ERITROPOIETINA: RISCOS E USO NO DOPING – UMA REVISÃO

ERYTHROPOIETIN: RISKS AND USE IN DOPING – A REVIEW

¹BERTOINA, S. R.; ²SILVA, E. L. G.; ³MANSANO, K. A., ⁴OLIVEIRA, F.
^{1, 2, 3 e 4}Departamento de Ciências e Saúde – Universidade Paulista-UNIP

RESUMO

A Eritropoietina é um hormônio secretado pelo rim que estimula os precursores eritroides a elevar a produção de células vermelhas do sangue em caso de hipóxia sanguínea. A maneira moderna de aumentar ilegalmente a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é injetar a versão sintética desse hormônio, a Eritropoietina Humana Recombinante (rHuEPO) que melhora a performance de resistência do usuário, mas põe em risco sua saúde. Esse hormônio é produzido sinteticamente para tratar pacientes com mau funcionamento dos rins, doenças hematológicas relacionadas a eritropoiese, câncer e AIDS, mas que nos últimos 10 anos vem sendo utilizada por ciclistas de maneira ilegal. O que a faz ser tão utilizada como doping é a sua capacidade de melhorar o desempenho de resistência e a descoberta de seu uso sintético e através de transfusões autólogas surgiram pesquisas e seu uso farmacêutico foi aprovado, porém o uso ilegal não foi extinto, ainda protagonizando notícias recentes.

Palavras-chave: EPO. rHuEPO. Doping.

ABSTRACT

The Erythropoietin is a hormone secreted by the kidneys that stimulates the erythroid precursors to elevate the blood cells production in case of blood hypoxia. The modern way to increase illegally the oxygen transport capacity is inject a synthetic version of this hormone, the Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) that improves the resistance performance on user, but put their health in risk. This hormone is synthetic produced for treat patients with kidney diseases, hematologic diseases related with erythropoiesis, cancer and AIDS, but in the past 10 years has been used for cyclists in an illegal way. What made it be so used in doping is its capacity to increase the resistance performance and the discovery of its used in a synthetic form and by autologous blood transfusions appeared researches and its pharmaceutical used was approved, however, the illegal use has not been extinguished, still starring recent news.

Keywords: EPO. rHuEPO. Doping.

INTRODUÇÃO

A Eritropoietina é um hormônio glicoproteico com função eritroide produzido naturalmente pelos rins e fígado, que auxilia na eritropoiese. Cerca de 90% desse hormônio é sintetizado pelo córtex renal e 10% pelo fígado, sua produção é estimulada pela, pela hipóxia. A obtenção da Eritropoietina Humana Recombinante (rHuEPO) foi realizada através da tecnologia de DNA recombinante. O produto contém uma sequência de aminoácidos idêntica ao natural, produzida em células de CHO (células de hamster chinês) onde os genes da eritropoietina foram inseridos (SAWKA, 1996).

Sua disponibilização no mercado farmacêutico foi a partir de 1988 para o uso em tratamentos de anemias, insuficiência renal e patologias relacionadas a deficiência de hemácias, mas o primeiro caso de doping sanguíneo surgiu em 1947,

sendo investigada nos anos 60 e só nos anos Jogos Olímpicos de 1984 que atletas confessaram o uso (PARDOS et al, 1999; SAWKA, 1996; CAETANO Jr et al, 2014).

A injeção de rHuEPO beneficia a oxigenação e com isso a respiração aeróbica, sendo uma opção utilizada no doping por atletas competitivos de elite, aumentando a capacidade em *endurance* sendo utilizada em sua forma sintética ou com transfusões sanguíneas autólogas. Seu uso descontrolado pode causar desde coágulos até infartos agudos, tendo se tornado um grande problema devido à falta de pesquisa em relação à detecção laboratorial que ainda está repleta de deficiências e merece ser melhorada devido a grande semelhança da EPO sintética e a natural, sendo a dosagem do hormônio um método não confirmativo (PARDOS et al, 1999; CAETANO Jr et al, 2014).

A baixa da pressão parcial em oxigênio, a diminuição do número de hemácias causada por uma hemorragia ou por uma destruição excessiva e o aumento da necessidade de oxigênio pelos tecidos são fatores que levam ao aumento de produção de eritropoietina. No contrário, o excesso de oxigênio nos tecidos diminui a sua secreção (ERSLEV,1991).

Ela atua sobre as células precursoras dos glóbulos vermelhos por intermediação de receptores específicos (rEPO) estimulando a produção de hemácia e hemoglobina, inibindo apoptose e prolongando a vida dessas células. Os rEPO estão presentes além nos precursores eritrocitários, em células musculares lisas, testículos e algumas linhagens de células tumorais, com funções de resposta e sinalização (CAETANO Jr, 2014).

MATERIAL E MÉTODOS

Para levantamento bibliográfico foram utilizados artigos das bases de dados *Scielo*, *PubMed*, *Lilacs*, Banco de Teses e Dissertações da USP.

Foram selecionados artigos publicados entre 1987 a 2014.

Foram utilizados artigos em português e inglês.

Os artigos foram selecionados de acordo com a relevância com o assunto ainda em estudo e apresentam dificuldades legais em relação a pesquisa, deste modo, poucos arquivos foram de interesse para a presente revisão. Foram selecionados os mais artigos mais conhecidos, que apresentaram dados melhores descritos sobre o assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A EPO tem sido o personagem principal de alguns escândalos de doping envolvendo esportes relacionados a altitude e resistência. Em treinamentos de altitude, a produção natural de eritropoietina eleva a quantidade de hemoglobina no sangue, elevando a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Com o aumento de oxigênio, aumenta a respiração aeróbica dos músculos, o que melhora o desempenho de atletas de resistência como ciclistas e corredores de longa distância (EKBL0M,1991).

Nos anos 70 e 80, era popular entre os atletas o doping sanguíneo que consistia em retirar e estocar aproximadamente um litro do próprio sangue, esperar com o que o corpo restaurasse essa retirada, diminuindo a qualidade do treino e reinjetar essas células, porém era um procedimento muito perigoso e complicado, podendo causar reações inflamatórias (EKBL0M,1991).

Atualmente, o doping é feito com a injeção da versão sintética desse hormônio que é usado para o tratamento de pacientes com problemas de rim, disfunções eritropoiéticas, câncer e síndrome de imunodeficiência (AIDS). Esse uso além de altamente perigoso, é suspeito de várias mortes abruptas em ciclistas de topo no final dos anos 80 e anos 90 (EKBL0M,1991).

O doping sanguíneo é considerado um "recurso ergogênico" no contexto do esporte e desempenho atlético. O atleta considera um "recurso ergogênico" um procedimento ou agente que proporcione ao atleta um limite competitivo além do que seria conseguido através de métodos normais de treinamento. Dentre as melhoras estão o aumento do tempo até a exaustão, diminuição do tempo de um exercício completo e melhora na potência média do desempenho (SAWKA, 1996).

Nos últimos anos a EPO ficou de fácil acesso para os atletas. Em 1991, Eddy Planckaert, belga ex-campeão de ciclismo, confessou ter tomado EPO e declarou que durante nos últimos anos de sua carreira muitos outros ciclistas estavam fazendo uso da EPO. Isso gerou uma série alarmante de mortes controversas entre ciclistas de topo. Entre 1987, quando EPO ficou disponível na Europa, e 1990, dezoito ciclistas belgas e holandeses morreram abruptamente, levantando suspeitas que os usuários ingenuamente não sabiam o que estavam usando (EKBL0M,1991).

Segundo SAWKA (1996), o risco envolvendo o doping de EPO sintética é devido ao aumento do hematócrito e da viscosidade do sangue, que pode gerar coágulos, ocasionando obstrução da parede de vasos sanguíneos aumentando o

risco de infarto, hipertensão, choque apoplético e falência congestiva do coração. Um paciente dopado com a EPO pode ter aumento de 10% nos níveis normais do hematócrito e em atividade física intensa, onde a tendência é aumentar devido à necessidade de mais oxigênio do músculo, o aumento pode ser fatal.

Esse aumento no número de hemácias dura por apenas algumas semanas, sendo necessárias várias doses em períodos determinados para que o desempenho ideal, segundo o treino, seja atingido (SAWKA, 1996).

Eritropoietina Humana Recombinante é contraindicada para pacientes que apresentem hipersensibilidade conhecida a quaisquer componentes da formulação, bem como em pacientes com hipertensão não controlada, gravidez e lactação e leucemia eritróide (SOLLING, 2011).

Ultimamente, é muito difícil a detecção do doping por EPO, pois, por ser um hormônio peptídeo, sua meia-vida é curta na amostra *in vitro*. A diferenciação da EPO recombinada e da EPO endógena está no número inferior de cargas negativas e a menos mobilidade a eletroforese, sendo possível identificar a alteração no sangue (SAWKA, 1996).

Outras alterações podem ser utilizadas como parâmetro na detecção no doping como o hematócrito que se eleva a níveis maiores que 50%, aumento da bilirrubina total e do débito cardíaco em atletas em repouso, o que pode ter causado a morte destes (CAETANO Jr et al, 2014).

O tratamento ainda está em fase de testes, sendo assim, cada reação é levada em consideração pela equipe de saúde. Toda e qualquer reação deve ser comunicada ao médico, a maioria das reações do uso da eritropoietina são conhecidas e dependem do tratamento e das doses empregadas (CASONI, 1993).

Em pacientes com Insuficiência Renal foram constatados aumento da pressão arterial, convulsões, trombose de acessos vasculares, formação de coágulos nas artérias e fístulas, dor de cabeça, taquicardia, náuseas, vômitos e aumento dos níveis de potássio no sangue, ocasionalmente foi observada vermelhidão na pele (CASONI, 1993).

Em pacientes com AIDS em regime terapêutico com Zidovudina foram registrados febre, cefaleia, tosse, diarreia, exantema, congestão nasal, náuseas, dispneia, astenia e tonturas (CASONI, 1993).

Em pacientes oncológicos em tratamento com quimioterapia foram registrados febre, diarreias, vômitos, edema, astenia, fadiga, dispnéia, parestesias, infecções do trato respiratório superior e tonturas (CASONI, 1993).

Há pouco mais de 15 anos, através de pesquisas começaram a ressaltar que a EPO teria uma função com efeito protetor e anti-inflamatório quando usada em altas doses sobre o sistema nervoso. O interesse em tais propriedades foi imediato, considerando o número grande de casos de acidente vascular cerebral (AVC), doenças infecciosas do sistema nervoso central, e casos de asfixia perinatal. Neste último caso, o sofrimento da criança é grande, pois o cérebro do recém-nascido é muito sensível e qualquer descuido pode trazer graves consequências como surdez, cegueira, retardo mental ou mesmo problemas comportamentais e psicológicos. Entretanto, crescem as evidências de que os benefícios terapêuticos da rHuEPO na proteção tecidual vão além da correção da anemia, com efeitos não hematopoiéticos que previnem a lesão induzida pela isquemia em vários órgãos, incluindo o rim (BAHLMANN & FLISER, 2009).

A pesquisa sugere que a eritropoietina, quando administrada diretamente no sistema nervoso central, seja via coluna ou diretamente no cérebro, ela poderia parar ou mesmo reverter os efeitos negativos da inflamação que se instala nas primeiras horas após uma asfixia neonatal (BAHLMANN & FLISER, 2009).

Já existem vários estudos com cobaias e os resultados são promissores, o efeito neuroprotetor da eritropoietina já está estabelecido em animais recém-nascidos que sofreram asfixia perinatal (BAHLMANN & FLISER, 2009).

Além de evidências da proteção conferida pela eritropoietina em lesões de isquemia e reperfusão nos vários tecidos, existem ainda estudos experimentais evidenciando a proteção da eritropoietina contra lesões causadas por agentes nefrotóxicos já conhecidos como a cisplatina, os meios de contraste e a ciclosporina (BAGNIS, 2001; GOLDFARB, 2006; PALLET, 2010).

CONCLUSÃO

A produção de eritropoietina endógena é estimulada pela queda de oxigênio nas células, ou seja, pela hipóxia. Graças a tecnologia, o desenvolvimento da eritropoietina Humana Recombinante (rHuEPO) possibilitou o tratamento de pacientes com insuficiência renal sem a necessidade de transfusão sanguínea.

Apresenta um grande potencial de riscos a saúde em seu uso impróprio pela melhora no condicionamento físico. Geralmente é usado por atletas que procuram maior resistência para desempenhar suas atividades, porém pode levar o indivíduo a morte.

No decorrer do tempo podem surgir algumas consequências como acidente vascular cerebral, ataque cardíaco e edema pulmonar. Uma teoria sugere que a droga aumenta a viscosidade do sangue ao ponto de se formarem coágulos causadores de embolias pulmonares e AVCs, incentivando a pesquisa acerca da sua utilização no doping e também nos tratamentos, sendo um medicamento que deve ser fiscalizado pois sua descoberta recente não descarta possíveis riscos futuros.

REFERÊNCIAS

BAGNIS, C., BEAUFILS, H., JACQUIAUD, C., ADABRA, Y., JOUANNEAU, C., LE NAHOUR, G. et al. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. **Nephrol Dial Transplant**. 2001.

BAHLMANN, F.H., FLISER, D. Erythropoietin and renoprotection. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 2009.

CAETANO Jr, P. C., CUNHA, T. S., LEMES, L. C. et al. Influência da administração de eritropoietina humana recombinante sobre o desempenho físico: estudo de revisão. **Rev Andal Med Deporte** vol.7 no.4 Sevilla dic. 2014

CASONI, I., RICCI, G., BALLARIN, E. et al. Hematological indices of erythropoietin administration in athletes. **Int J Sports Med** 1993.

EKBLOM, B., BERGLUND, B. Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. **Scand J Med Sci Sports** 1991.

ERSLEV, A. Erythropoietin coming of age. **N Engl J Med** 1987.

GOLDFARB, M., ROSENBERGER, C., AHUVA, S., ROSEN, S., HEYMAN, S.N. A role for erythropoietin in the attenuation of radiocontrast-induced acute renal failure in rats. **Ren Fail**. 2006.

PALLET, N., BOUVIER, N., LEGENDRE, C. et al. **Antiapoptotic properties of recombinant human erythropoietin protects against tubular cyclosporine toxicity**. *Pharmacol Res*. 2010.

PARDOS, C. L., GALLEGU, V. P., MAYOR, M. J. R., et al. **Doping Sanguíneo e Eritropoetina**. *Rev Bras Med Esporte* Vol. 5, Nº 1, 1999.

SAWKA, M. N. et al. **American College of Sports Medicine. Position Stand on the Use of Blood Doping as an Ergogenic Aid**. *Med Sci Sports Exerc*.1996.

SOLLING, C., CHRISTENSEN, A.T., KRAG, S et al. **Erythropoietin administration is associated with short-term improvement in glomerular filtration rate after ischemia-reperfusion injury.** Acta Anaesthesiol Scand. 2011.