



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

BRUNO HENRIQUE SANTANA

ERITROPOIETINA: FERRAMENTA PARA O DOPING

João Pessoa-PB

2017

BRUNO HENRIQUE SANTANA

ERITROPOIETINA: FERRAMENTA PARA O *DOPING*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof Dr. Robson Cavalcante Veras

João Pessoa-PB

2017

S232e Santana, Bruno Henrique.

Eritropoietina: ferramenta para o doping | Bruno Henrique Santana. - - João Pessoa, 2017.

34f.: il. -

Orientador: Robson Cavalcante Veras.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Eritropoietina. 2. Hematopoiese. 3. Doping. 4. Efeitos colaterais. 5.WADA.
6. Farmacologia.

BS/CCS/UFPB

CDU: 577.112.85(043.2)

BRUNO HENRIQUE SANTANA

ERITROPOIETINA: FERRAMENTA PARA O DOPING

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do Curso de
Farmácia da Universidade Federal da
Paraíba como pré-requisito para obtenção
do título de Farmacêutico.

Aprovado em 14 de Novembro de 2017.



Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras
Orientador - UFPB



Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Examinador - UFPB



Dr. Thyago Moreira Queiroz
Examinador - UFC

João Pessoa – PB
2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser o meu sustento, meu auxílio e a minha força. Sem Ele nada somos. Mesmo sem merecer o seu amor, teve misericórdia de mim e sempre me ajudou. Espero poder retribuir de uma forma que meu coração sempre possa pertencer a Ele. “Deem graças em todas as circunstâncias, pois esta é a vontade de Deus para vocês em Cristo Jesus”. 1 Tessalonicenses 5:18.

Agradeço aos meus familiares que jamais me deixaram na mão e que sem eles nunca chegaria até aqui, aos meus pais Marinalva e Dário principalmente, qualquer palavra que eu possa dizer não seria capaz de expressar a gratidão e o amor que sinto por eles. Aos meus irmãos Sinval, Keke, Ninha, Suely e Kaká principalmente, pois sempre estiveram ao meu lado. Aos meus sobrinhos, em especial a minha afilhada Karol e ao meu cunhado Juarez.

Agradeço a Andréia Lima, minha namorada, por ter caminhado comigo ao longo de todo curso, me dando apoio e auxílio, me alegrando e não me deixando desanimar nos momentos de dificuldade. Aos meus amigos do EJC que me fizeram enxergar Jesus de uma maneira diferente. Aos meus amigos e colegas da UFPB, sempre ficará guardado na memória cada momento que passamos, notas recebidas, festas, desesperos, sentirei muita saudade.

Agradeço a todos os professores do curso de farmácia, em especial ao professor Adalberto e a professora Elisana, que além de mestres, viraram grandes amigos. Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras por toda ajuda e ensinamentos na caminhada até aqui. Agradeço também ao querido farmacêutico e amigo Evandro que sempre ajudou todos os alunos o quanto pode, um grande amigo que quero levar para toda a vida, um grande exemplo de pai, filho e amigo.

Agradeço a Letícia Almeida, que em 2009 nos deixou e foi viver na graça de Deus. Sempre será lembrada por mim.

RESUMO

ERITROPOIETINA: FERRAMENTA PARA O DOPING

Bruno Henrique Santana

A eritropoietina (EPO) é um hormônio que controla a produção de eritrócitos na hematopoiese. Também chamada de hemopoetina, é um hormônio sintetizado principalmente pelos rins e em menor quantidade pelo fígado. Quanto mais EPO no nosso organismo, maior será a produção de eritrócitos no sangue. Os eritrócitos possuem a característica de transportar a hemoglobina, logo, garante a oxigenação por todo corpo. Visando alto rendimento nos esportes que praticam, alguns atletas buscam alternativas ilícitas para se obter grandes resultados e além da glória de se sagrarem vencedores, se conseguir um retorno financeiro. A EPO, por ter a capacidade de ajudar na oxigenação do organismo, é uma ferramenta que esses atletas utilizam para melhor desempenho, principalmente aqueles que participam de esportes de alta duração, como por exemplo, maratonas, onde o corpo é bastante exigido. Um atleta que possui uma boa capacidade de metabolização de oxigênio terá uma grande vantagem sobre um que não a tenha, então a EPO é uma alternativa de ajudar no rendimento esportivo. Foi realizado um levantamento retrospectivo do uso da eritropoietina como ferramenta para o *doping* na prática esportiva, bem como, com base na literatura científica, o uso clínico, efeitos colaterais, técnicas de detecção e formas de burlar o exame antidoping. Revisão bibliográfica que buscou o levantamento de informações sobre *doping* por eritropoietina nas bases de dados Google acadêmico, Cochrane e SciELO restringindo-se a artigos na íntegra no período de 2003 a 2016. Muitos casos de *doping* por rHuEPO já foram detectados ao longo da história e é notoriedade no mundo dos esportes, onde vários atletas confessaram seu uso, principalmente em esportes de resistência. Dentre os casos mais recentemente notificados encontra-se um caso de doping por rHuEPO, onde as amostras foram coletadas durante os jogos olímpicos de Pequim em 2008 e um atleta foi flagrado e desclassificado. A EPO é utilizada terapêuticamente, porém pode trazer riscos aos usuários, inclusive o levando a óbito.

Palavras chaves: Eritropoietina. Hematopoiese. Doping. Efeitos colaterais. WADA.

ABSTRACT

ERYTHROPOIETIN: TOOL FOR DOPING

Bruno Henrique Santana

Erythropoietin (EPO) is a hormone that controls the production of erythrocytes in hematopoiesis. Also called hemopoietin, it is a hormone synthesized primarily by the kidneys and in lesser amounts by the liver. The more EPO in our body, the greater the production of red blood cells. The erythrocytes have the characteristic of transporting the hemoglobin, thus, it guarantees oxygenation throughout the body. Aiming at high performance in sports they practice, some athletes seek illicit alternatives to achieve great results and beyond the glory of winning winners if they achieve a financial return. EPO, because it has the ability to aid in the oxygenation of the body, is a tool that these athletes use for better performance, especially those who participate in high-performance sports, such as marathons where the body is very demanding. An athlete who has a good ability to metabolize oxygen will have a great advantage over one that does not have oxygen, so EPO is an alternative to aid in sports performance. A retrospective survey of the use of erythropoietin as a tool for doping in sports practice was carried out, as well as, based on the scientific literature, clinical use, side effects, detection techniques and ways to circumvent the antidoping test. A literature review that sought to collect information on doping by erythropoietin in the databases Google academic, Cochrane and SciELO restricted to articles in full between 2003 and 2016. Many cases of doping by rHuEPO have been detected throughout history and is notorious in the world of sports, where several athletes confessed their use, especially in endurance sports. Among the most recently reported cases is a case of doping by rHuEPO, where samples were collected during the 2008 Beijing Olympics and one athlete was caught and disqualified. EPO is used therapeutically, but can cause risks to users, including leading to death.

Keywords: Erythropoietin. Hematopoiesis. *Doping*. Side effects. WADA

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAS	Tribunal de Arbitragem para o Desporto
CBJD	Código Brasileiro de Justiça Desportiva
CFC-E	Células formadoras de colônias e eritrócitos
CHO	Células de ovário de hamster chinês
COI	Comitê Olímpico Internacional
CONI	Comitê Olímpico Nacional Italiano
EPO.....	Eritropoietina
FDA (E.U.A.)	Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos
rHuEPO.....	Eritropoietina recombinante
rEPO α	Eritropoietina recombinante alfa
rEPO β	Eritropoietina recombinante beta
WADA-AMA/IOC	<i>World Anti-Doping Agency/International Olympic Committee</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da EPO.....	8
Figura 2: Variação dos Percentuais de Implicação das Fontes Energéticas Aeróbias e Anaeróbias em Provas de Atletismo.....	14
Figura 3: Autoradiografia de padrões isoeletricos de eritropoietina endógena e exógena.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Contribuição das fontes de energia aeróbia e anaeróbia em diferentes provas do atletismo olímpico. Nota: Tempo do atleta goiano Osmiro de Souza obtido em 1991 em Marrakesh.....	14
Tabela 2 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2003	17
Tabela 3 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2004	18
Tabela 4 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2005	19
Tabela 5 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2006	20
Tabela 6 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2007	21
Tabela 7 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2008	22
Tabela 8 –Dados fornecidos pela Wada referentes aos resultados dos testes antidoping realizados no ano de 2009	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. METODOLOGIA.....	4
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
4.1. ERITROPOIETINA HUMANA RECOMBINANTE (rhEPO).....	7
4.2. USO TERAPÊTICO DA EPO.....	8
4.3. EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO INDISCRIMINADO DA EPO RECOMBINANTE HUMANA	10
4.4. O <i>DOPING</i> NO ESPORTE.....	11
4.5. O <i>DOPING</i> POR rHuEPO NO ESPORTE.....	13
4.6. PUNIÇÕES AOS ATLETAS FLAGRADOS.....	25
4.7. FORMAS DE DETECÇÃO.....	25
4.8. FORMAS DE MASCARAR O USO rEPO E ANÁLOGOS DA EPO	28
5. CONCLUSÃO	31
6. REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

Desde o início da história, atletas visam o alto rendimento em competições, não só para serem os melhores nos esportes que praticam, mas também por toda glória e retorno financeiro que eles podem ter em obter altas performances. Os investimentos feitos por grandes empresas nesses atletas, colaboram para que eles se dediquem cada vez mais em obter grandes resultados, e assim, conquistem vitórias e novos recordes quebrados. Para tanto, dedicam-se em treinos, dietas rigorosas, abrem mão de diversos entretenimentos, tudo isso, para se obter resultados evolutivos na prática esportiva (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009).

O corpo é bastante exigido durante a prática esportiva, logo, a fisiologia e a bioquímica do atleta são processos fundamentais. A realização de uma prática motora de longa duração, como por exemplo, uma maratona, depende da capacidade do atleta de processar energia a partir do metabolismo aeróbio. Sabe-se que um atleta que possua uma boa capacidade de metabolização de oxigênio terá uma grande vantagem sobre um que não a tenha (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009; BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003).

Com o objetivo de uma melhora de desempenho, muitos atletas recorrem a alternativas ilícitas. Com o propósito de obter uma alta oxigenação tecidual, ocasionada por aumento total dos eritrócitos, os atletas recorrem a substância chamada Eritropoietina (EPO) (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009).

O uso da eritropoietina na prática esportiva foi desenvolvido na década de 70, através do condicionamento dos atletas em câmaras hipobáricas (que induz a produção de eritrócitos) e transfusões sanguíneas. Em 1990, o Comitê Olímpico Internacional (COI), decidiu proibir a utilização de EPO e de seus análogos para atletas não só pela ética esportiva, mas também para a preservação da saúde dos atletas, já que o uso da mesma pode trazer efeitos indesejados (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009).

Com o desenvolvimento da eritropoietina recombinante (rHuEPO), a disponibilidade no mercado desse hormônio aumentou significativamente na década de 80. A forma sintética da EPO, a rHuEPO ficou disponível comercialmente a partir

de 1988, quando passou a ser usada com sucesso na clínica médica para melhorar a qualidade de vida de pacientes que necessitam de sucessivas transfusões de sangue. Por ser uma macromolécula complexa, de baixas concentrações nos fluidos biológicos e ter uma estrutura bastante semelhante à da sua forma endógena, há uma dificuldade na sua detecção. Como há uma contrariedade, é importante investigar técnicas de detecção altamente sensíveis para que os testes não passem despercebidos (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento retrospectivo do uso da eritropoietina como ferramenta para o *doping* na prática esportiva.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever, com base na literatura científica, o uso clínico, efeitos colaterais, técnicas de detecção e formas de burlar o exame antidoping.
- Conscientizar e alertar os atletas e outras pessoas que almejam melhores desempenhos para evitar o uso dessa substância.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica que buscou o levantamento de informações sobre *doping* por eritropoietina.

Foi realizado um levantamento retrospectivo, quantitativo, no período de 2003 a 2016 nas bases de dados Google acadêmico, Cochrane e SciELO (Scientific Electronic Library Online), sobre o uso clínico, efeitos colaterais, técnicas de detecção e formas de burlar o exame antidoping. Foram encontrados 33 artigos dos quais 12 destes foram selecionados por critério de repetição de informações em diversos artigos, com os descritores “Eritropoietina”, “*Doping*”, “Detecção EPO”, “uso terapêutico EPO”. Informações complementares acerca da fisiologia e dados estatísticos foram retirados de livros e revista.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Antes de falar sobre o doping, é importante ter conhecimento sobre eritropoietina humana. Em 1906, Carnot e Deflandre, denominaram a hemopoetina como um fator de regulação da eritropoiese, e que, segundo eles, era produzida em resposta à anemia. Apesar de estar correta, essa afirmação não foi completamente aceita devido à ausência de comprovação experimental. As pesquisas continuaram e dados foram construídos, sendo demonstrado que esse fator humoral de regulação da formação de células vermelhas não só existia como também estava presente em níveis altos no plasma anêmico e na urina, e ao final, denominado eritropoietina (ZANICHELLI *et al*, 1995; METCALF, 2008).

Em adultos, o tempo de vida de uma célula sanguínea vermelha é de aproximadamente 120 dias. Para manter o número de células circulantes é necessária a renovação diária de 0,8 a 1% destas no sangue. Este intenso ciclo só é possível devido à sua morte programada (apoptose) e principalmente à constante hematopoiese, que envolve a produção e maturação de células para o sangue, tanto eritrócitos como também células linfóides e mielóides (ISRAELS, 2003; ROBINSON *et al*, 2006).

Os eritrócitos, também chamados de glóbulos vermelhos ou hemácias, não possuem núcleo, retículo endoplasmático, ribossomos e mitocôndrias, ou seja, não sofrem mitose, sendo a eritropoiese a única maneira de produção de novas células. A ausência destas organelas citoplasmáticas e nucleares tem a finalidade de otimizar a capacidade de carregamento de hemoglobina, proteína componente do eritrócito, e responsável direta pelo transporte de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂) (GARNIER *et al*, 2002 DAVID, 2009).

Inicialmente, a EPO humana é sintetizada na célula renal como um pró-hormônio possuidor de uma sequência total de 193 aminoácidos, sendo os 27 primeiros não possuindo relevância biológica (são expressos apenas para a secreção do hormônio). Pouco antes de ser secretada, a EPO é clivada e esses 27 aminoácidos são removidos. Há também a perda do aminoácido arginina na porção carboxiterminal ao entrar na circulação, passando o hormônio a possuir uma sequência 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 (ELLIOTT; PHAM; MACDOUGALL, 2008).

De modo a evitar a rápida depuração hepática da EPO antes que esta alcance seu alvo fisiológico, a macromolécula possui um sinalizador biológico, constituído de resíduos terminais de ácido siálico, situado em posições estratégicas na cadeia polissacarídica. Estima-se que a meia-vida da EPO, após lançamento na circulação sanguínea, seja da ordem de seis a oito horas. A produção da EPO é constante; alguns fatores, como níveis de ferro, status nutricional, condições ambientais, estados patológicos e fatores genéticos podem afetar os níveis de EPO circulante (ELLIOTT; PHAM; MACDOUGALL, 2008).

Esse hormônio é produzido no indivíduo adulto principalmente pelas células peritubulares fibroblásticas do interstício do córtex renal e também, em menor quantidade, por células hepáticas. No feto e em recém-natos, é produzido no fígado. A ausência ou diminuição desse hormônio na corrente sanguínea pode gerar anemia severa. Quando estruturas celulares sensitivas renais percebem redução na taxa de oxigênio circulante ou deficiência na produção eritrocitária, resultando em diminuição da quantidade de eritrócitos circulantes, a EPO é produzida pelas células especializadas renais (JACOBSON *et al*, 1957; FRIED, 1972).

As moléculas de EPO são conduzidas até a medula óssea pela corrente sanguínea onde encontram células progenitoras eritrocitárias. O aumento dos níveis de novos eritrócitos circulantes produzidos pela medula se dá em cerca de um a dois dias após o aumento dos níveis de EPO no plasma. Devido a esse curto intervalo de tempo (2 dias) conclui-se que a EPO atua em células precursoras próximas dos eritrócitos maturados, e não em células mais primitivas na gênese eritrocitária. Estas células precursoras, denominadas células formadoras de colônias e eritrócitos (CFC-E), possuem a capacidade de só responder a EPO. Após ser secretada no plasma, a EPO chega à medula óssea e liga-se a receptores específicos na superfície de células progenitoras eritroides, estimulando assim, a diferenciação dela em hemácias (FISHER *et al*, 1996).

Este hormônio atua como fator hormonal de estimulação mitótica e diferenciação, aumentando a formação de eritrócitos maduros a partir das células progenitoras eritroides. O estímulo hormonal continua até que o nível de oxigenação tecidual volte a valores normais. Os eritrócitos maduros são gerados pelas cfc-

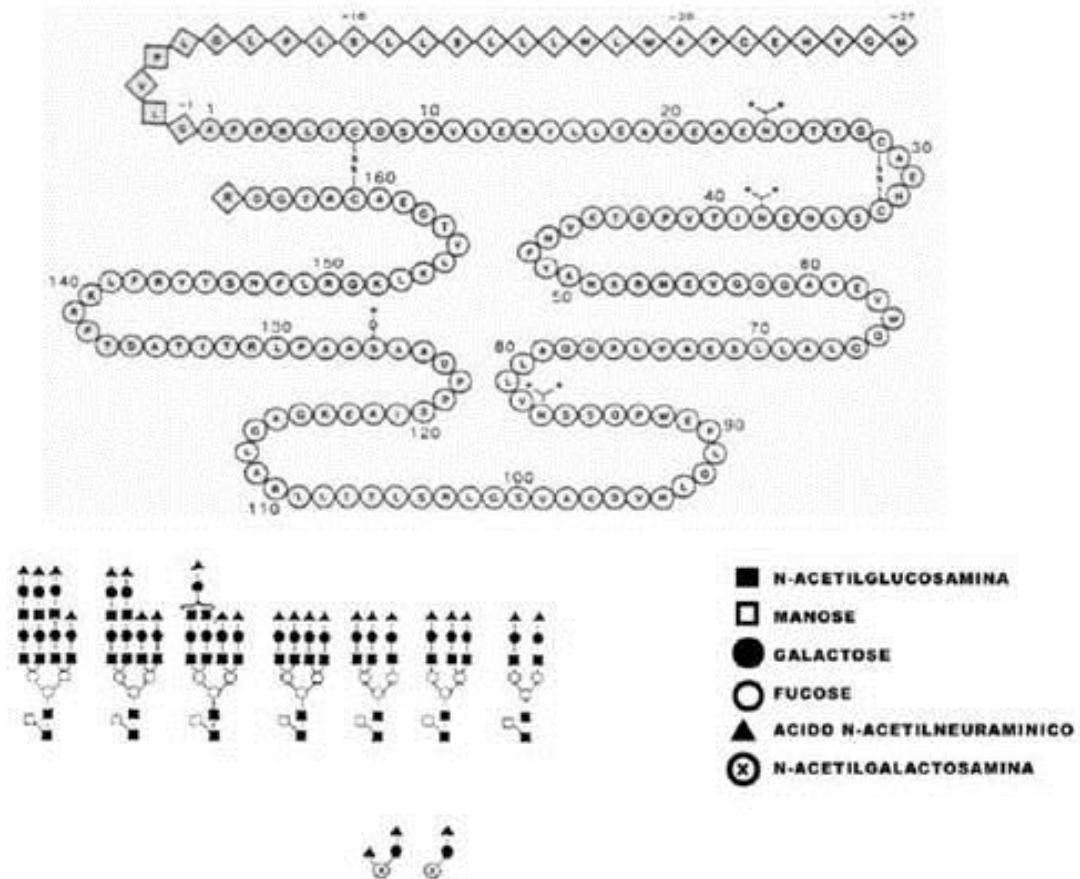
es(ativadas pela EPO) após 6 divisões celulares. Nesse estágio, as cfc-es não possuem hemoglobina, que é uma proteína responsável pelo transporte de oxigênio e maior constituinte do eritrócito maduro. As células formadoras de colônia (cfc-es) que são produzidas dependem unicamente da EPO para sua sobrevivência e proliferação, ou seja, sem a EPO, logo ocorrerá o fenômeno denominado de apoptose (morte celular) (KAUSHANSKY; KIPPS, 2005; Weiss, 2003; FRIED, 2009).

4.1. ERITROPOIETINA HUMANA RECOMBINANTE (rhEPO)

A Eritropoietina Humana Recombinante (epoetina alfa) contém 165 aminoácidos e é obtida por tecnologia de DNA recombinante (Figura 1). Possui um peso molecular de 34.000 Dalton e é produzida em células CHO (células de ovário de hamster chinês) nas quais o gene da eritropoietina humana foi inserido. O produto contém uma sequência de aminoácidos idêntica à da eritropoietina natural. As pequenas diferenças na porção carboidrato da molécula não parecem afetar sua cinética, sua potência ou sua imunorreatividade (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009).

A rHuEPO tornou-se comercialmente disponível em 1988 após evidências de que ela poderia minimizar a necessidade da transfusão de sangue e ainda melhorar o bem-estar de pacientes anêmicos com doença renal crônica. A partir do sequenciamento dos aminoácidos da EPO fisiológica, pode-se ter o isolamento e caracterização da região do DNA, realizando um caminho inverso ao da sua síntese proteica (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003; JÚNIOR, *et al*, 2014).

Após a aprovação da Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos – FDA (E.U.A.) em junho de 1989, o primeiro medicamento a base de eritropoietina 14 recombinante a se tornar disponível no mercado foi a rEPO α , sob vários nomes comerciais como Epogen®, Procrit®, Eprex®, Erypo®, Espo®. Um ano após, foi adicionada ao mercado a eritropoietina do tipo beta (rEPO β). Ambas, rEPO α e rEPO β , são sintetizadas em células ovarianas de hamsters chineses, porém, por serem linhagens de células distintas, a estrutura da cadeia glicosídica gerada entre estas é diferente (JELKMANN, 2008; REICHEL & GMEINER, 2010).



Fonte: <http://www.efdeportes.com/efd134/eritropoetina-breve-revisao-doping-e-estatistica.ht>

Figura 1: Estrutura química da EPO.

4.2. USO TERAPÊTICO DA EPO

A terapia com eritropoietina recombinante pode ser altamente eficaz em diversos casos de anemias, especialmente aquelas associadas a uma resposta eritropoiética deficientes. Conforme inicialmente demonstrado por Esehbach e colaboradores em 1987 existe uma relação entre dose e resposta bem definida entre a dose de eritropoietina e a elevação do hematócrito em pacientes anéfricos, com erradicação da anemia após a administração de doses mais altas. Também se recomenda EPO a pacientes que utilizam Zidovudina, para o tratamento da AIDS, com a finalidade de aumentar ou manter o nível de hematócrito e de hemoglobina (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003).

Failace (2009) relata que pacientes com anemia de insuficiência renal crônica respondem bem ao tratamento com rHuEPO, mas a indicação não deve

basear-se apenas na dosagem de hemoglobina, mas na presença de queixas tais como: astenia física e mental (desânimo), fadiga física e dores nos membros inferiores. A resposta em pacientes antes da diálise e submetidos a diálise peritoneal e hemodiálise depende da gravidade da insuficiência renal, da dose e da via de administração da eritropoietina e da disponibilidade de ferro. O paciente deve ser rigorosamente monitorado durante a terapia, e deve-se ajustar a dose de eritropoietina alfa para obter uma elevação gradual do hematócrito no decorrer de um período de 2-4 meses, até atingir um hematócrito final de 33-36%. Não se recomenda um tratamento para atingir níveis de hematócrito superiores a 36%. Um estudo de pacientes tratados para atingir hematócrito acima de 40% mostrou maior incidência de infarto do miocárdio e morte. Além disso, o fármaco nunca deve ser utilizado para substituir uma transfusão de emergência em pacientes que necessitam de correção imediata de uma anemia potencialmente fatal (ESCHBACH *et al*, 1989; KAUFMAN *et al*, 1998; BESARAB ELAL, 1999).

O efeito colateral mais comum da terapia com eritropoietina alfa consiste em agravamento da hipertensão, que ocorre em 20-30% dos pacientes e está mais frequentemente associado a uma elevação rápida do hematócrito. Em geral, pode-se obter o controle da pressão arterial ao aumentar a terapia anti-hipertensiva ou a ultrafiltração em pacientes submetidos a diálise, ou com uma redução da dose de eritropoietina alfa para diminuir a resposta do hematócrito. Também foi relatada maior tendência a trombose do acesso vascular em pacientes submetidos a diálise, porém esse dado permanece controverso (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003; ORTOLANI, 2012; JÚNIOR, *et al*, 2014).

No cérebro, a EPO parece estar relacionada a um sistema de proteção que desenvolve um papel importante na embriogênese e no desenvolvimento do cérebro desde o estado embrionário até o pós-natal. Em adultos esse sistema sofre retroalimentação negativa para um estado silencioso até que uma perturbação metabólica promova sua retroalimentação positiva. Pode ser considerado como um sistema endógeno que protege os neurônios de degeneração, portanto, a EPO age na neuroproteção, além de fator anti-apoptótico, antioxidante, antiinflamatório, inibidor do glutamato, neurotrófico e angiogênico (EHRENREICH *et al*, 2004).

O tratamento com eritropoietina melhora a função e morfologia renal por reduzir a necrose tubular e a apoptose de podócitos e células endoteliais através

da redução nos níveis de citocinas inflamatórias e do aumento na proliferação de células tubulares (BERNHARDT & ECKARDT, 2008).

4.3. EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO INDISCRIMINADO DA EPO RECOMBINANTE HUMANA

Estudos com ratos e macacos foram realizados para analisar possíveis efeitos adversos e, inicialmente, os efeitos adversos resultantes da administração de EPO exógena são brandos, sendo representados por exantema, cefaléia, artralgias, náuseas e vômitos. Questionando sua utilização terapêutica, foi relatada anemia grave em alguns animais por causa de uma resposta auto-imune à transferência do gene extra. Também foi observada uma elevação muito acentuada no hematócrito de macacos (de 40% a aproximadamente 80%), representando um sério risco de comprometimento da função cardiovascular, incluindo dificuldade de manutenção do débito cardíaco e da perfusão tecidual, devido ao substancial aumento da viscosidade sanguínea (ZHOU *et al*, 1998; SILVA, 2006; ARTIOLI, 2007; CHENUAUD, *et al*, 2004).

Estudos analisados por vários pesquisadores identificaram que o mesmo receptor existente nas células humanas para a produção de eritrócitos, também se encontra nas células cancerígenas. Ou seja, quanto mais EPO, mais eritrócitos o corpo irá produzir, porém caso haja células neoplásicas mais rápido elas também evoluirão (PEREIRA, QUEIROZ, *et al*, 2012; ACS, *et al*, 2001; JEONG *et al*, 2009).

Foram verificados resultados obtidos nas pesquisas de vários testes possíveis com um número elevado de pacientes com câncer, e, destes resultados, foi observado que o uso de EPO traz mais riscos ao paciente do que benefícios para sua saúde. A taxa de mortalidade para aqueles que utilizam medicamentos com EPO ou um de seus derivados aumentou muito se comparado com outros pacientes usando outros tipos de medicamentos. Foram analisados 13.993 pacientes com câncer em 53 ensaios. Destes, 1530 pacientes morreram durante o período de estudo ativo e o restante agravou-se consideravelmente. As células cancerígenas aumentaram e, apesar do paciente sentir um breve alívio e melhora na qualidade de

vida, essas células cancerígenas adquiriram resistência contra a quimioterapia com outros fármacos (BOHLIUS *et al*, 2009).

Acerca dos potenciais efeitos colaterais e visando evitar o uso de rHuEPO com a finalidade aumentar o desempenho esportivo foram lançados programas educativos evidenciando que as doses do medicamento utilizadas para tratamento aumentando o hematócrito de pacientes anêmicos, por exemplo, não pode ser extrapolada para pessoas saudáveis. Além do que, mesmo após a interrupção da administração, o efeito do hormônio sobre a medula óssea permanece por mais alguns dias, o que poderia levar o hematócrito a atingir níveis perigosos (CATLIN, 1991; ADAMSON, 1991; BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003).

4.4. O DOPING NO ESPORTE

O esporte sofreu inúmeras transformações desde as competições esportivas da antiguidade. O desenvolvimento do esporte foi amplamente influenciado pelas transformações ocorridas na sociedade, trazendo novos valores e objetivos para o esporte. A influência da mídia, assim como os altos investimentos, transformou a busca pela vitória. O que antes era visto no esporte como uma forma de superação, de comparação de habilidades passou a ser visto como uma mercadoria (SILVA MARCELINO, GONZALEZ, 2013).

Por definição é considerado doping o uso de substâncias ou métodos capazes de aumentar artificialmente o desempenho esportivo e que estejam listados pela WADA-AMA/IOC (*World Anti-Doping Agency/International Olympic Committee*) sejam eles potencialmente prejudiciais a saúde do atleta ou a de seus adversários, ou contrário ao espírito do jogo (SILVA, MARCELINO, GONZALEZ, 2013).

O controle de doping é regulamentado pelo Comitê Olímpico Internacional, pelas Federações Internacionais e mais recentemente pela WADA-AMA. Anualmente a WADA divulga uma lista em que são oferecidas explicações a respeito das substâncias e métodos proibidos. A ideia básica é a de que os esportistas em geral conheçam a lista das drogas e dos métodos a serem evitados, assumindo a corresponsabilidade pelo processo de controle de uso na prática esportiva (COMITÊ OLÍMPICO BRASILEIRO, 2011).

A lista é composta por: substâncias como agentes anabólicos, hormônios peptídicos, fatores de crescimento e substâncias afins, beta-2 agonistas, antagonistas de hormônios e moduladores, diuréticos e outros agentes mascarantes, além de estimulantes, narcóticos, canabíoides e glicocorticoides; entre os métodos proibidos constam o aumento da transferência de oxigênio (aumento artificial da captação de oxigênio, manipulação do sangue para aumentar a taxa de transporte de oxigênio), manipulação química e física e doping genético; algumas substâncias são específicas para alguns esportes como, por exemplo, álcool e beta-bloqueadores (SILVA, MARCELINO, GONZALEZ, 2013).

Para se detectar as substâncias proibidas é coletada uma amostra de urina dos atletas durante os treinos e competições, processo conhecido como dopagem. Essa amostra deve conter um volume mínimo de 75 ml, sendo dividida em dois frascos, 50 ml em um frasco rotulado com a letra A, que será a prova e 25 ml em outro frasco rotulado com a letra B, constituindo a contraprova. A amostra do frasco A é analisada por três métodos distintos: a cromatografia gasosa, a espectrometria de massa e os ensaios imunológicos para hormônios peptídeos. O resultado da análise é informado em sigilo às autoridades que solicitaram o exame e, em caso positivo para a presença de qualquer substância proibida que evidencie o doping, o atleta é informado e detém o direito de solicitar a análise da contraprova, que será feita na sua presença ou na presença de seu representante. Se a análise da contraprova der positiva ou se o atleta não a exigir, o doping será confirmado e caberá a Federação Esportiva tomar as decisões cabíveis (SILVA, 2012).

O COI desenvolveu um sistema a prova de fraudes para evitar ilegalidades no momento da coleta das amostras. Tal coleta passou a ser realizada na presença de um fiscal, responsável pelo material coletado, onde o próprio atleta transfere a urina para os frascos de prova e contraprova, lacrando-os imediatamente. Os lacres são numerados e juntamente com os rótulos de identificação dos frascos são conferidos no laboratório, na chegada das amostras. Tais amostras só são rotuladas por códigos e números, não podendo conter qualquer identificação que permita ao laboratório saber a quem elas pertençam. Todas essas medidas são para garantir a segurança dos exames, tornando o antidoping mais eficiente (SILVA, 2012).

Um atleta flagrado pelo exame antidoping tem o direito de se justificar, mas caso seja verificado *doping*, ele será punido de acordo com a substância

utilizada. Suspensão é a penalidade mais rotineira, variando de três meses a dois anos. Caso tenha reincidência, o atleta pode ser até excluído. No caso de esportes coletivos, a pena varia, dependendo da federação internacional responsável (SILVA, 2012).

Desde o ano de 1968 até a atualidade foram detectados 107 casos em olimpíadas, sendo atletismo e levantamento de peso os esportes mais frequentes de atletas flagrados. Os estimulantes e anabolizantes são as substâncias mais utilizadas pelos atletas ilicitamente, como por exemplo, testosterona e anfetamina (COLLI, 2004).

4.5. O DOPING POR rHuEPO NO ESPORTE

A intensidade e a duração do esforço físico estão diretamente ligadas ao treinamento e a capacidade de transporte de oxigênio e outros nutrientes aos músculos exigidos durante o esforço. Conforme o esforço, o oxigênio é consumido rapidamente e é observada uma diminuição do desempenho muscular. Aumentando a massa de eritrócitos, a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue também é aumentada, retardando assim o decaimento do desempenho (LIPPI & GUIDI, 2000; BAGUÉ, 2011).

O termo dopagem sanguínea surgiu na década de 70, sendo utilizada para descrever o uso de transfusões de sangue com a finalidade de aumentar artificialmente a massa de células vermelhas, proporcionando maior disposição na entrega de oxigênio, principalmente em esportes de resistência em que prevalece o exercício muscular aeróbico como ciclismo, esqui de fundo, maratonas, triátlon, entre outros (CAZZOLA, 2002; GAREAU *et al*, 1995).

A manutenção de um exercício intenso por um longo período de tempo que utiliza oxigênio no processo de geração de energia dos músculos é denominada exercício aeróbico, e depende, dentre outros fatores, da capacidade do atleta de processar energia a partir do metabolismo aeróbio, um volume maior e uma intensidade proporcionalmente menor. A energia utilizada demanda da oxidação de substratos energéticos, aminoácidos, ácidos graxos ou carboidratos. E a capacidade de realizar um exercício aeróbico está intimamente relacionada à quantidade de oxigênio que pode ser transportada para os músculos. A tabela 1 e a figura 2

mostram a contribuição de energia aeróbia e anaeróbia em diferentes distâncias de maratonas, evidenciando a importância de energia aeróbia em distâncias mais longas (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003; CRUZ, 2006).

Tabela 1: Contribuição das fontes de energia aeróbia e anaeróbia em diferentes provas do atletismo olímpico.

Distância (m)	Olímpico (h:min, seg)	Brasileiro (h:min, seg)	% aeróbio	% anaeróbio
100	9,84	10	10	90
400	43,49	44,29	30	70
800	01:42,6	01:41,6	60	40
1.500	03:32,1	03:33,2	80	20
5.000	13:05,6	13:29,0	95	5
10.000	27:07,3	28:07,7	97	3
42.200	129:21,00	129:55,00	99	1

Fonte: MAUGHAN *et al*, 2000, p. 31.

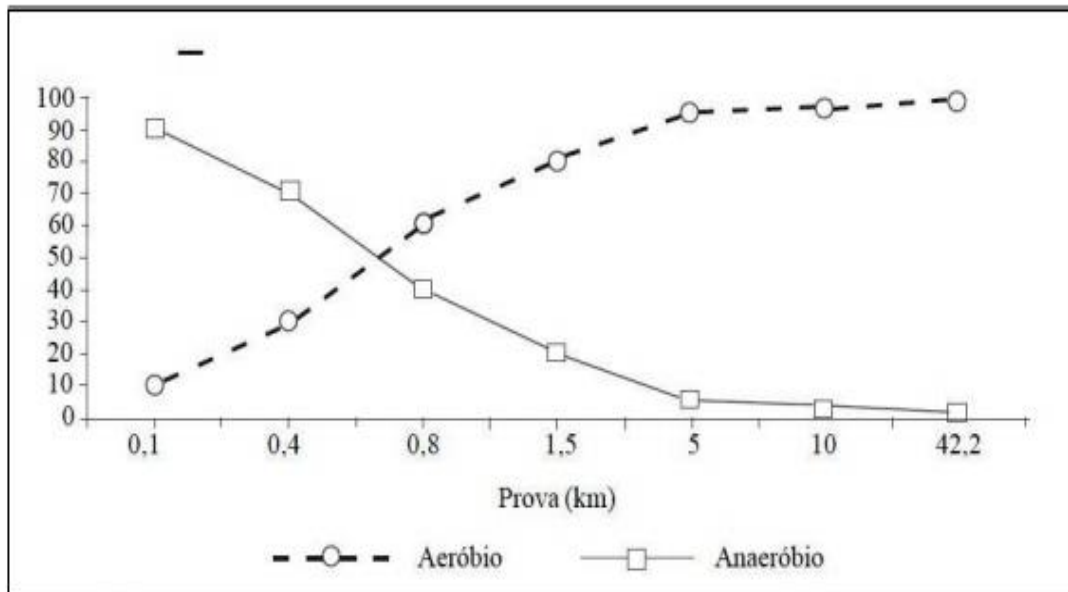


Figura 2: Variação dos Percentuais de Implicação das Fontes Energéticas Aeróbias e Anaeróbias em Provas de Atletismo.

Após as Olimpíadas de 1984 em Los Angeles, EUA, quando sete atletas da equipe americana admitiram terem feito transfusões sanguíneas para benefício esportivo, o doping sanguíneo foi adicionado à lista da WADA de métodos não permitidos no esporte (KLEIN, 1985; ROBINSON *et al*, 2006).

Para transfusões sanguíneas havia basicamente dois processos distintos: transfusão autóloga, quando o atleta recebia uma bolsa com seu próprio sangue anteriormente coletado, ou a transfusão heteróloga, quando atletas recebiam bolsa de sangue de outras pessoas que apresentavam compatibilidade sanguínea (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE *et al*, 1999.)

As transfusões autólogas são dadas da seguinte maneira: De quatro a oito semanas antes da competição, são coletadas de duas a três porções de 450 mL de sangue do atleta. As células sanguíneas são separadas do plasma, e este é rapidamente reinfundido no atleta. As células vermelhas são tratadas e congeladas (-80°C) em solução de glicerol. Logo, a drástica diminuição de oxigênio no sangue causada pela retirada de eritrócitos será percebida pelas estruturas sensíveis à hipóxia no córtex renal, que aumentarão a taxa de EPO produzida. Os níveis de eritrócitos normalizam na terceira semana (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE *et al*, 1999.).

De um a sete dias antecedentes à competição, as bolsas armazenadas são descongeladas, lavadas em soluções de alta osmolaridade para remover todo o glicerol, resuspensas em uma solução salina e reinfundida no atleta. Este procedimento de estocagem leva a uma significativa perda de 15% dos eritrócitos, e os demais apresentam menor flexibilidade, e também menor capacidade de transporte de O₂. Por duas semanas a quantidade de eritrócitos se mantém aumentada em 8-20%. A transfusão autóloga apresenta riscos de flebite e trombose intravenosa (GLEDHILL, 1982; BERGLUND & HEMMINGSON, 1987; RASSIER, NATALI, DE ROSE, 1996; BIRKELAND & HEMMERSBACH, 1999;).

Já as transfusões heterólogas, possuem um risco maior pois além de riscos de flebite e trombose venosa, há o grande risco de serem transmitidas doenças infecto-contagiosas principalmente por vírus, como o HIV ou outras doenças como as hepatites e também outro fator de perigo deste método seria a incompatibilidade dos diversos tipos sanguíneos. Este tipo de transfusão se dá pela coleta sanguínea de um outro doador compatível. O sangue coletado pode ser diretamente reinfundido no atleta ou pode ser armazenado (*AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al, 1999*).

Muitos casos de *doping* por rHuEPO já foram detectados ao longo da história e é notoriedade no mundo dos esportes, onde vários atletas confessaram seu uso, principalmente em esportes de resistência. Um dos mais conhecidos foi o caso festina. O “caso Festina” foi um escândalo de doping que atingiu todo o ciclismo profissional dias antes e no decorrer da Volta da França de 1998, incidindo sobretudo, numa equipe, a Festina onde foi expulsa da competição após 40 frascos de rHuEPO terem sido encontrados em um 41 de seus carros de apoio. Em 2004 o médico italiano Michele Ferrari foi acusado de auxiliar vários atletas na prática de dopagem, dentre outros delitos, inclusive na equipe de Lance Armstrong, sete vezes campeão da Volta da França (RECORD, 2000; DESPORTO, 2011).

Dentre os casos mais recentemente notificados encontra-se um caso de pós doping, onde as amostras foram coletadas durante os jogos olímpicos de Pequim em 2008 e somente em abril de 2009 foram diagnosticados seis novos casos de doping com agentes conhecidos de EPO sintética, destes, dois eram ciclistas, incluindo o campeão olímpico Rashid Ramzi e um levantador de peso. O Comitê Olímpico Nacional Italiano (CONI) confirmou que um dos ciclistas é o italiano Davide Rebellin e a Federação Alemã de Ciclismo anunciou que o segundo ciclista é

o alemão Stefan Schumacher. O ano em que o atleta brasileiro de alto rendimento mais se dopou, foi 2009, visto que foram 46 exames positivos para o uso de substâncias proibidas. O pior ano, até então, havia sido 2004 com 31 testes positivos onde o futebol encabeçava a lista dos esportes com mais casos envolvidos, 11 no total. Anabolizantes e anfetaminas eram as substâncias mais populares no meio esportivo. Já em 2009, o atletismo tomou a frente dessa lista com 17 casos deflagrados, deixando o futebol em segundo lugar com 10 casos. E dentre esses 17, a rHuEPO teve 12 aparições: 7 no atletismo e 5 no ciclismo (GAZETA DO POVO, 2009). De acordo com Puga (2010) o recorde negativo do doping nacional, combinado ao fato de o Brasil tornar-se sede da Olimpíada de 2016 impulsionou a estruturação de uma política de combate à utilização de meios ilícitos para vencer. O Conselho Nacional do Esporte do Ministério do Esporte aprovou a reforma do Código Brasileiro de Justiça Desportiva (CBJD). Com essa revisão, o CBJD adota por completo o Código Mundial Antidoping, um avanço brasileiro em direção ao esporte “limpo” (GAZETA DO POVO, 2009).

As tabelas seguintes mostram dados retrospectivos da utilização de rHuEPO no período de 2003 a 2009:

Tabela 2: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2003.

Fonte: WADA. <<http://www.wada-ama.org/en/>>

Laboratory	S1. Stimulants	S2. Narcotics	S3. Cannabinoids	S4. Anabolic Agents	S5. Peptide Hormones	S6. beta-2- Agonists	S7. Agents with Anti- oestrogenic activity	S8. Masking Agents	S9. Glucocortico- steroids	P2. Beta- Blockers	Others	Total per Lab	% of total adverse analytical findings
Sydney, Australia	18	-	5	24	1	2	-	7	-	-	3	60	2.2%
Seibersdorf, Austria	3	-	8	13	2	-	-	-	-	2	-	28	1.0%
Ghent, Belgium	52	5	62	80	4	5	-	14	43	6	-	271	10.0%
Rio de Janeiro, Brazil	6	1	1	12	-	1	-	4	-	-	-	25	0.9%
Montreal, Canada	23	1	5	80	2	32	2	10	-	-	3	158	5.8%
Beijing, China	4	-	-	12	2	1	-	5	-	-	-	24	0.9%
Bogota, Colombia	3	-	3	18	-	4	-	5	-	-	-	33	1.2%
Havana, Cuba	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	5	0.2%
Prague, Czech Republic	5	-	2	29	1	4	-	4	-	3	-	48	1.8%
Helsinki, Finland	-	-	4	6	-	26	-	2	-	2	-	40	1.5%
Paris, France	51	11	92	38	12	101	-	23	238	8	10	584	21.5%
Cologne, Germany	25	2	22	79	3	4	1	14	-	2	2	154	5.7%
Kreischa, Germany	5	1	19	15	-	1	1	1	-	-	1	44	1.6%
London, UK	32	-	6	27	-	3	-	5	-	-	1	74	2.7%
Athens, Greece	7	-	17	13	-	1	-	1	-	-	-	39	1.4%
Rome, Italy	28	2	16	20	-	4	-	7	-	2	36	115	4.2%
Tokyo, Japan	3	-	2	5	-	-	-	1	-	-	-	11	0.4%
Seoul, Korea	8	-	-	13	-	2	-	4	-	-	-	27	1.0%
Penang, Malaysia	3	-	1	32	-	10	-	1	-	-	-	47	1.7%
Oslo, Norway	8	-	1	40	1	3	-	5	-	-	-	58	2.1%
Lisbon, Portugal	4	-	13	9	-	4	1	5	-	3	5	44	1.6%
Bloemfontein, S Africa	4	-	6	14	-	1	-	4	-	-	-	29	1.1%
Moscow, Russia	5	1	6	19	-	1	-	1	-	-	-	33	1.2%
Barcelona, Spain	7	-	14	16	1	13	-	1	-	1	3	56	2.1%
Madrid, Spain	18	-	18	38	4	63	-	4	4	-	11	160	5.9%
Stockholm, Sweden	5	-	-	35	-	2	-	-	-	-	-	42	1.5%
Lausanne, Switzerland	14	-	14	53	45	-	1	2	1	-	4	134	4.9%
Bangkok, Thailand	4	-	-	15	-	1	-	2	-	-	-	22	0.8%
Tunis, Tunisia	4	-	9	14	-	2	-	2	-	-	5	36	1.3%
Ankara, Turkey	5	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	10	0.4%
Los Angeles, USA	161	1	28	99	1	6	-	8	-	1	-	305	11.2%
TOTAL PER DRUG CLASS	516	26	378	872	79	297	6	142	286	30	84	2,716	
% of Drug Class	19.0%	1.0%	13.9%	32.1%	2.9%	10.9%	0.2%	5.2%	10.5%	1.1%	3.1%		

* Some adverse analytical findings may correspond to multiple findings from the same athlete, including cases of longitudinal studies on testosterone.

Tabela 3: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2004.

Fonte: WADA. <<http://www.wada-ama.org/en/>>

Laboratory	S1. Stimulants	S2. Narcotics	S3. Cannabinoids	S4. Anabolic Agents	S5. Peptide Hormones	S6. beta-2- Agonists	S7. Agents with Anti- oestrogenic activity	S8. Masking Agents	S9. Glucocortico- steroids	P2. Beta- Blockers	Others	Total per Lab	% of total adverse analytical findings
Sydney, Australia	16	-	11	36	1	2	-	8	3	2	-	79	2.4%
Seibersdorf, Austria	2	-	7	18	2	10	-	3	2	-	-	44	1.3%
Ghent, Belgium	43	2	95	77	10	5	-	8	42	3	-	285	8.6%
Rio de Janeiro, Brazil	8	-	5	9	-	-	-	2	-	-	-	24	0.7%
Montreal, Canada	20	1	32	78	12	33	-	10	16	-	-	202	6.1%
Beijing, China	6	-	-	13	1	5	2	2	-	-	-	29	0.9%
Bogota, Colombia	3	2	3	24	-	-	-	4	1	-	-	37	1.1%
Havana, Cuba	-	-	-	14	-	3	-	2	-	-	-	19	0.6%
Prague, Czech Republic	7	-	9	21	-	5	2	2	-	-	-	46	1.4%
Helsinki, Finland	2	-	1	9	1	12	-	2	-	-	-	27	0.8%
Paris, France	30	4	112	80	4	97	-	13	178	5	-	523	15.8%
Cologne, Germany	22	1	22	105	3	10	2	20	44	5	-	234	7.1%
Kreischa, Germany	6	2	4	32	-	13	-	3	7	1	-	68	2.1%
Cambridge, UK	4	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	7	0.2%
London, UK	22	-	13	19	1	3	-	6	-	-	-	64	1.9%
Athens, Greece	7	-	12	39	1	5	-	5	6	-	-	75	2.3%
Rome, Italy	17	2	23	24	-	7	-	9	17	1	-	100	3.0%
Tokyo, Japan	3	-	-	3	3	1	-	-	-	-	-	10	0.3%
Seoul, Korea	1	-	-	4	-	2	1	2	-	-	-	10	0.3%
Penang, Malaysia	-	-	-	26	-	4	-	4	-	2	-	36	1.1%
Oslo, Norway	5	-	7	43	-	2	-	5	9	1	-	72	2.2%
Lisbon, Portugal	10	-	22	17	-	12	-	5	69	2	-	137	4.1%
Bloemfontein, S Africa	6	-	11	26	1	5	-	4	-	-	-	53	1.6%
Moscow, Russia	5	1	1	20	-	1	-	1	-	1	-	30	0.9%
Barcelona, Spain	2	-	17	36	-	16	-	7	1	-	-	79	2.4%
Madrid, Spain	7	-	26	48	9	75	1	4	140	-	-	310	9.4%
Stockholm, Sweden	6	-	1	79	-	16	-	2	-	-	-	104	3.1%
Lausanne, Switzerland	5	-	13	27	3	15	-	1	3	-	2	69	2.1%
Bangkok, Thailand	-	-	5	18	15	4	-	4	10	2	-	58	1.8%
Tunis, Tunisia	-	-	3	33	2	1	-	1	-	-	-	40	1.2%
Ankara, Turkey	8	-	4	22	1	7	-	5	-	-	-	47	1.4%
Los Angeles, USA	109	-	59	188	8	10	-	13	-	-	-	387	11.7%
TOTAL PER DRUG CLASS	382	15	518	1,191	78	381	8	157	548	25	2	3,305	
% of Drug Class	11.6%	0.5%	15.7%	36.0%	2.4%	11.5%	0.2%	4.8%	16.6%	0.8%	0.1%		

* Some adverse analytical findings may correspond to multiple findings from the same athlete, including cases of longitudinal studies on testosterone.

Tabela 4: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2005.

Fonte: WADA. <<http://www.wada-ama.org/en/>>

Laboratory	S1, Anabolic Agents	S2, Hormones and related substances	S3, Beta-2 Agonists	S4, Agents with Anti- estrogenic activity	S5, Diuretics and other masking agents	S6, Stimulants	S7, Narcotics	S8, Cannabinoids	S9, Glucocortico- steroids	P2, Beta-Blockers	Total per Lab	% of total adverse analytical findings
Sydney, Australia	86	10	8	0	5	51	0	27	0	0	187	4.4%
Seibersdorf, Austria	53	0	14	1	17	2	0	10	4	0	101	2.3%
Ghent, Belgium	72	10	22	0	4	37	7	51	47	3	253	5.9%
Rio de Janeiro, Brazil	2	0	1	0	8	6	0	1	0	0	18	0.4%
Montreal, Canada	28	13	56	1	11	10	0	17	15	0	151	3.5%
Beijing, China	16	12	0	0	4	3	1	1	0	0	37	0.9%
Bogota, Colombia	28	3	4	0	5	3	0	0	1	0	44	1.0%
Havana, Cuba	20	0	2	0	5	3	0	0	1	0	31	0.7%
Prague, Czech Republic	47	3	11	0	6	8	0	7	0	0	82	1.9%
Helsinki, Finland	7	5	11	1	1	1	0	3	0	0	29	0.7%
Paris, France	169	12	100	0	24	37	0	117	58	8	525	12.2%
Cologne, Germany	118	7	37	2	25	30	0	26	46	7	298	6.9%
Kreischa, Germany	78	3	64	2	11	4	1	2	16	4	185	4.3%
Cambridge, UK	12	1	4	0	1	6	0	2	0	0	26	0.6%
London, UK	22	7	0	0	4	14	2	16	0	1	66	1.5%
Athens, Greece	38	3	16	1	6	11	0	17	5	0	97	2.3%
Rome, Italy	207	6	34	0	18	12	2	29	15	3	326	7.6%
Tokyo, Japan	2	3	2	0	1	1	1	1	0	0	11	0.3%
Seoul, Korea	36	0	10	5	7	4	0	0	1	1	64	1.5%
Penang, Malaysia	16	0	6	0	2	7	0	3	5	0	39	0.9%
Oslo, Norway	31	5	44	3	12	5	0	4	22	0	126	2.9%
Warsaw, Poland	86	3	1	0	2	9	1	13	5	1	121	2.8%
Lisbon, Portugal	97	5	8	1	11	7	0	15	15	6	165	3.8%
Bloemfontein, S Africa	23	0	3	0	5	7	0	5	3	0	46	1.1%
Moscow, Russia	34	4	2	0	5	7	0	5	0	2	59	1.4%
Barcelona, Spain	29	19	14	4	2	0	0	3	2	0	73	1.7%
Madrid, Spain	37	14	52	0	10	13	0	28	10	3	167	3.9%
Stockholm, Sweden	101	8	51	0	0	3	0	2	38	0	203	4.7%
Lausanne, Switzerland	60	2	26	0	0	2	0	10	7	1	108	2.5%
Bangkok, Thailand	10	1	1	0	5	2	0	2	7	1	29	0.7%
Tunis, Tunisia	12	1	2	0	3	1	0	9	0	0	28	0.7%
Ankara, Turkey	44	0	1	0	18	4	0	5	0	0	72	1.7%
Los Angeles, USA	243	2	2	0	8	199	2	72	2	1	531	12.4%
TOTAL PER DRUG CLASS	1,864	162	609	21	246	509	17	503	325	42	4,298	
% of Drug Class	43.4%	3.8%	14.2%	0.5%	5.7%	11.8%	0.4%	11.7%	7.6%	1.0%		

* Some adverse analytical findings may correspond to multiple findings from the same athlete, including cases of longitudinal studies on testosterone.

Tabela 5: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2006.

Fonte: WADA. <http://www.wada-ama.org/en/>

Laboratory	S1. Anabolic Agents	S2. Hormones and Related Substances	S3. Beta-2 Agonists	S4. Agents with Anti- Estrogenic Activity	S5. Diuretics and Other Masking Agents	S6. Stimulants	S7. Narcotics	S8. Cannabinoids	S9. Glucocortico- steroids	P2. Beta- Blockers	Other	Total per Lab	% of total adverse analytical findings
Sydney, Australia	101	-	2	-	2	8	-	20	-	-	-	133	3.1%
Seibersdorf, Austria	78	1	19	-	6	5	-	17	3	-	-	131	3.0%
Ghent, Belgium	159	7	33	2	16	39	6	58	13	-	-	333	7.7%
Rio de Janeiro, Brazil	6	-	2	-	5	8	-	3	-	-	-	24	0.6%
Montreal, Canada	45	1	36	2	21	104	1	88	10	-	-	308	7.1%
Beijing, China	40	-	4	-	16	8	1	-	-	1	-	70	1.6%
Bogota, Colombia	38	-	5	-	10	4	-	2	1	-	-	60	1.4%
Havana, Cuba	22	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	24	0.6%
Prague, Czech Republic	142	1	12	4	3	6	-	7	-	1	-	176	4.1%
Helsinki, Finland	32	-	19	-	3	1	-	1	3	-	-	59	1.4%
Paris, France	200	3	84	1	27	23	-	94	86	1	-	519	12.0%
Cologne, Germany	169	1	59	2	29	23	1	16	13	1	4	318	7.3%
Kreischa, Germany	76	2	69	-	5	2	2	3	21	1	-	181	4.2%
Cambridge, UK	4	1	5	-	2	1	-	2	-	-	-	15	0.3%
London, UK	53	2	5	-	2	22	-	16	-	-	-	100	2.3%
Athens, Greece	27	-	7	-	4	5	-	11	17	1	-	72	1.7%
Rome, Italy	87	4	60	1	23	21	-	20	31	3	-	250	5.8%
Tokyo, Japan	9	-	6	-	3	4	-	-	1	-	-	23	0.5%
Seoul, Korea	17	-	3	5	2	4	-	-	-	-	-	31	0.7%
Penang, Malaysia	39	-	2	-	1	-	-	3	1	3	-	49	1.1%
Oslo, Norway	43	-	35	-	4	3	-	4	14	-	-	103	2.4%
Warsaw, Poland	67	-	-	2	3	6	-	2	-	-	-	80	1.8%
Lisbon, Portugal	50	4	9	-	19	11	-	17	8	9	-	127	2.9%
Bloemfontein, S Africa	25	2	3	1	4	2	-	15	2	-	-	54	1.2%
Moscow, Russia	39	-	3	-	9	4	2	2	1	2	-	62	1.4%
Barcelona, Spain	61	6	14	4	10	2	-	11	2	1	-	111	2.6%
Madrid, Spain	3	4	64	-	11	7	1	20	12	2	-	124	2.9%
Stockholm, Sweden	77	-	46	1	5	5	-	1	25	-	-	160	3.7%
Lausanne, Switzerland	68	1	20	3	7	3	1	8	8	2	-	121	2.8%
Bangkok, Thailand	13	-	-	-	4	5	-	-	3	-	-	25	0.6%
Tunis, Tunisia	15	-	3	-	6	1	-	12	1	-	-	38	0.9%
Ankara, Turkey	13	-	-	-	7	5	-	4	-	-	-	29	0.7%
Los Angeles, USA	148	2	2	2	13	134	1	96	5	-	-	403	9.3%
Salt Lake City, USA	-	-	-	-	5	14	-	-	-	-	-	19	0.4%
TOTAL PER DRUG CLASS	1,966	42	631	30	290	490	16	553	282	28	4	4,332	
% of Drug Class	45.4%	1.0%	14.6%	0.7%	6.7%	11.3%	0.4%	12.8%	6.5%	0.6%	0.1%		

* The Adverse Analytical Findings (AAF) in this report are not to be confused with adjudicated or sanctioned Anti-Doping Rule Violations (ADRV), as the figures given in this report may contain findings that underwent the Therapeutic Use Exemption (TUE) approval process. In addition, some adverse analytical findings correspond to multiple measurements performed on the same athlete, such as in the case of longitudinal studies on testosterone.

Tabela 6: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2007.

Fonte: WADA. <<http://www.wada-ama.org/en/>>

Laboratory	S1. Anabolic Agents	S2. Hormones and Related Substances	S3. Beta-2 Agonists	S4. Agents with Anti- Estrogenic Activity	S5. Diuretics and Other Masking Agents	S6. Stimulants	S7. Narcotics	S8. Cannabinoids	S9. Glucocortico- steroids	P2. Beta- Blockers	M1. Enhancement of Oxygen Transfer	M2. Chemical and Physical Manipulation	Total per Lab	% of total Adverse Analytical Findings
Sydney, Australia	92	-	1	-	18	6	2	19	4	-	-	-	142	2.9%
Seibersdorf, Austria	78	-	6	-	4	4	-	7	1	-	-	-	100	2.1%
Ghent, Belgium	108	5	102	1	26	37	6	53	15	-	-	-	353	7.3%
Rio de Janeiro, Brazil	21	1	3	1	8	25	-	2	-	-	-	-	61	1.3%
Montreal, Canada	140	1	18	6	42	218	-	71	14	-	-	2	512	10.6%
Beijing, China	44	-	1	-	5	5	-	2	-	-	-	-	57	1.2%
Bogota, Colombia	61	2	10	-	8	3	1	5	3	-	-	-	93	1.9%
Havana, Cuba	65	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-	-	71	1.5%
Prague, Czech Republic	84	1	-	-	8	3	-	10	2	-	-	-	108	2.2%
Helsinki, Finland	44	-	9	-	1	1	-	2	4	1	-	-	62	1.3%
Paris, France	229	5	30	-	38	25	-	106	67	4	2	-	506	10.4%
Cologne, Germany	170	-	26	-	21	25	1	12	15	3	-	1	274	5.6%
Kreischa, Germany	84	2	9	-	7	9	1	2	14	2	-	-	130	2.7%
London, UK	29	1	14	1	1	19	2	13	1	-	-	-	81	1.7%
Athens, Greece	56	-	2	1	5	5	-	6	19	-	-	-	94	1.9%
Rome, Italy	118	8	48	-	16	25	-	42	26	2	-	-	285	5.9%
Tokyo, Japan	3	1	1	-	6	2	-	2	-	-	-	-	15	0.3%
Seoul, Korea	31	-	2	-	2	4	-	-	2	-	-	-	41	0.8%
Penang, Malaysia	52	-	3	-	-	3	-	3	1	6	-	-	68	1.4%
Oslo, Norway	43	-	16	-	4	6	1	8	16	1	-	-	95	2.0%
Warsaw, Poland	92	-	1	1	4	7	2	9	-	-	-	-	116	2.4%
Lisbon, Portugal	45	-	9	-	10	8	-	19	4	2	-	-	97	2.0%
Bloemfontein, S Africa	14	-	1	1	7	6	-	10	4	3	-	-	46	0.9%
Moscow, Russia	85	-	-	-	27	7	1	6	-	-	-	-	126	2.6%
Barcelona, Spain	46	3	12	-	10	10	-	8	6	-	-	-	95	2.0%
Madrid, Spain	124	3	36	-	17	11	3	28	7	-	-	-	229	4.7%
Stockholm, Sweden	80	-	25	1	9	4	-	7	28	-	-	-	154	3.2%
Lausanne, Switzerland	126	3	10	2	10	5	-	11	28	2	1	-	198	4.1%
Bangkok, Thailand	11	-	-	-	10	11	-	3	2	-	-	-	37	0.8%
Tunis, Tunisia	44	-	-	-	6	9	-	3	2	-	-	-	64	1.3%
Ankara, Turkey	6	-	-	-	1	5	-	1	-	-	-	-	13	0.3%
Los Angeles, USA	96	3	2	3	10	229	1	98	3	-	-	-	445	9.2%
Salt Lake City, USA	1	2	2	-	13	55	-	8	-	1	-	-	82	1.7%
TOTAL PER DRUG CLASS	2,322	41	399	18	359	793	21	576	288	27	3	3	4,850	
% of Drug Class	47.9%	0.8%	8.2%	0.4%	7.4%	16.4%	0.4%	11.9%	5.9%	0.6%	0.1%	0.1%		

* The Adverse Analytical Findings (AAF) in this report are not to be confused with adjudicated or sanctioned Anti-Doping Rule Violations (ADRV), as the figures given in this report may contain findings that underwent the Therapeutic Use Exemption (TUE) approval process. In addition, some Adverse Analytical Findings correspond to multiple measurements performed on the same Athlete, such as in the case of longitudinal studies on testosterone.

Tabela 7: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2008.

Fonte: WADA. <<http://www.wada-ama.org/en/>>

Laboratory	S1. Anabolic Agents	S2. Hormones and Related Substances	S3. Beta-2 Agonists	S4. Agents with Anti-Estrogenic Activity	S5. Diuretics and Other Masking Agents	S6. Stimulants	S7. Narcotics	S8. Cannabinoids	S9. Glucocorticosteroids	P2. Beta-Blockers	M1. Enhancement of Oxygen Transfer	M2. Chemical and Physical Manipulation	Total per Lab	% of total Adverse Analytical Findings
Sydney, Australia	92	-	1	-	18	6	2	19	4	-	-	-	142	2.9%
Seibersdorf, Austria	78	-	6	-	4	4	-	7	1	-	-	-	100	2.1%
Ghent, Belgium	108	5	102	1	26	37	6	53	15	-	-	-	353	7.3%
Rio de Janeiro, Brazil	21	1	3	1	8	25	-	2	-	-	-	-	61	1.3%
Montreal, Canada	140	1	18	6	42	218	-	71	14	-	-	2	512	10.6%
Beijing, China	44	-	1	-	5	5	-	2	-	-	-	-	57	1.2%
Bogota, Colombia	61	2	10	-	8	3	1	5	3	-	-	-	93	1.9%
Havana, Cuba	65	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-	-	71	1.5%
Prague, Czech Republic	84	1	-	-	8	3	-	10	2	-	-	-	108	2.2%
Helsinki, Finland	44	-	9	-	1	1	-	2	4	1	-	-	62	1.3%
Paris, France	229	5	30	-	38	25	-	106	67	4	2	-	506	10.4%
Cologne, Germany	170	-	26	-	21	25	1	12	15	3	-	1	274	5.6%
Kreischa, Germany	84	2	9	-	7	9	1	2	14	2	-	-	130	2.7%
London, UK	29	1	14	1	1	19	2	13	1	-	-	-	81	1.7%
Athens, Greece	56	-	2	1	5	5	-	6	19	-	-	-	94	1.9%
Rome, Italy	118	8	48	-	16	25	-	42	26	2	-	-	285	5.9%
Tokyo, Japan	3	1	1	-	6	2	-	2	-	-	-	-	15	0.3%
Seoul, Korea	31	-	2	-	2	4	-	-	2	-	-	-	41	0.8%
Penang, Malaysia	52	-	3	-	-	3	-	3	1	6	-	-	68	1.4%
Oslo, Norway	43	-	16	-	4	6	1	8	16	1	-	-	95	2.0%
Warsaw, Poland	92	-	1	1	4	7	2	9	-	-	-	-	116	2.4%
Lisbon, Portugal	45	-	9	-	10	8	-	19	4	2	-	-	97	2.0%
Bloemfontein, S Africa	14	-	1	1	7	6	-	10	4	3	-	-	46	0.9%
Moscow, Russia	85	-	-	-	27	7	1	6	-	-	-	-	126	2.6%
Barcelona, Spain	46	3	12	-	10	10	-	8	6	-	-	-	95	2.0%
Madrid, Spain	124	3	36	-	17	11	3	28	7	-	-	-	229	4.7%
Stockholm, Sweden	80	-	25	1	9	4	-	7	28	-	-	-	154	3.2%
Lausanne, Switzerland	126	3	10	2	10	5	-	11	28	2	1	-	198	4.1%
Bangkok, Thailand	11	-	-	-	10	11	-	3	2	-	-	-	37	0.8%
Tunis, Tunisia	44	-	-	-	6	9	-	3	2	-	-	-	64	1.3%
Ankara, Turkey	6	-	-	-	1	5	-	1	-	-	-	-	13	0.3%
Los Angeles, USA	96	3	2	3	10	229	1	98	3	-	-	-	445	9.2%
Salt Lake City, USA	1	2	2	-	13	55	-	8	-	1	-	-	82	1.7%
TOTAL PER DRUG CLASS	2,322	41	399	18	359	793	21	576	288	27	3	3	4,850	
% of Drug Class	47.9%	0.8%	8.2%	0.4%	7.4%	16.4%	0.4%	11.9%	5.9%	0.6%	0.1%	0.1%		

* The Adverse Analytical Findings (AAF) in this report are not to be confused with adjudicated or sanctioned Anti-Doping Rule Violations (ADRV), as the figures given in this report may contain findings that underwent the Therapeutic Use Exemption (TUE) approval process. In addition, some Adverse Analytical Findings correspond to multiple measurements performed on the same Athlete, such as in the case of longitudinal studies on testosterone.

Tabela 8: Dados fornecidos pela WADA referentes aos resultados de testes antidoping realizados no ano de 2009.

Fonte: WADA. <<http://www.wada-ama.org/en/>>

Laboratory	S1. Anabolic Agents	S2. Hormones and Related Substances	S3. Beta-2 Agonists	S4. Hormone Antagonists and Modulators	S5. Diuretics and Other Masking Agents	S6. Stimulants	S7. Narcotics	S8. Canna- binoids	S9. Glucocortico- steroids	P1. Alcohol	P2. Beta- Blockers	M2. Chemical and Physical Manipulation	Total Findings per Lab	% of total Findings
Sydney, Australia	138	1	8	2	5	6	-	12	1	-	-	-	173	3.4%
Seibersdorf, Austria	90	4	7	2	14	5	-	8	-	-	4	1	135	2.7%
Ghent, Belgium	183	2	51	3	25	35	1	44	8	-	2	-	354	7.0%
Rio de Janeiro, Brazil	29	0	-	1	5	15	-	5	4	-	1	-	60	1.2%
Montreal, Canada	92	7	6	12	14	15	-	26	27	-	3	-	202	4.0%
Beijing, China	41	6	5	-	3	1	-	-	2	-	1	-	59	1.2%
Bogota, Colombia	101	2	1	2	9	4	-	8	9	-	-	-	136	2.7%
Havana, Cuba	47	-	-	-	2	2	-	2	3	-	-	-	56	1.1%
Prague, Czech Republic	93	0	-	1	8	3	-	4	1	-	-	-	110	2.2%
Helsinki, Finland	48	-	1	2	3	1	-	3	-	-	-	-	58	1.1%
Paris, France	206	27	56	3	24	22	-	94	86	-	5	-	523	10.3%
Cologne, Germany	314	2	9	2	14	11	2	20	5	-	5	4	388	7.6%
Dresden, Germany	164	3	4	1	5	2	-	5	1	-	-	-	185	3.6%
London, UK	40	1	4	-	1	18	-	8	3	-	-	-	75	1.5%
Athens, Greece	53	-	-	-	2	17	-	7	1	-	1	-	81	1.6%
Rome, Italy	234	13	61	2	11	29	5	24	26	-	2	-	407	8.0%
Tokyo, Japan	10	1	2	2	4	1	-	2	1	-	1	-	24	0.5%
Seoul, Korea	21	2	-	-	8	2	-	1	2	-	-	-	36	0.7%
Penang, Malaysia	44	-	1	-	1	4	4	2	1	-	-	-	57	1.1%
Oslo, Norway	65	4	2	2	5	8	-	7	2	5	-	-	100	2.0%
Warsaw, Poland	104	-	2	4	4	5	-	15	2	-	-	-	136	2.7%
Lisbon, Portugal	79	2	4	-	12	11	3	25	10	-	5	-	151	3.0%
Bloemfontein, S Africa	37	1	-	-	3	6	-	5	1	-	-	-	53	1.0%
Moscow, Russia	348	10	-	-	34	16	1	7	3	-	2	-	421	8.3%
Barcelona, Spain	23	1	11	1	7	5	1	8	6	-	1	-	64	1.3%
Madrid, Spain	207	3	18	-	3	26	-	21	8	-	-	-	286	5.6%
Stockholm, Sweden	98	-	39	1	2	6	1	2	32	-	-	-	181	3.6%
Lausanne, Switzerland	52	4	-	-	1	9	3	10	3	-	2	-	84	1.7%
Bangkok, Thailand	31	-	-	-	5	13	1	2	4	-	3	-	59	1.2%
Tunis, Tunisia	110	-	-	-	3	5	-	6	2	-	-	-	126	2.5%
Ankara, Turkey	8	-	-	-	3	1	-	3	1	-	-	-	16	0.3%
Los Angeles, USA	67	4	11	5	6	10	2	4	6	-	-	-	115	2.3%
Salt Lake City, USA	19	0	-	1	2	1	-	5	3	-	-	-	31	0.6%
New Delhi, India	77	-	-	1	23	9	-	-	-	-	-	-	110	2.2%
Bucharest, Romania	24	-	-	-	2	1	-	4	1	-	-	-	32	0.6%
TOTAL PER DRUG CLASS	3,297	100	303	50	273	325	24	399	265	5	38	5	5,084	
% of Drug Class	64.9%	2.0%	6.0%	1.0%	5.4%	6.4%	0.5%	7.8%	5.2%	0.1%	0.7%	0.1%		

* The Adverse Analytical Findings (AAF) and Atypical Findings (ATF) in this report are not to be confused with adjudicated or sanctioned Anti-Doping Rule Violations (ADRV), as the figures given in this report may contain findings that underwent the Therapeutic Use Exemption (TUE) approval process or multiple findings on the same Athlete. In addition, Atypical Findings may correspond to multiple measurements performed on the same Athlete, such as in the case of longitudinal studies on testosterone.

4.6. PUNIÇÕES AOS ATLETAS FLAGRADOS

Os atletas, para participarem de competições oficiais, devem estar cientes e de acordo com as regras impostas pelas organizações antidopagem envolvidas e a recusa ou falta sem justificativa pertinente aos testes pode acarretar em punições ao atleta (WADA, 2009).

Ao chegar ao laboratório, as amostras recebem códigos que tornam privada a identificação do atleta. A amostra “A” será analisada e a “B” é armazenada de forma conveniente para se evitar a degradação e somente é aberta caso haja a necessidade de realizar contraprova para confirmar algum resultado analítico adverso na amostra “A”. Na análise da amostra “B” é permitida a presença do atleta e/ou representante. Caso a amostra “A” e a “B” detectem alguma substância proibida pela lista da WADA, o atleta poderá ser punido. Caso a amostra “B” seja negativa após um resultado positivo da amostra “A”, o teste será invalidado, e nenhuma punição será aplicada. Os resultados serão reportados à WADA ou a outro órgão responsável pelo controle da dopagem (WADA, 2009).

As punições variam em função da gravidade do ocorrido e na quantidade de vezes que o atleta já foi flagrado e são desde simples avisos formais, até a suspensão vitalícia, onde o atleta fica totalmente banido de participar de futuras competições esportivas. Caso o atleta seja flagrado pela primeira vez, a punição máxima é um ano de suspensão. Já a partir da terceira punição, o atleta pode receber suspensão vitalícia (WADA, 2009).

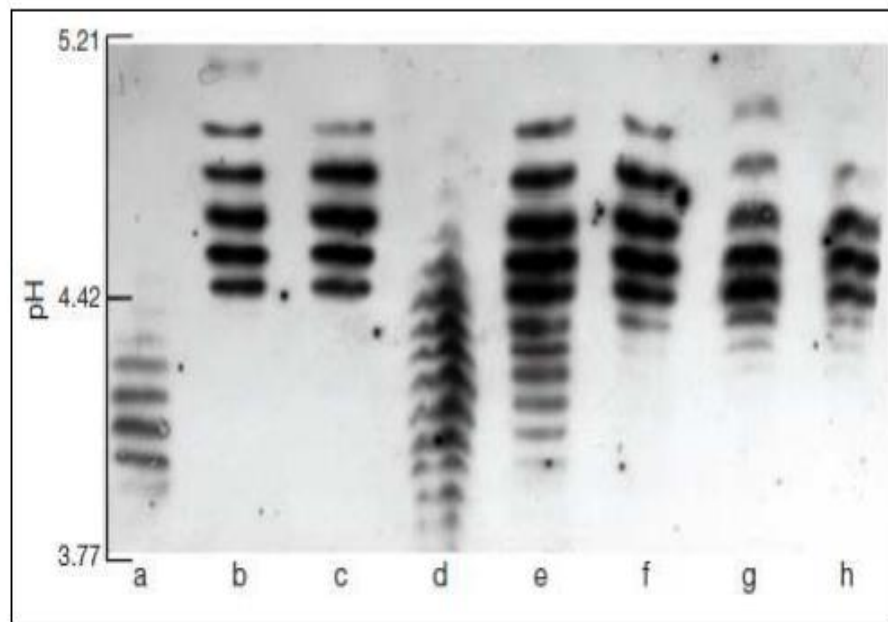
4.7. FORMAS DE DETECÇÃO

Desde o início da utilização de rHuEPO como doping, a *World Agency Antidoping* (WADA) e o Comitê Olímpico Internacional (COI) buscaram encontrar a melhor forma de detectar o doping em atletas. Devido à semelhança entre a forma endógena e exógena de EPO, e também a meia-vida curta, havia a possibilidade de os atletas saírem ilesos do exame. A EPO substituiu o "doping de sangue" convencional, como droga de escolha para melhorar o desempenho em competições que exigem o potencial aeróbio. Devido ao perigo de se abusar rHuEPO e seus

análogos, diversos órgãos diretores do esporte internacional continuam a melhorar os métodos de ensaio para esta substância ilegal (SHARPE *et al*, 2002; SCOTT & PHILLIPS, 2005).

Um teste para EPO foi apresentado nos Jogos Olímpicos de Verão de 2000 em Sydney (Austrália). Este, validado pelo COI, baseou-se na matriz de sangue e urina. Um exame de sangue foi realizado primeiro, e um teste de urina foi usado para confirmar o possível uso de EPO. Este teste foi proposto por Lasne e Ceauriz e foi o primeiro controle antidoping oficial. Esse método detecta baixas concentrações de EPO recombinante. A rHuEPO apresenta grau de acetilação e glicosilação diferentes da EPO endógena, que proporcionam diferentes pontos isoelétricos as formas de EPO que foram explorados na análise para detecção de EPO. Este, foi utilizado nas Olimpíadas de Sydney nesse mesmo ano, e está descrito da seguinte forma (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009):

Devido à micro heterogeneidade em suas estruturas, EPO natural e a recombinante que compreende várias isoformas, algumas das quais têm diferenças de carga, pôde ser separada por focalização isoelétrica (figura 3). Então se verificou que os padrões isoelétricos das duas formas 43 recombinantes de EPO a Alfa e a Beta são muito parecidos ambas tem ponto isoelétrico (pI) entre 4,42 e 5,11. Ambas as formas diferem da EPO endógena que possui mais bandas ácidas entre 3,92 e 4,42. Tais diferenças permitiram atribuir a EPO excretada uma origem natural ou recombinante. Para confirmar o resultado dos padrões de urina também foi desenvolvido um processo de immunoblotting. Este procedimento analítico foi aplicado as amostras de urina congeladas de ciclistas que participaram do Tour de France em 1998, que foi manchada por escândalos de doping por rHuEPO.



Fonte: Lasne e Ceaurriz, 2000.

Figura 3: Autoradiografia de padrões isoeletricos de eritropoietina endógena e exógena. Imagens obtidas por imunodeteccção quimioluminescente de EPO bloqueada após focalização isoeletrica. A. Eritropoietina urinária humana purificada; B. EPO- β (NeoRecormon); C. EPO- α (Eprex); D. Urina de um controle; E,F. Urina de dois pacientes tratados com NeoRecormon devido a anemia pós-hemorragica; G,H. Urina de dois ciclistas do Tour de France 1998 (amostras concentradas por ultrafiltração).

Em junho de 2003, o Comitê Executivo da WADA aceitou os resultados de um relatório independente afirmando que os exames de urina sozinhos podem ser usados para detectar a presença de EPO recombinante. Este relatório, solicitado pelas partes interessadas e encomendado pela Agência para avaliar a validade dos testes urinários e de sangue para detectar a presença de EPO recombinante, concluiu que o teste urinário é o único método cientificamente validado para a detecção direta de EPO recombinante. Este relatório também recomendou que o teste de urina seja usado em conjunto com triagem de sangue por uma variedade de razões, incluindo a redução de custos de realização de rastreamento de sangue antes de testar a urina. Algumas federações internacionais de esportes ainda utilizam matriz de urina e sangue para a detecção de EPO. Recentemente, o teste de urina foi adaptado ao sangue para realizar a detecção de alguns novos agentes estimulantes da eritropoiese (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009).

Esforços para detectar diretamente rHuEPO na urina levaram a pesquisas paralelas que buscaram marcadores fisiológicos da atividade hormonal neste fluido biológico. Baseados nesse fato, foi proposto que o uso de rHuEPO pode atuar não somente estimulando a eritropoese, mas também promovendo um processo de fibrinólise e/ou fibrinogenólise sanguínea. Essa ação catabólica da EPO estaria associada a valores de concentração urinária de produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio, que são proteínas sanguíneas participantes da cascata de coagulação. Um rastreamento realizado em 76 atletas de nível internacional praticantes de esportes potenciais para o uso de rHuEPO mostrou que mais do que 13% tinham nível elevado, na urina, desses produtos de degradação das proteínas. Como foi percebido que o desgaste físico por si só não promove significativamente esse efeito, concluiu-se que os atletas haviam usado a rHuEPO (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003).

O método de detecção para EPO é válido e confiável. Este sofreu um extenso processo de validação científica e tem sido utilizado com sucesso por muitos anos por laboratórios antidoping acreditados em todo o mundo. É um procedimento bem estabelecido amplamente aceito pela comunidade científica, conforme demonstrado por publicação em várias revistas científicas internacionais. Além disso, em todas as suas decisões relativas à EPO, o Tribunal de Arbitragem para o Desporto (CAS) apoiou a validade do método de detecção do EPO. E, em uma reunião em setembro de 2005, o Comitê de Laboratório da WADA reiterou seu apoio ao método quando aplicado corretamente (BENTO, DAMASCENO, NETO, 2003).

A WADA está consciente do desenvolvimento de novas EPOs e EPOs biossimilares em um mercado em expansão. Algumas dessas novas EPOs e EPOs biossimilares são bem conhecidas e podem ser detectadas através de testes atuais. (LACERDA, MARQUES, ZUANAZZI, 2009).

4.8. FORMAS DE MASCARAR O USO rHuEPO E ANÁLOGOS DA EPO

Após a notificação que o atleta será submetido aos exames de doping, o acompanhamento de um representante oficial da organização controladora do

doping é necessário, pois já foram flagradas diversas tentativas de mascarar o uso ilícito de substâncias, tais como, diluir a urina para diminuir a concentração de substâncias e substituir a urina do atleta pela de outra pessoa (THEVIS & SCHÄNZER, 2007; BOWERS, 2009).

Uma das maneiras encontradas por atletas para destruir qualquer resquício de eritropoietina exógena é adicionar pequenas quantidades de proteases à amostra. Proteases digerem proteínas indiscriminadamente e quando adicionadas à urina irão destruir não somente possíveis moléculas de rHuEPO e análogos, como também a EPO endógena (WEISLO, 2006).

Durante a coleta há o acompanhamento de um representante do mesmo sexo do atleta. Já foram relatados casos de atletas que, para conseguir com sucesso adicionar proteases na urina, introduziram (antes mesmo de serem selecionados ao teste) grãos de proteases na uretra e também atletas que possuíam pó de proteases embaixo das unhas e, ao urinar sobre os dedos, as proteínas contidas na urina seriam destruídas (THEVIS *et al*, 2007a; BOWERS, 2009).

Para provar que pequenas quantidades de proteases são capazes de destruir as proteínas urinárias, foi feito um experimento no qual amostras de urina com rEPO foram separadas em dois grupos distintos, um incubado com 20-100 µg de proteases (papaína, quimotripsina e tripsina) e no segundo grupo nenhuma protease foi adicionada. Estas urinas foram avaliadas após a isoeletrofocalização seguida de dupla transferência, método direto empregado na detecção de EPO em doping. O grupo sem proteases apresentou nítidas bandas que confirmaram a presença de rEPO. Já o grupo que teve proteases adicionadas não apresentou nenhuma banda característica da presença de rEPO, confirmando assim a teoria apresentada (THEVIS *et al*, 2007a).

Outra forma de burlar o exame de doping é a substituição da urina do atleta por alguma outra que não há substâncias proibidas. Em 2003, em uma mesma competição, três atletas apresentaram urinas que possuíam perfis idênticos de esteróides, parâmetro este que individualiza cada urina. Através de estratégias analíticas que incluíram cromatografia gasosa e espectrometria de massa, estas urinas foram identificadas como sendo de uma única pessoa. O DNA da urina foi comparado ao dos atletas e como não havia nenhuma compatibilidade, os três foram punidos (THEVIS *et al*, 2007b).

O uso de diuréticos também não é permitido pela WADA. Este tipo de medicamento aumenta a excreção renal de água e eletrólitos. Diuréticos interferem na reabsorção de sódio, que tem a sua eliminação aumentada, acompanhada de maior eliminação de água. Desta maneira, a urina diluída apresentará menores concentrações de possíveis substâncias proibidas, mascarando o resultado. (TSOUTSOULOVA-DRAGANOVA, 1995; TSENG *et al*, 2004; VENTURA & SEGURA, 1996).

5. CONCLUSÃO

Em várias ocasiões atletas utilizam substâncias com o intuito de melhorar a performance. A EPO aumenta os níveis de eritrócitos e conseqüentemente a oxigenação sanguínea o que melhora a performance de atletas;

A EPO é utilizada terapeuticamente principalmente em casos de anemia severa causada por falha na eritropoiese;

Os principais efeitos adversos são exantema, cefaléia, artralguas, náuseas e vômitos, porém o maior problema é que o mesmo receptor existente nas células humanas para a produção de eritrócitos, também se encontra nas células cancerígenas;

É contraindicado o uso de EPO em pacientes com algum tipo de neoplasia pois as células cancerígenas também evoluirão;

Devido à semelhança entre a forma endógena e exógena de EPO, existe dificuldade na sua detecção. Técnicas foram desenvolvidas para que não tal substância passe despercebida.

6. REFERÊNCIAS

ACS, G; ACS, P.; BECKWITH, S, M.; PITTS, RI.; CLEMENTS, E; WONG, VERMA A. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.*, v. 61, p. 3561-5356, 2001.

ADAMSON, J. W. Recombinant erythropoietin to improve athletic performance. *N Engl J Med.* 324:698-9, 1991.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 1999.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. O uso do doping sanguíneo como recurso ergogênico. *Rev Bras Med Esporte*, v. 5, n. 5, p. 194-201, 1999.

AQUINO NETO, F.R. O papel do atleta na sociedade e o controle de dopagem no esporte. *Rev Bras Med Esporte*, v. 7 (4), 138-148, 2001.

ARANTES DE BRITTO PEREIRA, Diogo; MARTINS QUEIROZ, Paulo Roberto. ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE. Melhora ou prejudica a expectativa de vida dos pacientes com câncer. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v. 16, n. 6, 2012.

ARTIOLI, G.G.; HIRATA, R.D.C.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro. *Rev Bras Med Esporte*. Vol. 13, Nº 5, 2007.

AUSTRALIA. Sports Drug Agency (2000). apud AQUINO NETO, F.R. O papel do atleta na sociedade e o controle de dopagem no esporte. *Rev Bras Med Esporte*, 7 (4), 138-148, 2001.

BAGUÉ, J.M. Detection of recombinant human Erythropoietin and analogues through immunorecognition and n-glycolyl-neuraminic acid identification – Tese (Doutorado) - Pompeu Fabra University, Barcelona Espanha, 2011.

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

BENTO R.M.A, DAMASCENO L.M.P, NETO F.R.A, Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte* _ Vol. 9, Nº 3 – Mai/Jun, 2003.

BERGLUND, P.; HEMMINGSON, P. Effect of Reinfusion of Autologous Blood on Exercise Performance in Cross-country Skiers. *International Journal of Sports Medicine*, v.8, p.231-233, 1987.

BIRKELAND, K.I.; HEMMERSBACH, P. The Future of Doping Control in Athletes: Issues Related to Blood Sampling. *Sports Medicine*, v.28, n.1, p.25-33, 1999.

BOWERS, L.D. The international Antidoping system and why it works. *Clinical Chemistry*, v.55, n.8, p.1456-1461, 2009

CATLIN, D.H.; HATTON, C.K. Use and abuse of anabolic and other drugs for athletic enhancement. *Adv Intern Med*. 36:399-424, 1991.

CAZZOLA, M. Further concerns about the medical risks of blood doping. *Haematologica*, v.87, p.232, 2002.

CHENUAUD, P. et al. Autoimmune anemia in macaques following erythropoietin gene therapy. *Blood*. 103:3303-4, 2004.

COLLI, Eduardo. *Universo Olímpico: uma enciclopédia das Olimpíadas*. Conex, 2004.

DA CRUZ, A.M. Resistência Aeróbia e Eritropoetina. *Rev Estudos Goiania*, v.33 7 8, p.553-572, 2006. Disponível em: <
<http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/viewFile/138/104>.

DAVID, D.B. O papel do 2,3-dpg no metabolismo das hemácias - Seminário de PósGraduação em Ciências Veterinárias/UFRGS. Rio Grande do Sul, 2009.

EHRENREICH, H. et al. Erythropoietin: novel approaches to neuroprotection in human brain disease. *Metabolic Brain Disease*, n. 3/4, v.19, dec. 2004.

ELLIOT, S. Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *British Journal of Pharmacology*, v.154, p.529–541, 2008.

ESCHBACH, J.W.; ADAMSON, J.W. Guidelines for recombinant human erythropoietin therapy. *Am. J. Kidney Dis*. V.14, n. 1, p. 2-8, 1989.

FISHER, J. W. et al. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *British Journal of Haematology*, Hoboken, v. 95, p. 27–36, 1996

FRIED, W. Erythropoietin and erythropoiesis. *Experimental Hematology*. Philadelphia, v. 37, p. 1007–1015, 2009.

GAREAU, R. et al. Erythropoietin abuse in athletes. *Nature*. 380:113, 1996.

GARNIER, M.; DELAMARE, J.; DELAMARE, V.; DELAMARE, T. *Dicionário Andrei de Termos de Medicina*. 2. ed., São Paulo: Andrei Editora Ltda, 2002

GLEDHILL, N. Blood doping and related issues: A brief review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, n. 14, p.183-1 89, 1982.

LADEIRAS, D. Inquérito a médico de Armstrong envolve campeão italiano. DN Desporto, Lisboa, 25 abr. 2011. Disponível em: <https://www.dn.pt/desporto/antidoping/noticias/interior/inquerito-a-medico-de-armstrong-envolve-campeao-italiano-1837284.html>.

ISRAELS, L.G.; ISRAELS, E.D. Erythropoiesis: an overview. Erythropoietins and Erythropoiesis, Birkhäuser Verlag/Switzerland, 2003.

JACOBSON, L. O. et al. Role of the kidney in erythropoiesis. Nature, Basingstoke, v. 139, p. 633–634, 1957.

JELKMANN, W. Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. British Journal of Haematology, v.141, p.287–297, 2008.

JEONG, J.Y; HOXHAJ, G; SOCHA, A,L; SYTKOWSKI, A.J.; FELDMAN, L. An Erythropoietin Autocrine/Paracrine Axis Modulates the Growth and Survival of Human Prostate Cancer Cells. Mol Cancer Res., v. 7, n. 7, p. 1150-1157, 2009.

JÚNIOR, PC Caetano, et al. "Influência da administração de eritropoietina humana recombinante sobre o desempenho físico: estudo de revisão." *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 7.4: 170-177, 2014.

KAUFMAN JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis N Engl J Med 1998; 339(9):578-83

KAUSHANSKY, K.; KIPPS, T. Hematopoietic agents: Growth Factors, Minerals and Vitamins. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11^o Edition, 2005. p. 1433-1465.

KLEIN, H.G. Blood Transfusion and Athletics - Games People Play. New England Journal of Medicine, v. 312, p. 854-856, 1985

KOURY, S.T. et al. The use of in situ hybridization to study erythropoietin gene expression in murine kidney and liver. Microscopy Research and Technique, Hoboken, v. 25, n. 1 p. 29–29, 1993.

LACERDA L.M, MARQUES C.M, Zuanazzi C. Eritropoietina: breve revisão, doping e estatística Revista Digital - Buenos Aires - Ano 14 - N^o 134 - Julho de 2009.

LIPPI, G.; GUIDI, G. Laboratory Screening for Erythropoietin Abuse in Sport: an Emerging Challenge. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, v 38, p.13–19, 2000.

MACDOUGALL, I.C. Hematide, a novel peptide-based erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. Current Opinion in Investigational Drugs, v.9, n.9, p. 1034-1047, 2008.

ORTOLANI, Júlia Seyssel. Doping no esporte: uso de eritropoietina, propriedades, efeitos e detecção. 2012.

RASSIER, D.E.; NATALI, A.J.; DE ROSE, E.H.. Blood doping in sports. Revista Paulista de Educação Física, v.10 p.76-86, 1996.

REICHEL, C.; GMEINER, G. Erythropoietin and analogs. Handbook of Experimental Pharmacology, v.195, p.251-94, 2010.

Robinson N, Giraud S, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P, et al. Erythropoietin and blood doping. Br J Sports Med. 2006; 40:30-4.

SCOTT, J.; PHILLIPS, G.C. Erythropoietin in sports: a new look at an old problem. Curr Sports Med Rep. 4: 224-226, 2005.

SHARPE, K. et al. Development of reference ranges in elite athletes for markers of altered erythropoiesis. Haematologica, v.87, p.1248–1257, 2002.

SILVA, I.; MARCELINO, K.; GONZALEZ, R. O uso do doping no esporte: uma revisão de literatura. Revista Digital EFDeportes. v. 180, 2013.

SILVA, P. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2006.

THEVIS, M.; GEYER, H.; MARECK, U.; SIGMUND, G.; HENKE, J.; HENKE, L.; SCHÄNZER, W. Detection of manipulation in doping control urine sample collection: a multidisciplinary approach to determine identical urine samples. Analytical and Bioanalytical Chemistry, v.388, p.1539-43, 2007b.

TSOUTSOULOVA-DRAGANOVA, A. Investigation on products of thiazide diuretics in human urine. Em: Donike, M.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U.; Rauth, S. Cologne Workshop on Dope Analysis. Sport Und Buch Strau, ed.12, p.357-366, 1995.

VENTURA, R.; SEGURA, J. Detection of diuretic agents in doping control. Journal of Chromatography B v.687, p.127-144, 2006.

WADA- WORLD ANTI-DOPING AGENCY – Adverse Analytical Findings and Atypical Findings Reported by Accredited Laboratories 2005 – 2010. Disponível em: <https://www.wada-ama.org>.

WADA- WORLD ANTI-DOPING AGENCY - Athlete biological passport operating guidelines and compilation of required elements – Janeiro 2010, versão 2.1. Disponível: <https://www.wada-ama.org>.

WADA- WORLD ANTI-DOPING AGENCY – Athlete guide, 2009, 5º edição. Disponível em <https://www.wada-ama.org>.

WADA - Technical Document EPO 2009. Disponível em <https://www.wada-ama.org>.

WADA - The 2012 Prohibited List International Standard. Disponível em <https://www.wada-ama.org>.

WADA - World Anti-Doping Code, 2009, 3º edição, disponível em <https://www.wada-ama.org>.

WADA, Report of the WADA working group on anti-doping costs – Disponível em: <https://www.wada-ama.org>.

WEISLO, L. Beating the cheaters: Anti-doping labs search for test for EPO masking agent, Cycling News, 2006.

WEISS, M. J. New Insights into erythropoietin and Epoetin Alfa: mechanisms of action, target tissues, and clinical applications. The Oncologist, Durham, v. 8, suppl. 3, p. 18-29, 2003.

Zanichelli, M. A. et al. Hematopoese, fatores de crescimento e aplicação clínica da Eritropoetina na Anemia da Prematuridade. Pediatria, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 123-142, mai. 1995.

ZHOU, S. et al. Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. Gene Ther. ;5:665-70, 1998