

ERITROPOETINA: SÍNTESE E LIBERAÇÃO FISIOLÓGICA E O USO DE SUA FORMA RECOMBINANTE NO ESPORTE

Erythropoietin: Synthesis and physiological release and your use of recombinant form in sport

Anderson Martelli

Especialista em Laboratório Clínico / Patologia Clínica Faculdade Ciências Médicas / Unicamp

Docente Faculdade FMG / Mogi Guaçu

martellibio@hotmail.com

Recebido: 27 de agosto de 2013. Revisado: 18 de setembro de 2013. Aceito: 24 de setembro de 2013.

Publicado *online*: 03 de outubro de 2013.

RESUMO

A busca pelo desempenho ótimo tem sido uma constante no esporte de alto rendimento. Para tanto, muitos atletas acabam utilizando drogas e métodos ilícitos. Dentre as substâncias utilizadas nesta prática temos a eritropoetina (EPO), um hormônio endógeno secretado pelos rins que influencia a maturação dos eritrócitos. Suas formas recombinantes vêm sendo usadas indiscriminadamente por atletas em esportes de resistência, por aumentarem a concentração de hemácias, gerando maior aporte de oxigênio ao tecido muscular. A administração da EPO recombinante foi proibida pelo Comitê Olímpico Internacional e seu uso considerado *doping*. Esta revisão tem o objetivo de descrever a propriedade biológica da EPO endógena e sua forma recombinante usada no esporte. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão bibliográfica da literatura especializada, sendo consultado artigos científicos publicados até 2013 e adicionalmente consulta de livros acadêmicos para complementação das informações. O aumento na potencialidade farmacocinética da hemoglobina resulta em melhora da competência aeróbia e da *performance* desportiva. Por este motivo, a EPO é um medicamento utilizado por atletas de *endurance*. Seu controle é difícil, tanto pela sistemática de obtenção da amostra biológica quanto pela ausência de uma técnica capaz de identificar com certeza a sua prática. Por isso, é fundamental difundir entre os desportistas a necessidade de manter um comportamento ético e fazer com que conheçam os possíveis riscos para a saúde consequentes da utilização desse hormônio.

Palavras-chave: Eritropoetina; eritrócitos; esporte.

ABSTRACT

The search for optimal performance has been a constant in high performance sport. Therefore, many athletes use illicit drugs and methods. Among the substances used in the practice we erythropoietin (EPO), an endogenous hormone secreted by the kidneys that influences the maturation of erythrocytes. Their recombinant forms have been used indiscriminately by athletes in endurance sports, by increasing the concentration of red blood cells, leading to greater oxygen supply to the muscle tissue. The administration of recombinant EPO has been banned by the International Olympic Committee and its use considered doping. This review aims to describe the biological property of endogenous EPO and its recombinant form used in the sport. The survey was conducted from a literature review of the literature, and consulted scientific papers published by 2013 and further consultation of academic books to complement the information. The increase in potential pharmacokinetics of hemoglobin results in improved aerobic power and sports performance. For this reason, the EPO is a drug used by endurance athletes. His control is difficult, both by systematically obtaining the biological sample as the lack of a technique able to identify with certainty their practice.

Therefore, it is essential to spread among the athletes need to maintain ethical behavior and get to know the possible health risks resulting from the use of this hormone.

Keywords: Erythropoietin; erythrocytes; sport.

1. INTRODUÇÃO

A *performance* motora humana é um comportamento altamente dependente de diferentes e complexos fatores. Eles envolvem elementos fisiológicos, bioquímicos e fatores de elevado teor subjetivo que carecem de explicações positivas mais alicerçadas para a sua fiel determinação, o que faz do esporte de rendimento uma arte, antes de ser uma ciência exata (CRUZ, 2006).

A competição desportiva moderna abdicou do *glamour* da participação pelo simples fato do desafio e por ideais de esportividade. O volume de investimentos financeiros estruturais envolvidos no mundo dos esportes, as diretrizes políticas que impregnam os bastidores da maioria das competições forçam para que o nível de rendimento e os resultados obtidos conduzam sempre para vitórias e a quebra de recordes (CRUZ, 2006). Inúmeros medicamentos e suplementos prometem melhorias no rendimento desportivo, contudo, nem todas possuem essa capacidade (AMBROSE, 2005).

A realização de uma tarefa motora de longa duração, como uma prova de *triátlon*, corrida de aventura ou ciclismo de fundo e algumas provas do atletismo olímpico, depende, entre outros aspectos, da capacidade do executante de processar energia a partir do metabolismo aeróbio (WILMORE *et al.*, 2010).

O aumento da capacidade fisiológica de metabolização de substratos para produção de energia é uma das principais vertentes em que são implantados recursos adjuvantes para o incremento da *performance*, sobretudo em provas de longa duração (CRUZ, 2006; WILMORE *et al.*, 2010).

Desde os anos 1930, sabe-se que um bom atleta de fundo tem que possuir uma boa capacidade de metabolização do oxigênio, entendida aqui como processos do volume de oxigênio (VO_2). Nos anos de 1950 e 1970, afirmava-se ser o VO_2 a chave do sucesso em *performances* de *endurance* (CRUZ, 2006).

O metabolismo aeróbio tem por base o catabolismo de carboidratos e lipídios, na forma de ácidos graxos que são envolvidos na formação de acetil-CoA, sendo esta o maior substrato para o ciclo do ácido tricarbóxico também chamado de ciclo de Krebs, compreendendo inúmeras reações químicas que ocorrem na matriz das mitocôndrias (WILMORE *et al.*, 2010; MCARDLE *et al.*, 2011).

Nota-se que durante o ciclo do ácido tricarbóxico, o oxigênio molecular não está diretamente envolvido, porém durante os processos de transferências de elétrons dos hidrogênios formados durante o ciclo pela cadeia transportadora de elétrons localizada na membrana interna mitocondrial, o oxigênio molecular passa a ser fundamental sendo o aceptor final desses elétrons e com isso gerando determinada quantidade de energia química que é armazenada na forma de fosfatos de alta energia nas moléculas de adenosina trifosfato (WILMORE *et al.*, 2010).

Assim, para que ocorra o metabolismo aeróbico no esporte, o oxigênio precisa estar presente. Para suprir esta necessidade temos um tipo celular denominado de 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 (BUENO JUNIOR & PEREIRA, 2010; GUYTON & HALL, 2011) e para um bom desempenho esportivo torna-se essencial um número médio de eritrócitos por milímetro cúbico de sangue.

Em 1906, Carnot e Deflandre sugeriram que a hipóxia arterial gerasse um fator humoral capaz de estimular a produção de eritrócitos. Esta afirmação não foi aceita, apesar de correta, devido a sua não-comprovação experimental. Em 1950, Reissman estudou em ratos o estímulo da produção de células vermelhas por um fator humoral. Apenas em 1953 provou-se uma evidência direta da existência da eritropoietina (EPO) com um mecanismo de ação semelhante ao dos hormônios (ZANICHELLI *et al.*, 1995).

A EPO é um hormônio glicoprotéico de origem renal, que estimula determinadas “células-mãe” da medula óssea para que se diferenciem em hemácias, células essas envolvidas no transporte de oxigênio (ADAMSON, 1996; PARDOS *et al.*, 1999; ARTIOLI *et al.*, 2007), sendo a EPO sintetizada principalmente em células epiteliais específicas que revestem os capilares peritubulares renais (ADAMSON, 1996). Os rins apresentam função preponderante em sua síntese, uma vez que são responsáveis por secretar grande parte da EPO circulante e numa parcela menor o fígado (PARDOS *et al.*, 1999; BENTO *et al.*, 2003; GUYTON & HALL, 2011).

Eschbach *et al.* (1987), comunicaram a utilidade clínica da EPO recombinante humana na correção da anemia na insuficiência renal crônica. O seu uso potencial entre desportistas pode ser enorme devido ao grande avanço da engenharia genética, e seu uso em potencial entre os ciclistas de elite (WILMORE *et al.*, 2010).

Em 8 de março de 1997, a UCI (União Ciclistica Internacional) colocou em funcionamento controles de hematócrito na prova Paris-Nice, realizando um controle diário em vários ciclistas. Como medida preventiva para controlar o uso da EPO no esporte, considerou-se o ciclista não apto para a prática desportiva nos próximos 15 dias no caso de hematócritos maiores do que 50% (PARDOS *et al.*, 1999) e 47% para mulheres (MCARDLE *et al.*, 2011).

Devido à sua capacidade inerente de estimular a produção de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, aumentar o aporte de oxigênio para os tecidos e músculos em exercício, a utilização da EPO no esporte foi proibida pelo Comitê Olímpico Internacional (COI) a partir de 1987. Visando preservar a saúde do indivíduo e a ética esportiva, o COI e outras federações esportivas atualmente consideram o uso de EPO e de seus análogos como casos de *doping* sanguíneo por administração exógena de hormônio peptídico (BENTO *et al.*, 2003; WILMORE *et al.*, 2010).

A busca incansável por melhores resultados leva atletas a utilizarem de estratégias perigosas e ilícitas, que acabam por colocar em risco sua integridade física. Em relação aos fatores descritos, o objetivo da presente revisão é situar o atual estágio científico da ação da EPO sintetizada de forma fisiológica no organismo humano e seu envolvimento na eritropoiese que, sob o controle de um mecanismo sensor de oxigênio, regula a síntese desse hormônio para manter a capacidade de transporte de oxigênio no sangue periférico e o uso dessa glicoproteína recombinante (rHuEPO) de forma ilícita no mundo esportivo.

2. DESENVOLVIMENTO

Para a composição da presente revisão foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Medline*, *SciELO*, *Lilacs*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a busca de dados no *Google Acadêmico* de artigos científicos publicados até 2013 utilizando como descritores isolados ou em combinação: Síntese do hormônio eritropoetina, eritropoetina humana recombinante, eritrócitos e sistema renal, prática esportiva e adicionalmente a consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre os mecanismos envolvidos síntese fisiológica da EPO e sua forma recombinante sintetizada em laboratório e utilizada de forma ilícita no esporte de alto rendimento visando o aumento do hematócrito e uma melhor oxigenação dos tecidos e conseqüentemente um melhor desempenho no esporte.

Para seleção do material, efetuaram-se três etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material. A segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após essa seleção, buscaram-se os textos que se encontravam disponíveis na íntegra, sendo estes, inclusos na revisão **Figura 1**.

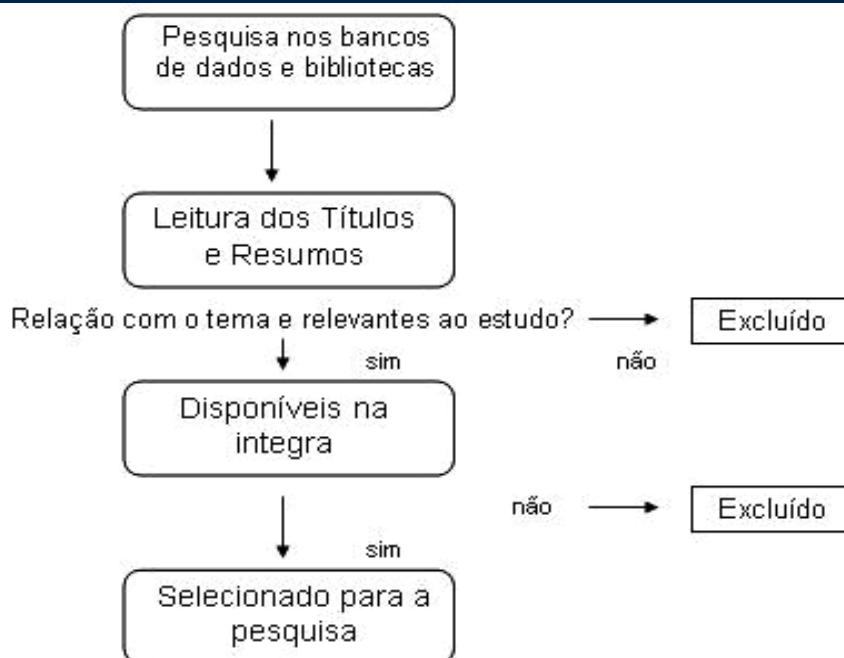


Figura 1. Fluxograma relativo às etapas de seleção dos artigos.

Dos artigos selecionados e incluídos na pesquisa constituíram ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas da literatura. Como critérios de elegibilidade e inclusão dos artigos, analisou-se a procedência da revista e indexação, estudos que apresentassem dados referentes a maturação de eritrócitos pela síntese e liberação fisiológica de EPO e paralelamente o uso da rHuEPO no esporte publicados entre os anos de 1990 até o mais atual 2013. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados e incluídos na pesquisa por consenso.

3. FISIOLOGIA DA SÍNTESE E LIBERAÇÃO DE ERITROPOETINA

O principal estímulo para a produção de eritrócitos nos estados de baixa oxigenação é o hormônio circulante EPO. A EPO humana é uma glicoproteína com peso molecular de cerca de 34.000 *dalton* (MAIESE *et al.*, 2008; GUYTON & HALL, 2011), sintetizada a partir de um gene situado no braço longo do cromossomo 7 (ZANICHELLI *et al.*, 1995; PARDOS, *et al.*, 1999) e com atividade hormonal de 70.000 UI/mg (BENTO *et al.*, 2003), sintetizado inicialmente como um pró-hormônio possuidor de uma sequência total de 193 aminoácidos, sendo os 27 primeiros expressos apenas para proporcionar a secreção do hormônio, não apresentando relevância na atividade biológica (RIVER & SAUGY, 2003).

Este hormônio estimula a diferenciação e a proliferação dos eritrócitos ao interagir com receptores específicos de EPO existentes em diferentes tipos celulares (KATZUNG, 2005; RANG & DALE, 2007) e essa velocidade encontra-se aumentada com a disponibilidade de ferro e outros nutrientes (OZAWA *et al.*, 2002).

Cerca de 90% da EPO é produzida pelos rins e o restante formado em sua maior parte no fígado e secretada principalmente por células intersticiais semelhantes a fibroblastos, em torno dos túbulos do córtex e medula exterior (PARDOS *et al.*, 1999; OZAWA *et al.*, 2002; GUYTON & HALL, 2011).

Pouco antes de ser secretada, a EPO é clivada e os 27 aminoácidos iniciais são removidos. Ao entrar na circulação sanguínea, há também a perda do aminoácido arginina na posição carboxiterminal, passando o hormônio então a possuir uma sequência definitiva de 165 aminoácidos alinhados em uma única cadeia polipeptídica contendo duas ligações dissulfeto intramoleculares e quatro cadeias polissacarídicas independentes, ligadas a resíduos de aminoácidos específicos. As cadeias polissacarídicas constituem cerca de 40% da massa molecular da EPO, com grande importância na função hormonal (BENTO *et al.*, 2003).

Uma hipóxia do tecido renal leva ao aumento dos níveis teciduais do fator induzível por hipóxia-1 (HIF-1), que serve como fator de transcrição para um grande número de genes induzíveis por hipóxia, dentre eles o gene da EPO. O HIF-1 induz a transcrição do RNAm e sua tradução na EPO (BAHLMANN & FLISER, 2009; GUYTON & HALL, 2011).

A EPO pertence à família das Citocina Receptoras, suas células-alvo são as CFU-E/BFU-E (linhagem próxima da madura formadora de eritróide), como pode ser visto na Figura 2 (ALBERTS, 1997; PARDOS, 1999). É caracterizada como um fator de crescimento, e retratada por Alberts *et al.* (1997) como um fator de crescimento específico, uma vez que exerce sua função prioritariamente sobre a população de células vermelhas.

Para que as células cresçam e se desenvolvam, é necessário um conjunto de Fatores Estimuladores de Colônia (CFS) (CRUZ, 2006; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). Algumas dessas substâncias circulam pelo sangue e atuam como hormônio, e outras agem localmente na medula óssea. Ela tem uma ação muito específica sobre as populações CFU-E, atuando sinergicamente com os fatores SCF; GM-CSF; IL3; e IGF-1 (CRUZ, 2006).

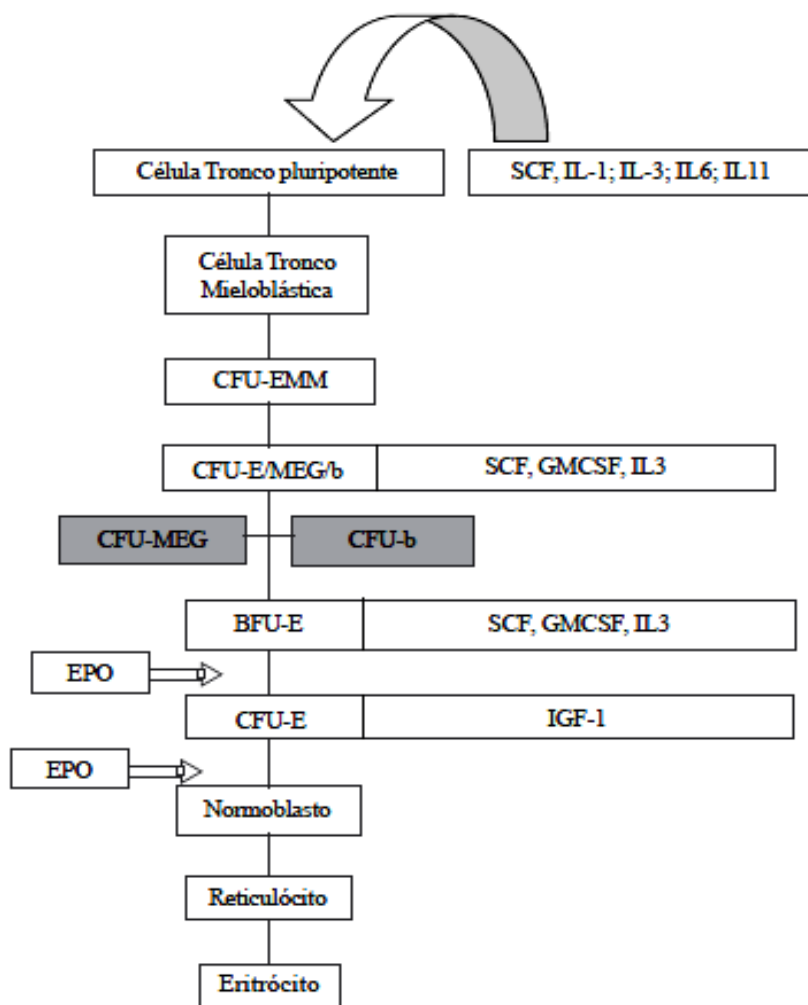


Figura 2: Fatores de crescimento envolvidos na evolução da linhagem eritropoiética e suas respectivas populações de células e colônias sensíveis. Legenda: SCF: fator estimulador de células tronco; IL: interleucinas,1,3,6,11; GM-SCF: fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; IGF: fator de crescimento dependente de insulina; CFU-E: colônia formadora de eritrócitos; CFU-GEM: colônia formadora de eritrócitos, monócitos e megacariócitos. Extraído e modificado de Alberts (1997).

Os efeitos biológicos da EPO em células hematopoiéticas são mediados pela ligação da mesma em receptores de EPO (rEPO) localizados na superfície dessas células (CHIA & LEONE, 1995). A expressão de rEPO e sinalização em tecidos hematopoiéticos é essencial para a eritropoiese durante o desenvolvimento do indivíduo. A ligação da EPO aos receptores transmembrana resulta em dimerização do rEPO e ativação de diferentes cascatas de reação intracelular figura 3.

Posteriormente ocorre a ativação do receptor associado à janus-tirosina quinase 2 (JAK2), que propaga o sinal ao ativar o sinal secundário de transdução de moléculas, nestes incluem-se os transdutores e ativadores da transcrição (STAT), proteínas quinases mitógeno-ativadas (MAPK) e fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) (WESTENBRINK *et al*, 2007; BAHLMANN & FLISER, 2009) com a formação de novos eritrócitos.

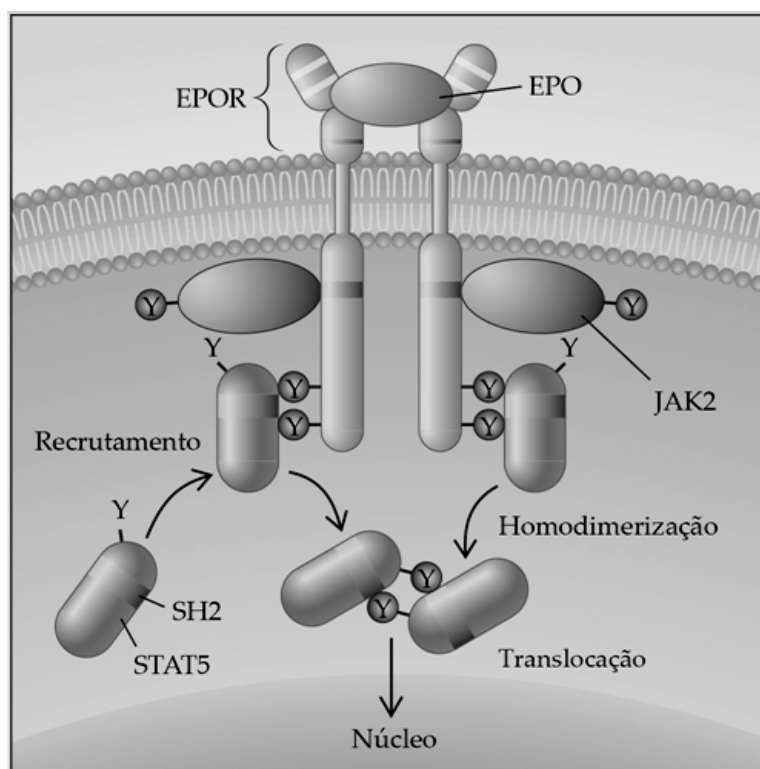


Figura 3. Modelo ilustrando a interação da EPO com seu receptor rEPO e a proliferação celular. Extraído e modificado de Dale, D.C. – Medicinnet, 2013

Desde os anos 1930, sabe-se que um bom atleta de fundo tem que possuir uma boa capacidade de metabolização do oxigênio, entendida aqui como processos do VO_2 . Em uma atmosfera com baixa concentração de oxigênio, a EPO começa a ser formada num período de minutos a horas, atingindo sua produção máxima em 24 horas não sendo observado novos eritrócitos num período não superior a 5 dias. Pesquisas estabelecem que o efeito da EPO consista na estimulação de proeritroblastos a partir das células troncos hematopoética da medula óssea e sua diferenciação com a produção rápida de novos eritrócitos figura 4 (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008; GUYTON & HALL, 2011).

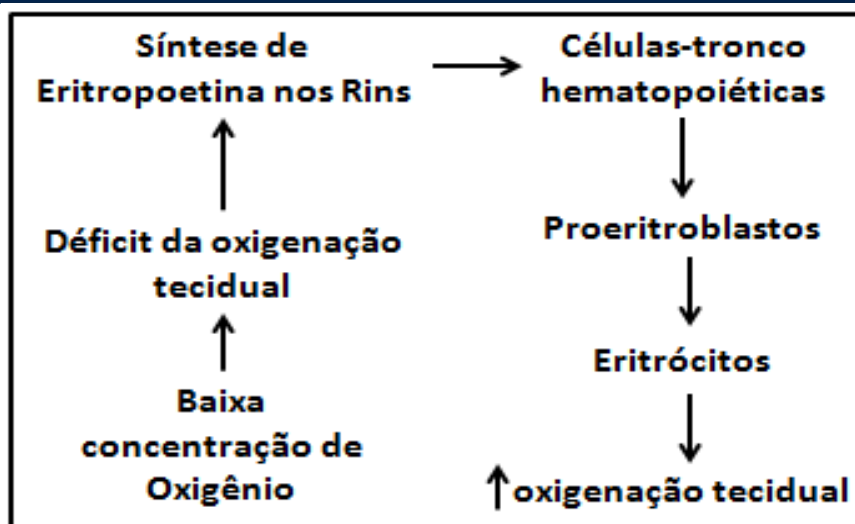


Figura 4. Mecanismo da EPO para aumentar a produção de células da linhagem vermelha (eritrócitos) por déficit na oxigenação tecidual e seu reestabelecimento.

Existem indicações de que o treinamento de altitude contribua para o aumento da EPO circulante, resultando em um aumento do número de hemácias, porém isso não parece ser uma resposta uniforme em todos os atletas. Um conceito emergente de vida no alto e treino leve tem surgido no meio desportivo nos últimos anos, contudo, não se sabe se o aumento da *performance* motora é decorrente do aumento da hemoglobina ou se ocorre em razão de outros fatores ainda não reconhecidos cientificamente (CRUZ, 2006).

4. ERITROPOETINA RECOMBINANTE E SEU USO NA PRÁTICA ESPORTIVA

O *doping* está definido pela presença de substâncias proibidas (drogas ou fármacos que incrementam o rendimento de um atleta) e de seus metabólitos ou marcadores em uma amostra (sangue ou urina) de um atleta, além de métodos ilícitos (WORLD ANTI DOPING AGENCY, 2010).

Segundo Romão *et al.* (1992), em 1977 a EPO foi purificada e, pouco depois, foi reportado o isolamento e a clonagem do gene da EPO humana. Atualmente, o gene para a EPO humana tem sido isolado, clonado e expresso em cultura de células, tornando possível a elaboração de eritropoetina humana recombinante (rHuEPO), comparável biológica e imunologicamente com o material isolado da urina de humanos (ZANICHELLI *et al.*, 1995; CHIA & LEONE, 1995). O gene clonado foi expresso em células de ovários de hamsters chineses, permitindo a síntese de quantidades em massa, possibilitando o seu estudo (CHIA & LEONE, 1995; MORAES *et al.*, 2008).

Os passos que viabilizaram e iniciaram uma nova era 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).

Ultimamente a EPO vem sendo utilizada sinteticamente como agente ergogênico por atletas, uma vez que esta substância atua sobre o coração, sangue, circulação, resistência aeróbia, aumento de oxigenação, além de neutralizar o início da sensação de fadiga, por essa razão, alguns atletas utilizam injeções desse hormônio para aumentar a sua contagem de eritrócitos e obter uma vantagem em relação aos outros competidores (WILMORE, *et al.* 2010).

A disponibilidade dessa classe de compostos no mercado foi aumentada drasticamente a partir da década de 80, com o advento da tecnologia do DNA recombinante. A forma sintética da rHuEPO, ficou disponível comercialmente a partir de 1983, quando então passou a ser usada com sucesso na clínica médica, melhorando a qualidade de vida de pacientes que necessitavam de sucessivas transfusões de sangue, ou com quadros de anemia por insuficiência renal crônica (CHOI *et al.*, 1996; MCARDLE *et al.*, 2011).

Estudos de Caetano Junior *et al.* (2013) com ratos *Wistar* mostraram que o tratamento com carga máxima e o uso da rHuEPO durante seis semanas aumentou o desempenho físico desses animais. Um dos fatores que ajuda a explicar a melhora do desempenho físico em virtude do tratamento com rHuEPO é o aumento dos eritrócitos no sangue e o $VO_{2\text{máx}}$. No entanto, estudos demonstraram que os efeitos da rHuEPO estendem-se além das alterações relacionadas à eritropoiese (CHRISTENSEN, 2011; ROBACH *et al.*, 2009), de modo que este hormônio recombinante, pode também promover outras alterações como a redução da concentração de lactato sanguíneo (CONNES *et al.*, 2004; RUSSEL *et al.*, 2002).

No esporte, a rHuEPO passou a ser utilizada devido à vantagem adicional da difícil detecção de sua presença na matriz biológica através dos métodos analíticos convencionais, além do efetivo ganho no desempenho esportivo. A dificuldade de detecção deve-se ao fato da EPO exógena ser uma macromolécula complexa, presente em concentrações baixas nos fluidos biológicos, com estrutura bastante semelhante à da sua forma endógena, o que impossibilita sua identificação inequívoca e a comprovação de seu uso ilícito durante longo tempo (PARDOS, 1999; BENTO *et al.*, 2003).

Atualmente está se tentando encontrar técnicas urinárias que permitam sua detecção, como a medição de produtos da degradação do fibrinogênio ou através da detecção indireta pela determinação do hematócrito, sendo sugestivo do uso da rHuEPO um hematócrito superior a 50% (PARDOS, 1999).

Grandes avanços ocorreram em relação ao gene da EPO. Artioli *et al.* (2007) retratam que pesquisas com ratos e macacos conseguiram com sucesso transferir uma cópia adicional do gene da EPO no genoma desses animais, sugerindo que esse tipo de *doping – doping* genético já seja factível. Entretanto, é muito provável que a super-expressão de EPO tenha efeitos prejudiciais importantes em pessoas saudáveis, haja vista que foi observada uma elevação muito acentuada do hematócrito de macacos de 40% - 80% em relação aos parâmetros normais.

Quanto aos riscos associados ao uso da rHuEPO, a maioria dos efeitos adversos está relacionada com um aumento da viscosidade sanguínea consequente à elevação do hematócrito podendo reduzir o débito cardíaco, velocidade do fluxo sanguíneo e o suprimento periférico de oxigênio comprometendo a capacidade aeróbica e o desempenho de *endurance* (MCARDLE *et al.*, 2011), hipertensão arterial, trombose da fístula arteriovenosa, hiperpotassemia e uma síndrome pseudogripal (PARDOS, 1999; PAIXÃO & SCHOR, 1997).

Estes últimos efeitos descritos, Pardos (1999) relata que não foram observados em indivíduos saudáveis, havendo relatos pouco precisos relacionando as mortes súbitas em ciclistas com o abuso da rHuEPO (pelo menos 18 casos desde 1991).

McArdle *et al.* (2011) descreve que qualquer aumento na viscosidade do sangue poderia haver um comprometimento do fluxo sanguíneo através dos vasos ateroscleróticos estreitados nos indivíduos com doença arterial, aumentando os riscos de ataque cardíaco ou de acidente vascular cerebral.

A combinação de um hematócrito aumentado em repouso com uma desidratação por um exercício prolongado pode ter como resultado um aumento perigoso da viscosidade sanguínea em atletas que fazem uso da rHuEPO. O risco potencial é maior pela variação interindividual da resposta à substância e pelo estímulo mantido da medula óssea dias depois da suspensão da EPO. Como resultado, o hematócrito e a viscosidade sanguínea podem continuar aumentando depois da suspensão da substância (PARDOS, 1999).

É provável que um nível máximo de hematócrito de 50% não possa ser considerado seguro para um atleta que utilize EPO, quando se considera os seus efeitos tardios (PARDOS, 1999).

5. CONCLUSÃO

O doping sanguíneo envolvendo a rHuEPO é recente no meio esportivo e carece de mais estudos, pois novos genes transcritos pela hipóxia serão alvos deste tipo de doping. A eritropoetina é um produto de uso medicinal que invadiu os bastidores do esporte aeróbio de alto rendimento, apresentando elevados benefícios para atletas de desporto e *endurance*. Fisiologicamente o organismo humano é capaz de sintetizar em níveis seguro a EPO, sendo observado no uso da rHuEPO um significativo índice de efeitos colaterais.

Sua utilização é contra-indicada pelos comitês desportivos do mundo todo, mas apresenta uma elevada potencialidade de utilização em diferentes quadros patológicos, indo de anemias a má formações de vasos. Diante do exposto é possível sugerir algumas reflexões sobre o uso da rHuEPO no esporte aeróbio como a possibilidade de um atleta apresentar um alto rendimento esportivo mantendo uma boa saúde.

Temos disponível hoje uma alta tecnologia no desenvolvimento de materiais apropriados a cada prática esportiva o que favorece um melhor desempenho. Nos últimos anos importantes avanços metodológicos permitiram a abertura de uma nova área de pesquisa, assim, torna-se necessário que atletas, membros de comissões técnicas e dirigentes do esporte tenham conhecimento dos pontos positivos e negativos da utilização da biologia molecular e da engenharia genética na síntese de substâncias e seu uso ilícito no esporte visando um melhor desempenho do atleta.

A maior disponibilidade de oxigênio pelos músculos em exercício proporcionada pelo análogo da EPO constitui hoje um dos principais desafios para o controle da dopagem. A dificuldade na detecção desta macromolécula é o maior empecilho para se conseguir o flagrante uso, devido principalmente a sua baixa concentração nos fluidos biológicos, assim, novos estudos são necessários na criação de metodologias analíticas para evitar fraudes em competições esportivas de alto nível.

É possível vislumbrar para o futuro próximo uma série de discussões com a presença de conhecimentos científicos, coerência e bom senso para ser definido o que é permitido e o que é proibido nas competições esportivas uma vez que a preocupação hoje esta sobre a possibilidade de transfecção do gene da EPO no genoma do atleta caracterizando o *doping* genético.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ADAMSON, J. W. Regulation of red blood cell production. *Am J Med*, 101:S4-6, 1996.

ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. Porto Alegre: Artmed, 1997.

AMBROSE, P. J. Drug use in sports: a veritable Arena for Phamacists. *J.AmPharm Assoc*, Whashington, v. 45, n. 1, p. 6, Jan./Feb. 2005.

ARTIOLI, G. G.; HIRATA, R. D. C.; LANCHI JUNIOR, A. H. Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro. *Rev Bras Med Esporte*, v. 13, n. 5, Set /Out, 2007.

BAHLMANN, F. H.; FLISER, D. Erythropoietin and renoprotection. *Hypertension*, n. 18, p. 15-20, 2009.

BENTO, R. M. A.; DAMASCENO, L. M. P.; AQUINO NETO, F. R. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte*, v. 9, n. 3, mai/jun, 2003.

BUENO JÚNIOR, C. R.; PEREIRA, M. G. Biologia molecular como ferramenta no esporte de alto rendimento: possibilidades e perspectivas *Rev. Bras. Cienc. Esporte*, Campinas, v. 31, n. 3, p. 231-249, maio 2010.

CAETANO JÚNIOR, P. C.; LEMES, L. C.; RIBEIRO, S. R.; OSÓRIO, R.; RIBEIRO, W. Influência da eritropoetina humana recombinante sobre o desempenho físico de ratos treinados. *EFDeportes.com, Revista Digital*. Buenos Aires, Año 17, n. 178, Marzo de 2013. <<http://www.efdeportes.com/efd178/influencia-da-eritropoetina-humana-recombinante.htm>> [Acesso em: 14 Abr. 2013]

CHIA, C. Y.; LEONE, C. R. Eritropoetina Recombinante Humana na Anemia da Prematuridade. *Pediatria*, v. 17, n. 4, p. 174-190, 1995.

CHOI, D.; KIM, M.; PARK, J. Erythropoietin: physico and biochemical analysis. *J Chromatogr B*, v. 687, p. 189-99, 1996.

CHRISTENSEN, B., et al. Novel serum biomarkers for erythropoietin use in humans: a proteomic approach. *J Appl Physiol*, v. 110, n. 1, p.149-56, 2011.

CONNES, P. et al. Injections of recombinant human erythropoietin increases lactate influx into erythrocytes. *J Appl Physiol*, v. 97, n. 1, p. 326-332, 2004.

CRUZ, A. M. Resistência Aeróbia e Eritropoetina. *Estudos, Goiânia*, v. 33, n. 7/8, p. 553-572, jul./ago. 2006.

Dale, D. C. Abordagem das doenças hematológicas <[http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicines/4387/abordagem das doencas hematologicas.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicines/4387/abordagem_das_doencas_hematologicas.htm)> [Acesso em: 14 Abr. 2013].

ESCHBACH, J. W.; EGRIE, J. C.; DOWNE, M. R.; BROWNE, J. K.; ADAMSON, J. W. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*, v. 316, p. 73-8, 1987.

GUYTON, A. C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KATZUNG, B. G. Farmacologia: Basica & Clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

MAIESE, K.; CHONG, Z.Z.; SHANG, Y.C. Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine Growth Factor Reviews*. v. 19, p. 145-155, 2008.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição, Energia e Desempenho Humano. 7ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2011.

MORAES, A.M.; AUGUSTO, E.F.P.; CASTILHO, L.R. Tecnologia do cultivo de células animais de biofármacos a terapia gênica. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2008.

OZAWA, C. M.; SAKABE, D.; BERTOLLI, E.; MANTOVANI, L. F. A. L.; CHADE, M. C.; GOZZANO, J. O. A. Tratamento da anemia com eritropoetina recombinante humana em pacientes hemodialisados. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 4, n. 1-2, p. 31-37, 2002.

PAIXÃO, A.D.O.; SCHOR, N. Efeitos da eritropoetina na hemodinâmica renal. *J. Bras. Nefrol.* v. 19, n. 2, p. 162-168, 1997.

PARDOS, C.L.; GALLEGOS, V.P.; RÍO MAYOR, M.J.; MARTÍN, A.V. Dopagem sanguínea e eritropoetina. *Rev Bras Med Esporte*, v. 5, n. 1, Jan/Fev, 1999.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. Rang & Dale Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007.

RIVER, L.; SAUGY, M. Peptides hormones abuse in sport: state of the art in the detection of growth hormone and erythropoietin. *J Toxicol-Toxin Reviews*. In press 2003.

ROBACH P.; RECALCATI, S.; GIRELLI, D. Alterations of systemic and muscle iron metabolism in human subjects treated with low-dose recombinant erythropoietin. *Blood*, v. 113, n. 26, p.6707-15, 2009.

ROMÃO JUNIOR, J. E.; ABENSUR, H.; DRAIBE, A.S.; BANDEIRA, F.; RUZZANY, F.; LOWEN, J. et al. Uso da eritropoetina recombinante humana no tratamento da anemia do paciente em hemodiálise: um estudo multicêntrico. *Revista da Associação Medica Brasileira*. v. 38, n. 2, p. 57-61, 1992.

RUSSELL, G., et al. Effects of prolonged low doses of recombinant human erythropoietin during submaximal and maximal exercise. *Eur J Appl Physiol*, v.86, n.5, p.442-449, 2002.

WESTENBRINK, B. D. et al. Therapeutic Potential of Erythropoietin in Cardiovascular Disease: Erythropoiesis and Beyond. *Current Heart Failure Reports*, n. 4, p. 127-133, 2007.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L.; Kenney, W. L. *Fisiologia do esporte e do exercício*. Barueri: Manole, 2010.

WORLD ANTI DOPING AGENCY. Technical documents. nov. 2009a. Disponível em: <<http://www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/Anti-Doping-Laboratories/Technical-Documents/>> [Acesso em: 2 de abril 2010].

ZANICHELLI, M. A.; FURRER, A. A.; PEREIRA FILHO, T. S.; VAZ, F.A.C. Hematopoese, Fatores de Crescimento e Aplicação Clínica da Eritropoetina na Anemia da Prematuridade. *Pediatria*, v.17, n. 3, p. 124-42, 1995