



Assinado digitalmente por: Yuri de Lucas Xavier Martins
Razão: Sou responsável pelo documento
Localização: FAEMA - Ariquemes- RO
O tempo: 14-10-2019 18:59:33

FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE FARMÁCIA

FERNANDA PAULA MARTINS BARROSO

ERITROPOETINA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E O USO PARA FINS ESPORTIVOS

ARIQUEMES-RO
2019

Assinado digitalmente por: TALINE CANTO TRISTAO
Razão: Sou responsável pelo documento
Localização: FAEMA - Ariquemes-RO
O tempo: 13-10-2019 21:09:55

Assinado digitalmente por: Keila
de Assis Vitorino
O tempo: 14-10-2019 18:01:18

Fernanda Paula Martins Barroso

**ERITROPOETINA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS
E O USO PARA FINS ESPORTIVOS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do título de bacharel em: Farmácia.

Prof^a. Orientadora: Dra. Taline Canto Tristão

ARIQUEMES-RO

2019

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Júlio Bordignon - FAEMA

B277e BARROSO, Fernanda paula martins.

Eritropoetina: aspectos farmacológicos e o uso para fins esportivos. / por Fernanda paula martins Barroso. Ariquemes: FAEMA, 2019.

43 p.

TCC (Graduação) - Bacharelado em Farmácia - Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA.

Orientador (a): Profa. Dra. Taline Canto Tristão.

1. Eritropoetina. 2. Hormônios. 3. Farmacoterapêutico. 4. Doping. 5. Eritropoetina recombinante. I Tristão, Taline Canto. II. Título. III. FAEMA.

CDD:615.4

Bibliotecário Responsável

CRB ***/***

Fernanda Paula Martins Barroso

**ERITROPOETINA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E O
USO PARA FINS ESPORTIVOS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do título de bacharel em: Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Taline Canto Tristão
Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA

Prof^a. Ma. Kella de Assis Vitorino
Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA

Prof^o. Me. Yuri de Lucas Xavier Martins
Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA

Ariquemes, 16 de Setembro de 2019

Dedico com carinho a todos da minha família por
aceitarem a minha atual visão de mundo.

E a todos, que de algum modo, colaboraram para que
eu alcançasse essa formação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu energia e muita força para conseguir concluir esse trabalho.

A Professora orientadora Dra. Taline Canto Tristão, pela dedicação em cada etapa deste trabalho.

A minha família, minha mãe Rosângela, meu pai Paulo Sergio, por ter depositado toda confiança e motivação em mim.

Agradeço também, ao meu noivo Jean Lucas, por estar sempre do meu lado nos meus momentos de desespero, sempre me acalma, me fazendo enxergar o quanto sou capaz de conseguir alcançar meus objetivos.

Aos meus amigos e colegas, pela força e incentivo, principalmente a minha grande amiga Valcione, por ter me ajudado muito nessa etapa final.

A todos que, de algum modo, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho, o que me tem dado força para chegar à etapa final desse curso.

RESUMO

O uso farmacoterapêutico da eritropoetina (EPO) tem se mostrado eficiente, auxiliando a formação das hemácias do sangue, no tratamento de paciente com anemia crônica, insuficiência renal crônica, pacientes soro positivo para o vírus da imunodeficiência (HIV) e também em pacientes sob tratamento quimioterapia, reduzindo assim, a necessidade de transfusões sanguínea e diminuindo o desconforto do paciente. Com o emprego de novas pesquisas e técnicas, a EPO recombinante vem ganhando espaço, trazendo excelentes resultados medicinais. Porém no meio esportivo, os atletas com o desejo de alcançar o sucesso nas competições, acabam fazendo a utilização da EPO para estimular maior oxigenação do sangue, resultando em mais força e maior resistência física nas práticas esportivas, porém o uso dessa substância é proibido pela agência mundial antidoping (WADA), considerado "doping", pois em elevadas doses, traz consequências graves à saúde do atleta, podendo levar à morte. Lamentavelmente como ponto negativo, destaca-se a prática do doping esportivo, quando atletas usam a EPO como recurso para melhorar seu rendimento físico nas competições, trazendo grandes consequências à saúde e também a ética esportiva. Esse estudo objetivou de demonstrar pontos positivos e negativos sobre o uso da EPO e o doping esportivo

Palavras-chave: Eritropoetina; hormônios; farmacoterapêutico; doping.

ABSTRACT

The use of erythropoietin (EPO) as a pharmacotherapeutic has been shown to be efficient, helping the formation of red blood cells in the treatment of patients with chronic anemia, chronic renal failure, positive serum (HIV) patients and also those undergoing chemotherapy. thus reducing the need for blood transfusions and decreasing patient discomfort. With the use of new research and techniques, recombinant EPO has been gaining ground, bringing excellent medicinal results. However, in sports, athletes with the desire to achieve success in competitions, end up using the EPO to stimulate increased blood oxygenation, resulting in more strength and greater physical endurance in sports, but the use of this substance is prohibited by World Anti-Doping Agency (WADA), considered "doping" because in high doses, brings serious consequences to the athlete's health and may lead to death. Unfortunately, as a negative point, the practice of sports doping stands out when athletes use EPO as a resource to improve their physical performance in competitions, bringing major consequences to health and also to sports ethics. This study aimed to demonstrate positive and negative points about the use of EPO and sports doping.

Keywords: Erythropoietin; hormones; pharmacotherapeutic; doping.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	-	Estrutura química da EPO	18
Figura 2	-	Medula óssea	20
Figura 3	-	Produção das células sanguíneas	23

TABELAS

Tabela1	-	Agentes Estimuladores da Eritropoiese (ESAs)	30
---------	---	--	----

LISTA DE SIGLAS

ABP	Passaporte biológico do atleta
ADOs	Organizações Antidopagem
ADRVs	Violações de regras antidoping confirmadas
COB	Comitê Olímpico Brasileiro
COI	Comitê Olímpico Internacional
CTH	Célula Tronco Hematopoética DRC
	Doença renal crônica
EPO	Hormônio Eritropoetina
ESAs	Agentes estimulantes da eritropoetina
FDA	FoodandDrugAdministration (Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
GH	Hormônio do crescimento
GHRFs	Fatores de liberação de hormônio do crescimento
rHuEPO	Eritropoetina recombinante humana
IRC	Insuficiência renal crônica
TDSSA	Documento técnico para análise específica do esporte
WADA	World Antidoping Agency (Agência Mundial Antidoping)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA	13
3.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO	13
3.2 AMOSTRA	13
3.3 PERÍODO DA BUSCA	13
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
4.1 ERITROPOETINA	14
4.1.1 Contexto Histórico	14
4.1.2 Síntese da Eritropoetina	17
4.1.3 Hematopoese	20
4.1.4 Indicação Farmacoterapêutica	23
4.1.5 Aspectos Farmacológicos	24
4.1.5.1 Farmacodinâmica	24
4.1.5.2 Farmacocinética	24
4.1.5.3 Posologia	25
4.1.6 Esporte de alto rendimento e doping	Erro! Indicador não definido.
4.2 DOPING	26
4.2.1 Substâncias Não Permitidas no Esporte	27
4.2.2 Efeitos Colaterais da Dopagem por EPO	28
4.2.3 Ética X Doping	29
4.2.4 Punições	31
CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

INTRODUÇÃO

A eritropoetina (EPO) é um hormônio glicoprotéico produzido nos rins que estimula naturalmente a formação de células vermelhas sanguíneas (hemácias). O corpo produz mediante a necessidade, a produção acontece, através da detecção pelos rins. Pelo nível de oxigênio que circula no sangue e pela quantidade de hemácias, os rins e outros órgãos fazem então essa contabilização e repõe o nível de EPO (SOARES, 2017).

No decorrer do tempo, com o avanço das pesquisas, foi desenvolvida a rhEPO, ou seja, a EPO humana recombinante para fins farmacoterapêutico. Atualmente é um fármaco indicado para pacientes no tratamento de anemias falciforme, insuficiência renal crônica e paciente, síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV). O qual promove a formação de elementos sanguíneos e mantemos níveis de células vermelhas em um quantitativo aceitável, reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas e diminuindo o desconforto do paciente, trazendo excelentes resultados medicinais (PATON, 2000; BOCCHI, 2009; REIS, 2011; SILVESTRE, 2017; SOARES, 2017).

Com o resultado das alterações fisiológicas da EPO, entre eles, o aumento do hematócrito, ocorre incremento no transporte de oxigênio e um ganho considerável de resistência física dos atletas. Assim, a EPO tem sido usada por vários atletas profissionais para obtenção de resultados superiores à sua capacidade física, levando a praticar fraudes nas competições, além de colocar em risco a sua saúde e até mesmo levá-lo a morte (REICHEL E GMEINER, 2010, ORTOLANI, 2012).

O fato dos atletas fazer a utilização da EPO tornou-se ilícita pela agência mundial antidoping (WADA), caracterizando “doping” esportivo, pois o objetivo dos atletas é aumentar o rendimento físico (REICHEL E GMEINER, 2010, ORTOLANI, 2012).

Nesse contexto, esta revisão bibliográfica, objetivou à estudar o hormônio eritropoetina em seus aspectos farmacológicos e o seu uso como doping esportivo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar do uso do hormônio eritropoetina como doping esportivo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar os aspectos farmacológicos;
- Relacionar os benefícios da eritropoetina da eritropoetina aplicada ao esporte;
- Caracterizar o doping esportivo;
- Investigar as consequências do emprego do hormônio eritropoetina como doping esportivo.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica, utilizando artigos, monografias e teses disponíveis nas bases de dados digitais.

3.2 AMOSTRA

A amostra compreende os estudos encontrados com a estratégia de busca e que preenche os critérios de inclusão. Utilizando as tecnologias de busca disponíveis nos acervos digitais de base de dados: MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico, com as palavras chaves de pesquisa, em inglês: *Erythropoietin, doping, pharmacotherapeutic, consequence* e em português: Eritropoetina, doping, farmacoterapêutico, consequências. Para coleta dos dados estatístico da pesquisa, referente ao doping, foi considerado relatórios publicados pela WADA.

3.3 PERÍODO DA BUSCA

A busca considerou os critérios de inclusão e de exclusão das publicações de janeiro de 2000 até junho de 2019, considerando as estratégias de busca nas bases de dados e a população dos estudos.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 ERITROPOETINA

4.1.1 Contexto Histórico

Em 1890, o anatomista francês Viault observou que em duas semanas depois de viajar no Peru, desde o nível do mar em Lima até a área montanhosa de Morococha (4200 m) a contagem de hemácias do sangue de Viault passaram-se de 5,0 milhões para 7,1 milhões / mm³. Observou ainda que, os valores de outros cinco integrantes de sua excursão variaram de 7,1 a 8,0 milhões / mm³. Essas observações simples forneceram a primeira demonstração convincente do aumento significativo da eritropoese no homem, logo após a exposição à hipóxia em alta altitude (LOPES, 2004; JELKMANN, 2007; HAASE, 2010; BUNN, 2013).

Durante a transição para o próximo milênio, o mecanismo subjacente a esse fenômeno tornou-se um tópico de debate acalorado. Friedrich Miescher em 1893, bem conhecido por sua descoberta do DNA, propôs que uma diminuição na tensão de oxigênio, leva a estimulação da medula óssea a produzir células eritroides. Meio século se passou antes que essa teoria fosse refutada por medidas cuidadosamente executadas de saturação de oxigênio em espécimes de medula óssea de pacientes com eritrocitose, tanto primários, quanto secundários (LOPES, 2004; JELKMANN, 2007; BUNN, 2013).

Em 1906, Carnot e Deflandre, sugeriram uma forma alternativa para a indução hipóxica da eritropoese. Eles observaram um aumento nas contagens de glóbulos vermelhos após a infusão de coelhos normais com soro de animais anêmicos e concluíram que a eritropoese é regulada por um “fator” humoral no plasma. As tentativas de reproduzir esse experimento nas décadas seguintes produziram resultados duvidosos ou negativos, lançando dúvidas sobre essa hipótese. No entanto, em meados do século XX, Krumdieck e Erslev (1953) modificaram o desenho experimental de Carnot e Deflandre pela adição de medições precisas de reticulócitos e demonstraram de forma convincente em coelhos a indução de nova produção de eritrócitos dentro de 3 a 6 dias após a injeção do soro anêmico injetado (LOPES, 2004; JELKMANN, 2007; BUNN, 2013).

A noção de que a estimulação hipóxica da eritropoese envolvia um mecanismo humoral indireto, foi fortemente reforçada por experimentos de Reissmann (1950) e Ruhstroth-Bauer (1950). Eles usaram pares parabióticos de ratos, cujas circulações estavam conectadas no nível capilar por sobreposições de pele, mostraram que quando um rato foi exposto à baixa pressão de oxigênio, enquanto o outro respirava ar ambiente, ambos, animais desenvolveram uma onda de nova produção de glóbulos vermelhos e eritrocitose. Os estudos da época levaram à concepção de um hormônio estimulante de eritroide circulante, a EPO (JELKMANN, 2007; BUNN, 2013).

Eugene Goldwasser (1977) e seus colegas empreenderam um esforço intenso e prolongado para isolar a EPO. Tentativas iniciais para obter EPO de rins foram mal sucedida devido à liberação de enzimas proteolíticas durante a homogeneização do tecido. Na busca de uma fonte mais tratável da EPO, Goldwasser se voltou para o plasma de anemia ovina, depois para a urina de argentinos com deficiência grave de ferro devido à infestação por ancilostomíase e, finalmente dos japoneses, à urina de pacientes com anemia aplásica (JELKMANN, 2007; BUNN, 2013; ZADEH, 2017).

Em 1977, Goldwasser e sua equipe, a partir de 2.550 litros de urina de pacientes com anemia aplásica isolaram e purificaram a EPO, sendo capazes de preparar 8 mg de EPO humana altamente purificada. A sequenciação de aminoácidos no terminal amino desta preparação, permitiu a síntese de sondas oligonucleotídicas semi-degeneradas que poderiam depois ser utilizadas para a clonagem molecular do gene EPO (LOPES, 2004; ROBINSON et al., 2006; JELKMANN, 2007; BUNN, 2013; ZADEH, 2017).

Alguns anos depois, com técnicas avançadas, foi possível codificar o gene da EPO no DNA humano e foi feito o sequenciamento dos aminoácidos da EPO. Quando a sequência das bases nitrogenadas foi estabelecida, o DNA codificador da EPO foi inserido no material genético de células ovarianas de hamsters chineses e estes passaram a produzir eritropoetina recombinante (LOPES, 2004; ORTOLANI, 2012; ZADEH, 2017).

Desde o final dos anos 80, o rHu-EPO tornou-se uma das histórias de sucesso que emergem da indústria de biotecnologia. A disponibilidade da rHu-EPO forneceu novas opções terapêuticas importantes para uma variedade de estados de doença e deficiência (SYTKOWSKI, 2004; ORTOLANI, 2012; ZADEH, 2017).

Após a aprovação pela FDA (*FoodandDrugAdministration*), em junho de 1989, o primeiro medicamento a base de eritropoetina 14 recombinante a se tornar disponível no mercado foi a rEPO α , sob vários nomes comerciais como a EPOgen®, Procrit®, Eprex®, Erypo® e Espo® (JELKMANN, 2008; ORTOLANI, 2012; ZADEH, 2017).

Um ano após, foi lançada no mercado a EPO beta (rEPO β), outro tipo de eritropoetina recombinante. As letras gregas indicam pequenas diferenças na glicosilação da molécula, mas a cadeia peptídica é obrigatoriamente a mesma, pois esta é geneticamente controlada. Apesar de ambas, rEPO α e rEPO β , serem sintetizadas em células ovarianas de hamsters chineses, por serem linhagens de células distintas, a estrutura da cadeia glicosídica gerada entre estas é diferente. A rEPO β apresenta um perfil mais básico que rEPO α . Esta diferença confere à rEPO β características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes que resultam em uma maior atividade biológica quando comparada à rEPO α . Comercialmente a rEPO β era encontrada sob o nome de Recormon®, e a partir de 1997 houve uma alteração para NeoRecormon® (JELKMANN, 2008; REICHEL & GMEINER, 2010).

Foram também desenvolvidos outros tipos de eritropoetinas recombinantes, a ômega (rEPO ω) e a delta (rEPO Δ), sintetizadas também a partir de cDNA, mas em células renais de hamsters jovens e em células de fibrossarcoma humano, respectivamente (DEICHER & HÖRL, 2004; PASCUAL, 2004).

Os principais fatores que determinam a composição glicídica das EPO são o tipo de célula que hospedou o c-DNA, as condições de cultura e os procedimentos de purificação da proteína. Sendo assim, já eram esperadas diferentes atividades biológicas consequentes de distintas composições glicídicas entre rEPO α , β , ω e Δ (JELKMANN, 2007; ORTOLANI, 2012).

Em 2009, a EPO beta foi lançada como outro rhEPO derivado de células, ovário de hamster chinês (CHO) (EPOratio®, Ratiopharm; Biopoin®, CT Arzneimittel) derivado de células CHO na União Europeia (UE). Em algumas partes do mundo, os pacientes com doença renal crônica (DRC) foram tratados com EPO ômega, que é expressa em células de rim de hamster bebê transfectada com célula de rim de hamster (cONA) de EPO (Rim do hamster do bebê, hamster sírio), mas aparentemente este produto não é amplamente utilizado. As eritropoetinas alfa e beta originadoras são usadas para as mesmas principais indicações (anemias

associadas à doença renal crônica ou câncer tratado com quimioterapia mielossupressora) (JELKMANN W, 2013; ZADEH, 2017).

Após a expiração das patentes das inovadoras EPO, outros fabricantes desenvolveram medicamentos biológicos similares. A principal justificativa para o uso de biossimilares é a economia de custos. As duas EPO biossimilares disponíveis na UE são usadas na mesma dose (s) e regime (s) de dosagem para as indicações do produto de referência, Eprex / Erypo (JELKMANN, 2007; ZADEH, 2017).

4.1.2 Síntese da Eritropoetina

A EPO humana é uma glicoproteína ácida (figura 1), com uma massa molecular de 30,4 kDa. O núcleo peptídico da EPO madura é composto por 165 aminoácidos, que formam duas pontes de dissulfeto (Cys⁷-Cys¹⁶¹- Cys²⁹-Cys³³). A porção de carboidrato (40% da molécula) compreende três tetra- antenários ligados ao N (Asn²⁴, Asn³⁸, Asn⁸³) e um pequenoglicano ligado ao (Ser¹²⁶) (LOPES, 2004; JELKMANN W, 2007; JELKMANN W, 2013).

O EPO circulante endógena e o eritropoetina recombinante humana (rHuEPO) têm várias isoformas de glicosilação. Os N- glicanos são essenciais para administração *in vivo* atividade biológica de EPO. De grande importância são os resíduos terminais de ácido siálico desses glicanos. Como outras asialoglicoproteínas, o asialo-EPO é rapidamente removido por meio de receptores galactose dos hepatócitos, porque a galactose é o açúcar pré-terminal dos glicanos. Pelo contrário, a introdução de N-glicanos adicionais no EPO recombinante por mutagênese dirigida ao local resulta em uma sobrevivência *in vivo* prolongada das moléculas (LOPES, 2004; JELKMANN, 2007).

O gene EPO humano está localizado no braço longo do cromossomo 7 (q11 – q22). Ele contém cinco éxons, que codificam um pró-hormônio de 193 aminoácidos, e quatro íntrons. A sequência líder de aminoácidos de 27 resíduos é clivada antes da secreção. Além disso, a EPO humana circulante não possui a arginina carboxi-terminal que é esperada da sequência nucleotídica. A expressão específica do tecido do gene EPO depende de sequências distintas de DNA a montante (5') (EGRIE, 2001; ELLIOTT, 2003; JELKMANN, 2007).

A expressão de EPO é controlada por vários fatores de transcrição. O promotor 5', possui locais de ligação ao GATA. Acredita-se que GATA - 4 recrute a atividade modificadora da cromatina, promovendo a expressão do gene EPO. O baixo nível de GATA - 4 nos hepatócitos adulto vs. fetal pode explicar o papel decrescente do fígado na produção de EPO após o nascimento. Ao contrário do GATA - 4, o GATA - 2 parece inibir a expressão do gene EPO. Além disso, o promotor EPO e a região de flanqueamento 5', contêm locais de ligação para o fator nuclear κ B (NF- κ B). GATA-2 e NF- κ B são assumidos como sendo responsáveis pela inibição da expressão do gene da EPO, em doenças inflamatórias (figura 1) (EGRIE, 2001; ELLIOTT, 2003; JELKMANN, 2007).

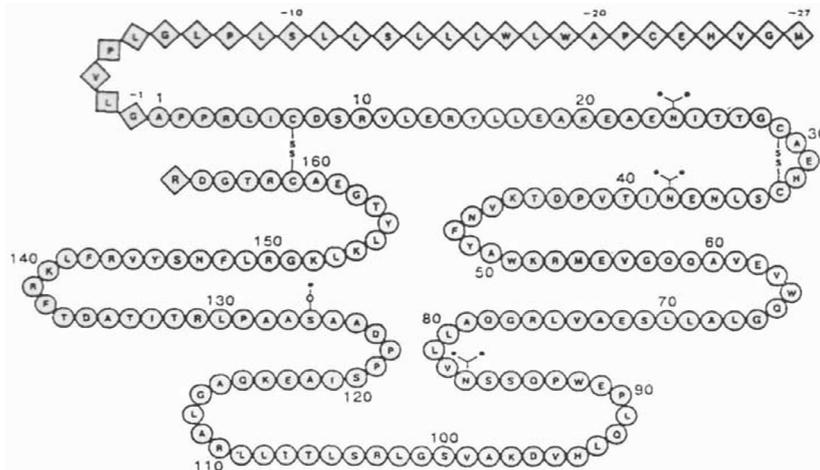
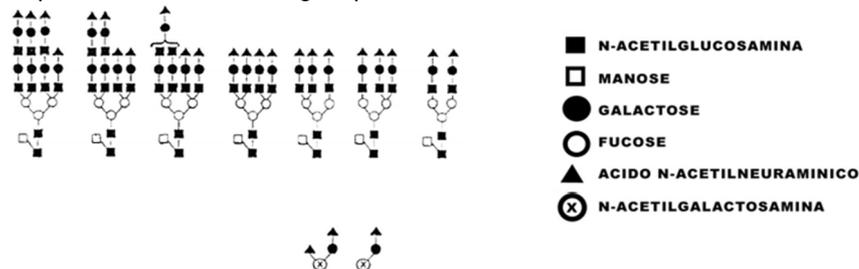


Figura 1 - Estrutura química da EPO, uma glicoproteína com PM ~ 36000 Da com 166 AA e 2



pontes dissulfídicas. Possui 2 subunidades (α e β). A EPO é rica em carboidratos e contém vários oligossacarídeos ligados. O esquema acima demonstra os sítios de ligação na molécula (AAs 24; 38; 83), dos complexos monos a tetra antenados representados nas suas formas mais comuns. (GILD, e cols.,1996).

Quanto à produção da Eritropoetina, estudos de ablação de órgãos em ratos e homens, estabeleceram firmemente que o rim era o local principal, mas não o único local de produção da EPO (JELKMANN, 2007; BUNN, 2013).

Em 1974 Erslev demonstrou atividade de EPO em rins de coelho, isolados sem soro e perfundidos. Posteriormente, EPO e EPO mRNA foram extraídos dos rins de

roedores hipóxicos. O hormônio mostrou-se presente principalmente no córtex renal e não na medula. Os estudos de hibridação *in situ* identificaram um subgrupo de fibroblastos peritubulares como o local da expressão do gene EPO no rim. Além dos rins, o fígado, o baço, o pulmão, a medula óssea e o cérebro expressam o RNAm de EPO. Como em outros mamíferos, o fígado é o principal local da síntese de EPO em fetos humanos (JELKMANN, 2007; BUNN, 2013).

A produção de Eritropoetina inicia com o processo da hematopoese, que nos mamíferos é um processo gradual. Inicia no saco vitelino entre a terceira e quarta semana da gestação, nesse período, os progenitores mielóide desenvolvem-se a partir do ectoderma primitivo do saco vitelino e dão origem a macrófagos embrionários. Em torno da quinta semana de gestação, o fígado é o principal sítio hematopoético fetal. No fígado fetal, as CTHs se expandem, amadurecem e, pela primeira vez, dão origem a células eritróides, linfóides e mielóides maduras. O fígado permanece o sítio hematopoético predominante durante as semanas 20 a 24 de gestação. A partir do fígado, as CTHs começam a colonizar também o timo e o baço fetal. Já no segundo trimestre de gestação, é a medula óssea (MO) que passa a ser a responsável pela hematopoese mediada por autorenovação das CTHs como o precursor final da hierarquia hematopoética do adulto (LOPES, 2004; SANTANA, 2017; GONÇALVES, 2017).

A produção de Eritropoetina é autorregulada. As pesquisas no campo da eritropoese foram intensificadas, a partir de 1970, com a obtenção de evidências que possibilitaram explicitar a hipótese da existência de uma célula renal sensora ao oxigênio, bem como apresentar a proposta do mecanismo de retroalimentação, na regulação diária da produção de glóbulos vermelhos (LOPES, 2004; GONÇALVES, 2017).

A produção e liberação da EPO pelos rins estão estreitamente relacionadas com a demanda e oferta de oxigênio pelos tecidos. Estabelecendo um circuito, no qual, a hipóxia ativa um sensor ao oxigênio, presente em sítios celulares renais responsáveis pela elaboração da EPO, estimulando a síntese e secreção da EPO. Ao contrário da hiperóxia, inibe esses processos, concluindo que a eritropoese é modulada por um típico mecanismo de retroalimentação (KOISTINEN e cols., 2000; LOPES, 2004; GONÇALVES, 2017).

Associam-se ao rim na missão de regulação da eritropoese, o corpúsculo carotídeo e o hipotálamo posterior, formando um triângulo de atividades integradas.

Com base nos resultados experimentais, concluiu-se que o corpúsculo carotídeo reage às alterações do volume de oxigênio do sangue, emitindo influências inibitórias ao hipotálamo posterior, via nervo de Hering-Castro, em decorrência do aumento da oferta de oxigênio no sangue, com conseqüente queda da formação da EPO (LOPES, 2004; GONÇALVES, 2017).

4.1.3 Hematopoese

Na medula óssea, através das células tronco são produzidos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. As células tronco hematopoéticas localizam-se no interior da medula óssea dos ossos chatos, epífises dos ossos longos e no sangue periférico, constituindo uma rara população celular (0,01 a 0,001% das células mononucleares da medula óssea) (figura 2). As células tronco hematopoéticas tem capacidade de auto renovação, sendo considerada uma célula multipotente, ou seja, capaz de se diferenciar em linhagens linfóide, mieloide, eritrocitária e megacariocítica (CERQUEIRA, 2014; GONÇALVES, 2017).

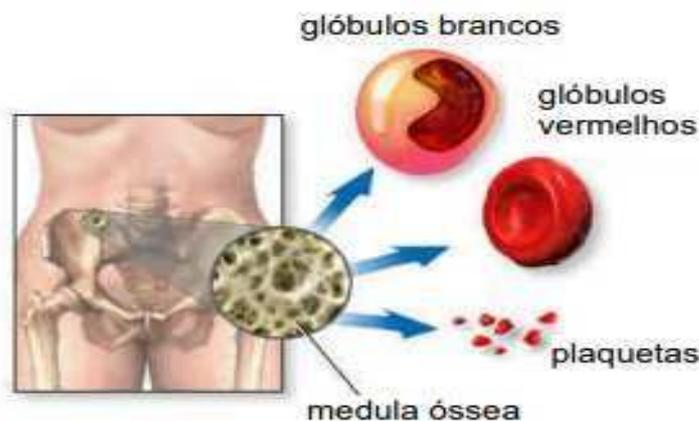


Figura 2: Medula óssea.

Fonte: <https://ameo.org.br/o-que-e-medula-ossea/>

As células tronco hematopoéticas são capazes de originar uma progênie celular que é responsável pela produção diária, em humanos, de 200 bilhões de hemácias, 10 bilhões de leucócitos e 400 bilhões de plaquetas. Esta capacidade de produção celular é somente possível porque a células tronco hematopoéticas possui a capacidade de auto renovação, sendo uma célula multipotente, isto é, capaz de

se diferenciar em linhagens linfóide e mieloide, eritrocitária e megacariocítica. A capacidade de auto renovação, implica que a células tronco hematopoéticas sejam capaz de se dividir de forma assimétrica: ao se dividir, origina uma célula tronco hematopoética que repõe o estoque inicial e outra célula tronco que progride pela hierarquia hematopoética. A célula tronco que progride pela hierarquia sofre uma série de divisões simétricas com o objetivo de ampliar o conjunto de células-tronco e progenitoras destinadas à diferenciação (CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015; GONÇALVES, 2017).

A permanente produção de células do sangue e decorrente do *“turnover”* das células do sistema hematopoético, sua função é a reparação constante das flutuações dos elementos do sangue, mantendo as populações de leucócitos, plaquetas e eritrócitos, em quantidades requeridas para o seu desempenho adequado, frente a estímulos fisiológicos ou fisiopatológicos (LOPES, 2004; CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015).

O processo de formação das células denominado de hematopoese, demonstrado na figura 3, é interpretado por um sistema complexo de multiplicação, proliferação, diferenciação e maturação celular que envolve todas as linhagens celulares, que originamos componentes figurados do sangue. Tendo compartimentos megacariocítico, linfóide e granulocítico, além dos macrófagos, plasmócitos e eritrócitos. Todas essas linhagens hematopoéticas se originam de uma célula mãe, denominada células tronco. A referida célula é a células tronco hematopoética (sanguínea), ou célula progenitora do tipo potencial, que dá origem a outros progenitores celulares, multipotencial ou pluripotenciais, induzindo o aparecimento das referidas linhagens hematopoéticas (LOPES, 2004; CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015).

A CFU-GEMM, um progenitor pluripotencial muito conhecido, é a Unidade Formadora de Colônias de Granulócitos- Eritrócitos- Megacariócitos- Macrófagos, originando todas as linhagens, através da passagem evolutiva para progenitores oligopotenciais. No entanto, para progenitores comprometidos a uma determinada linhagem celular, que apresentam capacidade proliferativa e de diferenciação em relação a uma única linhagem celular (LOPES, 2004; CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015).

Paralelamente, os progenitores originam todas as linhagens das células, inclusive os Fatores Regulatórios ou Fatores Estimuladores de Colônia (CSF), tem

função relevante. São representados por substâncias voltadas ao equilíbrio dinâmico da hematopoese, regulando a dinâmica de proliferação, manutenção e maturação das células progenitoras hematopoético em nível da medula óssea (LOPES, 2004; CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015).

Destaca-se a EPO como o primeiro Fator de Crescimento Hematopoiético humano a ser isolado, atuando sobre os progenitores da série vermelha, e também pelo seu emprego significativo na terapêutica (LOPES, 2004; CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015).

Ao passo que as células vão amadurecendo e se diferenciando, aumenta a sensibilidade a fatores específicos, como a EPO, em decorrência do aparecimento progressivo de receptores desse hormônio. De fato, as unidades eritróides de formação de rajadas (BFU-E) Maduras ou Tardias, vão tornando-se mais dependentes da EPO, pois se tornam receptores ao hormônio de forma crescente. À medida que aumenta o seu índice de amadurecimento para o estágio final, se converterem em unidade formadora de colônia (UFC), as quais, quando madura, produzem colônias de células eritroides, proeritroblastos, que expressam a maior densidade de receptores da EPO (LOPES, 2004; CHOI, JI SUN, BHUSHAN P. MAHADIK, EBRENDAN AC HARLEY, 2015).

O esquema da Figura 3 exemplifica a sequência de aparecimento e de amadurecimento de células hematopoiéticas e alguns de seu fator de crescimento humano (FCHs) envolvidos.

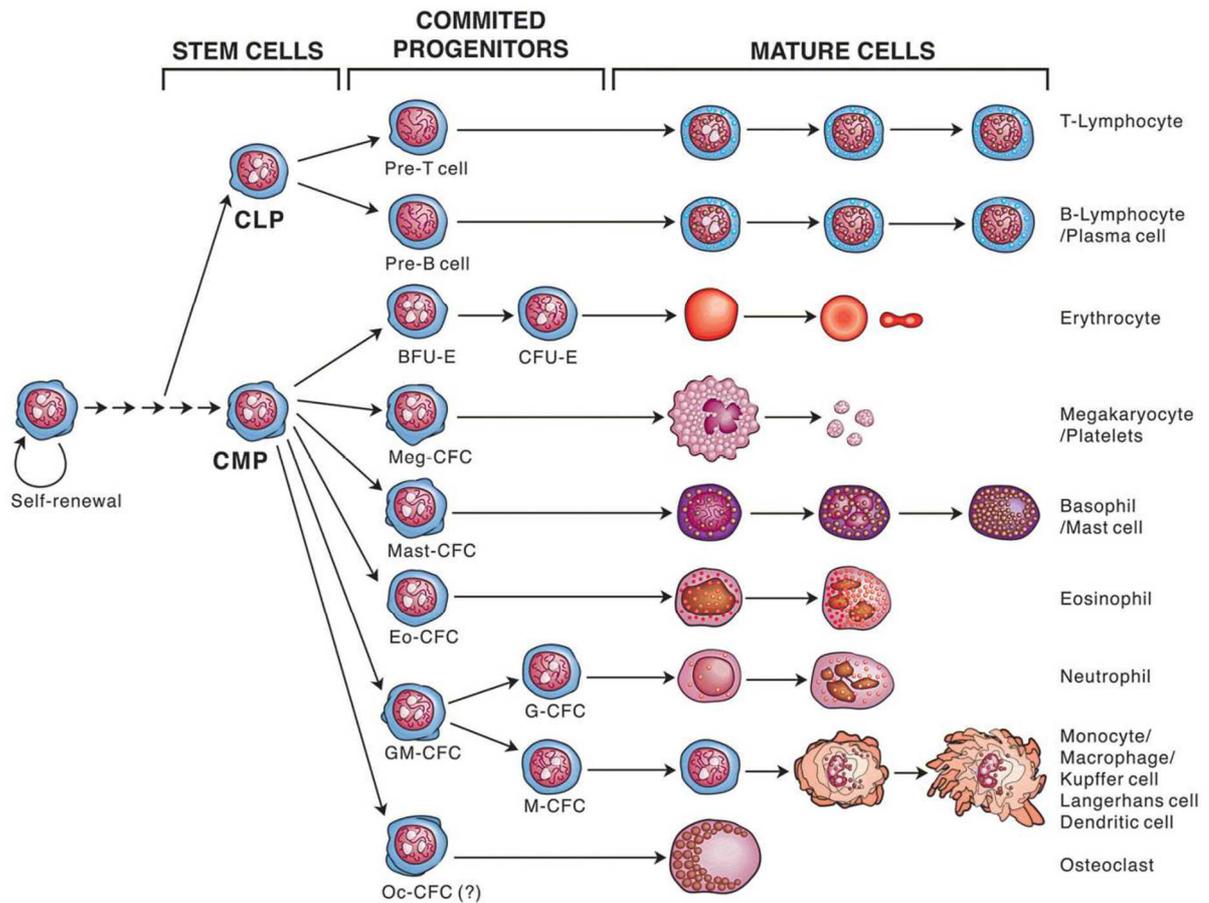


Figura 3: Produção das células sanguíneas, Marcelo Bellesso, Médico Hematologista, Hemo-Blog, São Paulo, 2010.

Fonte <http://hemo-blog.blogspot.com/2010/04/producao-das-celulas-sanguinea.html>

4.1.4 Indicação Farmacoterapêutica

A clonagem e a expressão do gene da EPO humana permitiram o desenvolvimento de EPO humana recombinante (rhEPO) como biofármaco. A rhEPO assim como outros, agentes estimuladores da eritropoese (AEEs) são, hoje em dia, largamente utilizados no tratamento de anemias associadas a várias condições, incluindo a doença renal crônica (DRC), as desordens inflamatórias crônicas, o câncer inclusive para a mobilização de hemácias em período pré-operatório em cirurgias eletivas (ROMÃO e BASTOS, 2007; PEDRO, 2009; BUNN, 2013).

A EPO nas formas de fármaco vem sendo indicada, principalmente como auxiliar no tratamento de doenças consideradas incuráveis a se separar e terem

uma melhor qualidade de vida. Paciente em tratamento de quimioterapia apresenta uma diminuição severa da produção das células sanguíneas e necessitar de transfusões, as quais debilitam seu quadro de saúde. O uso do hormônio tem se mostrado eficiente e recomendado nestes casos, se tornando um medicamento ideal para auxiliar a formação das células sanguíneas e responsável por diminuir o desconforto do paciente (SEGRE, 2009; JELKMANN, 2013; SOARES, 2017).

A EPO também é utilizada para o tratamento de anemias crônicas, por exemplo a falciforme, insuficiência renal crônica e síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), objetivando aos pacientes manterem os níveis de células vermelhas no plasma em um quantitativo aceitável, melhorando a qualidade de vida (PATON, 2000; BOCCHI, 2009; REIS, 2011; JELKMANN, 2013; SILVESTRE, 2017).

4.1.5 Aspectos Farmacológicos

4.1.5.1 Farmacodinâmica

Em pessoas adultas, a EPO é produzida em sua maioria nas células peritubulares dos rins e secretada na circulação sistêmica. A EPO se liga ao receptor exposto nas células progenitoras eritróides da medula óssea, e essa ligação desencadeia a produção de hemácias. Em pacientes com doença renal crônica, a produção de EPO é reduzida, que poderá levar à anemia normocítica e normocrômica. Com a evolução dos estudos da EPO foi desenvolvida a rHuEPO foi com o auxílio da tecnologia do DNA recombinante. Como agente estimulador da eritropoese, a EPO humana recombinante (rHuEPO), é um dos principais fármacos destinado ao tratamento da anemia relacionada à doença renal crônica, tendo como resultado a menor incidência de necessidade de transfusões de sangue e melhora a qualidade de vida (TSAGALIS, 2011; BABITT e LIN, 2012; KLIGER AS, FISHBANE e FINKELSTEIN, 2012; YOON, et al., 2017).

4.1.5.2 Farmacocinética

O estudo da farmacocinética da EPO foi posto em tela a eritropoetina humana recombinante e eritropoetina alfa, com administração subcutânea, observou-se que são lentas na concentração plasmática e que seu pico de concentração ocorre por volta de 18 horas, podendo variar entre 5 a 24 horas. O volume de distribuição desses fármacos é próximo ao volume plasmático humano de 3 a 7 L, possuindo uma depuração não linear em uma dose alta, enquanto uma depuração linear é observada em uma dose mais baixa. A meia-vida de eliminação é prolongada em 15% a 20% em pacientes com doença renal crônica. Além disso, devido à natureza complexa e à heterogeneidade dos produtos biológicos, a relação concentração-resposta entre formulações pode diferir (SPINOWITZ et al., 2008; OLSSON, JACQMIN, PEREZ, 2007; SANTOS, 2014; YOON, et al., 2017).

4.1.5.3 Posologia

Quando o próprio organismo não produz da maneira suficiente, recorre-se aos tratamentos farmacológicos, sendo então a EPO humana recombinante, considerada um biofármaco eficiente (STORPIR, 2013; NASCIMENTO, 2013).

A administração com supervisão médica, e dependente de vários fatores. Inicialmente a dose de EPO para correção da anemia, recomenda-se iniciar o tratamento com EPO na dose mínima eficaz, e dependendo da evolução do aumento da hemoglobina até o nível alvo e, assim, evita-se a transfusão sanguínea. A eritropoetina deve ser iniciada na dose de 50-100U/kg/semana, em três aplicações. Podendo variar conforme o produto usado, por exemplo: a darbepoetina, via subcutânea ou intravenosa, na dose de 0,45µg/kg uma vez por semana ou 0,75µg/kg a cada 15 dias; já a ativador contínuo de receptores de eritropoetina (CERA) é de 0,60µg/kg, administrada a cada duas semanas em dose única intravenosa ou subcutânea (LOPES, 2004; FRANCISCO, ET AL., 2006; ROMÃO E BASTOS, 2007).

De modo geral, inicialmente o objetivo do tratamento com EPO é alcançar um aumento mensal na taxa de hemoglobina de 1,0-2,0g/dL. A dose do EPO deve ser aumentada em 25% se a resposta terapêutica está insuficiente, quando a hemoglobina permanece abaixo de 11g/dL. Uma taxa de aumento mensal da hemoglobina superior a 2g/dL não é desejado, neste caso, recomenda-se reduzir a

dose de uso em 25% a 50%, mas não interromper a sua administração. Alcançando o valor esperado de hemoglobina. As evidências mostram que níveis de hemoglobina estáveis podem ser alcançados e mantidos ajustando-se a dose da EPO à resposta da hemoglobina do paciente (VANRENTERGHEM, et al, 2002; LOCATELLI, et al, 2003; ROMÃO E BASTOS, 2007).

4.1.6 Esporte de alto rendimento e doping

Há muito dinheiro envolvido nas competições esportivas, a exemplo dos valores pagos somente pela transmissão dos jogos de Los Angeles, em 1984 no valor de 287 milhões de dólares, para 1 bilhão e 482 milhões de dólares nos Jogos de Atenas em 2004. Esse incentivo financeiro leva os atletas a recorrer de métodos ou substâncias, para alcançarem o sucesso desejado nos esportes. Isso estimulou uma busca desenfreada por substâncias, como o uso da EPO e novas tecnologias que produzissem efeitos na performance, no corpo do atleta, resultando em ganhos consideráveis nas competições (VAZ, 2005; RUBIO, 2006; RUBIO e NUNES, 2010).

4.2 DOPING

O doping, mesmo não conhecido, ha muitos anos era praticado, há registros que no século XVII a.c os chineses utilizavam folhas de “éfedra” para melhorar o desempenho. E após a Segunda Guerra Mundial entrou no mercado algumas drogas, destacando- se à anfetamina e o anabólico esteróide, substância essa, eficientes para melhorar, de modo artificial, a performance dos atletas, iniciando o doping sanguíneo nos esportes e provavelmente também permanecerão por vários anos (ROSSETT, 2011; LUNDBY, CARSTEN, PAUL ROBACH, E BENGT SALTIN, 2012).

Em 1968 o Comitê Olímpico Internacional (COI) formou uma comissão médica, devido a ocorrência de óbito de atletas, ao uso de substâncias proibidas. Em 2003 foi criado a Agência Mundial Anti Doping (WADA), que tem por objetivo criar e alterar uma legislação específica em padrões internacionais de proibições de substância

não permitida nas competições esportivas (ROSSETT, 2011; LUNDBY, CARSTEN, PAUL ROBACH, E BENGT SALTIN, 2012).

4.2.1 Substâncias Não Permitidas no Esporte

O uso de substâncias ou tecnologias capazes de melhorar o desempenho do atleta, quando são identificados pelo menos dois efeitos, que podem prejudicar à sua saúde ou a dos adversários, ou ir contra o espírito da competição, é considerado doping pela WADA, expresso no Código antidoping, edição 2009.

A proibição do uso da EPO está, dentre outras, descrita na lista anual de substâncias proibidas da WADA 2019, traduzido e aplicado pelo Comitê Olímpico Brasileiro (COB), classificado no item S2: Hormônios Peptídicos, fatores de crescimento, substâncias e miméticos relacionados, da WADA (WADA, 2017).

É um hormônio de glicoproteína que controla a eritropoese, ou a produção de células vermelhas do sangue. É uma citocina, molécula de sinalização de proteína para eritrócitos (glóbulos vermelhos) precursores da medula óssea, 10% da Eritropoetina é secretada pelo fígado e 90% pelos rins (ALMEIDA, RODRIGUES, & BARROS, 2014; GUYTON & HALL, 2006; JELKEMAN, 2007).

Com o objetivo de coibir e controlar o uso de substância considerada doping, são realizados alguns exames, para que os atletas sejam autorizados a participarem dos eventos esportivos. O principal deles é através da urina, evoluindo para outros exames mais complexos, com objetivo de obter resultados mais completos (CERQUEIRA, 2014; FAIRBANKS, 2018).

Para tanto, são utilizados basicamente dois métodos de exames, sendo o método direto que é realizado por testes analíticos, através de técnicas físico-químicas ou espectrometria, enquanto que o método indireto, o passaporte biológico do atleta (LUIZ, 2012; SILVA, 2017).

Passaporte biológico é um sistema de acompanhamento computadorizado da realização dos testes em diversos períodos. O sistema de software estatístico (ABP) de hoje foi amplamente desenvolvido por Pierre-Edouard Sottas em 2011 e baseia-se no monitoramento personalizado de biomarcadores indicativos de doping. O objetivo é, se um atleta estiver dopando por qualquer meio de transfusões de sangue, injeções de rhEPO ou qualquer outra forma, isso levará a alterações em

vários parâmetros hematológicos. E também leva em consideração nas análises, os valores hematológicos, fatores heterogêneos, como idade, sexo e genótipo, informações sobre exposição à altitude e manuseio da amostra (SOTTAS et al., 2011; LUNDBY, CARSTEN, PAUL ROBACH, E BENGT SALTIN, 2012; CFM, 2018).

4.2.2 Efeitos Colaterais da Dopagem por EPO

Nas competições esportivas há muito dinheiro envolvido, estimulando os atletas a não pensar nas consequências e arriscarem a saúde e até mesmo a vida para vencerem. Há um alto índice do uso de substâncias que melhoram o desempenho dos atletas, consideradas doping no esporte, colocando risco a saúde. Mesmo com o progresso da medicina moderna e medicina esportiva, a utilização desnecessária pela busca de melhor atuação, continua sendo um grave problema (LUNDBY, CARSTEN, PAUL ROBACH, E BENGT SALTIN, 2012; MORAIS, 2016).

A EPO é um hormônio que estimula a formação de hemácias, utilizada de forma a auxiliar no tratamento de pacientes com deficiência de produção dessas células. Sendo assim, esse aumento na produção de células sanguíneas, favorece a oxigenação do organismo do atleta melhorando seu desempenho (OZAWA, 2002; NARDI, 2007; KIERSZENBAUM, 2016).

Para alcançar seus objetivos, os atletas recorrem ao uso da EPO, usando em quantidades elevadas. Dentre os efeitos colaterais, destacam-se complicações trombóticas, devido ao incremento na massa de células sanguíneas, gerando uma maior viscosidade sanguínea. Agravando este quadro, que a desidratação ocasionada por intenso esforço durante a prática esportiva é frequente e aumenta ainda mais a concentração de células por mm^3 de sangue (NOAKES, 2004; BOHLIUS, 2006).

Outros efeitos secundários estão relacionados ao uso de recombinantes e análogos da EPO e inclui hipertensão, angiogênese aumentada, alterações metabólicas, olhos avermelhados, convulsões, depleção de ferro, entre outros (VARLET-MARIE et al., 2003; GARCIA et al., 2007; REICHEL & GMEINER, 2010).

A rEPO e análogos do hormônio eritropoetina, de modo geral, são usados sem supervisão médica, e também não é realizado monitoramentos dos componentes do sangue, o hematócrito sanguíneo (MONTEIRO, 2009; SANTOS, 2016).

Consequente, os efeitos adversos mais comuns ocasionados pelo uso desnecessário e exacerbados do hormônio desencadeiam um aumento da viscosidade do plasma e com maior consequência a elevação do hematócrito, provocando o desenvolvimento de trombose da fístula arteriovenosa, hiperpotassemia arterial, síndrome pseudogripal, ressaltando também hipertensão arterial em alguns casos morte súbita (MONTEIRO, 2009; SANTOS, 2016).

Por exemplo, há rumores que o uso de rEPO no esporte começou antes mesmo que medicamentos contendo eritropoetina recombinante estivessem sendo comercializados pelas indústrias farmacêuticas (1989). No final da década de 80, vinte mortes de ciclistas de elite da Holanda e Bélgica foram também relacionadas ao uso de rEPO, apesar do uso não ter sido provado (ORTOLANI, 2012).

4.2.3 Ética X Doping

A WADA e o COI são os responsáveis por desvendarem os casos atuais de doping e por proibir a utilização de qualquer substância que danifica ou tenha efeito no corpo humano sem necessidade (TAVARES, 2002; LUNDBY, CARSTEN, PAUL ROBACH, EBENGT SALTIN. 2012).

A WADA desde 2003 divulga anualmente, estatísticas referentes a todos os testes realizados em seus trinta e três laboratórios credenciados em todo o mundo. O documento é grande, detalhado e apresenta dados gerais de doping até especificando as substâncias proibidas, nos esportes de maior probabilidade de casos de doping daquela substância ou método. (ORTONANI, 2012; LUNDBY, CARSTEN, PAULROBACH, EBENGT SALTIN. 2012).

O relatório de dados de testes antidoping de 2017 descreve os resultados de todos os testes de 2017 analisados por laboratórios credenciados pela WADA, incluindo dados de urina e sangue do atleta e do sangue, dentro e fora da competição, de ABP. Apesar dos esforços dos laboratórios da WADA para um esporte limpo, a detecção de rhEPO é muito difícil de detectar, especialmente quando a frequência de injeção é mantida baixa (LUNDBY, CARSTEN, PAULROBACH, E BENGTSALTIN. 2012; WADA, 2017).

Aumento da conformidade com o documento técnico para análise específica do esporte (TDSSA), conforme o Relatório de 2017 marca o terceiro ano em que as

Organizações Antidopagem (ADOs) foram obrigadas a incorporar o Documento Técnico para Análise Específica do Esporte (TDSSA) em seus programas de testes (WADA, 2017).

O TDSSA destina-se a garantir que três grupos de substâncias proibidas: Eritropoetina Estimulante Agentes (ESAs), Hormônio do Crescimento (GH) e Fatores de Liberação de GH (GHRFs), que são considerados risco a saúde e abuso em competições (WADA, 2017).

As conclusões do Relatório de 2017 destacam que houve um aumento do teste de ADOs para esses três grupos de substâncias proibidas quando comparado com 2014, 2015 e 2016 incluindo: um aumento no registro de esportes / disciplinas compatíveis com TDSSA no documento técnico análise específica do esporte (ADAMS). Um aumento nos testes de agentes estimuladores da eritropoetina (ESAs) em amostras de urina e sangue (60% entre 2014 e 2017, 5% entre 2016 e 2017). Os testes de GH (um grande aumento nos testes desde 2014 continuou com 16% aumento entre 2016 e 2017). Testes de fatores de liberação de GH (GHRFs), (um grande aumento nos testes desde 2014 continuou com um aumento entre 2016 e 2017).

Ano	Amostras	Aletas	Testes	Resultados
2017	48.853	116	220	85
2016	46.710	108	212	67
2015	36.218	95	179	46
2014	30.563	55	129	66

Tabela 1 – Agentes Estimuladores da Eritropoese (ESAs).
Fonte: WADA, Anti-Doping testing figures (2017).

No esporte inclui também, a saúde e bem-estar. Mas observa-se na (tabela 1), que as ocorrências de doping continuam crescendo, sendo um fator contrário à ética. Já que o objetivo do uso do doping é para prejudicar o outro em decorrência de ganhar o prêmio. Sendo assim, pode-se afirmar que o uso Doping não pode ser considerado ético.

4.2.4 Punições

Os atletas, para participarem de competições oficiais, devem conhecer e concordar com as regras impostas pelas organizações antidopagem envolvidas e a recusa ou falta sem justificativa pertinente aos testes que pode acarretar em punições ao atleta (WADA, World Antidoping Code, 2009). No Brasil a legislação foi regulamentada através da do Decreto nº 6.653, de 18 de novembro de 2008, em síntese, o Decreto equipara as regras brasileiras às regras impostas pela WADA.

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

Caso a coleta tenha sido feita logo após alguma competição, na qual o atleta tenha vencido ou pontuado, e tenha sido constatado o uso de substâncias proibidas, além da punição pertinente, todos os prêmios, pontuações e medalhas serão invalidadas e devolvidas (WADA, ATHLETEGUIDE, 2009).

A WADA publicou em 26 de abril de 2018 o Relatório de Violações da Regra Antidoping, destacando 1.595 violações de regras antidoping confirmadas (ADRVs) em 2016, envolvendo atletas de 112 esportes e de 117 nacionalidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em destaque, como ponto positivo, o uso da EPO como fármaco tem se mostrado eficiente para auxiliar a formação das células sanguíneas (hemácias). Sendo utilizada de forma terapêutica para o tratamento de anemias exemplo a falciforme, insuficiência renal crônica e paciente soro positivo, para que pacientes mantenham os níveis de células vermelhas em um quantitativo aceitável. Reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas e diminuindo o desconforto do paciente. A partir do emprego de novas pesquisas e técnicas, a EPO recombinante vem ganhando espaço, trazendo excelentes resultados medicinais.

Lamentavelmente como ponto negativo, destaca que a prática do doping esportivo, quando atletas usam a EPO como recurso para melhorar a desempenho nas competições, trazendo grandes consequências à saúde e também a ética esportiva. Mas, como no meio esportivo há muito dinheiro alimentando as competições, as apostas são altas, estimulando os atletas a não pensar nas consequências e arriscarem a saúde e até mesmo a vida para serem vencedores. Mesmo com o esforço da WADA e dos comitês antidoping, alguns atletas continuam praticando o doping, e conforme demonstrado nos relatórios WADA, as ocorrências continuam crescentes. Significa que, infelizmente, além de ser postura não ética, também coloca a saúde em risco e até mesmo a vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BABITT JL, LIN HY. **Mecanismos de anemia na DRC.** J AmSocNephrol. 2012;Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002016000300351&script=sci_arttext&tIng=pt>

BOCCHI, EdimarAlcides et al. **III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 93, n. 1, p. 3-70, 2009;Disponível em:< http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n1s1/abc93_1s1.pdf>

BOHLIUS, Júlia, **Eritropoetinas Humanas Recombinantes e Pacientes com Câncer: Meta-Análise atualizada de 57 Estudos Incluindo 9353 Pacientes.** *Revista do Instituto Nacional do Câncer*, volume 98, número 10, 17 de maio de 2006, páginas 708 a 714. 2006;Disponível em:< http://www.scielo.br/pdf/reben/v71n2/pt_0034-7167-reben-71-02-0252.pdf>

BUNN, HF, **Eritropoetina**, Cold Spring HarborLaboratory Press, **2013.3**;Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n2/0101-2800-jbn-37-02-0255.pdf>>

DECRETO nº 6.653, de 18 de novembro de 2008, **Promulga a Convenção Internacional contra o Doping nos Esportes, celebrada em Paris, em 19 de outubro de 2005.** Presidência da República, Brasília, 2008. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/decreto/d6653> acessado em 26/07/2019;

CERQUEIRA, Gilberto Santos et al. **Doping sanguíneo no esporte: uma revisão da literatura**, 2014;Disponível em:<<https://www.efdEPOrtes.com/efd196/doping-sanguineo-no-esporte.htm>>

CFM, Conselho Federal de Medicina, **Medicamentos e suplementos nos exercícios e esportes: dopagem e antidopagem, orientações de uso, riscos à saúde, responsabilidade profissional.** Conselho Federal de Medicina. Brasília - DF, 2018;Disponível em:< http://www.cbc.esp.br/img/governanca/medicina_esporte.pdf>

EKBLOM B, Goldbarg AN, Gullbring B. **Resposta ao exercício após perda de sangue e reinfusão.** J ApplPhysiol, 1972;Disponível em:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000300016>

FRANCISCO, Al De, Sulowicz W, Klinger M, et al. **Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: A randomised, multicentre, multipledose, phase II study.** Int J Clin Pract, 2006;Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17542340>>

GONÇALVES, Alice Dahmer, **CARACTERIZAÇÃO DAS CÉLULAS NATURAL KILLER (NK) CIRCULANTES NO SANGUE PERIFÉRICO PRECOCEMENTE APÓS O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH).** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre, 2017;Disponível em:< https://lume.ufrgs.br/handle/10183/179881?locale-attribute=pt_BR>

GONÇALVES, Alice Dahmer, **Caracterização das Células Natural Killer (Nk) Circulantes do Sangue Periférico Precocemente após O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (Tcth),** Universidade Federal Do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2017;Disponível em:< <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/179881/001059140.pdf?sequence=1>>

KLIGER AS, Fishbane S, Finkelstein FO. **Agentes estimuladores eritropoiéticos e qualidade de vida de um paciente: tratamento individualizado da anemia.** Clin J AmSocNephrol. 2012;Disponível em:< <http://www.bjn.org.br/details/1634/pt-BR/4-uso-de-agentes-estimuladores-da-eritropoiese>>

LACSON E, Ofsthun N, LazarusJm. **Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD.** Am J KidneyDis, 2003;Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500228>>

LOCATELLI F, Canaud B, Giancardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. **Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbEPOetinalfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO).** Nephrol Dial Transplante, 2003;Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543893>>

LOPES, M. C. **Avaliação da potência biológica da eritropoetina humana recombinante em produtos farmacêuticos: estudo comparativo entre as linhagens de camundongos B6D2F1 e SwissWebster.** Fundação OswaldoCruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro RJ, 2004;Disponível em:< <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8436>>

LUIZ, Vitor Hugo Marques. **Desenvolvimento de métodos analíticos limpos para determinações forenses: chumbo em resíduos de disparo e furosemida em doping.** 2012.Disponível em:< <https://rEPOsitorio.unesp.br/handle/11449/97844>>

LUNDBY, Carsten, Paul Robach, e Bengt Saltin, **A ciência em evolução da detecção de 'doping no sangue'**. 2012Disponível em:<
http://euro4science1.eu/wp-content/uploads/2016/06/01_Beta_Forensic-Toolbox_Teachers-Guide_Portuguese.pdf>

MARTINEZ-Castelao A, Casos A, Carballada AT, et al. **Investigadores do grupo de estudo ACERCA Impacto clínico das recomendações do grupo de trabalho ERBP 2010 para o tratamento da anemia na doença renal crônica que não está em diálise: estudo ACERCA**. Nefrologia, 2015;Disponível em:<
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0047-20852010000400008&script=sci_abstract&tIng=pt>

NASCIMENTO, Michele Cardoso do. **Avaliação da concordância entre as linhagens de camundongos Swisswebster e B6D2F1 no teste de potência da eritropoetina humana recombinante**. INCQS/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2013;Disponível em:< <file:///C:/Users/Micro/Downloads/1980-11505-1-PB.pdf>>

OLSSON-Gisleskog P, Jacqmin P, Perez-RuixoJJ: **Meta-análise farmacocinética da população de eritropoietina humana recombinante em indivíduos saudáveis**. ClinPharmacokinet 46, 2007.

ORTOLANI, Júlia Seyssel. **Doping no esporte: uso de eritropoetina, propriedades, efeitos e detecção**. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2012; Disponível em:<
<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/120351>>

OZAWA, Cinthya M. et. al., **TRATAMENTO DA ANEMIA COM ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA EM PACIENTES HEMODIALISADOS**, Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 4, n. 1-2, p. 31-37, 2002;Disponível em:<
<file:///C:/Users/Micro/Downloads/92-233-1-PB.pdf>>

PEDRO, Bruno Miguel dos Santos, **A síndrome de anemia-cardio-renal: bases fisiopatológicas e respectivas terapêuticas da RH-EPO**, FMUC Medicina, Coimbra, 2009;Disponível em:< <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/15915>>

REICHEL C., Gmeiner G., **Eritropoietina e Análogos**. In: Thieme D., Hemmersbach P. (eds)**Doping no Esporte: Princípios Bioquímicos, Efeitos e Análise**. Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 195. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010;Disponível em:<
<https://www.springer.com/gp/book/9783540790877>>

REIS, Carla; Landim, Andre Borges; Pieroni, João Paulo. **Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira.** BNDES Setorial, n. 34, set. 2011, p. 5-44, 2011;Disponível em:< <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/1482>>

RINSCH C, Dupraz P, Schneider B L. *et al.* **Entrega de eritropoietina por mioblastos encapsulados em um modelo genético de anemia grave.** *Kidney Int*, 2002;Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000200255>

ROBINSON et al., **Eritropoietina e doping no sangue**, *British Journal of Sports Medicine*,2006;Disponível em:<https://rEPOsitorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120351/ortolani_js_tcc_arafcf.pdf?s>

Romão Jr JE, Bastos MG. **Uso de medicamentos estimuladores da eritropoiese.** *J BrasNefrol.* 29(Supl 4), 2007;Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800016>

RUBIO, Katia; Nunes, Alexandre Velly, **Comportamento de risco entre atletas: os recursos ergogênicos e o doping no Século XXI**, *Revista Brasileira de Psicologia do Esporte*, São Paulo, v.3, nº- 4, janeiro/junho, 2010;Disponível em:<<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbpe/v3n1/v3n1a10.pdf>>

SANTANA, Bruno Henrique, **Eritropoietina: ferramenta para o doping**, João Pessoa – PB, 2017;Disponível em:<<https://rEPOsitorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/3719>>

SANTOS, Milena Samora dos et. al., **Efeito da administração crônica de eritropoietina e treinamento físico sobre a modulação autonômica cardiovascular em ratos wistar.** 2016;Disponível em:<<http://bdtd.uftm.edu.br/handle/tede/336?mode=full>>

SANTOS, Hernani Ramos dos, **Eritropoietina Humana Recombinante** , bula do profissional de saúde, ChronEpigen Indústria e Comercio LTDA, , Rio de Janeiro, 2014. Disponível em:<<http://cdn.remediobarato.com/pdf/c331262c2813f32e0ce565892d91bb1a.pdf>>

SOARES, Joyce Mendes at. al., **Conhecimento dos anestesiológicos sobre transfusão de concentrado de hemácias em pacientes cirúrgicos**, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife -PE, 2016;Disponível em:<https://www.researchgate.net/scientificcontributions/13161265_Luciana_Cavalcanti_Lima>

SOTTAS PE, Robinson N, Giraud S. *e cols.* **Classificação estatística de perfis sanguíneos anormais em atletas.** Int J Biostat, 2006;Disponível em:

SPINOWITZ B, Germain M, Benz R, Wolfson M, Mcgowan T, Tang KI, Kamin M, para o **Grupo de Estudos para Dosagem Estendida de EPOetin Alfa: Um estudo randomizado de regimes de dosagem prolongados para o início do tratamento com EPOetina alfa para anemia renalrenal doença.** Clin J AmSocNephrol 3, 2008;Disponível em:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/retacrit-eparsummarypublic_pt.pdf>

SYTKOWSKI, Artur J, **Regulação de eritropoetina de Raf-1 e MEK: evidência para um mecanismo independente de Ras,** 2004;Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbme/v9n3/17268.pdf>>

TSAGALIS G. **Anemia renal: a visão de um nefrologista.** Hippokratia. 2011;Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002011000100013>

VANRENTERGHEM Y, Bárány P, Mann Jf, Kerr Pg, Wilson J, Baker Nf, Gray S.J. **European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbEPOetinalfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients.** Kidney Int., 2002;Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427142>>

VAZ, Alexandre Fernandez. **Doping, esporte, performance: notas sobre os “limites” do corpo.** Revista Brasileira de Ciências do Esporte, v. 27, n. 1, p. 23-36, 2005;Disponível em:<<https://pdfs.semanticscholar.org/ee06/4e0765a3606af9bfddc37358384ffaff6477.pdf>>

WADA, World Anti-DopingAgency, **Lista de substâncias proibidas 2019,** site: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_2019_portugese_prohibited_list.pdf , acessado em 18/08/2019;Disponível em:<<https://www.wada-ama.org/>>

WADA, World Anti-DopingAgency, **Testes de Anti-Doping 2017,** site: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2017_anti-doping_testing_figures_en_0.pdf, acessadoem 18/08/2019;Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbce/v33n4/a17v33n4.pdf>>

YOON Sumin, Su-jinRhee, Sun JuHeo, Tae Young Oh, SeoHyunYoon, Joo-Youn Cho, SeungHwan Lee, e Kyung-SangYu. **Farmacocinética e farmacodinâmica comparáveis de duas formulações de EPOetina alfa EPOron[®] e Eprex[®] após uma única administração subcutânea em voluntários saudáveis do sexo masculino.** Drug Des Devel Ther . 2017;Disponível em:<<https://www.amazon.com.br/Badmintonspieler-S%C3%BCdkorea-Myung-Hee-Hye-Young-Kyung-Jin/dp/1158904398>>

ZADEH, KamyarKalantar, **História dos agentes estimuladores da eritropoiese, desenvolvimento de biossimilares e futuro do tratamento da anemia em nefrologia**, 2017. Disponível em:<<https://www.biossimilaresbrasil.com.br/pesquisas/estudo-comprova-seguranca-de-biossimilar/>>



RELATÓRIO DE REVISÃO NO ANTIPLÁGIO

ALUNA: Fernanda Paula Martins Barroso

CURSO: Farmácia

DATA DE ANÁLISE: 16.09.2019

RESULTADO DA ANÁLISE

Estatísticas

Suspeitas na Internet: 7,36%

Percentual do texto com expressões localizadas na internet ▲

Suspeitas confirmadas: 4,34%

Confirmada existência dos trechos suspeitos nos endereços encontrados ▲

Percentual do texto com suspeitas de plágio localizadas nos arquivos locais ▲

Texto analisado: 89,87%

Percentual do texto efetivamente analisado (frases curtas, caracteres especiais, texto quebrado não são analisados).

Sucesso da análise: 100%

Analisado por Plagius - Detector de Plágio 2.4.11
sexta-feira, 16 de setembro de 2019 14:47

PARECER FINAL

Declaro para devidos fins, que o trabalho da acadêmica **FERNANDA PAULA MARTINS BARROSO**, n. de matrícula 16088 do curso de Farmácia, foi **APROVADO** com percentagem conferida em 7,36%. Devendo a aluna fazer as correções que se fizerem necessárias.

Obs.: Informamos que cada aluno tem direito a passar pelo *software* de antiplágio 3 (três) vezes, sendo que, para cada vez, deverá ter feito as correções solicitadas. Para aprovação, o trabalho deve atingir menos de 10% no resultado da análise, e em caso de mais de 10%, o trabalho estará sujeito a uma última análise em conjunto com o professor orientador e a bibliotecária para emissão do parecer final, visto que o *software* pode apresentar um resultado subjetivo.

(assinado eletronicamente)

HERTA MARIA DE AÇUCENA DO N. SOEIRO

Biblioteca Júlio Bordignon

Faculdade de Educação e Meio Ambiente



Fernanda Paula Martins Barroso

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3388290212273293>

Última atualização do currículo em 05/09/2019

Resumo informado pelo autor

Possui graduação em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente (2019).

(Texto gerado automaticamente pelo Sistema Lattes)

Nome civil

Nome Fernanda Paula Martins Barroso

Dados pessoais

Nascimento 08/10/1997 - Brasil

CPF 036.161.102-11

Formação acadêmica/titulação

2015 Graduação em Farmácia.
Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Ariquemes, Brasil

2015 - 2019 Graduação em Farmácia.
Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Ariquemes, Brasil
Título: Eritropoietina e o Doping Esportivo, Ano de obtenção: 2019
Orientador: Taline Canto Tristão

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 05/10/2019 às 12:35:51.