endogenous hormone secreted by the kidneys, whose function is to regulate erythropoiesis. For this reason, artificial erythropoietin is a pharmacological method used in people with anemia, autoimmune diseases, chronic renal failure and those who need blood transfusion. The objective of this dissertation is to demonstrate the side effects of the use of endogenous erythropoietin in healthy people who practice endurance sports, to state the risks and benefits related to its use, to understand what characterizes the excessive potentiation of the performance of the user athlete and to describe how substance use is detected in doping. The use of EPO by healthy people/athletes can be very harmful, in addition to violating the ethics of sportsmanship. The International Olympic Committee (IOC) has banned the use of EPO, considering its use as doping, the World Anti-Doping Agency (WADA), in turn, punishes athletes who are caught using EPO with a 2-year suspension. Thus, the rate of EPO secretion depends on the supply of oxygen to the kidneys, and hypoxemia is the main stimulus for its production. With the creation of synthetic EPO, it didn't take long for athletes to use it as an ergogenic agent, so it was discovered that the substance acts on the heart, blood, circulation, aerobic resistance, increased oxygenation, in addition to neutralizing the feeling of fatigue. at the start of the test. The risks of increased viscosity and increased hematocrit, together with the fatigue proposed

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: jheni.tmj@hotmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).Endereço para correspondência: prof.prw@gmail.com



during the test, dehydration, can expose athletes to high risks and complications due to the use of EPO, in the long term, athletes can present arterial hypertension, thrombosis of arteriovenous fistula, hyperkalemia and a flu-like syndrome, in the short term, may be related to reduced cardiac output, reduced blood flow velocity and insufficient peripheral oxygen supply, compromising aerobic capacity and performance in tests.

Keywords: Endurance. Recombinant erythropoietin. Sports. Athletes. Doping. Physiology.

1. Introdução

A cobrança sobre os atletas gera uma constante busca por resultados melhores e faz com que estes busquem meios alternativos ao treinamento, mesmo com os riscos à saúde, sendo que muitos não hesitam em utilizar métodos ilícitos (MARTELLI, 2013). O uso da EPO se mostrou relativamente seguro terapêuticamente, mas o seu uso por pessoas/atletas saudáveis pode ser muito danoso, além de ferir a ética do espírito esportivo, pois, desta maneira, o hematócrito elevado e a desidratação frequente, devido ao exercício intenso, aumentam a viscosidade sanguínea podendo acarretar riscos iminentes a saúde (BENTO *et al.*, 2003).

A eritropoetina é um hormônio endógeno, secretado principalmente pelos rins, cuja principal função é regular a eritropoiese, agindo diretamente sobre as células mielóides para a produção de eritrócitos (HAILE *et al.*, 2019). No geral, ela é produzida por todos, mas a eritropoetina artificial é um método farmacológico usado em pessoas com anemia, doenças autoimunes, insuficiência renal crônica e aqueles que necessitam de transfusão sanguínea. Atualmente, o uso da EPO, eritropoetina artificial, é proibida em competições pelo código da Agência Mundial Antidoping, WADA, isso pois seu uso em pessoas saudáveis pode estimular maior produção de eritrócitos e, conseqüentemente, maior capacidade de oxigenação dos tecidos. Seu uso é considerado doping, pois os atletas de *endurance* que utilizam da EPO adquirem grande vantagem em relação à aqueles atletas que não utilizam (WADA, 2009).

O objetivo deste trabalho é demonstrar que o uso da EPO endógena como doping sanguíneo pode trazer grande malefício ao atleta de *endurance*, bem como a fisiologia do atleta é alterada com o uso da EPO, oferecendo nítidos benefícios aos usuários em relação a outros atletas que não fazem este uso à frente de uma prova de competição, no entanto, com vários riscos associados.

2. Metodologia

Foi realizado uma revisão sistemática de literatura por meio de artigos selecionados em busca eletrônica, no ano de 2022, nas bases de dados científicos: Scientific electronic Library online (SciELO), PubMed e Google acadêmico. Foram utilizados artigos científicos, pesquisas e resoluções, priorizando os artigos dos últimos 10 anos, porém, incluindo alguns trabalhos relevantes que foram publicados anteriormente a essa data. Para a construção com seu devido fim, as seguintes descrições foram buscadas em tais bases: Doping sanguíneo com EPO, Doping nos Esportes, Detecção do Abuso de Substâncias, Eritropoetina, Doping em atletas, Endurance, EPO em esportes *endurance*, bem como a versão em língua inglesa para cada um desses termos e em diferentes combinações.



3. Discussão

Ao esporte, com suas mais diversas características, no que se refere à sua prática e treinamento, respeitando a ética e considerada um fator que promove a união de povos, gerando um desenvolvimento pessoal, considerado até mesmo uma arte, antes de ciência exata (CRUZ, 2007).

Exames laboratoriais são utilizados para detectar estados subclínicos de deficiência nutricional, estudar concentrações de determinados nutrientes, analisar atividade enzimática quantificar hormônios, dentre outros objetivos que observam o viés da homeostasia humana. No entanto, estes exames devem ser considerados em conjunto com informações clínicas de cada paciente, além de outros fatores analíticos, como tabagismo, uso do álcool, idade, gênero, dieta e estilo de vida. Para atletas, deve-se levar em conta fatores bioquímicos e hematológicos que ocorrem durante e após a atividade física intensa. De forma geral, alguns atletas podem apresentar concentrações reduzidas de hematócrito e hemoglobina. Alguns autores sugerem inclusive que a hemólise intravascular pode contribuir para as baixas concentrações, outros ainda afirmam que há um aumento do volume plasmático e assim, conseqüentemente, há uma baixa concentração de hemoglobina (KOURY e BUSS, 2015).

Segundo Gonçalves *et al.*, (2016), a corrida de rua tornou-se uma das modalidades mais praticadas de exercício físico do mundo, pelo fato deste ser um dos esportes mais fáceis de praticar pelo baixo custo e fácil acesso. No Brasil, estima-se que pelo menos 5% da população pratique a modalidade. Ao que se considera um fator principal para sua prática e demais esportes de *endurance*, há principalmente os fatores como o consumo máximo de oxigênio, a eficiência mecânica, a resistência e, conseqüentemente, o rendimento.

Cada vez mais, elementos para a melhoria de desempenho são usados para a prática do esporte, principalmente para o alto rendimento, que levam, portanto, a discussões acerca de novos métodos para a potencialização de funções orgânicas do homem (RAMIREZ e RIBEIRO, 2005).

Para aumentar o desempenho durante treinos e competições, muitos atletas buscam maneiras de induzir adaptações fisiológicas para aumentar o transporte de oxigênio para os músculos cardíaco e esquelético, seja de forma correta ou, muitas vezes, ilegais. Atletas de esportes de resistência tendem a ter uma expansão do volume plasmático acima de 20%, mas ainda há a presença do menor aumento dos eritrócitos, que podem causar uma pseudoanemia. O volume plasmático elevado é muito importante para favorecer o fluxo sanguíneo para os músculos e uma eficiência termorregulatória maior pelo aumento do volume cardíaco. Entretanto, a redução do hematócrito limita o oxigênio carregado por unidade de volume de sangue (KOURY e BUSS, 2015).

Todavia, em toda prática de grande alcance, há também a maior busca pela competição, e, a partir desta, averigua-se assim a busca por suplementação e outros fatores que podem aumentar a resistência fisiológica e a capacidade anaeróbica. Um dos primeiros relatos no esporte que se tem registro sobre tal consumo foi em 1976, nos Jogos Olímpicos de Montreal, ocorreram relatos que alguns atletas utilizaram o doping sanguíneo como auxílio ergogênico e, em 1984, vários ciclistas



americanos admitiram ter feito tal recurso. Para cada qual concentrado de hemácias com 275ml, é possível aumentar em 100ml a capacidade sanguínea de transporte de oxigênio, sendo possível aumentar o potencial extra de oxigênio de meio litro por minuto (SAWKA *et al.*, 1996).

O treino em altitudes maiores que 2.200m pode ser um bom caminho para atingir de forma correta uma melhora no hematócrito e a maior disposição de transporte de oxigênio, estudos demonstram que a exposição a tais altitudes leva um aumento de cerca de 1% de hemoglobina de 8 a 10 dias de exposição. Todavia, o Comitê Olímpico Internacional (COI), proíbe duas práticas que são adotados por alguns atletas, eles são chamados de doping sanguíneo, sendo eles: transfusão de eritrócitos e indução de eritrocitemia pelo uso de eritropoetina recombinante humana (rHuEpo). Com a transfusão de eritrócitos, há um aumento de cerca de 5% a 10% no valor do hematócrito, o que resulta em valores acima do normal. Com o uso da rHuEpo por 6 semanas há um aumento de 11% no valor da hemoglobina e 12% no valor do hematócrito (KOURY e BUSS, 2015).

A eritropoietina, é um hormônio glicoproteico, produzido nas células renais, com a funcionalidade de estimular células medula óssea, para estimular a produção de hemácias. Esta, é composta por 165 aminoácidos e de duas a quatro cadeias sialiladas, pois nela há sítios de glicosilação com três monossacarídeos N-ligados e à cadeia O –ligada, sua estrutura pode ser vista na imagem abaixo (Figura 01, próxima página), apresentando o peso molecular de 36 kDa. A taxa de secreção da EPO depende do aporte de oxigênio aos rins, sendo a hipoxemia o principal estímulo para a sua produção. Alguns estudos clínicos colocam-se a suposta existência de um sensor renal de oxigênio, cuja localização exata ainda é desconhecida, mas pode ser localizada nos túbulos proximais (LACERDA *et al.*, 2009; BARROSO *et al.*, 2019).

Segundo Jelkmann (2016), o nível da EPO no plasma geralmente não é afetado por pequenos treinamentos de esportes de *endurance*, e muitas vezes não se tem grandes efeitos na produção da eritropoietina e conseqüentemente, na eritropoiese. Todavia, ressalta-se que de acordo com o nível do mar, o sensor de pressão atmosférica e O₂ disponível não está diretamente relacionada aos músculos, mas sim, aos rins. A partir das questões variáveis como a pressão atmosférica presente em determinado meio, tem-se alterações em na contagem basal de eritrócitos, hematócrito (Hct), concentração de Hb no sangue e concentração de Hb corpuscular média (MCHC) em atletas em comparação com não atletas.

A EPO é uma citocina estimuladora de eritropoiese e inibe a apoptose. Sua síntese é estimulada perante um estado médio de hipóxia tecidual, já que é responsável pelas células designadas ao transporte de oxigênio tecidual, os eritrócitos. Quando acontece baixa oxigenação tecidual medular mostra-se presente, a EPO é sintetizada e ocorre um aumento de eritrócitos na circulação. Este aumento eritrocitário, ocorre em cerca de um a dois dias após o pico plasmático da EPO. Assim, este hormônio atua sobre células próximas dos eritrócitos maturados, provavelmente, como células formadoras de eritrócitos. Estima-se que oito horas a meia-vida da eritropoetina, após sua secreção, com seus níveis plasmáticos em torno de 6,2 mU/mL ($\pm 4,3$) (LACERDA *et al.*, 2009).

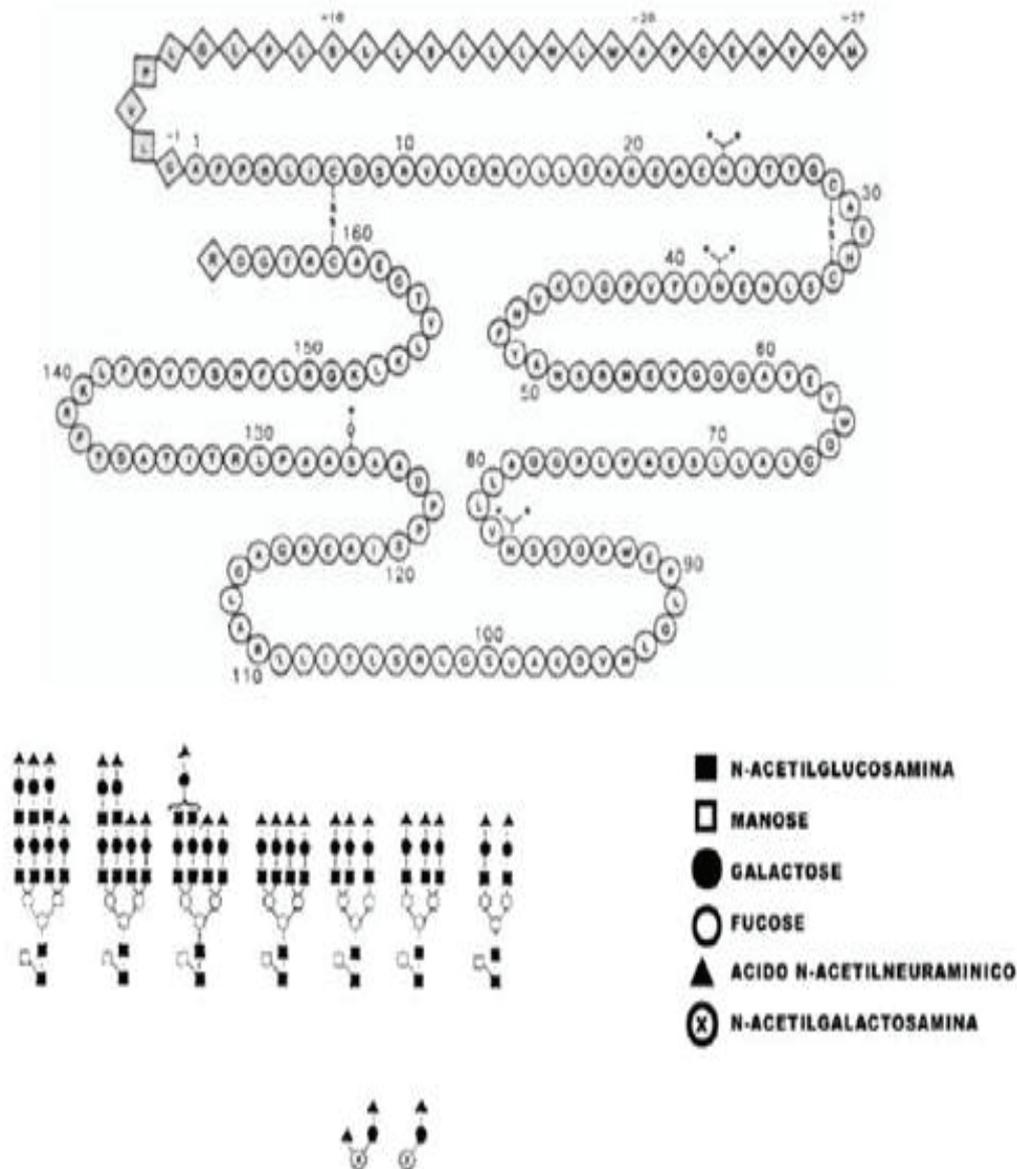


Figura 1 - Estrutura da Eritropoetina.
 FONTE: LACERDA et al., 2009.

A rHuEpo (sigla) é produzida em escala elevada comercialmente graças ao advento da engenharia genética, pois com ela evidenciou-se o sequenciamento de aminoácidos da EPO fisiológica, nela contem-se até 14 ácidos siálicos necessários para que o hormônio atinja os sítios-alvos na medula óssea, evitando a rápida metabolização hepática, influenciando, portanto, a meia-vida biológica na circulação e na eficácia terapêutica (LACERDA *et al.*, 2009; CAETANO JÚNIOR, *et al.*, 2014).

A eritropoetina recombinante teve sua aprovação na Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos – FDA (EUA) em 1989, o primeiro medicamento disponível no mercado foi rEPO α ,



a partir de vários nomes comerciais, sendo estes: Epogen®, Procrit®, Eprex®, Erypo®, Espo®. Um ano após, foi adicionada ao mercado a eritropoietina do tipo beta (rEPO β). Ambos os tipos de eritropoetina recombinantes citados acima, são sintetizados em células ovárias de hamsters chineses, no entanto o que muda é o fato de que a estrutura da cadeia glicosídica gerada entre estas é diferente, por serem de linhagens celulares (JELKMANN, 2008; REICHEL & GMEINER, 2010).

Segundo Sawka *et al.*, (1996), o uso da Eritropoetina Humana Recombinante (r-HuEPO) em administração de tratamento terapêutico é indicado em pacientes em hemodiálise para tratar a anemia sintomática associada a insuficiência renal crônica, a doenças autoimunes e com câncer. A rHuEPO (sigla) ficou conhecida após evidências de que ela poderia reduzir a necessidade de transfusão sanguínea em alguns pacientes, bem como melhorar seu bem-estar, beneficiando pacientes anêmicos e com doença renal crônica (BENTO, 2003).

O esporte moderno, modificou-se amplamente desde as competições da antiguidade, ele influenciado pelas transformações ocorridas na sociedade, como a influência midiática, altos investimentos de marcas famosas, deixou de lado a elegância da participação pelo desafio pessoal e por esportividade, a competição tornou-se muito mais importante, e, com aumento da competitividade o volume de recursos financeiros majorados, as diretrizes do esporte e o tamanho investimento elevaram o status do atletismo para além da participação, agora, trata-se muitas vezes de uma mercadoria. Com isso, incrementou-se mais o poder da indústria farmacêutica e da ciência a fim da melhoria e destaque do rendimento esportivo do atleta. A realização de atividades físicas de longas durações, como triatlão, o ciclismo, a corrida de rua e algumas das provas de atletismo são altamente dependentes da capacidade do atleta de processar a energia através do metabolismo aeróbico. Desta maneira, este atleta deve possuir uma boa capacidade de processar o volume de oxigênio, fator que engloba não só a capacidade do indivíduo para um maior controle da respiração, mas também a propriedade dos eritrócitos que carregam em seu interior uma proteína de estrutura quaternária, a hemoglobina responsável por captar o oxigênio a nível pulmonar e transportar até os tecidos e para um bom desempenho esportivo torna-se essencial um número médio de eritrócitos por milímetro cúbico de sangue (SILVA MARCELINO, GONZALEZ, MARTELLI, 2013)

A duração e intensidade do esforço físico são diretamente proporcionais ao treinamento e capacidade de transporte de O₂ e outros nutrientes ligados ao esforço muscular. Conforme o O₂ é consumido rapidamente, se observa uma diminuição do desempenho muscular. Com o aumento da EPO, e, conseqüentemente, os eritrócitos presentes a circulação, se aumenta a capacidade de transporte de oxigênio, e, assim, retarda-se o decaimento do desempenho (BAGUÉ, 2011).

A hipóxia tecidual é o principal estímulo fisiológico para a produção de EPO. Logo, a EPO estimula a produção de eritrócitos e conseqüentemente aumenta a produção da hemoglobina, aumentando o transporte de oxigênio (O₂) para os tecidos. A quantidade de oxigênio disponível tem papel fundamental para o desempenho atlético (ELLIOTTI, 2008). Como o exercício físico aumenta o consumo de O₂ e a eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) possui um relevante efeito



sobre o desempenho no exercício (DURUSSEL *et al.*, 2013), muitos atletas utilizam a rHuEPO para aumentar a oxigenação dos músculos (SIMIONI, 2019, p. 37).

A partir de 1987, com o conhecimento da capacidade do aumento de desempenho e quebra da ética do espírito esportivo, o Comitê Olímpico Internacional (COI) proibiu a utilização da EPO, sobre o qual seu uso foi considerado doping. A Agência Mundial Antidoping (WADA), pune por dois anos o atleta comprovadamente usuário da EPO. No entanto, com a frequente busca por esportes de *endurance*, a busca também por suplementos e outros métodos que aumentassem a performance além dos constantes treinamentos, e mesmo com os danosos riscos à saúde, muitos atletas não deixam de recorrer a tais usos, como por exemplo, o uso da EPO (WADA, 2015).

A criação da EPO sintética se deu a partir da viabilização do sequenciamento genético. Em 1997 a EPO foi purificada e foi-se reportado o isolamento e clonagem do gene da EPO biológica e, por conseguinte, foi-se possível a criação da eritropoetina humana recombinante (rHuEPO). O gene clonado foi expresso em cultura celular, como em células de ovários de hamsters chineses, permitindo a síntese de quantidades maiores, a nível comercial, possibilitando o seu estudo (MARTELLI, 2013).

Os passos que viabilizaram e iniciaram uma nova eram na produção da EPO sintética consistiram no isolamento e caracterização da região do DNA humano que codifica a EPO endógena e a criação de uma cópia molde complementar a essa mesma região. O isolamento e caracterização da região do DNA foram conseguidos através da obtenção do sequenciamento dos aminoácidos da EPO fisiológica, realizando um caminho inverso ao da sua síntese proteica. Esse sequenciamento, obtido a partir de técnicas químicas e genéticas modernas, levou ao mapeamento da sequência das bases nitrogenadas do DNA codificadoras da proteína (BENTO *et al.*, 2003, p. 175).

Segundo Wilmore, *et al.* (2010), a partir do conhecimento das propriedades do uso da rHuEPO (sigla), atletas o utilizam como agente ergogênico, com a substância provocando alterações muitas vezes indiretas sobre o coração, sangue, circulação, resistência aeróbia, aumento de oxigenação, além de neutralizar a sensação de fadiga no início de prova. Com isso, atletas utilizam desta por meio de injeções para que haja aumento de sua contagem de eritrócitos e obter vantagem em relação aos demais competidores.

Atletas de *endurance* – atividades de longa duração, com intensidade moderada (SOUZA, 2012) - tem utilizado a rHuEPO para aumentar os níveis de hemoglobina e hematócrito, aumentando, assim, a capacidade do sangue de carrear o oxigênio (ARTIOLI, 2007) e conseqüentemente aumentar o volume máximo de oxigênio (VO₂max) (TRUONG *et al.*, 2012). VO₂max, é a capacidade do corpo de transportar e utilizar o oxigênio durante um exercício físico (FLECK *et al.*, 2013), e está ligado diretamente ao exercício de longa duração e a capacidade do corpo em se recuperar mais rapidamente (BAECHLE *et al.*, 2000). Altos níveis de VO₂max tem grande influência na performance de atletas de *endurance* (EKBLUM *et al.*, 1991). Além disso, a rHuEPO atua na termorregulação, equilibrando o efeito inibitório do ácido láctico (SIMIONI, 2019, p. 40).



Segundo Bento *et al.*, (2003), os índices usados para o estudo e a suspeita da administração do doping sanguíneo consiste basicamente na observação dos valores do hemograma do indivíduo, em especial o hematócrito e a concentração de hemoglobina, sendo estes frequentemente utilizados para estimar as alterações da massa de hemácias e o volume plasmático. Martelli (2013) descreve que ainda no doping se é muito difícil a quantificação da presença do doping sanguíneo com EPO em atletas. Isto se deve ao fato da rHuEPO(sigla) ser uma macromolécula complexa, presente em baixas concentrações em fluídos biológicos, com estrutura semelhante a EPO biológica, o que dificulta a sua caracterização por um longo tempo.

Lundby *et al.*, (2012) esclarece que apesar dos métodos serem validados pela WADA, os valores da EPO em fluídos biológicos são considerados baixos pois muitos valores influenciam neste quesito, como: disponibilidade de oxigênio, patologias, treinamento físico, hidratação, horário de coleta, dentre outros, sendo difícil assim estabelecer um valor normal para indivíduos. No geral, o valor da eritropoietina em valores normais no corpo humano é de 6,2mU/ml ($\pm 4,3$), no entanto baixas dosagens da administração deste hormônio é de difícil detecção.

Atualmente existem dois métodos de detecção do uso da rHuEPO no sangue, a forma direta e a forma indireta. A forma direta se baseia num método usando de isoeletricidade baseada em uma composição de hipossulfato de açúcar na urina coletada. Esse método é pouco invasivo, no entanto esta demanda tempo, possui custo elevado e sua janela de detecção é reduzida, tornando-se possível a alteração de resultados pelo atleta. Todavia, a forma indireta, utilizando vários parâmetros em uma amostra de sangue: hemoglobina, concentração no soro de EPO, porcentagem de reticulócitos e porcentagem de macrócitos, sendo esse método com vantagens em relação ao outro, pois além de ser mais barato, mais rápido e eficiente, este apresenta em seu resultado uma longa janela de detecção. Todos os métodos, tanto utilizando amostras de sangue quanto de urina são consideradas validas pela WADA. (SIMIONI, 2019).

A detecção de injeções de rhEpo tende a ser feita por laboratórios parceiros a WADA por meio da distinção de carga da glicosilação endógena de Epo e rhEpo, por alteração em seu ponto isoelétrico, massa molecular ou por interação com lectinas específicas. Os métodos diferem em quão bem eles distinguem um certo tipo de glicosilação (a resolução da isoforma Epo) e quanto Epo é necessário para análise (a sensibilidade de detecção de Epo). No entanto, apesar dos esforços da WADA, vale a observação de que a rhEpo é extremamente de difícil detecção, ainda mais quando a frequência de sua aplicação é baixa. Com isso, técnicas vem sendo cada vez mais estudadas de que forma seria seguro afirmar o uso de Epo no doping. Desta forma, uma análise proteômica, foi sugerida, mas ainda deve entrar em observação em questão da influência de diferentes fatores na vida de um atleta, como, diferentes tipos de treinamento e exposição a altitude. (Christensen *et al.*, 2011; Lundby *et al.*, 2012).

Caetano Junior *et al.*, (2013), realizou 6 semanas de estudos com ratos *Wistar* sob o tratamento de rHuEPO (sigla), efetuando o treinamento de carga máxima, aumentou o desempenho físico dos animais. Assim observado, foi-se dado como explicado tal melhora pelo desempenho



físico em virtude do tratamento é o fato do aumento dos eritrócitos no sangue e o $VO_2\text{max}$. Todavia, estudos demonstram que os efeitos da EPO se estendem além de alterações na eritropoiese, há também a ação deste hormônio recombinante pode reduzir a concentração de lactato sanguíneo.

Simioni (2019), relata uma série de estudos com o tratamento de EPO sobre as quais será relatado abaixo. A vista disso, foi-se feito um estudo de quatro semanas utilizando a EPO com cicloergômetro e 20 atletas homens, praticantes de Triathlon, ciclismo e cross-country. Os atletas foram separados em dois grupos com 10 pessoas cada, sobre o qual foi aplicado o tratamento com rHuEPO (sigla) no primeiro grupo e um placebo no segundo. O grupo que recebeu doses de EPO teve um acréscimo nos níveis de hemoglobina e $VO_2\text{max}$ ao final do estudo, enquanto o grupo que utilizou o placebo não obteve melhoras significativas.

Parissoto (2000), relata seu estudo feito em quatro semanas com 27 indivíduos que fizeram uso recreativo de cicloergômetro e esteira, 3 grupos: o primeiro recebeu 50 UI de rHuEPO e uma injeção de ferro, três vezes por semana; o segundo grupo recebeu 50 UI de rHuEPO e um comprimido de sulfato de ferro três vezes na semana e o terceiro grupo recebeu placebo. Após as quatro semanas os dois primeiros grupos tiveram um ganho nos níveis de hemoglobina e de $VO_2\text{max}$. No entanto, um dos atletas adquiriu uma hipertensão leve.

Igualmente, Siminioni (2019), relata um estudo de Fischer (2000), a despeito de um ciclista de 18 anos sobre o qual foi a óbito apresentando características similares as relacionadas ao abuso de EPO. A combinação de acréscimo do hematócrito, viscosidade do sangue e desidratação podem expor os atletas a elevados riscos e complicações devido ao uso de EPO, quando comparados a pacientes com anemia

Em observância dos riscos associados ao uso da rHuEPO, a maioria dos efeitos é altamente relacionada a um aumento da viscosidade sanguínea por consequência à elevação do hematócrito, e pode reduzir o débito cardíaco, velocidade do fluxo sanguíneo, o suprimento periférico de oxigênio comprometendo a capacidade aeróbica e o desempenho em provas, além dos atletas podendo apresentar hipertensão arterial, trombose da fístula arteriovenosa, hiperpotassemia e uma síndrome pseudogripal (MARTELLI, 2013). O aumento do hematócrito e da hemoglobina na circulação sanguínea podem levar a: encefalopatia, distensão vascular, redução do fluxo sanguíneo, embolia pulmonar e infarto (KOURY e BUSS, 2015).

Conclusão

A partir desta revisão, é possível observar que, inicialmente, a eritropoietina entrou no mercado farmacêutico com a intenção terapêutica de tratar anemias, pacientes com doença renal e imunocomprometidos, com o intuito de estimular a produção de glóbulos vermelhos. Esta, no entanto, é um hormônio endógeno produzido em grande parte pelos rins e auxiliam no estímulo a produção de eritrócitos na medula óssea. A sua forma exógena, a eritropoietina recombinante (rHuEPO), pelo grande aporte de oxigênio que tal substância proporciona, é muito usada por atletas



de alta performance, uma vez que se busca cada vez mais a melhora do atleta e o alto rendimento em provas, com isso, seu uso passou a ser indiscriminado com o objetivo de proporcionar maior vantagem tal qual seu oponente. Com isso, a Agência Mundial Antidoping

(WADA), proibiu sua utilização e grandes estudos mostraram uma expressiva taxa de efeitos colaterais a longo prazo de seus usos. Como citado acima, os benefícios a curto prazo tornam-se irrelevantes quando vistos os efeitos negativos por atletas, que, são comprovados em vários estudos científicos. Por ser um hormônio exógeno de difícil detecção e fácil obtenção, a EPO é muito usada, e os órgãos responsáveis pelos controles estão sempre em busca de conscientização dos atletas dos riscos, bem como, de melhores meios para sua detecção.

Sua detecção atualmente pode ser muitas vezes de grande dificuldade, uma vez observados os fatores que influenciam para sua variação, não só o uso da EPO, como também: patologias, treinamento em diferentes altitudes, horário da coleta, hidratação, dentre outras causas. A vista disso, a intervenção por meio da conscientização de cada atleta é muito importante visto os atrativos da EPO a esta classe, com observância em seus diferentes efeitos colaterais listados em estudos, como: aumento da viscosidade sanguínea durante o exercício, uma vez levando em conta a desidratação, embolia pulmonar, infarto, aumento da pressão arterial, encefalopatias, risco de embolia pulmonar, dentre outros.

Referências

BAGUÉ, J. Detection of recombinant human Erythropoietin and analogues through immunorecognition and n-glycolyl-neuraminic acid identification – Tese (Doutorado) - Pompeu Fabra University, Barcelona Espanha, 2011. Disponível em: <https://www.tdx.cat/handle/10803/31969#page=1>. Acesso em 28/08/2022.

BENTO, R; DAMASCENO, L; AQUINO NETO, F. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte*, 9(3): 169-80, 2003.

BOPPRE, G. Agentes dopantes no esporte: o uso da eritropoetina (EPO). *Lecturas: Educación Física y Deportes*, 21(10): 225-228, 2017

CAETANO JÚNIOR, P., *et al.* “Influência da administração de eritropoetina humana recombinante sobre o desempenho físico: estudo de revisão.” *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* .7(4): 170-177, 2014.

CAETANO JÚNIOR, P.; LEMES, L.; RIBEIRO, S.; OSÓRIO, R.; RIBEIRO, W. Influência da eritropoetina humana recombinante sobre o desempenho físico de ratos treinados. *EFDeportes.com Revista Digital*, 2013. Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd178/influencia-da-eritropoetina-humana-recombinante.htm>. Acesso em: 20/04/2022.

CASONI, I., *et al.*, Hematological indices of erythropoietin administration in athletes. *International journal of sports medicine*, 14(6): 307-311, 1993.

CERQUEIRA, G., *et al.* Dopagem sanguínea no esporte: uma revisão da literatura. *EFDesportes.com Revista Digital*, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/10262/1/2014_art_gscerqueira.htm. Acesso em: 01/04/2022.

CRUZ, A. Resistência Aeróbia e Eritropoetina. *Revista EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde*, 33(4):553-572, 2007.

JELKMANN, W. Erythropoietin. *Sports Endocrinology*, 47(1): 115-127, 2016.



KOURY, J. *et al.* Indicadores bioquímicos para avaliação de atletas. In: _____. Estratégias de nutrição e suplementação no esporte. 3 ed. Barueri: Manole, p. 245-256, 2015.

LACERDA, L.; MARQUES C.; ZUANAZZI, C. Eritropoetina: breve revisão, doping e estatística. *EFDportes. com Revista Digital*, 2009. Disponível em: <https://efdeportes.com/efd134/eritropoetina-breve-revisao-doping-e-estatistica.htm>. Acesso em: 20/06/2022.

LUNDBY, C.; ROBACH, P.; SALTIN, B. The evolingscience of detection of 'blood doping'. *British Journal of Pharmacology*. 165(8): 1306-1315. 2012.

MARTELLI, A. Eritropoetina: Síntese e liberação fisiológica e o uso de sua forma recombinante no esporte. *Perspectivas Online: Biológicas & Saúde [série em Internet]*. 10(3): 24-34, 2013.

HAILE, W., *et al.* Effects of EPO on blood parameters and running performance in Kenyan athletes. *Medicine and science in sports and exercise*, 51 (2): 299-307, 2019.

PARDOS, C., *et al.* Archivos de Medicina del Deporte Doping sanguíneo e eritropoetina. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 5(13):27-30, 1999.

RAMIREZ, A; RIBEIRO, A. Doping genético e esporte. *Revista Metropolitana de Ciências do Movimento Humano*, 5 (2): 9-20, 2005.

REICHEL, C.; GMEINER, G. Erythropoietin and analogs. In: Thieme, D., Hemmersbach, P. (eds) Doping in Sports: Biochemical Principles. *Handbook of Experimental Pharmacology, vol 195. Berlin: Springer, Berlin, Heidelberg*, 2010, p.251-94, 2010.

SCHUMACHER, Y., *et al.* Detection of EPO doping and blood doping: the haematological module of the Athlete Biological Passport. *Drug testing and analysis*, 4(11):846-853, 2012.

SAWKA, M., *et al.* The use of blood doping as an ergogenic aid. *Med Sci Sports Exerc*. 28(6):39-50, 1996.

SIMIONI, P.; DA SILVA, N.; APARECIDO, L. A Eritropoetina Recombinante no "Doping": uma Atualização da Literatura. *Ciência & Inovação*, 4(1): 37-42, 2019.

TRUONG, H.; IP, E. A Review of Erythropoietin Abuse: An Analysis of Effectiveness and Safety in Exercise. *Sports Medicine & Doping Studies*. 2(6): 1-5. 2012.

WILMORE, J. H., *et al.* *Physiology of Sport and Exercise: pharmacological agents*. Unitech States of America, 2012. Disponível em: https://www.academia.edu/40069714/Check_Out_the_Web_Study_Guide. Acesso em: 28/04/2022

WORLD ANTI-DOPING AGENCY. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/resources/the-code/2015-world-anti-doping-code>. Acesso em: 28/04/2022