

Tema 2 Dopagem sanguínea: uma Revisão Narrativa

Dr. José Pedro Marques¹, Dr. Paulo Pinheiro², Dr. António Robalo Nunes³

¹Médico especialista em Medicina Desportiva – Unidade de Saúde e Performance da Federação Portuguesa de Futebol; ²Médico interno de Medicina Desportiva – Hospital Fernando Fonseca; ³Médico imunohemoterapeuta – Hospital das Forças Armadas. Lisboa.

RESUMO / ABSTRACT

A capacidade de transporte de oxigénio para o músculo em atividade parece ser o fator limitante do desempenho em modalidades de *endurance*. Tal constatação tem motivado uma incessante procura por fármacos e métodos capazes de o incrementar, de forma mais ou menos lícita. O combate à dopagem sanguínea é feito atualmente com recurso a métodos diretos e também ao passaporte biológico. Esta revisão foca-se nas diferentes estratégias usadas na dopagem sanguínea, desde as transfusões aos substitutos do sangue passando pela eritropoietina.

Endurance sports performance seems to be limited by oxygen transport capacity to the exercising muscle. Such finding has demanded an exhaustive search for substances and methods with such properties, regardless of how legal they are. Nowadays, approaches to fight blood doping encompass both direct testing and the athlete's biological passport. In this review we focus on the different strategies used for blood doping – from blood transfusions to blood substitutes, not forgetting erythropoiesis stimulating agents.

PALAVRAS-CHAVE / KEYWORDS

Dopagem sanguínea, eritropoietina, substitutos do sangue, passaporte biológico
Blood doping, erythropoietin, blood substitutes, biological passport

Introdução

A dopagem sanguínea refere-se ao conjunto de estratégias ilícitas usadas com o intuito de aumentar o oxigénio (O₂) disponível para o músculo e, dessa forma, obter ganhos no rendimento. Este objetivo pode ser atingido com recurso a:

- transfusões de sangue ou produtos derivados do sangue
- aumentos artificiais da captação, transporte e entrega de O₂
- qualquer forma de manipulação intravascular do sangue ou dos seus componentes
- eritropoietinas e agentes que intervêm na eritropoiese.

Na Figura 1, identificam-se os potenciais alvos para a dopagem sanguínea.

Nas últimas décadas a medicina tem registado importantes avanços no tratamento de condições clínicas, como a anemia e a doença renal crónica. Parte desses avanços traduz um esforço da indústria farmacêutica para desenvolver fármacos que aumentem a hemoglobina (Hb) e a capacidade de transporte e disponibilização de O₂. O mundo do desporto observou com atenção estes novos desenvolvimentos e percebeu

o potencial ergogénico que poderia advir da utilização de alguns destes fármacos.

Porque recorrem os atletas à dopagem sanguínea?

Em desportos de *endurance* o desempenho é em grande medida determinado pela capacidade de fornecer O₂ ao músculo em atividade. Esta depende do débito cardíaco, da capacidade de transporte de O₂ pelo sangue e da sua extração pelos músculos. No entanto, em indivíduos bem treinados, a capacidade de transporte de O₂ parece ser o fator limitante do consumo máximo de O₂ (VO₂max).¹ Tendo em conta que a capacidade de transporte de O₂ é determinada pela quantidade de hemoglobina, aumentos da sua massa total (e não de medidas relativas, como [Hb]_{plasma}) traduzem-se no aumento do VO₂max e num potencial aumento do desempenho em provas de *endurance*.² Estimativas apontam para que um aumento de 1g de Hb eleve o VO₂max cerca de 3,5ml.³ Tendo em conta que um concentrado eritrocitário contém

entre 50-70g de Hb podemos esperar aumentos do VO₂max da ordem dos 175-245 ml. Em termos de desempenho isto poderia traduzir-se em ganhos de 30 segundos a 1 minuto numa corrida de 10km.⁴

Alguns investigadores contestam o alegado potencial ergogénico associado ao aumento da massa total de Hb, sendo Heuberger o mais notável entre eles.^{5,6} Este autor conduziu um ensaio clínico (randomizado, duplamente cego e controlado com placebo) com 48 ciclistas amadores a quem foi administrada eritropoietina durante oito semanas. Os *outcomes* primários foram medidos numa prova máxima (potência máxima debitada, VO₂max e medidas de potência e VO₂ nos 1º e 2º limiares ventilatórios) e em condições de esforço submáximo (potência média, VO₂ e frequência cardíaca), em laboratório e num teste de terreno. No grupo a quem foi administrada eritropoietina observou-se melhoria dos parâmetros obtidos na prova máxima. O mesmo não se observou na prova submáxima em laboratório e na estrada (mais relevantes por terem maior transferência para a realidade clínica/desportiva), o que levou os autores deste estudo a questionarem os alegados efeitos ergogénicos da eritropoietina.⁷ Os críticos deste trabalho apontaram o tratamento estatístico e a utilização de atletas amadores (versus de elite) como lacunas do estudo.⁸

O potencial da dopagem sanguínea para melhorar o desempenho em desportos de *endurance* não passou despercebido e é conhecido pelos atletas pelo menos desde a década de 70 (Quadro), altura em que as transfusões eram bastante populares. No final da década de 80, a recém-comercializada eritropoietina recombinante rapidamente se tornou um sucesso nalguns meios desportivos. Assistiu-se, nessa altura, a evolução bastante significativa nas melhores marcas em muitas provas de longa distância.⁴ Ao recordar esse período, Greg Lemond (várias vezes vencedor do Tour) referiu que “estava na melhor forma de sempre, os tempos parciais em treino eram os mais rápidos da sua carreira... mas algo estava diferente no Tour de 1991. Ciclistas que no passado não conseguiam seguir na sua roda

estavam agora a deixá-lo para trás mesmo em subidas modestas”.

Fármacos e métodos

A Agência Mundial Antidopagem (AMA) enquadra os métodos e fármacos usados para dopagem sanguínea em duas secções da lista de substâncias proibidas: M1 (Manipulação de sangue e componentes do sangue) e S2 (Hormonas peptídicas, Fatores de crescimento, Substâncias relacionadas e miméticos).

Transfusões de sangue (M1)

As transfusões de produtos hemáticos representam a forma mais arcaica de aumentar a quantidade de hemoglobina no sangue (Figura 2). Foram muito populares entre atletas de *endurance* durante as décadas de 70 e 80, tornando-se proibidas apenas em 1985. As alternativas farmacológicas entretanto desenvolvidas levaram a que fossem preteridas durante a década de 90 e na 1ª metade da década 2000–10, regressando em força a partir daí. A Operação Puerto realizada em 2006, que envolveu ciclistas espanhóis de classe mundial, atesta isso mesmo.

As transfusões podem ser autólogas ou homólogas. A prática mais comum consiste em colher 500 a 1500ml de sangue, tratá-lo com conservantes e anticoagulantes e de seguida armazená-lo. Este processo pode ser feito com recurso à refrigeração a 4°C ou ao congelamento a

– 80°C. O congelamento permite que o sangue seja armazenado durante 10 ou mais anos. No entanto, este processo implica equipamento especial, disponível num número reduzido de locais. Por sua vez, a refrigeração a 4°C permite o armazenamento do sangue durante um período máximo de 42 dias. Há, no entanto, evidência de que a degradação do produto (decorrente da hemólise) se inicia a partir da 3ª semana.

As transfusões autólogas colocam alguns desafios especiais. Após a colheita de sangue o atleta sofrerá uma inevitável quebra do rendimento – em condições normais um indivíduo saudável necessita de 36 dias para recuperar de uma perda de 500ml de sangue. Tal obriga a que atleta e *staff* façam uma cuidada gestão dos *timings* de colheita e reinfusão (podem ser múltiplas), ajustados ao plano de treinos e competição.

Apesar dos esforços nesse sentido, não foi ainda possível introduzir um teste analítico para identificar casos de transfusão autóloga. Atualmente, a deteção destes casos é apenas possível por métodos indiretos (ver última secção). No que respeita às transfusões homólogas, desde 2004 que as diferenças ao nível dos antigénios de grupo sanguíneo secundários (para além dos sistemas ABO e Rh) entre dador e recetor são passíveis de ser identificadas por métodos diretos. A presença de uma população celular mista indica que o indivíduo testado recebeu sangue de um dador.

Eritropoietina e agentes que afetam a eritropoiese (S2)

1. Eritropoietinas

O desenvolvimento da eritropoietina (EPO) foi uma das maiores descobertas da indústria farmacêutica nas últimas décadas. A sua comercialização teve início no final da década de 80, havendo evidência que a sua utilização por atletas para fins não-terapêuticos começou pouco depois (Quadro). Tinha a grande vantagem de permitir ganhos de *performance* comparáveis aos obtidos com as transfusões, evitando os problemas logísticos a estas associados.⁴

A eritropoietina é uma hormona secretada pelo rim que regula a quantidade de eritrócitos no sangue. Em condições de hipóxia tecidual promove a maturação e proliferação dos precursores dos eritrócitos, aumentando assim a massa global de Hb e a capacidade de transporte de O₂ para os tecidos.

Existem atualmente três gerações de eritropoietina no mercado: a rHuEPO (1ª geração), a darbopoetina (2ª geração) e a CERA (3ª geração). O desenvolvimento nesta área permitiu que se passasse de uma semivida plasmática de 8,5h (rHuEPO) para 25,3h e 142h, diminuindo a frequência de administração necessária (de 3x/semana para 1x/semana e para 1x/cada 2 semanas).

Os efeitos adversos da sua utilização incluem, a curto prazo, reações no local da picada, náuseas, cefaleias, artralguas e reações anafiláticas.⁹ A médio-longo prazo é o incremento da viscosidade sanguínea que pode aumentar o risco de eventos trombo-embólicos. O aumento das necessidades de ferro para a síntese de Hb eleva o risco de ferropenia, caso não se proceda ao aumento do seu aporte. Por outro lado, a necessária suplementação em ferro tem conduzido a alguns casos de sobrecarga grave.⁴

A deteção é feita com recurso a métodos diretos ou indiretos. No que respeita aos primeiros, importa referir que a curta janela de deteção de alguns destes fármacos faz com que o momento do teste em relação à administração seja decisivo.

2. Agonistas do recetor da EPO

Diferentes proteínas com afinidade para o recetor da EPO têm sido

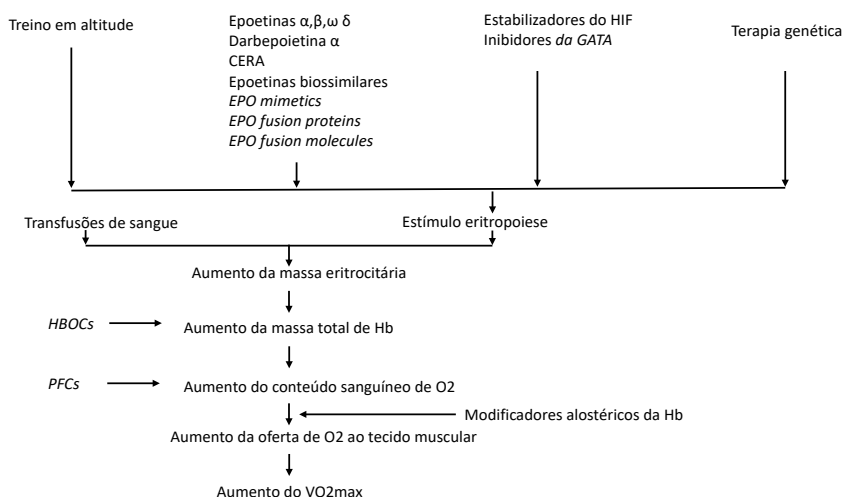


Figura 1 – Possíveis alvos para as estratégias usadas na dopagem sanguínea

desenvolvidas. O fármaco desta classe em fase mais avançada de desenvolvimento (Peginesatide) foi removido do mercado pouco tempo após o início da sua comercialização, devido a um elevado número de reações de hipersensibilidade.⁴

3. Inibidores do TGF-beta

Neste grupo incluem-se fármacos como o Luspatercept. São proteínas de fusão que promovem a diferenciação e proliferação dos progenitores eritrócitários. Esta classe não tem ainda nenhum fármaco aprovado para uso clínico.⁴

4. Agentes ativadores/estabilizadores do HIF

A eritropoiese pode ser modulada por fármacos que atuam a montante da EPO. O HIF (*Hypoxia-inducible factor*) é um fator de transcrição que é rapidamente degradado em condições de normóxia. Em hipóxia estabiliza, favorecendo a expressão de genes que promovem a adaptação do organismo a ambientes pobres em O₂. Entre essas adaptações inclui-se o aumento da produção de eritropoietina endógena e a promoção da neovascularização. Neste grupo incluem-se substâncias como o Molidustat e o Roxadustat (já aprovado para uso clínico em alguns países). Têm a vantagem de

poder ser administrados por via oral e, mesmo antes da sua aprovação, já vários atletas tinham testado positivo para estas substâncias.⁴

Estudos experimentais demonstraram também o potencial ativador da HIF de elementos como o árgon (removido da Lista de Substâncias proibidas para 2020), xénon e cobalto.^{10,11} Uma análise recente feita a alguns produtos vendidos online revelou a presença disseminada de estabilizadores e ativadores do HIF.¹²

Substitutos do sangue (M1)

Trata-se de um conjunto de substâncias que têm a capacidade de se ligar ao O₂ e transportá-lo até ao tecido-alvo. A maioria encontra-se ainda em fase de desenvolvimento ou foi apenas aprovada para uso veterinário. Não houve ainda casos positivos com substâncias desta classe. No entanto, rusgas policiais no seio da comunidade desportiva já resultaram na apreensão de alguns destes produtos.

1. Perfluorocarbonos (PFC)

São substâncias relacionadas com o teflon com capacidade de dissolver O₂ e outros gases respiratórios.

As elevadas pressões parciais de O₂, indispensáveis para que os atuais PFC dissolvam a quantidade de O₂ necessária, limitam para já a sua utilização como substância dopante.⁴

2. Transportadores de O₂ baseados na Hb (HBOC)

Diferentes fatores contribuem para que a utilização da Hb na sua forma livre seja por agora impraticável. Têm sido feitas tentativas para modificar a molécula, reduzindo a sua reatividade, e para encontrar tipos alternativos em diferentes espécies. A investigação nesta área tem sido muita, havendo já algumas moléculas (Hemopure®) aprovadas para tratamento da anemia aguda.⁴

3. Modificadores da hemoglobina

Fármacos desta classe (Efaproxiral) mimetizam os efeitos do 2,3-bifosfoglicerato, desviando para a direita a curva de dissociação da Hb e aumentando a libertação de O₂ nos tecidos-alvo. Não há ainda fármacos desta classe aprovados para uso clínico.⁴

4. Eritrócitos artificiais

A produção de eritrócitos artificiais a partir de células estaminais encontra-se ainda em fase de desenvolvimento, não havendo ainda nenhum produto relacionado no mercado.

Quadro – Datas marcantes na história da dopagem sanguínea

Eventos relacionados com a dopagem	Ano	Eventos relacionados com antidopagem
1ºs Jogos Olímpicos	800 AC	
Introdução das anfetaminas	1920s	
	1928	IAAF bane a dopagem
Introdução dos esteroides anabolizantes	1954	
	1966	FIFA e UCI introduzem controlos antidopagem
	1967	Comissão médica do COI publica 1ª lista de substâncias e métodos proibidos
Transfusões de sangue populares entre atletas	1970s	
	1985	Proibição da dopagem sanguínea
Introdução da EPO recombinante	1989	
	1994	Introdução da análise de amostras sanguíneas
Pantani com Hct de 60,1 em admissão hospitalar. Rumores de valores semelhantes noutros ciclistas	1995	
Caso Festina	1998	
	2000	Validado 1º teste para detetar EPO recombinante
Casos positivos para EPO 2ª geração	2002	
	2003	1º Código Mundial Antidopagem
Operação Puerto	2006	
Casos positivos para EPO 3ª geração (CERA)	2008	Introdução do passaporte biológico
Caso Lance Armstrong	2012	
	2014	Estabilizadores da HIF, árgon e xénon acrescentados à Lista
Programa de dopagem russo	2016	

Como é feito o combate?

São muitas as dificuldades enfrentadas pela AMA e pelas agências nacionais de antidopagem. Historicamente houve sempre um desfasamento entre o momento em que novas substâncias dopantes chegam ao mercado e o desenvolvimento e validação de um teste para as detetar. Acresce que algumas substâncias proibidas têm janelas de deteção muito curtas. Estes dois fatores tornam difícil a deteção de algumas substâncias por métodos diretos (espectrometria de massa e cromatografia). Estratégias como as transfusões autólogas são mesmo impossíveis de detetar por métodos diretos. Como resposta a estas dificuldades a AMA procurou a colaboração da indústria (farmacêutica e não só) no sentido de desenvolver testes específicos para algumas substâncias dopantes antes de estas saírem para o mercado. Introduziu também um método indireto de identificar práticas dopantes – o passaporte biológico.

O **passaporte biológico** foi implementado em 2009. Só nos primeiros 10 anos esteve na origem de sanções a 150 atletas. Neste método são utilizadas amostras biológicas (sangue e urina), obtidas dentro e fora de competição, para traçar um perfil analítico longitudinal de cada atleta. A identificação de desvios relativamente ao perfil traçado fornece



Figura 2 – A transfusão de sangue

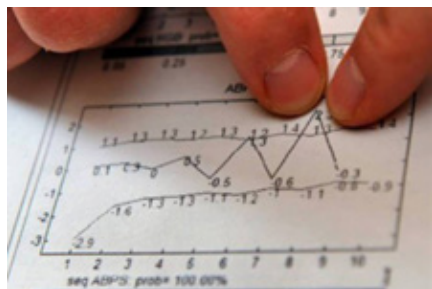


Figura 3 – passaporte biológico <https://exame.abril.com.br/brasil/fifa-anuncia-passaporte-biologico-para-copa-de-2014/>

uma indicação indireta da utilização de substâncias/métodos proibidos (Figura 3). Esta pode ser usada como prova de dopagem *per se*, mas também para planejar controlos inteligentes com vista à deteção da substância/método proibido de forma direta. No módulo hematológico os parâmetros-chave são a Hb e a % de reticulócitos. A AMA utiliza um *score* (*Abnormal Blood Profile Score*) que inclui estes e outros cinco parâmetros.⁸

Os autores declaram ausência de conflito de interesses, assim como a originalidade deste texto e a sua não publicação prévia.

Correspondência
José Pedro Marques
FPF – joseppmarques@gmail.com

Bibliografia

1. di Prampero PE, Ferretti, G. *Factors limiting maximal oxygen consumption in humans*. *Respiration Physiology*. 1990; 80(2-3):113-128.
2. Heinicke K, Wolfarth B, Winchenbach P et al. *Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines*. *International Journal of Sports Medicine*. 2001; 22(7):504-512.
3. Schmidt W, Prommer N. *Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO₂max*. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2010; 38(2):68-75.
4. Mottram DR, Chester N. *Drugs in sport*, 7th edition. Routledge. 2018.
5. Sgrò P, Sansone M, Sansone A et al. *Effects of erythropoietin abuse on exercise performance*. *Physician Sportsmed*. 2018; 46:105-115.
6. Sutehall S, Martin-Rincon M, Wang G et al. *The performance effects of microdose recombinant human erythropoietin administration and carbon monoxide rebreathing*. *Curr Sports Med Rep*. 2018; 17:457-466.
7. Heuberger JAAC, Rotmans JI, Gal P et al. *Effects of erythropoietin on cycling performance of well-trained cyclists: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Lancet Haematol*. 2017; 4:e374-e386.
8. Jelkmann W. *Erythropoietin: Novelities in anti-doping research*. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2019; 9:28-33.
9. Birzniece V. *Doping in sport: Effects, harm and misconceptions*. *Internal Medicine Journal*. 2015; 45:239-248.
10. Jelkmann W. *Xenon misuse in sports: Increase of hypoxia-inducible factors and erythropoietin, or nothing but "hot air"?* *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin*. 2014; 65:267-271.
11. Jelkmann W, Thevis M. *Could nickel become a novel erythropoiesis-stimulating compound for cheating athletes?* *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin*. 2016; 67:253-254.
12. Thevis M, Krug O, Piper T et al. *Solutions advertised as erythropoiesis-stimulating products were found to contain undeclared cobalt and nickel species*. *International Journal of Sports Medicine*. 2016; 37(01):82-84.



A Agência Mundial Antidopagem alterou um aspeto da *International Standard for Testing and Investigations*, que é a secção do Código que define os procedimentos a usar durante a recolha das amostras biológicas. O **valor mínimo da gravidade específica (GE)**, medida com o refractómetro, passou de 1.005 para 1.003 nos casos em que o atleta produza mais de 150ml de urina. Se o volume de urina for entre 90ml (o mínimo exigido) e 150ml mantém-se o valor mínimo anterior de 1.005. Esta alteração entrou em vigor em 1/mar/2020. Esta alteração vem permitir ganhar sensibilidade na deteção de metabolitos que estejam muito diluídos na urina com baixa GE, pois laboratório conseguirá “concentrá-la” e assim dar uma resposta mais correta. O conteúdo do frasco A, o analisado em primeira instância e que até agora era enchido com o volume mínimo de 60ml, será cheio até ao limite máximo permitido pelo fabricante no caso dos 150ml, enquanto o frasco B, a ser usado eventualmente numa contra-análise, poderá ser cheio até 50-60ml, por exemplo. É uma evolução na luta contra a dopagem, pois será um modo de ultrapassar a hiperhidratação que alguns atletas aparentemente faziam antes da sessão de controlo, com o objetivo de produzirem urinas muitíssimo diluídas. O rim normal consegue produzir urina com a diluição de 40 a 80 mOsm/kg perante a hidratação excessiva e a urina concentrada perante a desidratação excessiva (800 a 1400 mOsm/kg). Existe uma relação praticamente linear entre osmolalidade e GE: 40mOsm são equivalentes a 1 unidade de GE. Neste caso, 1.003 e 1.005 correspondem, aproximada e respetivamente, a 120 e 200mOsm/kg de água. Ref. Lillian A. Mundt, Kristy Shannahan. *Exame de Urina e de Fluidos Corporais de Graff* – 2^a ed, 2016; 2. FIFA (comunicado interno). BR