

Doping sanguíneo e eritropoetina

Consuelo Laudo Pardos¹, Victor Puigdevall Gallego²,
María Jesús de Río Mayor¹ e Alfonso Velasco Martín¹

RESUMO

A utilização de sangue ou substâncias relacionadas, como a eritropoetina, estão criando uma grande polêmica na prática de esportes competitivos. Estamos diante de um problema de grande magnitude no qual as questões éticas são fundamentais, visto que este tipo de doping representa uma técnica realmente ergogênica, ou seja, com possibilidade de melhorar a capacidade aeróbica de um indivíduo, além de poder causar sérios problemas. Por outro lado, o seu controle é difícil, tanto pela sistemática de obtenção da amostra biológica – sangue – quanto pela ausência de uma técnica capaz de identificar com certeza a sua prática. Atualmente não existe nenhum método capaz de confirmar com total segurança se um atleta realizou doping sanguíneo ou não. Por isso, é fundamental difundir entre os desportistas a necessidade de manter um comportamento ético e também fazer com que conheçam todos os possíveis riscos para a saúde conseqüentes à utilização dessas técnicas.

Palavras-chave: Doping. Doping sanguíneo. Eritropoetina.

DOPING SANGUÍNEO

Segundo a definição do Comitê Olímpico Internacional (COI), entende-se por doping sanguíneo a “técnica que consiste na administração de sangue, ou de produtos sanguíneos que contenham hemácias, a um desportista, por razões outras que não um tratamento médico justificado”. Esta infusão endovenosa de sangue em um indivíduo induz eritrocitemia e o aumento subsequente da capacidade de transporte de oxigênio do sangue. O processo pode ser autólogo ou homólogo.

O primeiro relato científico de doping sanguíneo é de 1947¹ e em 1966 foram iniciados estudos para avaliar se aumentaria a capacidade aeróbica. Nos Jogos Olímpicos de 1976 em Montreal, começaram a circular relatos que sugeriam que alguns

atletas utilizavam o doping sanguíneo como auxílio ergogênico² e nos Jogos de 1984 vários ciclistas americanos admitiram ter utilizado esse recurso.

Fisiologia. O doping sanguíneo beneficia atletas que disputam provas de *endurance*, como o esquí *cross-country* e o ciclismo de estrada. A finalidade é a de aumentar a potência aeróbica máxima³⁻⁵ e o rendimento submáximo durante o exercício⁶, por aumentar a capacidade de transporte de oxigênio até a célula muscular, pois existe uma relação direta entre a quantidade total de hemoglobina e o consumo máximo de oxigênio. Para cada concentrado de hemácias (275ml) é possível aumentar em 100ml a capacidade sanguínea de transporte de oxigênio, sendo o potencial extra de oxigênio de meio litro por minuto.

Imediatamente após o doping sanguíneo são produzidos ajustes fisiológicos compensatórios que preservam o efeito aeróbico. Há um fluxo de plasma do espaço intravascular para o espaço extravascular, restaurando o volume sanguíneo ao normal sem modificar o trabalho cardíaco e com um aumento da liberação total de oxigênio secundário ao aumento da concentração de hemoglobina^{7,8}. Além disso, acha-se que esta técnica melhora o desempenho ao atuar na termorregulação, compensando o efeito inibitório do ácido láctico⁹.

O procedimento utilizado no doping sanguíneo autólogo é o seguinte: entre 8 e 12 semanas antes da competição são extraídas duas unidades de sangue do atleta, são separadas as hemácias do plasma, congelando-se-as (a -80°C), o que permite a sua conservação por um período ilimitado de tempo com perda mínima de hemácias¹⁰. Alternativamente, as hemá-

1. Depto. de Farmacologia, Universidade de Valladolid, Espanha.

2. Serviço de Endocrinologia, Hospital del Insalud de Soria, Espanha.

Endereço para correspondência:

Dr^a Consuelo Laudo Pardos
Dpto. Biología Celular y Farmacología
Area de Farmacología
Escuela Universitaria de Fisioterapia de Soria
Universidad de Valladolid
C/ Nicolás Rabal, 17
42003 – Soria – Espanha

Traduzido, com permissão por escrito, do original: Pardos CL, Gallego VP, Río-Mayor MJ, Martín AV. Dopaje sanguíneo y eritropoetina. Arch Med Deporte 1998;64:145-8.

cias podem ser refrigeradas, mas assim o tempo máximo de armazenamento é de três semanas e nesse período não se restauram os níveis prévios de hemoglobina, razão pela qual esta última técnica foi abandonada. Para a reinfusão, as hemácias congeladas são reconstituídas com solução salina e são transfundidas em uma a duas horas. A reinfusão deve ser realizada entre um e sete dias antes da competição¹¹.

Utilização no esporte. Não se dispõe de dados confiáveis sobre a incidência de doping sanguíneo, embora as acusações da sua utilização sejam freqüentes.

Efeito sobre o desempenho. Inicialmente se argumentou que esta técnica não melhorava o desempenho em provas de *endurance*¹², embora estudos recentes mostrem claramente o contrário^{13,14}. Existem vários fatores técnicos de grande importância: volume total de hemácias extraídas e reinfundidas, intervalo de tempo entre ambas as manobras e o método utilizado para armazenar o sangue. Na prática, deve-se extrair aproximadamente 900ml de sangue, congelá-lo e reinfundi-lo em seis a dez semanas.

Em provas de *endurance*, são observadas diferenças estatisticamente significativas nos tempos (melhoras de 15 a 30%), utilizando o atleta como o seu próprio controle¹⁵. Há fatores que influenciam, como a capacidade aeróbica inicial do indivíduo; é óbvio que quanto maior for, maior será a resposta positiva¹⁶. Não se sabe a quantidade total de sangue necessária para produzir o máximo efeito.

O doping sanguíneo foi adicionado à lista de técnicas proibidas do COI em 1985, apesar de não se dispor de nenhuma técnica segura para a sua detecção. O aumento da hemoglobina, da bilirrubina total e do ferro e redução da eritropoetina podem sugerir-lo, embora esta mensuração seja uma técnica invasiva e não validada, podendo detectar somente 50 a 60% dos indivíduos que o tenham utilizado.

Efeitos adversos. A administração de sangue a um atleta aumenta a viscosidade sanguínea, podendo reduzir o trabalho cardíaco, a velocidade do fluxo sanguíneo e a concentração de oxigênio periférico, com uma menor capacidade aeróbica. Além disso, existe um maior risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar¹⁴. Embora ainda não tenha sido determinado o hematócrito máximo que possa ser considerado seguro, a maioria dos autores concorda que valores superiores a 50% podem aumentar a possibilidade desses efeitos adversos¹¹.

As transfusões homólogas são raramente utilizadas atualmente pelo grande risco de sensibilização com repetidas transfusões. Por volta de 3% destas podem se complicar com processos imunes como febre, urticária e mais raramente reações hemolíticas graves e choque anafilático. Também podem ocorrer (em um por cento dos casos) infecções virais, como a hepatite, a infecção por citomegalovírus ou a AIDS¹⁷. As transfusões autólogas são mais seguras se são realizadas por pessoal treinado com as medidas de assepsia adequadas, devendo

ser evitadas desde infecções bacterianas ou flebite até reações fatais por identificação equivocada do sangue.

ERITROPOETINA

A eritropoetina (EPO) é um hormônio glicoprotéico de origem renal, que estimula determinadas “células-mãe” da medula óssea para que se diferenciem em hemácias. Atualmente está disponível em quantidades ilimitadas, pois pode ser obtida por engenharia genética¹⁸. Em 1987, Eschbach e col.¹⁹ comunicaram a utilidade clínica de EPO recombinante humana na correção da anemia na insuficiência renal crônica (IRC). O seu uso potencial entre desportistas pode ser enorme²⁷, principalmente entre os ciclistas de elite. Em 8 de março de 1997, a UCI (União Ciclista Internacional) colocou em funcionamento controles de hematócrito na prova Paris-Nice, realizando um controle diário em vários ciclistas. Como medida preventiva para controlar o uso da EPO, considerou-se o ciclista não-apto para a prática desportiva nos próximos 15 dias no caso de hematócritos maiores do que 50%.

Fisiologia. A eritropoetina é composta de uma proteína de 165 aminoácidos, com duas ligações de enxofre e quatro cadeias de carboidratos, apresentando um peso molecular de 36.000 daltons²⁸. É sintetizada a partir de um gen situado no braço longo do cromossomo 7, sendo que aproximadamente 90% são produzidos nos rins e o restante no fígado; embora não tenham sido identificadas claramente as células responsáveis pela sua produção, parece que pelo menos podem produzi-la as células mesangiais, do interstício renal e endoteliais. A taxa de secreção da EPO depende do aporte de oxigênio aos rins, sendo a hipoxemia o principal estímulo para a sua produção. Supõe-se a existência de um sensor renal de oxigênio, cuja localização exata ainda é desconhecida, embora provavelmente seja nos túbulos proximais.

O mecanismo de ação também não está claramente estabelecido, especulando-se a existência de um segundo mensageiro ainda por identificar. A sua ação se produz com as células-mãe da série vermelha BFU-E (unidades eritróides formadoras de ramalhetes) e as suas células-filhas CFU-E (unidades eritróides formadoras de colônias), produzindo-se a sua proliferação e maturação até as formas normoblásticas. Também há um aumento da síntese de hemoglobina e do número de receptores de transferrina.

Farmacocinética. Em seres humanos é necessária uma dose mínima de 100U por quilograma de peso corporal de EPO por via endovenosa para manter os seus níveis séricos acima dos valores basais por 24 horas²²; doses maiores produzem aumentos proporcionais. A administração exógena de EPO recombinante (50U por quilograma de peso corporal) três vezes por semana por via endovenosa ou subcutânea, após uma sessão de diálise, se mostrou capaz de aumentar o hematócrito

to em torno de 35% ou mais, em pacientes anêmicos com IRC¹⁹. Com essas doses, são produzidos aumentos dose-dependentes do hematócrito, havendo uma reticulocitose mantida por pelo menos sete meses, sendo que a dose de 500U por quilograma de peso corporal é a que produz a máxima resposta.

Utilização nos esportes. A EPO está sendo utilizada por atletas e, embora a sua verdadeira incidência não seja conhecida, obviamente o seu uso está substituindo o *doping* sanguíneo por evitar o risco de infecção e o inconveniente do armazenamento do sangue.

Efeito sobre o desempenho. Embora se disponha de poucas informações a respeito, é razoável supor que possa ser capaz de melhorar o desempenho em alguns esportes²³. O seu potencial ergogênico, semelhante ao do *doping* sanguíneo, parece óbvio¹⁸. Entre os poucos dados disponíveis, há um relato de atletas suecos que reduziram os seus tempos de forma significativa após fazer uso da EPO²⁴. Corredores de *endurance* com parâmetros hematológicos normais para baixos não os modificaram com a EPO e o desempenho não parece aumentar, talvez devido a um efeito no *turnover* das hemácias^{25,26}.

Embora esteja incluída na lista de substâncias proibidas pelo COI, não há disponível nenhuma técnica analítica segura para detectar a sua utilização. A EPO sintética é idêntica à endógena e, desta forma, indetectável por qualquer tipo de análise²⁷, exceto pela supressão dos níveis de EPO circulantes²⁸. Obviamente, está se tentando encontrar técnicas urinárias que permitam a sua detecção, como a medição de produtos da degradação do fibrinogênio²⁹; outra forma indireta de detectar o seu uso é a determinação do hematócrito, sendo sugestivo um hematócrito superior a 50%.

Efeitos adversos. Nos pacientes com IRC não foi observada nenhuma disfunção orgânica, nem efeitos tóxicos com a utilização da EPO. A maioria dos efeitos adversos está relacionada com um aumento da viscosidade sanguínea conseqüente à elevação do hematócrito (incluindo hipertensão arterial, trombose da fístula arteriovenosa, hiperpotassemia e uma síndrome pseudogripal)¹⁸. Estes efeitos não foram observados em indivíduos saudáveis, havendo relatos pouco precisos relacionando mortes súbitas em ciclistas com o abuso da EPO (pelo menos 18 casos desde 1991). A combinação de um hematócrito aumentado em repouso com uma desidratação por um exercício prolongado pode ter como resultado um aumento perigoso da viscosidade sanguínea em atletas que fazem uso da EPO. O risco potencial é maior pela variação interindividual da resposta à substância e pelo estímulo mantido da medula óssea dias depois da suspensão da EPO. Como resultado, o hematócrito e a viscosidade sanguínea podem continuar aumentando depois da suspensão da substância²⁷. É provável que um nível máximo de hematócrito de 50% não possa ser considerado seguro para um atleta que utilize EPO, quando se considera os seus efeitos tardios.

REFERÊNCIAS

1. Pace N, Lozner EL, Consolazio WV, et al. The increase in hypoxia tolerance of normal men accompanying the polycythemia induced by transfusion of erythrocytes. *Am J Physiol* 1947;148:152-63.
2. Gledhill N. Blood doping and related issues: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:189-93.
3. Kanstrup Y, Ekblom B. Blood volume and hemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16:256-62.
4. Robertson RJ, Cilcher R, Metz KF, et al. Hemoglobin concentration and aerobic work capacity in women following induced erythrocythemia. *J Appl Physiol* 1984;57:568-75.
5. Thompson JM, Stone JA, Ginsburg AD, et al. (), transport during exercise following blood reinfusion. *J Appl Physiol* 1982;53:1213-9.
6. Williams MH, Wesseldine S, Somma T, et al. The effect of induced erythrocythemia upon five-mile treadmill run time. *Med Sci Sports Exerc* 1981;13:169-75.
7. Klein HG. Blood transfusions and athletics. *Games people play. N Engl J Med* 1985;312:854-6.
8. Spriet LL, Cledhill N, Froesse AB, Wilkes AL. Effect of graded erythrocythemia on cardiovascular and metabolic responses to exercise. *J Appl Physiol* 1986;61:1942-8.
9. Smith DA, Perry PJ. The efficacy or ergogenic agents in athletic competition. Part II: other performance-enhancing agents. *Ann Pharmacother* 1992;26:653-9.
10. Gledhill N. The ergogenic effect of blood doping. *Phys Sports Med* 1980;10:331-9.
11. Eichner ER. Blood doping: results and consequences from the laboratory and the field. *Physician Sportsmed* 1987;15:120-9.
12. Williams MH. Blood doping: a review. *J Drug Issues* 1980;10:331-9.
13. Brien AJ, Simon TL. The effects of red blood cell infusion on 10 km race time. *JAMA* 1987;257:1761-5.
14. Buick FJ, Gledhill N, Froesse AB, et al. Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity. *J Appl Physiol* 1980;48:636-42.
15. Jones M, Pedof DST. Blood doping: a literature review. *Br J Sports Med* 1989;23:84-8.
16. Sawka MN, Young AJ, Muza SR, Gonzalez RR, Pandolf KB. Erythrocyte reinfusion and maximal aerobic power: an examination of modifying factors. *JAMA* 1987;237:1496-9.
17. Graphery NA. Performance-enhancing drugs. *Orthop Clin North Am* 1995;26:433-42.
18. Flaharty KK, Grimm AM, Vlasses PH. Epoetin: human recombinant erythropoietin. *Clin Pharm* 1989;8:769-82.
19. Eschbach JW, Egrie JC, Downe MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
20. Erslev A. Erythropoietin coming of age. *N Engl J Med* 1987;316:101-3.
21. Egrie JC, Strickland TW, Lane J, et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986; 172:213-24.
22. Aguilera JC. Eritropoyetina humana recombinante. *Ann Med Int Monografico I*, 1988.
23. Ekblom B. Transfusion sanguínea, abuso de eritropoyetina y rendimiento físico. *Arch Med Dep* 1991;7:205-6.
24. Kim A. A bad boost. *Sports Illustrated* 1990;26:29.
25. Ricci G, Masotti M, De Paoli E, et al. Effects of exercise on haematologic parameters, serum iron, serum ferritin, red cell 2,3-diphospho-

-
- glycerate and creatine contents, and serum erythropoietin in long-distance runners during basal training. *Acta Haematol [Basel]* 1988;80:95-8.
26. Schmidt W, Maassen N, Trost F, Boning D. Training induced effects on blood volume, erythrocyte turnover and haemoglobin oxygen binding properties. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:490-8.
27. Adamson JW, Vapnek D. Recombinant erythropoietin to improve athletic performance [letter]. *N Engl J Med* 1991;324:698-9.
28. Berglund B. Development of technique for detection of blood doping in sports. *Sports Med* 1988;5:27-135.
29. Gareu R, Audran M, Baynes RD, et al. Erythropoietin abuse in athletes [letter]. *Nature* 1996;380:113.

Traduzido por:

José Kawazoe Lazzoli

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Medicina do Esporte

Primeiro-Secretário da Sociedade de Medicina Desportiva do Rio de Janeiro

Professor do Departamento de Morfologia e da Disciplina de Medicina do Exercício e do Esporte, da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

Diretor do ERGOCENTER – Instituto Petropolitano de Ergometria, Petrópolis, RJ