

A Eritropoetina Recombinante no “Doping”: uma Atualização da Literatura

Natallia Oliveira da Silva

Graduada em Biomedicina na Faculdade de Americana – FAM.

Luiz Antonio Aparecido

Graduado em Ciências Biológicas - Modalidade Médica – FAM. Especialista em Imunoematologia - UNICAMP. Supervisor técnico da UNIMED Americana, SP

Patrícia Ucelli Simioni

Graduada em Ciências Biológicas - Modalidade Molecular - UNICAMP. Doutora em Genética e Biologia Molecular – UNICAMP. Pós doutorado em Imunologia- UNICAMP. Coordenadora de curso de Biomedicina -FAM.

Resumo

A busca de resultados significativos por atletas de alto rendimento e em suas modalidades é uma constante no meio esportivo. Entretanto muitos atletas acabam recorrendo a métodos ilícitos para chegar a sua melhor performance. Entre esses métodos está o uso de eritropoetina, um hormônio endógeno, secretado principalmente pelos rins, cuja principal função é regular a eritropoiese. O produto biotecnológico recombinante, a eritropoetina humana recombinante (rHuEPO), produzida para fins terapêuticos, é utilizada indiscriminadamente por atletas nos esportes nos quais a necessidade de resistência é mandatória. A rHuEPO aumenta a porcentagem de hemácias e hemoglobina,

possibilitando maior aporte de oxigênio aos tecidos. A rHuEPO é considerada uma substância ergogênica que pode causar sérios riscos à saúde. A rHuEPO foi proibida pelo Comitê Olímpico Internacional e pela Agência Mundial Antidoping no final dos anos 80, sendo seu uso considerando como “doping”. O presente trabalho visa relatar as implicações do uso de eritropoetina humana sintética no doping, bem como avaliar os riscos iminentes do seu uso no desempenho esportivo dos atletas.

Palavras-chave: Eritropoetina, Eritropoetina humana recombinante, Doping.

1. Introdução

A busca por um resultado de alto nível está cada vez mais comum no esporte de alto rendimento (ARTIOLI et al., 2007). O elevado valor dos investimentos envolvidos nos esportes e as políticas das competições fazem com que atletas busquem resultados e rendimentos melhores, que os levem sempre para vitórias e records (CRUZ, 2006). Por isso, muitos atletas recorrem aos suplementos, medicamentos ou métodos ilícitos para obter uma performance melhor (MARTELLI, 2013). Um desses métodos é o uso de eritropoetina humana recombinante (LASNE et al., 2007).

A eritropoetina (EPO) é um hormônio endógeno, glicoproteico, sintetizado principalmente nos rins e em uma quantidade menor no fígado. Sua principal função é regular a eritropoiese (BENTO et al., 2003). A eritropoiese é o processo de formação de hemácias, que ocorre na medula óssea, pela diferenciação de células de linhagem eritrocitária (VERRASTRO et al., 2005). A hemoglobina está contida dentro dos eritrócitos e tem como função o transporte de oxigênio (ELLIOTTI, 2008).

A hipóxia tecidual é o principal estímulo fisiológico para a produção de EPO. Logo, a EPO estimula a produção de eritrócitos e conseqüentemente aumenta a produção da hemoglobina, aumentando o transporte de oxigênio (O₂) para os tecidos. A quantidade de oxigênio disponível tem papel fundamental para o desempenho atlético (ELLIOTTI, 2008). Como o exercício físico aumenta o consumo de O₂ e a eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) possui um relevante efeito sobre o desempenho no exercício (DURUSSEL et al., 2013), muitos atletas utilizam a rHuEPO para aumentar a oxigenação dos músculos (ELLIOTTI, 2008).

ArHuEPO passou a ser comercializada na década de 80 para fins terapêuticos, principalmente em casos de pacientes que necessitavam de transfusões sanguíneas e pacientes com anemia por insuficiência renal crônica (BENTO et al., 2003). Já no esporte, a rHuEPO passou a ser utilizada como meio de melhora no desempenho físico por atletas de alto rendimento, principalmente por aqueles cujas provas de resistência são predominantes (PARDOS et al., 1999; ARTIOLI et al., 2007).

O uso da rHuEPO se mostrou relativamente seguro terapêuticamente, mas o seu uso por indivíduos/ atletas saudáveis pode ser danoso. Nesses indivíduos, o hematócrito elevado e a desidratação frequente, devido ao exercício intenso, aumentam a viscosidade sanguínea podendo acarretar riscos iminentes a saúde (BENTO et al., 2003).

Assim, a partir de 1987, o Comitê Olímpico Internacional (COI) proibiu a utilização da EPO, considerando o seu uso como doping (BENTO et al., 2003). A Agência Mundial Antidoping (WADA), por sua vez, pune com 2 anos de suspensão os atletas que forem pegos utilizando a EPO segundo o código mundial antidoping (WADA, 2015).

A constante busca por resultados melhores faz com que atletas busquem meios alternativos ao treinamento, e mesmo com os riscos a saúde, muitos não hesitam em utilizar métodos ilícitos (MARTELLI, 2013). Os riscos a saúde e a severa punição aos atletas não inibe o uso desse hormônio por atletas de esportes que o endurance é predominante. O objetivo da presente revisão é conscientizar os atletas das diversas modalidades esportivas sobre o efeito da rHuEPO na performance e também os riscos que ela traz para a saúde.

2. METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico em fontes de dados. Foram utilizados artigos científicos dispostos no banco virtual de saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), livros e o site da Agência Mundial Antidoping (WADA). As palavras chave utilizadas para o levantamento foram: Eritropoetina no doping, rHuEPO, eritropoetina no esporte

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Fair Play

A ética associada ao esporte ganhou o termo "Espírito Esportivo ou *Fair Play*" (MOREIRA et al., 2008) em 1975, quando foi criado o Comitê Olímpico Internacional para o Fair Play (SANTOS, 2005). O *Fair Play* é um código de ética do esporte e das atitudes dos atletas (MOREIRA et al.; SANTOS, 2005). Um dos conceitos que pode ser aplicado ao termo "ética desportiva" é a distinção entre "o bem e o mal", ou seja, o comportamento correto do incorreto. Entende-se esse termo como o conjunto de valores morais existentes na sua prática, condenando a violência, corrupção, dopagem e discriminação social. A prática esportiva necessita de valores éticos e morais, tais como: solidariedade, honestidade, disciplina, paciência, compreensão, respeito com o outro e pela regra, superação e trabalho. A aquisição desses valores e princípios deve estar presente em todas as dimensões do esporte, independentemente do sucesso ou rendimento esportivo (MOREIRA et al., 2008).

Os meios de comunicação tais como: rádio, TV, jornais e internet, dispensam uma enorme parte em sua grade de programação para as atividades esportivas, tornando os esportes conhecidos mundialmente e incentivando a sua prática. Entretanto, a prática esportiva sem regras éticas e morais leva, com certa frequência, a violência entre atletas e torcedores, suborno, doping e outras situações que não condizem com o *Fair Play*. A não organização da prática esportiva, bem como as atitudes que vão contra a ética e a moral esportiva levam as pessoas a desacreditarem nos valores positivos do esporte (SANTOS, 2005).

Antigamente, o atleta competia com o intuito de superar seus próprios limites (RUBIO, 2006). Hoje, busca-se a vitória no esporte de alto rendimento e a pressão sofrida pelos atletas por patrocinadores, por técnicos, por familiares, pressão social e econômica, faz com que muitos atletas descumpram as regras do esporte. O doping é um dos inúmeros meios que esses atletas encontram para alcançar a vitória ou para ativar a pressão que acabam sofrendo (RUBIO et al., 2010; RUBIO, 2006). Um simples milésimo de segundo entre a medalha de ouro e a de prata pode significar para um atleta de alto nível o recebimento de prêmios e grandes quantidades de dinheiro de patrocinadores. Esta é uma das razões pelas quais o doping é utilizado para atingir o mais alto nível entre os atletas (SILVA, 2005).

A busca pela vitória a qualquer custo, através de métodos ilícitos, é eticamente condenável e injusto com os adversários (COSTA et al., 2005). Assim, a eliminação do doping no esporte ainda está distante, mesmo com todo o esforço e controle que as entidades que gerenciam o esporte (TAVARES, 2002; RUBIO et al., 2010).

3.2. Código Mundial Antidoping

Com o intuito de manter o esporte mundial dentro de limites éticos, a Agência Mundial Antidopagem (WADA) realiza constantes exames *antidoping* em atletas de diversas modalidades esportivas. Dessa forma, existem cinco fases pelas quais o exame transcorre antes do resultado final. São essas: seleção dos atletas, notificação ao atleta, coleta de amostras, análise e gestão dos resultados (WADA, 2015; WADA, 2003; WADA, 2009).

Fazem parte da lista de substâncias proibidas da WADA: agentes anabólicos, hormônios peptídeos, fatores de crescimento e miméticos, beta-2 agonistas, moduladores hormonais e metabólicos, diuréticos e outros agentes estimulantes, narcóticos, canabinóides, e glicocorticoides métodos proibidos constam manipulação de sangue e hemocomponentes, manipulação física e química e dopagem genética (COSTA et al., 2005; SILVA, 2005; WADA, 2016).

Entre as formas de doping mais utilizadas na atualidade, a eritropoetina recombinante é muito usual e se classifica no grupo de hormônios peptídeos, fatores de crescimento e miméticos (WADA, 2016).

3.3. Eritropoetina Natural

O hormônio eritropoetina (EPO) é um hormônio endógeno, glicoproteico, sendo cerca de 90%, sintetizado pelos rins, e em uma menor quantidade, cerca de 10%, pelo fígado (BENTO *et al.*, 2003). Sua principal função é regular a eritropoiese. Este é o sistema para formação de eritrócitos que ocorre na medula óssea pela diferenciação da célula de linhagem eritrocitária (VERRASTRO *et al.*, 2005; CRUZ, 2006). A hemoglobina contida dentro dos eritrócitos tem como função o transporte de oxigênio (O₂) para tecidos dependentes.

As hemácias têm uma vida de aproximadamente 120 dias (JELKMANN, 2013). A EPO possui grande importância para a renovação que os eritrócitos (CRUZ, 2006). O principal estímulo para a produção da EPO é a hipóxia tecidual, que normalmente está ligada diretamente com o número de hemácias circulantes (ROBINSON *et al.*, 2006). As moléculas de EPO produzidas são levadas pela corrente sanguínea até a medula óssea, onde se localizam as células progenitoras eritrocitárias. O aumento do número dos eritrócitos produzidos se dá de um a dois dias após o nível de a EPO estar aumentado no organismo (BENTO *et al.*, 2003).

Por exercer um importante papel na regulação da eritropoiese, qualquer distúrbio na produção de EPO irá ocasionar uma desregulação na homeostase do sistema hematopoiético. São causas de aumento da produção e concentração da EPO: hemodiluição, os vários tipos de hipóxia e as anemias. A diminuição de concentração de EPO decorre de policitemia e algumas doenças renais que incapacitam o organismo para a produção da EPO (BENTO *et al.*, 2003).

3.4. Eritropoetina Recombinante

A obtenção da EPO humana natural não é viável tecnicamente. Assim, a EPO sintética começou a ser produzida, no final dos anos 70, por isolamento da região do DNA humano que codifica a EPO endógena. Foi pelo sequenciamento dos aminoácidos da EPO humana que foi possível seu isolamento (BENTO *et al.*, 2003). Em 1985, se iniciou a comercialização da eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) após a clonagem da EPO em células de linhagem de ovário de hamster chinês (CHO) ou de rim de filhote de hamster (BHK) (CRUZ, 2006; ELLIOTTI, 2008). Assim, foi desenvolvida a rHuEPO, que por sua vez, é praticamente idêntica a EPO endógena. A diferenciação da endógena para a recombinante ocorre pelos diferentes açúcares presentes nas isoformas (ROBINSON, *et al.*, 2006).

A rHuEPO passou a ser utilizada clinicamente e no tratamento de pacientes com anemia por insuficiência renal crônica, transfusões de sangue (BENTO *et al.*, 2003), HIV, quimioterapia, em procedimentos cirúrgicos (TRUONG *et al.*, 2012) e na prevenção de lesões do coração, do sistema nervoso central e rins (CERQUEIRA *et al.*, 2014). O tratamento terapêutico com a rHuEPO, mesmo se mostrado seguro (BENTO *et al.*, 2003), pode resultar no aumento da concentração de hemoglobina, não só pelo aumento dos eritrócitos, mas também

pela diminuição do volume plasmático (DURUSSEL *et al.*, 2013), que pode resultar em uma supressão da produção da EPO endógena e elevação da pressão arterial (LUNDBY *et al.*, 2011).

Já na década de 90, o EPO tornou-se a droga favorita para os atletas que procuravam meios de aumentar o seu desempenho, já que estudos na década de 80 indicavam que o EPO aumentava de forma significativa a hemoglobina no corpo (BORRIONE *et al.*, 2009). A rHuEPO é comercializada por diversos fabricantes. Epoetina alfa, epoetina beta e epoetina ômega são formas comerciais da rHuEPO. A classificação é dependente do método de fabricação, por exemplo, a epoetina alfa e beta são produzidas a partir de células ovarianas de hamster chinês e a epoetina ômega é produzida através do rim de filhote de hamster (BENTO *et al.*, 2003). A epoetina alfa é comercializada nos EUA como Epogen® e Procrit®. Em outros países possui o nome de Eprex® ou Erypo® e Espo®. A epoetina beta tem sido vendida como NeoRecormon® e Epogin®. Todas as formas são utilizadas para tratamentos terapêuticos (JELKMANN, 2013).

3.5. Detecção do uso de rHuEPO

Atualmente existem dois métodos de detecção do uso de rHuEPO: forma direta e forma indireta. A forma direta utiliza uma técnica de isolectricidade baseada em uma composição de hipossulfato de açúcar na urina coletada (PASCUAL *et al.*, 2000). Este é um método menos invasivo que o método indireto (DELANGHE *et al.*, 2008), mas demanda tempo, possui custo elevado e a janela de detecção é reduzida. Menos de 50% das amostras são detectadas de forma adequada para o uso de EPO em períodos superiores a sete dias (WIDE *et al.*, 1995). Já a forma indireta analisa vários parâmetros em uma amostra de sangue: hemoglobina, concentração no soro de EPO, porcentagem de *reticulócitos* e *porcentagem de macrócitos* (WIDE *et al.*, 1995). O método indireto tem vantagens em relação ao método direto, pois além de possuir custo reduzido, ser considerado mais rápido e mais eficiente, ainda é capaz de detectar a EPO após semanas sem uso (WIDE *et al.*, 1995).

Todos os métodos de detecção de EPO em amostras tanto de sangue quanto urina são considerados válidos, confiáveis e testados cientificamente ao longo dos anos (WADA, 2016). Em geral, os valores de EPO encontrados nos fluidos biológicos são muito baixos. Há vários fatores que influenciam na concentração da EPO, como: disponibilidade de oxigênio, patologias, treinamento físico, hidratação, horário de coleta, dentre outros, sendo difícil assim estabelecer um valor normal para indivíduos (BENTO, 2008; DELANGHE *et al.*, 2008). Segundo, Cruz (2006) o valor médio de referência da eritropoetina no corpo humano de um adulto é de 6,2mU/ml (+4,3). Entretanto, a dificuldade de detecção da rHuEPO – que em baixas dosagens torna-se praticamente impossível de detectar – torna ainda mais difícil os esforços para o esporte sem doping (LUNDBY *et al.*, 2012).

3.6. A rHuEPO e o doping

Por séculos, atletas tem utilizado substâncias que potencializam a sua *performance*, desde os Jogos Olímpicos da Antiguidade (CALFEE *et al.*, 2006). Nas décadas mais atuais, *doping* sanguíneo e o abuso de eritropoetina tem se tornado comum entre atletas de *endurance* (TRUONG *et al.*, 2012).

A rHuEPO mostrou-se, ao longo da década de 90, de grande praticidade em comparação com outros métodos de doping existentes, principalmente o doping sanguíneo. Nessa forma de *doping*, não é necessário à coleta de sangue dos atletas para transfusão— algo muito invasivo. Ainda, seu transporte armazenamento são relativamente simples e os resultados podem ser notados em poucos dias (BORRIONE *et al.*, 2009). Com isso, e visto que o rHuEPO traz muitos benefícios aos atletas, a WADA adicionou essa na lista de substâncias proibidas no início da década de 90 (WADA, 2016). Outras agências seguiram esse procedimento da WADA e também adicionaram essa substância a suas listas de substâncias proibidas (TRUONG *et al.*, 2012), pois essa técnica é considerada *ergogênica* para atletas de alto rendimento (ARTIOLI *et al.*, 2007).

Atletas de *endurance* – atividades de longa duração, com intensidade moderada (SOUZA, 2012) - tem utilizado a rHuEPO para aumentar os níveis de hemoglobina e hematócrito, aumentando, assim, a capacidade do sangue de carrear o oxigênio (ARTIOLI, 2007) e conseqüentemente aumentar o volume máximo de oxigênio (VO₂ max) (TRUONG *et al.*, 2012). VO₂ max, é a capacidade do corpo de transportar e utilizar o oxigênio durante um exercício físico (FLECK *et al.*, 2013), e está ligado diretamente ao exercício de longa duração e a capacidade do corpo em se recuperar mais rapidamente (BAECHLE *et al.*, 2000). Altos níveis de VO₂ max tem grande influência na performance de atletas de *endurance* (EKBLUM *et al.*, 1991). Além disso, a rHuEPO atua na termorregulação, equilibrando o efeito inibitório do ácido láctico (PARDOS *et al.*, 1999).

3.7. Ensaios científicos associados à EPO

Birkeland (2000) realizou um estudo de 4 semanas com EPO com cicloergômetro e 20 atletas homens, praticantes de *Triathlon*, ciclismo e *cross-country*. Os indivíduos foram separados em dois grupos com 10 pessoas, onde o primeiro grupo utilizou rHuEPO (5000IU três vezes por semana) e o grupo controle usou um placebo durante quatro semanas. A hemoglobina e o VO₂ max forma avaliados antes e depois das quatro semanas. O grupo que recebeu doses de EPO teve um acréscimo nos níveis de hemoglobina e VO₂ max ao final do estudo, enquanto o grupo que utilizou o placebo não obteve melhoras significativas.

Outro estudo, realizado por Thomsen (2007) avaliou o uso de EPO por 13 semanas com cicloergômetro em 8 atletas homens entre 20 e 30 anos. Os indivíduos foram divididos em dois grupos.

O primeiro grupo recebeu injeções em dias alternados de 5000 IU rHuEPO por duas semanas. Em seguida, receberam injeções semanais da quinta até a última semana de estudo. O segundo grupo recebeu placebo. A avaliação da hemoglobina, o VO₂ max e o tempo até a exaustão não detectaram uma melhora nas três variáveis do grupo que tomou as injeções de EPO enquanto o grupo que tomou o placebo teve uma melhora apenas no tempo até a exaustão. Porém os autores acreditam que isso se deve a carga de treino.

Parisotto (2000) realizou um estudo de 4 semanas com cicloergômetro e esteira, em 27 indivíduos que praticavam atividades recreativas. O estudo utilizou 3 grupos: o primeiro recebeu 50 IU de rHuEPO e uma injeção de ferro, três vezes por semana; o segundo grupo recebeu 50 IU de rHuEPO e um comprimido de Ferro três vezes na semana e o terceiro grupo recebeu placebo. Após as quatro semanas os dois primeiros grupos tiveram um ganho nos níveis de hemoglobina e de VO₂ max.

Apesar dos diversos estudos mostrando os benefícios que a EPO traz aos seus usuários, essa também causa efeitos colaterais tais como: infarto do miocárdio, hipertensão, insuficiência congestiva do coração, acidente vascular cerebral (AVC), convulsões, trombozes (DHAR *et al.*, 2005), aumento da viscosidade sanguínea devido à elevação do hematócrito e óbito (MARTELLI, 2013). A intensa desidratação que um atleta de resistência sofre durante uma prova, fazendo-o perder mais de 2 kg por prova, potencializa a hemoconcentração, aumentando a chance de tromboembolismo (CRUZ, 2006).

Lundby (2008) reportou que a EPO resultou em um acréscimo na pressão sistólica (de 135 +/- 2.2 para 143 +/- 4,3 mmHg) e na diastólica (de 76.2 +/- 1.2 para 80.1 +/- 1.2 mmHg) em estudo realizado por 4 semanas. Já no estudo do Parisotto (2000) um dos atletas adquiriu uma hipertensão leve, o que resultou em seu afastamento do estudo.

Em um relato de caso, LAGE (2002) descreve um ciclista de 26 anos com histórico de dores de cabeça por dois meses. Após ressonância magnética foi identificada uma oclusão em uma das veias cerebrais e trombose. O ciclista admitiu o uso de EPO a cada dois dias por 3 meses anteriores a intervenção médica.

Um ciclista profissional de 18 anos foi ao óbito apresentando características similares as relacionadas ao abuso de EPO. A combinação de acréscimo do hematócrito, viscosidade do sangue e desidratação podem expor os atletas a elevados riscos e complicações devido ao uso de EPO, quando comparados a pacientes com anemia (FISHER, 2000).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eritropoetina recombinante (rHuEPO) foi inicialmente desenvolvida para uso terapêutico. No entanto pelo aporte adicional de oxigênio que essa substância proporciona, essa é utilizada por atletas de alto rendimento em busca de melhores performances. Seu uso, por trazer uma enorme vantagem aos usuários, passou a ser indiscriminado, mesmo sendo considerado proibido pela Agência Mundial Antidoping (WADA) e com expressivos casos de efeitos colaterais. Apesar dos benefícios temporários, efeitos negativos do uso da rHuEPO por atletas são comprovados por diversos estudos científicos, que demonstram os riscos associados ao uso indiscriminado.

A dificuldade de detecção de seu uso e o baixo custo relativo, associados com a facilidade de obtenção da rHuEPO são fortes atrativos para atletas. Considerando o acima exposto, os órgãos responsáveis pelo controle de dopagem promovem campanhas de conscientização e somam esforços para melhor detecção e inibição do uso dessa substância proibida.

Referências

- ARTIOLI, G.; HIRATA, R.; JUNIOR, A. **Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro**. Rev Bras Med Esporte, São Paulo, v. 13, n. 5, Set/Out. 2007.
- BAECHLE, T.; EARLE, R. **Essentials of strength training and conditioning humans kidneys**. 2 ed. Champaign, USA: Humans Kidneys, 2000.
- BENTO, R.; DAMASCENO, L.; NETO, F. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. **Rev Bras Med Esporte**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3: 160-180. 2003.
- BENTO, R. **Estabilidade da eritropoietina humana recombinante e de seu análogo darbepoetina alfa em urina humana mediante contaminação microbiológica, e substâncias psicotrópicas no controle de dopagem - Tese (Doutorado)** UFRJ/ Instituto de Química – Rio de Janeiro, 2008.
- BIRKLAND, K.; STRAY-GUNDERSON, J.; PETER, H.; JOSTEIN, H.; EGIL, H. Effects of RHEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. **Med Sci Sports**. Oslo, p. 1238-1243. 2000.
- BORRIONE, P.; SPACCAMIGLIO, A.; FAGNANI, F.; PIGOZZI, F. EPO abuse in sport. **International SportMed Journal**. v. 10, n. 1: 45-58. 2009.
- CALFEER, R.; FADALE, P. Popular ergogenic drugs and supplements in young athletes. **Pediatrics**, v.117, n. 3: 577-589. 2006.
- CERQUEIRA, G.; UCHOA, F.; ARRUDA, A.; GONÇALVES, R.; SOUSA, A.; MARIZ, S. Doping sanguíneo no esporte: uma revisão da literatura. **Efdesportes**. Buenos Aires, ano. 19, n. 196: 1-8. 2014.
- COSTA, F.; BALBINOTTI, M.; BALBINOTTI, C.; SANTOS, L.; BARBOSA, M.; JUCHEM, L. Doping no esporte problematização ética. **Rev Bras Cienc Esporte**, Campinas, v.27, n. 1: 113- 122. 2005.
- CRUZ, A. Resistência aeróbia e eritropoetina. **Estudos**. Goiânia, v. 33, n. 7/8: 553-572. 2006.
- DELANGHE, J.; BOLLEN, M.; BEULLENS, M. Testing for recombinant erythropoietin. **Am J Hematol**. v. 83: 237- 241. 2008.
- DHAR, R.; STOUT, C.; LINK, M.; HOMOUD, M.; WEINSTOCK, J.; ESTES, M. Cardiovascular toxicities of performance – enhancing substances in sports. **Mayo Clin Proc**. v.80 (10): 1307-1315. 2005.
- DIAS, R. Genética, Performance Física Humana e Doping Genético: o Senso Comum Versus a Realidade Científica. **Rev Bras Med Esporte**, v. 17, n. 1: 62-70. 2011.
- DURUSSEL, J.; DASKALAKI, E.; ANDERSON, M.; CHATTERJI, T.; WONDIMU, D.; PADMANABHAN, N.; PATEL, R.; MCCLURE, J.; PITSILADIS, Y. Haemoglobin mass and running time trial performance after recombinant human erythropoietin administration in trained men. **Plos one**. United States of America, v. 8, n. 2: 1-8. 2013.
- EKBLOM, B.; BERGLUND, B. Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. **Scand J Med Sci Sports**. Sweden, v. 1: 88-93. 1991.
- ELLIOTT, S. Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. **British Journal of Pharmacology**. USA, v. 154: 529-541. 2008.
- FISHER, L. Stamina - Building drug linked to athletes' deaths. **The New York Times**. San Francisco, 19 May 1991.
- FLECK, J.; KRAEMER, J. **Fisiologia do exercício: teoria e prática**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.
- JELKMANN, W.; LUNDBY, C. Blood doping and its detection. **Blood journal**. v. 118, n. 9: 2395-2404. 2011.
- JELKMANN, W. Physiology and Pharmacology of Erythropoietin. **Transfus Med Hemother**. v. 40: 302-309. 2013.
- LAGE, J.; PANIZO, C.; MASDEU, J.; ROCHA, E. Cyclist's doping associated with cerebral sinus thrombosis. **Neurology**. v. 58, n. 4: 665. 2002.
- LUNDBY, C.; ROBACH, P.; BOUSHEL, R.; THOMSEN, J.J.; RASMUSSEN, P.; KOSKOLOU, M.; CALBET, J. Does recombinant human Epo increase exercise capacity by means other than augmenting oxygen transport? **J Appl Physiol**. v. 105 (2): 581-587. 2008.
- LUNDBY, C.; OLSEN, N. Effects of recombinant human erythropoietin in normal humans. **J Physiol**. v. 589: 1265-1271. 2011.
- LUNDBY, C.; ROBACH, P.; SALTIN, B. The evolving science of detection of 'blood doping'. **British Journal of Pharmacology**. v. 165: 1306-1315. 2012.
- LASNE, F.; THIOULOUSE, J.; MARTIN, L.; CEAURRIZ, J. Detection of recombinant human erythropoietin in urine for doping analysis: Interpretation of isoelectric profiles by discriminant analysis. **Electrophoresis**. v. 28: 1875-1881. 2007.
- MARTELLI, A. Eritropoetina: síntese e liberação fisiológica e o uso de sua forma recombinante no esporte. **Persp. Online: biol. & saúde**, Campos dos Goytacazes, v. 10, n. 3, 2013.

MOREIRA, C.; PESTANA, G. Algumas reflexões sobre a ética desportiva. **Revista de desporto e saúde**. 4 (3): 95-101. 2008.

PARDOS, C.; GALLEGRO, V.; MAYOR, M.; MARTIN, A. Doping sanguíneo e eritropoetina. **Rev Bras Med Esporte**, Espanha, v. 5, n. 1, Jan/Fev. 1999.

PARISOTTO, R.; GORE, C.; EMSLIE, K.; ASHENDEN, M.; BRUGNARA, C.; HOME, C.; MARTIN, D.; TROUT, G.; HAHN, A. A novel method utilizing makers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. **Haematologia**, Australian, v. 85: 564-572. 2000.

PASCUAL, J.; BELALCAZAR, U.; DE BOLOS, C.; GUTIÉRREZ, R.; LLOP, E.; SEGURA, J. Recombinant erythropoietin and analogues: A challenge for doping control. **The drug monit.** v. 26: 175-179. 2004.

RIBEIRO, E.; THOMÉ, M.; SILVA, P.; SOUZA, A. Índices de hematócrito e eritropoetina em ciclistas e Sedentários. **Persp. Online: biol. & saúde**, Campos dos Goytacazes, 13 (4): 1-12. 2014.

ROBINSON, N.; GIRAUD, S.; SAUDAN, C.; BAUME, N.; AVOIS, L.; MANGIN, P.; SAUGY, M. Erythropoietin and blood doping. *Br J Sports Med*, Switzerland, v. 40: 30-34. 2006.

RUBIO, K.; NUNES, A. Comportamento de risco entre atletas: os recursos ergogênicos e o doping no Século XXI. **Revista Brasileira de Psicologia do Esporte**, São Paulo, v. 3, n. 4. 2010.

RUBIO, K. O imaginário da derrota no esporte contemporâneo. **Psicologia & Sociedade**. v. 18 (1): 86 – 91. 2006.

SANTOS, A. Espírito esportivo – Fair Play e a prática de esportes. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, ano 4, v. 26, n. 4: 13-28. 2005.

SILVA, M. Doping: consagração ou profanação. **Rev Bras Cienc Esporte**, Campinas, v. 27, n. 1: 9-22. 2005.

TAVARES, O. Doping: argumentos em discussão. **Movimento**, Porto Alegre, v.8, n. 1: 41-55. 2002.

THOMSEN, J.; RENTSCH, R.; ROBACH, P.; CALBET, J.; BOUSHEL, R.; RASMUSSEN, P.; JUEL, C.; LUNDBY, C. Prolonged administration of recombinant human erythropoietin increases submaximal performance more than maximal aerobic capacity. **Eur J Appl Physiol**. v. 101: 481-486. 2007.

TRUONG, H.; IP, E. A Review of Erythropoietin Abuse: An Analysis of Effectiveness and Safety in Exercise. **Sports Medicine & Doping Studies**. CA, EUA, v. 2: 1-5. 2012.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T.; NETO, S. **Hematologia e Hemoterapia**: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. 1ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 9-10p.

WIDE, L.; BENGTTSSON, C.; BERGLUND, B.; EKBLUM, B. Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men. **Med Sci Sports Exer**. v. 27: 1465-1578. 1995.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY. Disponível em: < <https://www.wada-ama.org/en/resources/the-code/2015-world-anti-doping-code> > Acesso em: 17 mai. 2016.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY. Disponível em: < https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/2016-09-29_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf > Acesso em: 01 out. 2016.