

Hugo Rafael Simões Mendes

# Dopagem Sanguínea em Desportistas: Perspectivas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, \_\_\_\_\_, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº \_\_\_\_\_, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

\_\_\_\_\_  
Coimbra, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 2014

A Tutora,

Teresa do Carmo Pimenta Dinis Silva

(Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva)

O Aluno,

HMS

(Hugo Rafael Simões Mendes)

### **Agradecimentos**

Este espaço é dedicado a todos aqueles que contribuíram para a elaboração deste trabalho. Em primeiro lugar agradeço à Professora Doutora Teresa Dinis pela paciência ao longo de todo este trabalho bem como pela ajuda, apoio e compreensão.

Aos professores que me marcaram e ensinaram a caminhar neste mundo do conhecimento.

À Joana e ao João por serem os companheiros de sempre.

À Rosinha pela cumplicidade e alegria.

À Carolina pelo cuidado, pela entrega e dedicação. Pela ajuda nos momentos difíceis e pelos sorrisos.

À minha irmã e aos meus pais pelo Amor, por serem o meu alicerce e por me deixarem voar.

A todos vós, o meu sincero obrigado.

**Índice**

1. Resumo .....	1
2. Abstract .....	1
3. Abreviaturas.....	1
4. Introdução.....	2
5. Eritropoiese e Eritropoietina.....	2
6. Hemoglobina e o Rendimento Desportivo .....	5
7. Como aumentar os níveis de Hemoglobina?.....	5
8. Autotransfusão e Heterotransfusão.....	6
9. Agentes Utilizados na Dopagem Sanguínea .....	8
10. Luta Antidopagem .....	13
11. Passaporte Biológico do Atleta .....	16
12. Considerações Gerais .....	17
13. Papel do Farmacêutico .....	20
14. Conclusão.....	22
15.Referências Bibliográficas.....	22

## Resumo

A dopagem é um flagelo que atinge a grande maioria dos desportos. Nos últimos anos têm sido intensificadas as tentativas para combater a utilização de substâncias ilícitas, através do aumento do número de controlos antidopagem fora de competição e da melhoria dos métodos de detecção. Apesar destes esforços, no caso da dopagem sanguínea, ainda não se conseguiu desenvolver uma forma de detectar alguns dos seus métodos, dependendo unicamente de provas não científicas ou testemunhos para punir os atletas infractores. Neste trabalho procura-se dar uma visão geral da dopagem sanguínea por forma a perceber quais as razões que dificultam a luta das autoridades. Serão também abordadas novas perspectivas e possíveis projectos a serem implementados no futuro por parte das autoridades, procurando sempre alcançar um desporto livre de dopagem.

## Abstract

Doping is a scourge that reaches the most sports. In the last years, the attempts to fight against the use of illicit substances has been intensified through the increase of the numbers of out of competition anti-doping controls and the improvement of the detection methods. Despite these efforts, in the case of blood doping it has not yet been developed a method to detect some of its types, currently depending on non-scientific evidence to sanction the athletes who use it. In this work we seek to present an overview of blood doping and its different possibilities, in order to understand the reasons that difficult the authorities' fight against it. We will also present new perspectives and possible projects anti-doping to be implemented in the future by the authorities, always with the goal of achieving a doping-free practice of sports.

## Abreviaturas

2,3 DPG – 2,3-Difosfoglicerato; ADoP – Autoridade Antidopagem de Portugal; AMA – Autoridade Mundial Antidopagem; BFU-E – Unidades Formadoras de Células Eritroides; CFU-E – Unidades Formadoras de Colónias Eritroides; COI – Comité Olímpico Internacional; EPO - Eritropoietina; ESA – Agente Estimulante da Eritropoiese; EUA – Estados Unidos da América; HBOCs – Transportadores de oxigénio baseados em hemoglobina; HIF – *Hypoxia-inducible factor* (Factor indutor de hipoxia); HIF-PH – HIF proil hidroxilase; HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana; microRNAs – micro ácidos ribonucleicos; PFC – Perfluorocarbono; rHuEPO – Eritropoietina Humana Recombinante; SLAD – *Swiss Laboratory of Doping Analyses*; sTFR – Receptor solúvel da transferrina sérica; UE – União Europeia; VO<sub>2</sub>max – Captação máxima de oxigénio.

## Introdução

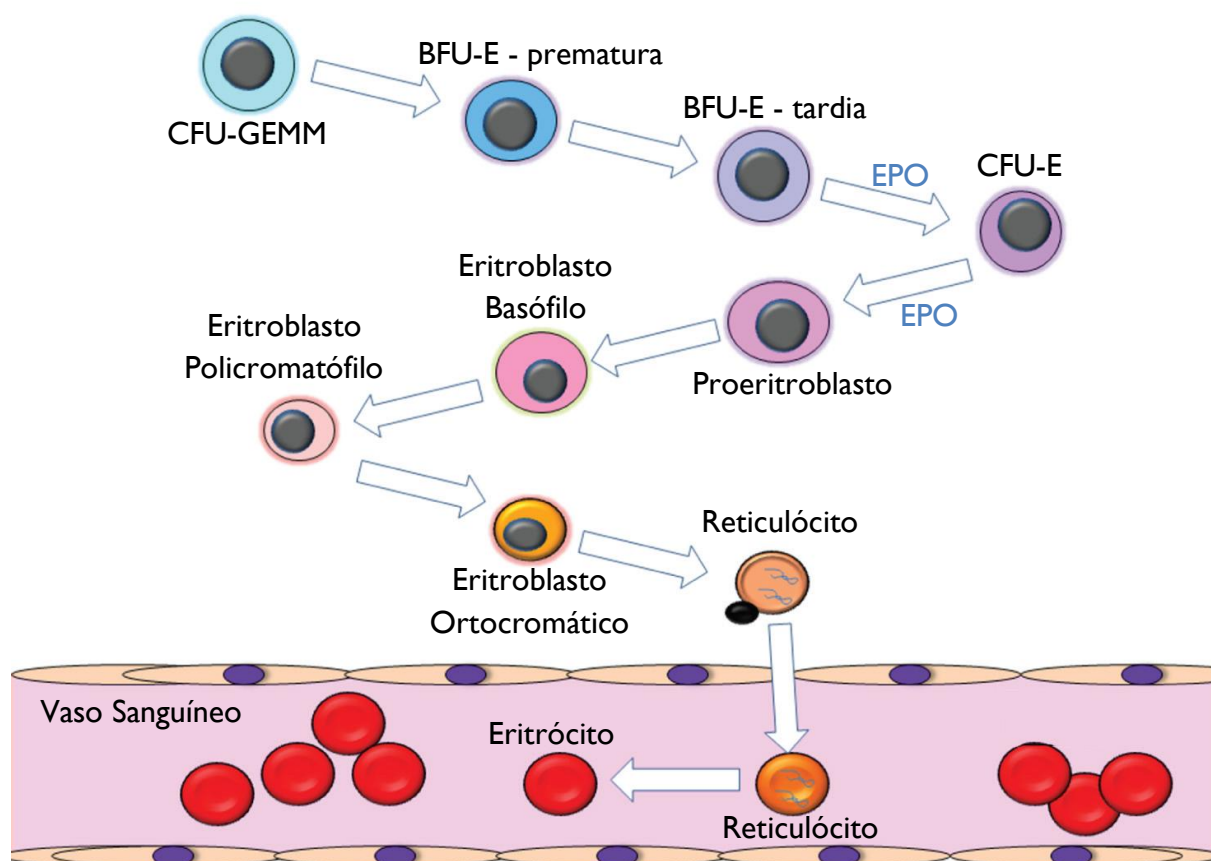
O recurso a substâncias ilícitas no desporto, prática habitualmente denominada de dopagem, é largamente utilizado pelos atletas para melhoria do seu rendimento desportivo e aumento da probabilidade de terem sucesso, sejam eles profissionais ou não profissionais. O recurso à dopagem sanguínea é mais habitual nos atletas de desportos aeróbios (como o futebol, ciclismo, *rugby*) do que noutros desportos onde apenas se usa a força (culturismo).<sup>1</sup> A dopagem sanguínea não é algo recente mas remonta há aproximadamente 40 anos, após os Jogos Olímpicos que decorreram na Cidade do México, em 1968, onde os desempenhos dos atletas foram afectados pela altitude e pela baixa concentração de oxigénio.<sup>1,2,3,4</sup> Procurando encontrar uma justificação para o sucedido foi demonstrado, em dois estudos (*Eklom et al.*, 1972; 1976), que o aumento da concentração de hemoglobina levava a uma maior utilização de oxigénio e a um melhor rendimento desportivo.<sup>1</sup> Este efeito não era exclusivo dos atletas com piores desempenhos, sendo equivalente em todos os atletas mesmo os que partiam de uma concentração base mais elevada de hemoglobina.<sup>2</sup> Nos Jogos Olímpicos de 1972, em Munique, surgem os primeiros casos de vitórias utilizando dopagem sanguínea através de transfusões sanguíneas - *Lasse Viren* utilizou este método e ganhou as corridas de 5000 metros e de 10000 metros. Este método só foi proibido pelo Comité Olímpico Internacional (COI) em 1984, após os Jogos Olímpicos de *Los Angeles* onde vários atletas o utilizaram.<sup>2,3</sup> Iniciando-se pelas transfusões sanguíneas, este método foi evoluindo ao longo dos anos, fruto quer da evolução científica quer das proibições e “necessidades” de encontrar formas de dopagem alternativas. À autotransfusão e heterotransfusão que surgiram após os Jogos Olímpicos do México juntou-se, após a clonagem com sucesso do gene da eritropoietina, a Eritropoietina Humana Recombinante (rHuEPO) e outros agentes estimulantes da eritropoiese (ESA). Estes produtos, desenvolvidos para o tratamento de diversas patologias humanas, acabaram por ter uma utilização enquanto substâncias dopantes, substituindo, em grande parte, as transfusões sanguíneas. Com a criação da AMA (Agência Mundial Antidopagem) foram feitos vários progressos e optimizações nos métodos de detecção.<sup>1,5</sup>

## Eritropoiese e Eritropoietina

A eritropoiese, parte do processo da hematopoiese, é o processo de produção de eritrócitos (também denominados de glóbulos vermelhos) através da proliferação e diferenciação das células precursoras do eritrócito. A hematopoiese é um processo sempre necessário devido ao habitual turnover das células sanguíneas que vai ocorrendo no sangue e nos órgãos linfáticos. Normalmente num ser humano adulto o turnover diário de eritrócitos é superior a  $10^{11}$  células. Quando ocorrem perdas superiores às normais, como em

episódios hemorrágicos, há um rápido aumento na produção de eritrócitos mas não ocorre uma produção excessiva.<sup>6</sup>

Durante a hematopoiese as células pluripotentes hematopoiéticas existentes na medula óssea proliferam e diferenciam-se nas diferentes linhagens que vão dar origem às diversas células existentes no sangue. A partir de certa altura as células deixam de ser pluripotentes para estarem comprometidas com uma determinada linhagem de células. No caso da eritropoiese, numa primeira fase temos as unidades formadoras de células eritroides (BFU-E) que depois se diferenciam em unidades formadoras de colónias eritroides (CFU-E). À medida que ocorre esta diferenciação vão perdendo o seu potencial de proliferação inicial. As células que descendem das CFU-E são as células precursoras eritroides. As CFU-E, através de divisões e diferenciações, originam o proeritroblasto, que se diferencia em eritroblasto basófilo, depois em eritroblasto policromatófilo e, por fim, em eritroblasto ortocromático. Esta última célula, sem que ocorra divisão, perde o seu núcleo e dá origem ao reticulócito. Após vários dias o reticulócito torna-se um glóbulo vermelho maduro que, em condições normais circula no sangue entre 3 a 4 meses.<sup>5,6</sup>



**Figura 1** - Figura esquemática da Eritropoiese. Apresenta as várias etapas da diferenciação eritróide, desde a unidade formadora de colónias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos (CFU-GEMM) até ao eritrócito. (Adaptado)<sup>7</sup>



A eritropoiese é estimulada pela eritropoietina, cuja síntese ocorre maioritariamente nos rins, podendo também ser sintetizada no fígado e no cérebro, mas em quantidade muito inferior à que ocorre nos rins. A síntese de eritropoietina é estimulada quando se verificam baixas concentrações de oxigénio ( $O_2$ ) nos tecidos, o que, na maioria das vezes, está relacionado com o número de eritrócitos em circulação. Num indivíduo normal qualquer perda de eritrócitos (como numa hemorragia ou hemólise) vai levar a um decréscimo no aporte de  $O_2$  aos tecidos. Quando esta diminuição do aporte de  $O_2$  aos tecidos é percebida pelas células dos rins e do fígado, capazes de sintetizar eritropoietina, elas produzem e libertam eritropoietina na corrente sanguínea, que é transportada até à medula óssea onde se liga a um receptor específico existente à superfície das células alvo (CFU-E, proeritroblasto e eritroblasto basófilo). Ao ligar-se às células alvo a eritropoietina estimula a síntese de hemoglobina e aumenta a probabilidade de sobrevivência das células aumentando, consequentemente, a probabilidade de chegarem a reticulócitos, contribuindo desta forma para o aumento do número de eritrócitos em circulação. Com o aumento do número de eritrócitos em circulação aumenta o aporte de  $O_2$  aos tecidos, aumento esse que é percebido pelas células produtoras de eritropoietina que reduzem a produção de eritropoietina. Neste processo importa realçar que a resposta das células à hipoxia tende a ser exponencial, ou seja, quando ocorre uma diminuição da população de eritrócitos ocorre um aumento exponencial de eritropoietina em circulação. No entanto esta eritropoietina libertada não se deve à libertação de eritropoietina previamente acumulada mas sim à síntese por parte das células que entram num determinado nível de hipoxia. Ao atingir-se esse nível de hipoxia as células que possuem o gene da eritropoietina aumentam a sua transcrição e, consequentemente, a produção de eritropoietina. Quanto maior o número de células possuidoras do gene a chegarem ao limite de hipoxia, maior será a produção de eritropoietina.<sup>5,6</sup>

Uma das principais funções da hemoglobina é captar o  $O_2$  em locais com elevada concentração de  $O_2$ , como nos pulmões, transportá-lo e libertá-lo em locais onde a concentração de  $O_2$  é baixa, como o tecido muscular. A afinidade do  $O_2$  para a hemoglobina nos eritrócitos aumenta com a diminuição da temperatura, da concentração de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) e de 2,3-DPG e diminui com o aumento da temperatura, da concentração de  $CO_2$ , do 2,3-DPG e do ião Hidrogénio ( $H^+$ ), ou seja, em locais como os músculos onde a concentração de  $O_2$  é baixa e onde ocorre libertação de  $CO_2$  e de ácido láctico, a afinidade de  $O_2$  para a hemoglobina diminui.<sup>5,8</sup>

## Hemoglobina e o Rendimento Desportivo

Nos atletas de alta competição (bem como em qualquer ser humano) o desempenho desportivo em desportos que exijam esforço físico ao longo do tempo (esforço aeróbio) está correlacionado com o conteúdo total de hemoglobina dos atletas, não apresentando, contudo, uma correlação clara com o hematócrito. A um aumento do hematócrito não corresponde obrigatoriamente um determinado nível de desempenho desportivo mas alterações no hematócrito vão levar a alterações no rendimento desportivo. No entanto, a um aumento do conteúdo de hemoglobina corresponde um aumento da captação máxima de oxigénio ( $VO_2max$ ), variável que traduz a capacidade de um indivíduo transportar e metabolizar  $O_2$  durante o exercício físico, sendo a variável fisiológica que melhor traduz a capacidade aeróbia de um indivíduo. Consequentemente, a um aumento da  $VO_2max$  corresponde um aumento no rendimento desportivo. Recentemente (em 2006) descobriu-se que um aumento ou uma diminuição na concentração de hemoglobina de cerca de 10% correspondia um aumento ou uma diminuição da  $VO_2max$  entre 5-10%. No entanto isto não significa que aumentando a concentração de hemoglobina infinitamente tenhamos um aumento correspondente da  $VO_2max$ . Na realidade à medida que aumentamos a concentração de hemoglobina no sangue estamos a aumentar o hematócrito e, consequentemente a aumentar a viscosidade do sangue, podendo daí advir efeitos secundários sem que haja um aumento real da  $VO_2max$ .<sup>2,3,5,9</sup>

## Como aumentar os níveis de Hemoglobina?

Existem vários métodos que levam a um aumento dos níveis de hemoglobina em desportistas, sendo uns legais e outros ilegais, ou seja, dopagem sanguínea. Sendo a capacidade de transportar  $O_2$  até aos músculos o factor limitante na resistência dos atletas durante o exercício, um aumento nos níveis de hemoglobina leva a uma melhoria no rendimento desportivo dos atletas devido ao aumento do aporte de  $O_2$  aos músculos (e outros tecidos).<sup>2,5</sup>

Dentro dos métodos que manipulam os níveis de hemoglobina de forma legal podemos incluir os treinos intensivos ou os treinos em altitude. Estes métodos não criam uma vantagem desportiva de forma injusta pois decorrem apenas do trabalho desportivo dos atletas, não podendo ser incluídos pela Autoridade Mundial Antidopagem (AMA) nos métodos de dopagem sanguínea. Apesar disso estes não são métodos isentos de riscos. Alguns atletas conseguem lidar com o aumento excessivo do número de eritrócitos através de adaptações como o aumento da frequência cardíaca, a melhoria da respiração

(melhorando a capacidade do ar chegar aos alvéolos pulmonares e, conseqüentemente, à circulação e diferentes tecidos), a vasodilatação e a redução da viscosidade do sangue, evitando assim os efeitos secundários mais habituais do treino em altitude. No entanto, nem todos os atletas conseguem estas adaptações e os tempos de adaptação não são os mesmos para todos os atletas pelo que é preciso ser cuidadoso na adaptação ao treino em altitude.<sup>5,8</sup> Para além dos treinos em altitude e dos treinos intensivos existe outra modalidade de treino cujo objectivo é aumentar a concentração de hemoglobina. Esta forma de treinar refere que viver em altitudes elevadas e treinar em baixas altitudes poderá ser uma forma mais acessível de aumentar o rendimento desportivo dado que permite um treino em condições normais (sem as dificuldades apresentadas pelo treino em altitude). Contudo esta modalidade apenas melhora o rendimento até 1%, o que pode ser decisivo para atletas de alta competição mas que é muito pouco relativamente aos métodos que alteram os parâmetros hematológicos (como veremos mais à frente). Existem, ainda, estudos que parecem apontar para um efeito quase nulo desta metodologia de treino, sendo mais utilizada pelos atletas para contornar o Passaporte Biológico do Atleta, justificando assim alterações ao módulo hematológico mais do que para um treino efectivo.<sup>2,9,10</sup>

Outros métodos, porém, podem ser utilizados para aumentar os níveis de hemoglobina que não o treino intensivo ou o treino em altitude como é o caso das autotransfusões e heterotransfusões sanguíneas. Sendo métodos que envolvem a manipulação sanguínea são considerados, pela AMA, dopagem sanguínea por alterarem os parâmetros hematológicos de uma forma injusta e desleal. Há relatos da utilização destes métodos desde os anos 70, pouco depois dos Jogos Olímpicos da Cidade do México. A preferência deste método em relação aos métodos tradicionais, como o treino em altitude, prende-se com as maiores alterações provocadas nos níveis de hemoglobina em relação aos métodos tradicionais. No entanto, por ser um método complexo e que requer muito tempo dos atletas para além dos efeitos adversos e das dificuldades que apresenta o armazenamento e o transporte de sangue, este método rapidamente perdeu interesse em relação a outros métodos emergentes nessa altura, como a toma de substâncias estimulantes da eritropoiese (ESA) ou de outras substâncias que aumentem o aporte de O<sub>2</sub> aos tecidos.<sup>2,3,5</sup>

### **Autotransusão e Heterotransusão**

A autotransusão e a heterotransusão são dois métodos considerados dopagem sanguínea pela AMA. Em ambos os casos o objectivo é claro: aumentar o rendimento desportivo através de formas desleais e não apenas com o treino e a melhoria das capacidades intrínsecas do atleta. A dopagem sanguínea iniciou-se com estes dois métodos no final dos

anos 60, evoluindo depois para outros métodos que se baseiam na toma de substâncias para aumentar o rendimento desportivo. A diferença entre os dois métodos tem como base a origem do sangue utilizado para a transfusão sanguínea, sangue do próprio indivíduo na autotransfusão e sangue de um dador compatível no caso da heterotransfusão.<sup>4</sup>

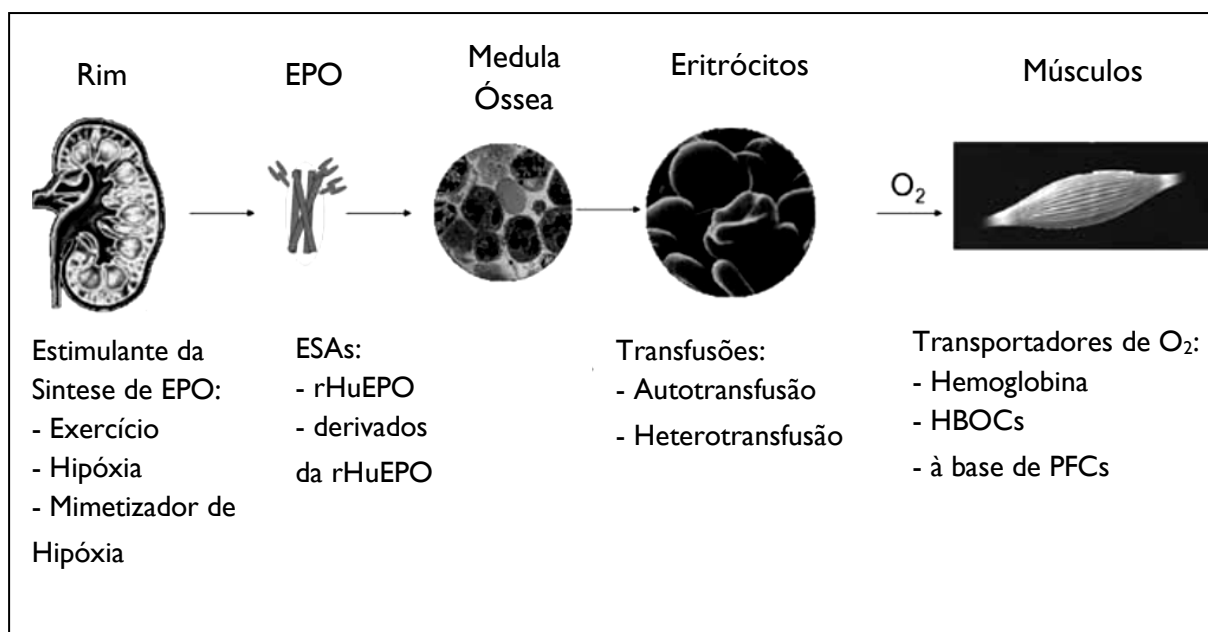
Na autotransfusão é retirado sangue do próprio indivíduo (1 a 4 unidades de sangue, o que corresponde a um volume de sangue entre 450 mL e 1800 mL) que é centrifugado para separação dos constituintes do sangue. Após centrifugação, todos os componentes do sangue à excepção dos glóbulos vermelhos são novamente transfundidos para o indivíduo, armazenando-se os glóbulos vermelhos a baixas temperaturas (4°C). Este processo deve ocorrer 8 a 12 semanas antes da prova para permitir ao organismo recuperar os níveis habituais de glóbulos vermelhos após a remoção do sangue, realizando-se a transfusão dos glóbulos vermelhos 1 a 4 dias antes da competição. Embora parecendo simples, este processo apresenta algumas desvantagens. Um primeiro problema é a limitação dos ganhos com o treino normal enquanto o atleta espera que os níveis de glóbulos vermelhos cheguem aos valores normais após ter sido retirado o sangue. Um segundo problema é a hemólise dos glóbulos vermelhos que ocorre às baixas temperaturas a que são armazenados diminuindo a eficácia da autotransfusão. Estes problemas podem ser contornados alterando ligeiramente a metodologia descrita, retirando-se os glóbulos vermelhos 16 semanas antes da competição em vez de se retirar 8 a 12 semanas antes da competição e realizando a transfusão dos mesmos para o atleta 8 semanas antes da competição. Esta modificação, apesar de alterar a eficácia do processo por se realizar a transfusão dos glóbulos vermelhos 8 semanas antes da competição, permite aumentar o rendimento dos treinos, evitando o condicionamento provocado pela diminuição de hemoglobina e permite obter uma melhoria do rendimento na competição devido à autotransfusão dado os efeitos do aumento de hemoglobina por esta metodologia durarem entre 2 a 3 meses.<sup>4</sup>

Apesar desta modificação à metodologia da autotransfusão, há uma constante procura de optimização destes processos, de forma a obter cada vez melhores resultados e sem possibilidade de serem detectados pelas autoridades antidopagem. Uma das optimizações à autotransfusão é a utilização do glicerol, que é um crioprotector, no armazenamento dos glóbulos vermelhos. Desta forma evita-se a hemólise dos glóbulos vermelhos durante o armazenamento, permitindo que a recolha dos glóbulos vermelhos ocorra muito antes dos momentos referidos (num armazenamento a -80°C durante 10 anos ocorre uma perda de glóbulos vermelhos entre 10-15%, valor muito inferior ao que ocorre no processo anteriormente referido).<sup>3,4</sup>

A heterotransfusão também parece ser uma boa solução para os problemas apresentados pela autotransfusão porque não retira os glóbulos vermelhos do atleta mas sim de um dador compatível, o que permite o não cumprimento dos tempos anteriormente referidos, não afectando assim o rendimento dos treinos no atleta. Contudo, a heterotransfusão apresenta duas grandes desvantagens que a tornam num método de dopagem sanguínea muito pouco apetecível. Em primeiro lugar é um método potenciador de problemas de saúde devido a reacções auto-imunes ou devido a potenciais infecções do dador transferidas para o atleta no sangue transfundido. Em segundo lugar a detecção da utilização deste método por parte das autoridades é fácil, quer seja por teste de aglutinação quer seja por citometria de fluxo. Por estes dois motivos, principalmente pelo segundo motivo, este método deixou de ser utilizado pelos atletas, preferindo a autotransfusão, ou a utilização de outros agentes referidos de seguida, à heterotransfusão.<sup>3,4</sup>

### **Agentes Utilizados na Dopagem Sanguínea**

Na procura de alternativas às transfusões sanguíneas que evitassem os problemas anteriormente referidos começaram a procurar-se substâncias que estimulassem a eritropoiese ou que mimetizassem as acções da eritropoietina mas que não obrigassem a realizar transfusões para se obter uma melhoria no rendimento desportivo. É nesse sentido que surgem os agentes utilizados na dopagem sanguínea. Inicialmente estas substâncias não eram utilizadas para este fim mas sim para fins terapêuticos. No entanto, pelas suas acções no organismo e tendo em conta o que já foi referido relativamente ao esforço físico e ao rendimento, os investigadores perceberam que poderiam melhorar o rendimento dos atletas através do uso destas substâncias. Hoje há uma procura por compostos que possam ser utilizados na dopagem sem serem detectados, sejam eles compostos aprovados pelas autoridades (como os fármacos utilizados no tratamento das anemias) sejam eles ilegais e desenvolvidos apenas com o intuito de obter uma vantagem adicional desleal. Nestas categorias podemos incluir os compostos que vão aumentar por si só o transporte de oxigénio, denominados genericamente de substitutos dos eritrócitos, os agentes estimulantes da eritropoiese (ESA), que vão aumentar a produção de eritropoietina por parte do organismo e os agentes mimetizadores de estados de hipoxia, estimulando desta forma o aumento da produção de eritropoietina e compostos que alteram a afinidade entre a hemoglobina e o  $O_2$ , permitindo um maior aporte de  $O_2$  aos músculos e tecidos onde é necessária uma maior quantidade de  $O_2$ .<sup>2,3,5,11</sup>



**Figura 2** - Métodos para aumento do transporte de oxigênio. Incluem estimuladores da síntese de eritropoietina (EPO), estimuladores da Eritropoiese (ESAs) e derivados, transfusões sanguíneas e ainda transportadores de oxigênio artificiais. (Adaptado) <sup>5</sup>

### Substitutos dos Eritrócitos

As transfusões sanguíneas são o principal tratamento nos casos de perdas de sangue provocadas por traumatismos, por doenças agudas ou crónicas ou por cirurgia. O principal objectivo deste tratamento é restabelecer ou garantir o transporte de oxigênio aos tecidos, principalmente ao cérebro. Depois de garantido o aporte de oxigênio aos diversos tecidos importa manter uma pressão sanguínea que garanta um fluxo de sangue adequado. Contudo, o sangue utilizado nas transfusões depende da boa vontade dos dadores. Para além desta limitação o sangue armazenado ainda apresenta diversos problemas como o curto período de armazenamento possível (cerca de 42 dias), o perigo de contaminação e de transmissão de infecções ou o facto de não estar disponível em qualquer lugar, não se podendo utilizar, por exemplo, no local do acidente. Estas limitações e a constante necessidade de sangue por parte de muitos de doentes levaram à procura de terapêuticas alternativas às transfusões sanguíneas. Surgiram assim os substitutos dos eritrócitos. O termo “substitutos do sangue” é habitualmente utilizado, ainda que incorrectamente, quando se pretende referir os “substitutos dos eritrócitos”. O substituto do eritrócito ideal deve transportar oxigênio, não deve necessitar de testes de compatibilidade, ter poucos efeitos adversos, ser fácil de armazenar, ter um longo tempo de semi-vida em circulação e ter uma relação custo/benefício aceitável. Nesta categoria de compostos podemos incluir os transportadores de oxigênio à base de hemoglobina (HBOCs) e à base de Perfluorocarbono.<sup>12,13</sup>

Como referido anteriormente a hemoglobina é uma proteína existente no eritrócito cuja função é o transporte de oxigénio entre os pulmões e os tecidos do organismo, dependendo a afinidade para esta tarefa de vários factores já enumerados. A pesquisa de um transportador de oxigénio à base de hemoglobina (HBOC) não deve ter em conta apenas a sua capacidade para transportar oxigénio mas também os efeitos que resultam da interacção entre a hemoglobina e o meio em que circula, já que, ao contrário do que acontece no eritrócito onde a hemoglobina se encontra protegida pela membrana do eritrócito, nestes fármacos isso não acontece, levando a interacções com o NO que podem originar problemas como a diminuição do débito cardíaco ou o aumento da resistência nos vasos periféricos. Estes efeitos adversos são habitualmente sentidos logo após a toma de HBOCs. Outro dos efeitos adversos destes compostos é a vasoconstrição criada pelo aumento da concentração de oxigénio nos tecidos. Ao ser percebido este aumento de concentração, o organismo reage com a vasoconstrição dificultando o transporte de oxigénio até aos tecidos. Os transportadores de oxigénio à base de hemoglobina podem ainda aumentar as concentrações de radicais livres de oxigénio, podendo originar danos oxidativos no organismo. Tendo sido pensados para doentes com perdas sanguíneas estes efeitos adversos são um factor importante a ter em conta.<sup>8,13</sup>

Os transportadores à base de perfluorocarbono apresentam algumas diferenças relativamente aos HBOCs. O perfluorocarbono (PFC), ao contrário da hemoglobina, é quimicamente inerte, eliminando-se assim alguns dos efeitos adversos referidos anteriormente. Também transporta o oxigénio de forma diferente, dissolvendo o oxigénio em vez de se ligar a ele, criando-se assim um equilíbrio concentração/solubilidade. Isto faz com que o transporte de oxigénio pelos PFCs seja feito de forma proporcional à concentração de oxigénio do meio, dependendo apenas da concentração de oxigénio para a captação/libertação do oxigénio, não dependendo da temperatura ou do pH, ao contrário da hemoglobina. *In vivo*, na presença de hemoglobina os PFCs libertam o oxigénio antes da hemoglobina, podendo a hemoglobina transportar oxigénio até aos tecidos em hipóxia. Não sendo afectado por temperaturas nem pelo pH, se aumentarmos a pressão parcial de oxigénio nos pulmões conseguimos aumentar o transporte de oxigénio pelo perfluorocarbono.<sup>14</sup>

Com o único intuito de aumentar o transporte de oxigénio aos tecidos, estes compostos parecem ser uma boa hipótese para os atletas se não forem tidos em conta os seus efeitos adversos, para além das dificuldades em aumentar a pressão parcial de oxigénio. A esta dificuldade junta-se a facilidade em detectar o uso destas substâncias.<sup>14,15</sup>

### Agentes Estimulantes da Eritropoiese (ESA)

Os agentes estimulantes da eritropoiese (ESA) são substâncias cujo objectivo é aumentarem a eritropoiese e, desta forma, aumentar o transporte de oxigénio até aos tecidos. O primeiro fármaco desta categoria foi a Eritropoietina Humana Recombinante (rHuEPO), tendo ao longo dos anos sido optimizado. Inicialmente era utilizada no tratamento da anemia associada a deficiência renal ou a quimioterapia para tratamento de cancro ou a infecção por *HIV* ou a perdas sanguíneas após cirurgia ou traumatismo. Também evitava as transfusões sanguíneas como forma de tratamento, evitando assim os riscos inerentes a estes tratamentos. Esta terapêutica foi uma revolução no tratamento das anemias secundárias, isto é, anemias devidas a efeitos secundários dos tratamentos médicos, ao aumentar a qualidade de vida dos doentes.<sup>5,16</sup>

Actualmente o tratamento com rHuEPO está limitado a uma população de doentes com determinadas características o que permite uma utilização segura desta substância. Entre os efeitos adversos deste tratamento destaca-se o risco aumentado de eventos tromboembólicos derivados de um aumento excessivo de eritrócitos que leva a hipertensão, a tromboembolismo e à diminuição da sobrevivência dos doentes. Este tratamento exige, assim, uma monitorização cuidada de diversos parâmetros sanguíneos como a dose, a frequência de administração, o aumento de hemoglobina bem como os níveis de hemoglobina do doente, por forma a aumentar o rácio benefício/risco.<sup>5</sup>

Devida à sua grande capacidade para estimular a eritropoiese e à facilidade na toma, rapidamente os atletas começaram a utilizar a rHuEPO para melhorar o seu rendimento desportivo, não tendo em conta os potenciais efeitos adversos. Entre esses efeitos adversos podemos destacar o aumento do risco de eventos cardiovasculares nos atletas devido ao aumento do hematócrito, provocado pelo aumento da eritropoiese associado à desidratação provocada pelo exercício físico intenso.<sup>5,8</sup>

A utilização deste tipo de agentes estimulantes da eritropoiese pelos atletas pode acarretar riscos derivados de um mau armazenamento ou transporte, principalmente durante as competições. Estas alterações podem levar a reacções imunológicas, inibindo o seu efeito. Desta reacção inibitória do efeito dos ESA podem advir outros problemas mais graves como reacções auto-imunes contra os próprios eritrócitos ou contra a eritropoietina endógena, causando anemias muito graves devido à destruição dos eritrócitos e à diminuição dos níveis de eritropoietina em circulação. Apesar de estarem descritas várias complicações, ainda não se conseguiu perceber quais os factores desencadeantes dessas complicações. Tendo apenas em atenção os benefícios, muitas vezes os atletas usam novos fármacos e outras substâncias estimuladoras da eritropoiese sem que haja estudos adequados quanto aos seus benefícios e



riscos, bem como à sua segurança no ser humano, correndo graves riscos a curto, médio e longo prazo que ignoram ou preferem desconhecer para obter uma melhoria desleal no seu rendimento desportivo.<sup>5</sup>

Os estudos sobre a eritropoietina humana recombinante (rHuEPO) demonstraram uma relação directa entre o número de carbonos do ácido siálico e o tempo de semi-vida em circulação. Esta constatação permitiu colocar a hipótese de aumentar o número de carbonos do ácido siálico para aumentar o tempo do fármaco em circulação, diminuindo a frequência da toma e mantendo os efeitos terapêuticos. Foram então desenvolvidos vários fármacos com base nesta hipótese. Um desses fármacos, a Darbepoetina Alfa, apresentou melhor efeito terapêutico e um tempo de semi-vida cerca de três vezes superior ao da rHuEPO.<sup>17,18</sup>

A Darbepoetina alfa foi aprovada para uso humano em 2002-2003 na União Europeia (UE) e nos Estados Unidos da América (EUA), apresentando claras vantagens em relação à rHuEPO na terapêutica. A sua utilização enquanto agente dopante não é muito apetecível para os atletas de alta competição. Apesar de ter maior potência que a rHuEPO, o seu maior tempo de semi-vida em relação a outros estimulantes da eritropoiese e a possibilidade de detecção nas análises feitas aos atletas aumenta a probabilidade de detecção nos controlos antidopagem.<sup>5,17,18</sup>

#### Agentes Mimetizadores de Hipóxia

O oxigénio é fundamental à vida do ser humano. A resposta do organismo à diminuição da concentração de O<sub>2</sub> (nos tecidos ou no ar respirável) é o aumento da síntese de eritropoietina. O *Hypoxia-inducible factor* - factor indutivo de hipóxia (HIF) é um regulador positivo, dependente de oxigénio, da expressão do gene da eritropoietina. Quando temos uma elevada concentração de oxigénio temos um aumento da actividade da enzima oxigénio-dependente HIF-PH (HIF- prolil hidroxilase) que vai degradar o HIF. A actividade desta enzima depende também da presença de ferro e de um cofactor (2-oxogutarato). Se a concentração de oxigénio diminuir, a actividade desta enzima diminui, aumentando a concentração de HIF.<sup>19,20</sup>

Nesta categoria de agentes podemos incluir a desferroxamina, o cobalto e os fármacos experimentais FG-2216 e FG-4592.<sup>5,19</sup>

A desferroxamina é habitualmente utilizada nas intoxicações provocadas por ferro devido à sua acção quelante sobre o ferro. Também actua, ainda que de forma reduzida, sobre a HIF-PH, ao diminuir a concentração de ferro, diminuindo a sua acção sobre o HIF. Desta forma poderá ser um potencial agente dopante. A sua acção sobre a eritropoiese acaba por ser

reduzida em doses seguras para os atletas, sendo necessárias doses elevadas para alcançar um benefício aceitável tendo em conta os riscos envolvidos.<sup>5,19,20</sup>

O cobalto apresenta uma acção inibitória considerável da HIF-PH, originando um aumento da produção de eritropoietina e, conseqüentemente, da eritropoiese. Dado este seu efeito terapêutico foi já utilizado na terapêutica de anemias secundárias. Sendo um bom estimulante da eritropoiese o cobalto tornou-se uma substância interessante para uso na dopagem sanguínea. No entanto esta utilização parece ser improvável dados os efeitos adversos que a utilização excessiva de cobalto apresenta, como lesão de órgãos internos ou problemas na tiróide.<sup>5,19,20</sup>

As tentativas para criar um fármaco que actuasse na HIF-PH continuaram, tendo sido criados os fármacos FG-2216 e FG-4592. Estes fármacos apresentaram bons resultados em algumas das fases de desenvolvimento, tendo uma boa acção sobre a eritropoiese e não sendo muito lesivos. Infelizmente estes fármacos apresentaram, nas fases clínicas, graves problemas ao nível hepático, tendo sido os ensaios clínicos suspensos.<sup>5,19,20</sup>

### **Luta Antidopagem**

Detectar a utilização indevida de substâncias ilícitas tem sido uma das grandes dificuldades das autoridades antidopagem. Com o evoluir da ciência foi-se dificultando a vida aos atletas que utilizavam estes meios para obter vantagens competitivas preciosas e, muitas vezes, decisivas mas nem sempre se conseguiu detectar a utilização destas substâncias e/ou métodos. Isto pode ter algumas explicações: todos os anos surgem compostos novos no mercado que são experimentados pelos atletas com o objectivo de alcançar melhores resultados; para além deste facto ainda temos equipas científicas com médicos e cientistas especialistas nesta área a trabalhar com instrumentos científicos de elevada qualidade, muitas vezes de qualidade superior à dos instrumentos das autoridades antidopagem, o que se torna uma clara desvantagem para quem procura combater a utilização de dopagem.<sup>2,3,6</sup>

Desde os anos 60 que se tem conhecimento da existência de dopagem sanguínea. Começou por ter uma utilização esporádica pelos atletas mas rapidamente passou a ser utilizada por diversos atletas na alta competição devido aos seus efeitos claramente visíveis no rendimento desportivo. Este aumento de utilização chamou a atenção das autoridades antidopagem para o problema e para a necessidade de encontrar formas de evitar a sua utilização, principalmente por ser uma forma desleal de alcançar resultados e por ter efeitos nefastos para a saúde dos atletas a curto, médio e longo prazo. Surgia assim um grande desafio às autoridades antidopagem de todo o mundo: encontrar metodologias analíticas que permitissem descobrir a utilização de substâncias sanguíneas ilícitas.<sup>2,3,6</sup>

Encontrar métodos directos que permitam revelar a dopagem sanguínea é preferível aos métodos indirectos por apresentarem um resultado claro e inequívoco mas, muitas vezes, as substâncias utilizadas na dopagem sanguínea são eliminadas ou metabolizadas rapidamente tornando a sua detecção directa muito difícil.<sup>2,3,6</sup>

Um dos métodos directos utilizados nos laboratórios acreditados pela AMA permite detectar a presença de rHuEPO no organismo. Apesar de ser muito similar à eritropoietina endógena, a rHuEPO e a eritropoietina endógena apresentam diferenças ao nível da glicosilação, uma vez que a síntese ocorre em células de animais diferentes (células de murganho e células humanas, respectivamente), apresentando diferenças no ponto isoelétrico que permite distingui-las. No entanto este método é caro e não parece ser infalível dado que dois laboratórios distintos, ambos acreditados pela AMA obtiveram resultados diferentes para uma mesma amostra. Acresce ainda o facto de ser possível administrar rHuEPO abaixo do limite de detecção do método e obter melhorias desportivas.<sup>2,3,6</sup>

Para tentar combater estas dificuldades as autoridades implementaram os controlos antidopagem fora do período competitivo, altura em que ocorre muitas das vezes a dopagem sanguínea, por ter efeitos durante as semanas seguintes, surgindo assim os métodos indirectos, que também permitem detectar a utilização da dopagem sanguínea via autotransusão ou através de substâncias tomadas há alguns dias/semanas. Diversos métodos indirectos foram propostos como a pesquisa de resíduos de plásticos utilizados em alguns dos sacos de armazenamento dos eritrócitos (como o dioctil ftalato), a pesquisa de alterações na expressão de alguns genes e a pesquisa de microRNAs.<sup>2,3,6</sup>

Em 1993 surgiu um teste que, através da avaliação da concentração de hemoglobina corpuscular média e do volume corpuscular médio dos eritrócitos, permitia perceber se estava a ser usada a rHuEPO. Era um teste relativamente barato (o equipamento era caro mas o teste em si era barato), rápido e selectivo. Tinha como senão a baixa sensibilidade (50%). Mais tarde surgiu um novo teste para detectar o uso de rHuEPO. Este teste tinha como base a razão entre o receptor solúvel de transferrina sérica (sTFR) e a ferritina. No entanto, ao longo dos testes não se conseguiu provar a eficácia deste método e, como todos os atletas tomam suplementos de ferro, esta razão acabava por estar alterada, tendo sido substituído pela razão entre a sTFR e as proteínas locais.<sup>2,3,6</sup>

Os testes atrás exemplificados e outros que foram desenvolvidos apresentavam diversos problemas na detecção de forma eficiente da dopagem por rHuEPO, tendo surgido a ideia de juntar vários testes num único modelo, criando-se um modelo matemático baseado em múltiplos marcadores que permitisse colmatar as falhas de uns testes com outros testes,

umentando a eficiência do controlo antidopagem. Foram conduzidas diversas experiências com base em marcadores secundários, chegando-se à conclusão que seria possível utilizar esses marcadores como forma de avaliação e monitorização dos atletas mas não permitiria usar esse teste (por si só) como método antidopagem.<sup>6</sup>

Mais tarde, em 2001, o *Swiss Laboratory of Doping Analyses* (SLAD) juntamente com algumas federações introduziram a avaliação e monitorização regular dos ciclistas recorrendo a marcadores secundários. Rapidamente se percebeu que era possível detectar a utilização de rHuEPO através da avaliação regular destes marcadores. Avaliando em vários momentos da época desportiva os atletas e verificando as alterações que iam apresentando ao longo da época facilmente se percebia se tinha ocorrido dopagem sanguínea ou não. Estes testes permitiam identificar os infractores e, através de outros métodos, as autoridades tentavam provar que estávamos perante um caso de dopagem sanguínea.<sup>6</sup>

Estranhamente nem sempre se conseguia provar a existência de rHuEPO nas análises que se realizavam acabando por não se punir os atletas que infringiam as regras, mesmo sabendo-se que tinham recorrido a dopagem sanguínea. Esta incapacidade de provar o que as alterações nos parâmetros sanguíneos demonstravam levou as autoridades antidopagem a desconfiar de um “regresso ao passado” na dopagem sanguínea, ou seja, do recurso a metodologias como as transfusões sanguíneas que tinham sido abandonadas aquando do advento da rHuEPO. No início do século XXI surgiu um teste que permitia detectar a rHuEPO na urina que passou a ser utilizado nos casos que eram identificados pela avaliação dos parâmetros hematológicos. Com o surgimento deste teste passou a ser mais difícil a utilização de rHuEPO sem ser detectado pelas autoridades, o que levou os atletas a recorrerem a métodos mais complexos mas mais difíceis de detectar como as autotransfusões e as heterotransfusões. A partir de 2004, com o incremento da citometria de fluxo é possível detectar diferenças entre os glóbulos vermelhos dos atletas e os glóbulos vermelhos de outros dadores, permitindo assim detectar a utilização de heterotransfusões por parte dos atletas. Desta forma sobrava a única opção de dopagem sanguínea que ainda não tinha meios de ser detectada: a autotransfusão.<sup>6</sup> Detectar a utilização deste tipo de dopagem continua a ser um desafio actual. Recentemente alguns atletas revelaram a sua utilização ao longo das suas carreiras, o que aponta para o insucesso nesta luta por parte das autoridades até ao momento. Estas revelações vieram demonstrar a dificuldade que é descobrir a utilização de dopagem sanguínea quando realizada com bons conhecimentos científicos. Este insucesso obrigou as autoridades antidopagem a alterar a forma de luta. Sendo uma prática com tantas particularidades e de tão difícil detecção as autoridades procuraram criar um método que

permitisse percebê-la através da alteração dos parâmetros sanguíneos. Surge então o módulo hematológico do Passaporte Biológico do Atleta.<sup>2,3,6</sup>

### **Passaporte Biológico do Atleta**

A ideia foi publicada pela primeira vez pelo italiano *M. Cazzola*, em 2000, tendo sido desenvolvida inicialmente, em grande parte, por cientistas e autoridades Australianos. Em alguns desportos já existia uma avaliação e monitorização de alguns parâmetros sanguíneos genericamente referidos como “passaporte hematológico do atleta” mas este não deve ser confundido com o “passaporte biológico do atleta” proposto pela AMA, cuja avaliação é mais exaustiva e mais regulamentada. O Passaporte Biológico do Atleta em vigor foi desenvolvido em 2011 por *Pierre-Edouard Sottas (Sottas et al., 2011)* e baseia-se na análise de vários biomarcadores indicadores da utilização de substâncias ilícitas não sendo, portanto, um teste específico para uma substância específica. Pode ser utilizado para diversas substâncias ilícitas, sendo também utilizado para a dopagem sanguínea.<sup>2,21</sup>

No caso específico da dopagem sanguínea, qualquer que seja o composto utilizado levará a alterações em diversos parâmetros hematológicos como a contagem de reticulócitos ou a concentração de hemoglobina, sendo esta a ideia subjacente ao módulo hematológico do passaporte biológico do atleta. Para além dos valores dos parâmetros hematológicos avaliados, também são incluídas informações como a idade, o género e o genótipo bem como a altitude a que estão expostos e a forma como são manuseadas as amostras.<sup>2,16</sup>

O passaporte biológico do atleta é um conjunto de dados cuja obtenção envolve vários passos, sendo a primeira parte realizada por um programa informático apropriado. O passo seguinte é realizado por um painel de especialistas que avaliam os parâmetros hematológicos dos atletas identificados pelo programa informático como possíveis utilizadores de dopagem sanguínea. Quando esse painel de especialistas chega à conclusão que a única justificação plausível para a ocorrência das alterações hematológicas detectadas é a utilização de substâncias ilícitas, é aberto um processo disciplinar ao atleta.<sup>2</sup>

Em ensaios do módulo hematológico do passaporte biológico do atleta nem sempre os resultados foram bons, tendo alguns dos ensaios sido desapontantes mas noutros levou à descoberta da maioria dos indivíduos que tinham usado a autotransfusão. Estes resultados vieram demonstrar que era preciso acrescentar algo ao programa informático para que pudesse ser aplicado com sucesso pela AMA no controlo antidopagem dos atletas. Acrescentando um painel de especialistas (que avaliasse os perfis dos atletas) com conhecimentos aprofundados em áreas como as competições, as estratégias e o planeamento dos treinos entre outras áreas adequadas a cada um dos desportos seria

possível detectar os casos de dopagem sanguínea e aplicar esta metodologia na luta mundial contra a dopagem sanguínea. Desde que foram acrescentados estes especialistas ao sistema do passaporte biológico do atleta, não foi detectada nenhuma violação.<sup>2,16</sup>

Sendo uma metodologia promissora, nem todos concordam com a sua utilização e muitos defendem que poderá estar incorrecta. Entre as várias críticas feitas ao Passaporte Biológico do Atleta estão as críticas à base de dados que o sistema utiliza, as críticas às variáveis utilizadas para os ciclistas por não serem as mais correctas, e as críticas ao controlo de qualidade efectuado nos instrumentos utilizados para as análises.<sup>2</sup>

Como referido anteriormente, o Passaporte Biológico do Atleta é uma metodologia relativamente recente, pelo que é natural precisar de alguns aperfeiçoamentos para ser uma metodologia 100% segura e cujos resultados sejam aceites por todos os envolvidos no processo. No entanto é actualmente a única metodologia que consegue detectar os atletas que usam dopagem sanguínea na forma de autotransusão, ainda que de forma indirecta, pelo que é preciso desenvolver o passaporte biológico do atleta ou outro método que permita detectar o uso de autotransfusões para garantir que não há atletas erradamente acusados desta prática.<sup>2,16</sup>

Um outro problema apresentado pelo passaporte biológico do atleta prende-se com a detecção do uso de rHuEPO como agente dopante. Na metodologia utilizada pelo passaporte biológico, uma parte considerável dos atletas que utilizam este meio de dopagem sanguínea não é sinalizado como tendo um perfil hematológico anormal. Isto é conseguido através do uso de microdoses de rHuEPO que levam a um aumento equivalente ao aumento ganho com duas unidades de sangue na autotransusão, o que corresponde a um grande aumento do rendimento desportivo sem detecção, o que demonstra a vulnerabilidade desta metodologia e o seu potencial, caso se consiga melhorar os aspectos que neste momento lhe retiram fiabilidade.<sup>2</sup>

### **Considerações Gerais**

Desde sempre ganhar faz parte da essência humana. Porém nem sempre se procurou ganhar de forma justa e recorrendo apenas a táticas dignas e moralmente aceitáveis. Já na Grécia Antiga, nos Jogos Olímpicos, os atletas que participavam procuravam formas de conquistar a glória divina, muitas vezes utilizando bebidas e alimentos que lhes dariam vantagens sobre os adversários. Esta tendência não se alterou até aos dias de hoje onde ainda existem atletas cujo único objectivo é ganhar independentemente da forma como ganham. Ora isto levanta uma questão: estaremos nós a combater a dopagem da forma correcta?

Há autores que defendem que o combate à dopagem deve ser feito de uma forma preventiva, evitando a utilização de dopagem sanguínea não por ser ilegal nem por receio punitivo mas sim por ter um efeito negativo. Este efeito negativo não se cinge apenas à área da saúde, com os efeitos adversos e prejudiciais para a saúde conhecidos das diferentes técnicas de dopagem, mas também a outras áreas mais pessoais como a ética e os valores morais do atleta, dando uma ideia ao atleta de desonra, vergonha e culpa se utilizar substâncias ilícitas para alcançar determinados resultados. O problema é perceber qual das abordagens é efectiva, se a abordagem pela via da saúde ou se a abordagem pela via pessoal/moral ou se ambas. Estas dúvidas derivam das confissões a que se tem assistido nos últimos anos relativamente ao uso de dopagem, onde muitos a consideram como parte do desporto de alta competição. Será que os atletas ao usarem as substâncias ilícitas as consideram ilegais? Ou será que as consideram um meio, uma ferramenta para obterem melhoria no seu organismo e no seu desempenho desportivo? Ou serão ambas as visões dos atletas? Perceber a forma como os atletas vêem as substâncias ilícitas é fundamental para se poder abordar a dopagem de uma forma preventiva, permitindo assim perceber as motivações dos atletas que recorrem à dopagem e procurando combater-las com acções preventivas que alterem a sua percepção da dopagem.<sup>22,23</sup>

Perceber os motivos que levam ao uso de dopagem por parte dos atletas ainda não foi explorado pelas autoridades, optando estas por uma política de combate baseada na detecção das substâncias ilícitas e respectiva punição (política detecção-punição). Esta política ajuda a diminuir a utilização de dopagem por parte dos atletas ao ser uma barreira a ultrapassar por quem a utiliza, pois existe o risco de serem detectados e punidos, não compensando a sua utilização, mas nunca vai conseguir eliminar o seu uso porque, tal como numa doença, apenas trata os “sintomas” e não a origem do problema, ou seja, as suas motivações. No entanto, esta política de detecção-punição acaba por ser mais fácil de implementar do que procurar perceber e combater as motivações dos atletas que utilizam substâncias e métodos ilegais e apresenta resultados mais rapidamente e mais visíveis. Esta política de detecção-punição leva a dois caminhos possíveis por parte dos atletas. Um é aceitar a proibição da utilização de substâncias e métodos ilícitos, respeitando as regras, o outro é optar por substâncias desconhecidas ou métodos que passem despercebidos às autoridades antidopagem. Ao optarem pela segunda possibilidade, como acontece em variadíssimos casos, os atletas são obrigados a encontrar formas de ter resultados negativos nos controlos e testes antidopagem que são realizados pela AMA (ou por autoridades associadas), utilizando técnicas que mascaram o seu uso ou utilizando substâncias ainda em fase experimental. Em ambos os casos estão a aumentar os riscos para a saúde. Isto reforça

a importância de se encontrar uma forma de luta alternativa à política de detecção-punição que seja verdadeiramente efectiva, como é o caso do estudo comportamental dos atletas (que utilizam dopagem) baseado em considerações éticas, morais, económicas e sanitárias.<sup>7,8</sup> Actualmente, um atleta que apenas decida usar ou não substâncias e métodos ilícitos pesando os prós e os contras da dopagem pode acabar a por esta. Isto porque, para alguns atletas os riscos da dopagem são inferiores aos benefícios. Se imaginarmos um sistema de dopagem bem montado e com especialistas na área dificilmente o atleta acusará um teste positivo num controlo antidopagem, pelo que do lado dos contras acaba por estar só a saúde, sendo em alguns casos desconhecidos os riscos para a saúde e bem-estar do atleta e noutros casos podem ser riscos suportáveis, na óptica dos atletas.<sup>22,23</sup>

Tendo em conta estas visões, fica claro que na luta antidopagem ainda há um longo caminho a percorrer. Enquanto não nos focarmos nas motivações e na forma como agem os atletas e enquanto não percebermos o que leva os atletas à dopagem vamos estar sempre um passo atrás de quem utiliza substâncias e/ou métodos de dopagem, o que não se traduz em competições livres de dopagem mas sim em competições livres de substâncias que podem ser detectadas pelas autoridades. Ou seja, está-se a empreender uma luta contra apenas algumas substâncias e métodos dopantes ao optar-se pela política da detecção-punição, o que ajuda a limpar as competições deste flagelo, mas ainda falta percorrer uma longa distância até erradicar a dopagem de todas as competições. O problema aqui reside não no caminho a seguir mas na forma como seguir esse caminho. Por um lado, pensando de forma objectiva, temos muito a ganhar ao investir no conhecimento do comportamento dos atletas que utilizam dopagem. Por outro lado investir nisto será um risco dado que não há prova de sucesso e, até hoje, a luta antidopagem empreendida tem dado alguns resultados, eliminando diversos atletas que utilizam a dopagem para alcançar a glória pessoal.<sup>22,23</sup>

Provavelmente, nos próximos anos deve e investir-se na prevenção da dopagem ao mesmo tempo que se continua a investir na política de detecção-punição. Isto implica um investimento avultado ao requerer estudos comportamentais ao mesmo tempo que vai exigindo uma melhoria dos métodos de detecção do uso de dopagem. No entanto poderá traduzir-se num retorno interessante. Ao mesmo tempo que vamos melhorando a detecção e eliminando cada vez mais atletas que recorrem à dopagem vamos mentalizando, de forma racional e objectiva, os novos atletas para sua não-utilização e para o repúdio aos atletas que a usarem. Isto requer um trabalho de base sobre a ética de cada atleta e dos seus treinadores, bem como de toda a população. Não basta que exista uma moral que veja a dopagem como algo negativo. É preciso que cada indivíduo, na sua ética, perceba que o desporto é mais do que vencer a qualquer custo e que a dopagem não pode ser um meio de



alcançar a glória desportiva. Se existir esta visão do desporto, um atleta nunca se sentirá completamente realizado numa vitória sabendo que recorreu a meios ilícitos para a obter e que, em condições de igualdade de circunstâncias, não conseguiria vencer.<sup>22,23</sup>

Torna-se claro que alcançar os objectivos acima referidos é algo próximo de uma utopia. Desde os primórdios da humanidade até hoje existiu sempre alguém que procurou ganhar a qualquer custo, não olhando aos meios para alcançar os fins. Portanto teríamos de ser capazes de mudar as mentalidades de toda uma sociedade ávida de glórias, que coloca os vencedores como heróis e que insiste, em muitos casos, em não olhar para os meios utilizados para chegarem à glória desportiva. Contudo, não podemos partir do pressuposto que é impossível mudar a forma como se olha para a dopagem e para o desporto. A dopagem, por si só e pela forma como é mascarada, acarreta enormes riscos para a saúde dos atletas que acabam por se ressentir mais tarde com variadíssimos problemas de saúde e com uma qualidade de vida muito diminuída.<sup>22,23</sup>

### **Papel do Farmacêutico**

Infelizmente é frequente saírem notícias dando conta de atletas punidos, de forma inesperada, pela utilização de substâncias ilícitas. Por vezes os atletas recorrem a suplementos alimentares para compensar deficiências na sua dieta. Não existiria problema em recorrer a esses suplementos se todos fossem rigorosamente controlados e livres de substâncias ilícitas, o que raramente acontece, levando com alguma frequência atletas a acusar resultado positivo num controlo antidopagem e a concluir-se que tal facto se deveu a uma “contaminação” do suplemento alimentar. Por outro lado os atletas, sendo seres humanos, estão susceptíveis a doenças e lesões, o que pode ser um problema acrescido. Muitos dos fármacos usados normalmente no tratamento das doenças estão na lista de substâncias dopantes da AMA o que obriga a um cuidado especial em cada prescrição. Há relatos de erros de prescrição que levaram à perda de medalhas olímpicas por resultados positivos no controlo antidopagem. Sem querer obrigar os atletas a escolher entre saúde e desporto, torna-se clara a importância de ter alguém capaz de ajudar a seleccionar os fármacos utilizados no tratamento dos atletas, evitando problemas com as autoridades antidopagem. Neste sentido os farmacêuticos podem ser uma excelente opção para esta função, pelo seu conhecimento dos fármacos.<sup>24,25</sup>

Os farmacêuticos, enquanto especialistas do medicamento, podem ser uma peça importante nas equipas clínicas dos atletas e podem também ser muito importantes na educação de todos os envolvidos no desporto e da população em geral. Nesse sentido a FIP (*International Pharmaceutical Federation*) encoraja as associações de farmacêuticos a ter um papel mais

activo junto das agências antidopagem e a educar os farmacêuticos na área da dopagem e das suas consequências para a saúde. A FIP indica ainda que os farmacêuticos devem ser conhecedores do código antidopagem da AMA e devem ser capazes de transmitir aos atletas e a outros envolvidos conhecimentos acerca dos medicamentos que se encontram listados no código antidopagem. Desta forma os farmacêuticos podem passar a ter um papel muito importante na garantia de um desporto cada vez mais justo através da educação, aconselhamento, dispensa e monitorização dos medicamentos e suplementos alimentares, devendo trabalhar em sintonia com as agências antidopagem. Os farmacêuticos podem, assim, evitar a toma acidental de substâncias proibidas pela AMA.<sup>24,25</sup>

Os farmacêuticos podem ainda procurar educar os treinadores, os preparadores físicos e os fisioterapeutas acerca das substâncias proibidas e dos seus problemas para a saúde do atleta. Outro papel do farmacêutico, próximo do já referido, é a educação dos atletas e do público em geral para os perigos da dopagem e para as consequências, por vezes graves, que a toma destas substâncias acarreta. Este trabalho deve ser feito, no caso português, em sintonia com a ADoP (Autoridade Antidopagem de Portugal). Os farmacêuticos podem ainda ser consultores das autoridades antidopagem na elaboração das listas de substâncias permitidas e proibidas.<sup>24,25</sup>

Para que possam desempenhar estes papéis os farmacêuticos devem apostar numa formação na área legislativa que lhes permita suportar eventuais processos provocados por detecções devidas a informação incorrecta ou omissa por parte do fabricante (como nos casos dos suplementos nutricionais). Devem ainda procurar aprender técnicas de comunicação que permitam uma comunicação mais eficaz nesta nova área onde a comunicação será a base da prevenção da dopagem. É ainda importante que os farmacêuticos conheçam os princípios gerais que regem a elaboração da lista de substâncias (por exemplo conhecer quais as que são permitidas fora da competição e quais as que podem ser sujeitas a uma autorização especial terapêutica) bem como o funcionamento dos diversos momentos de controlo antidopagem (incluindo a forma como são recolhidas as amostras). Não sendo novidade este papel do farmacêutico nos EUA, onde desde 2006 já existem algumas iniciativas no sentido de demonstrar a importância dos farmacêuticos em todo este processo, em Portugal este papel do farmacêutico é novidade e poderá ser construído ao longo dos próximos anos. Os farmacêuticos deverão apostar na criação de áreas de estudo superior (unidades curriculares, pós-graduações ou mestrados) vocacionadas para a educação sobre a dopagem.<sup>24,25</sup>

## Conclusão

A dopagem é hoje um flagelo para um desporto justo e deve ser sempre combatida. Infelizmente esta percepção surgiu tarde, aparecendo a luta contra a dopagem vários anos após a sua existência e o seu aperfeiçoamento, o que obrigou e obriga a um esforço suplementar para combater este flagelo. Nos últimos 15 anos houve um avanço significativo nos métodos de detecção o que permitiu punir alguns dos atletas que estavam a obter resultados devidos à utilização de substâncias ilícitas e permitiu dar mais um passo rumo a um desporto sem dopagem. No entanto ainda há um longo caminho a percorrer, devendo começar-se por procurar novos rumos na forma como se combate o uso de substâncias ilícitas. A prevenção poderá ser o caminho não descurando a política de detecção-punição mas articulando ambas as políticas. Neste sentido um dos caminhos a seguir pode ser a inclusão de farmacêuticos, enquanto agentes de saúde pública, como educadores dos atletas, pais e restante população. Os farmacêuticos podem ainda ter um papel activo no auxílio dos atletas por forma a satisfazer as suas necessidades de saúde sem que, inadvertidamente incorram numa infracção aos regulamentos antidopagem e também como facilitadores de todo o processo antidopagem, podendo ser a ligação entre o atleta e as autoridades antidopagem.

## Referências Bibliográficas

- (1) LOMBARDI, G., BANFI, G., LIPPI, G., SANCHIS-GOMAR, F. - Ex vivo erythrocyte generation and blood doping. *Blood Transfus* **11** (2013): 161-164.
- (2) LUNDBY, C., ROBACH, P., SALTIN, B. - The evolving science of detection of 'blood doping'. *British Journal of Pharmacology* **165** (2012): 1306-1315.
- (3) MØRKEBERG, J. - Blood manipulation: current challenges from an anti-doping perspective. *Hematology* **2013** (2013): 627-631.
- (4) LEIGH-SMITH, S. - Blood Boosting. *Br J Sports Med* **38** (2004): 99-101.
- (5) ELLIOTT, S. Erythropoieses-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *British Journal of Pharmacology* **154** (2008): 529-541.
- (6) ROBINSON, N., GIRAUD, S., SAUDAN, C., BAUME, N., AVOIS, L., MANGIN, P., SAUGY, M. - Erythropoietin and blood doping. *Br J Sports Med* **40** (2006): i30-i34.
- (7) SINCLAIR, A.M. - Erythropoiesis stimulating agents: approaches. *Biologics: Targets and Therapy* **7** (2013): 161-174.
- (8) MAIRBÄURL, H. - Red Blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Fron Physiol* **4** (2013): 332.

- (9) SAUNDERS, P.U., GARVICAN-LEWIS, L.A., SCHMIDT, W.F., GORE, C.J. (2013). Relationship between changes in haemoglobin mass and maximal oxygen uptake after hypoxic exposure. *Br J Sports Med* **47**: i26-i30.
- (10) PARISOTTO, R. ASHENDEN, M.J., GORA, C.J., SHARPE, K., HOPKINS, W., HAHN, A.G. - The effect of common hematologic abnormalities on the ability of blood models to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica* **88** (2003): 931-940.
- (11) ROELS, B., HELLARD, P., SCHMITT, L., ROBACH, P., RICHALET, J., MILLET, G.P. - Is it more effective for highly trained swimmers to live and train at 1200 m than at 1850 m in terms of performance and haematological benefits?. *Br J Sports Med* **40** (2006):e4.
- (12) KLEIN, H.G. - Blood substitutes: how close to a solution? *Oncology* **16** (2002): 147-151.
- (13) MOZZARELLI, A., RONDA, L., FAGGIANO, S., BETTATI, S., BRUNO, S.- Haemoglobin-based oxygen carriers: research and reality towards an alternative to blood transfusions. *Blood Transfus.* **8** (2010): s59-s68.
- (14) CABRALES, P., INTAGLIETTA, M. - Blood substitutes: evolution from non-carrying to oxygen and gas carrying fluids. *ASAIO* **59** (2013):337-354.
- (15) SCHUMACHER, Y.O., SCHIMD, A., DINKELMANN, S., BERG, A., NORTHOFF, H. - Artificial Oxygen Carriers - The New Doping Threat in Endurance Sport? *Int J Sports Medicine.* **22** (2001): 566-571.
- (16) SHUMACHER, Y.O., SAUGY, M., POTTGIESSER, T., ROBINSON, N. - Detection of EPO doping and blood doping: the haematological module of the Athlete Biological Passport. *Drug Test Analyses* **4** (2012): 846-853.
- (17) EGRIE, J.C., BROWNE, J.K. - Development and characterization of darbepoetin alfa. *Oncology* **16** (2002): 13-22.
- (18) EGRIE, J., BROWNE, J. Darbepoetin alfa is more potent in vivo and can be administered less frequently than rHuEPO. *British Journal of Cancer.* **87** (2002): 475-477.
- (19) BUNN, H.F. - New agents that stimulate erythropoieses. *Blood* **109** (2007): 868-873.
- (20) WANG, G.L., JIANG, B.H., RUE, E.A., SEMENZA, L. - Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Genetics* **92** (1995): 5510-5514.
- (21) MALCOVATI, L., PASCUTTO, C., CAZZOLA, M. - Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematologica* **88** (2003): 570-581.

- (22) PETRÓCZI, A., MAZANOV, J., NAUGHTON, D.P. - Inside athletes' minds: Preliminary results from a pilot study on mental representation of doping and potencial implications for anti-doping. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* **6** (2011): 10.
- (23) HAUGEN, K.K., NEPUZ, T., PETRÓCZI, A. - The multi-player performance-enhancing drug game. *PLoS ONE* **8** (2013): e63306.
- (24) AMBROSE, P.J. Educational opportunities and anti-doping roles and responsibilities for pharmacists. *Yakugaku Zasshi* **131** (2011): 1761-1764.
- (25) AMBROSE, P.J. An Advanced Pharmacy Practice Experience in Sports Pharmacy. *Am J Pharm Educ.* **72** (2008): 19.