

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

CAMPUS BAIXADA SANTISTA

NATÁLIA VIEIRA NUÑEZ DO PRADO

DOPING GENÉTICO NO ESPORTE:

Uma revisão de literatura.

Santos

2012

NATÁLIA VIEIRA NUÑEZ DO PRADO

DOPING GENÉTICO NO ESPORTE:
Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de São Paulo como parte dos requisitos curriculares para obtenção do título de bacharel em Educação Física – Modalidade Saúde.

ORIENTADOR: Odair Aguiar Junior
CO-ORIENTADORA: Vânia D’Almeida

Santos

2012

NATÁLIA VIEIRA NUÑEZ DO PRADO

DOPING GENÉTICO NO ESPORTE:
Uma revisão de literatura

Este exemplar corresponde à redação
final do Trabalho de Conclusão de
Curso defendido por nome do autor
e aprovado pela Banca Examinadora
em 19/02/2013.

Odair Aguiar Junior

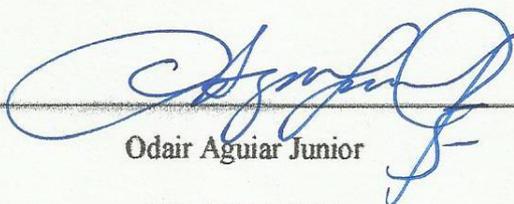
ORIENTADOR

Vânia D'Almeida

CO-ORIENTADORA

Santos

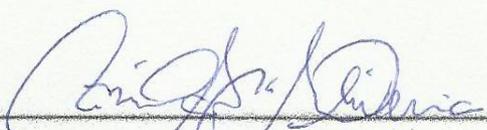
2012

BANCA EXAMINADORA

Odair Aguiar Junior

ORIENTADOR

João Paulo Botero

TITULAR DA BANCA

Camila Aparecida Machado de Oliveira

TITULAR DA BANCA

Santos

2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, por me mostrar exatamente que amor é amor até em suas imperfeições.

Em especial, dedico este trabalho ao meu pai Roberto, que sempre me apoiou em todas as decisões e nunca deixou que eu abandonasse meus sonhos frente aos obstáculos. Obrigada, pai.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS e aos seus anjos de luz pela vida, sabedoria e paciência que me concederam e por terem me dado a oportunidade de cursar uma universidade com excelência no ramo em que escolhi pra seguir por toda a minha vida.

Agradeço a minha família, por sempre me dar o apoio necessário nos momentos difíceis e poder prestigiar comigo cada vitória alcançada. Em especial ao meu pai Roberto, meu irmão Fernando, a minha mãe Valéria, aos meus tios Alexandre e Kátia, minhas primas Fernanda, Renata e Isabel. A minha tia Elizabete por me incentivar aos estudos, que mesmo sem ter a certeza de que adentraria a uma boa universidade, sempre persistiu para que eu seguisse em frente nos estudos.

Ao meu namorado Rafael, por entrar em minha vida novamente nos semestres finais de trajetória acadêmica, e por tornar este período muito mais prazeroso, divertido e inesquecível.

Agradeço a minha amiga de república e irmã de coração Caroline Rocha, por tornar os momentos distantes de nossas famílias algo mais suave, pela amizade sincera e por me mostrar que ter uma irmã é algo muito legal. Obrigada por tudo, Carol!

Agradeço as amigas que fiz no período em que estive em Santos-SP, e que com certeza levarei comigo até o final dos meus dias, Bruna Fernanda e sua incrível família, Sara Giampá por absolutamente tudo (desde as depressões afetivas até os festejos acadêmicos) e Katia Cristina, em que eu serei eternamente grata por todas as vezes que me estendeu a mão quando precisei e pela amizade que construímos, onde mesmo distante continuo prestigiando.

Agradeço imensamente a professora Dra. Vânia D'Almeida por aceitar entrar na empreitada desde projeto comigo, sempre se mostrando solícita e extremamente positiva até em momentos em que tive medo de não conseguir. Obrigada, professora!

Agradeço também ao professor Dr. Odair Aguiar Junior, por aceitar participar de nosso projeto mesmo estando no meio do caminho, e ainda assim se mostrar disposto a ajudar e compreensível a todas as nossas ideias. Obrigada, Oda!

Por fim, agradeço a toda a minha turma da Educa03 por me mostrar o que é ter uma família fora de casa, cada um com seu jeito, deixando nossa turma a mais especial que a Unifesp já viu, e tornando os anos de graduação os anos mais incríveis e inesquecíveis da minha vida.

Muito obrigada!

“Vamos viver nossos sonhos. Temos tão pouco tempo.”
Charlie Brown Jr.

RESUMO

Esta pesquisa bibliográfica, que se intitula “*Doping* Genético no esporte – uma revisão de literatura” teve como objetivo investigar as principais características dos estudos realizados abordando o *doping* genético, a terapia gênica no esporte, além das principais substâncias e formas utilizadas nesta forma de dopagem. O método de pesquisa foi dado como busca em banco de dados e os descritores utilizados foram termos em português e inglês – dependendo da fonte utilizada. Ao final desta pesquisa, esperava-se obter um documento que contenha os principais aspectos relacionados ao *doping* genético, podendo ser utilizado em pesquisas futuras, tendo em vista as grandes competições que ocorrerão em nosso país nos próximos anos e o quão desenvolvida está a tecnologia no esporte.

Palavras-chave: *Doping* genético; *Gene Doping*; Terapia gênica no esporte; *Doping*; *Gene Therapy*.

ABSTRACT

This literature review, entitled Genetic Doping, aimed to investigate the main characteristics of the studies addressing gene doping, gene therapy in sport, besides the main substances and forms used in this form of doping. The research method was given on how to search the database and the descriptors were terms used in Portuguese and English - depending on the source used. At the end of this research, it was expected to obtain a document containing the main aspects related to gene doping, which can be used in future research, given the major competitions that will take place in our country in the coming years and how developed is technology in sport.

Keywords: Doping genético, Gene Doping, Gene therapy in sport; Doping; Gene Therapy.

SUMÁRIO

1 – Introdução	10
1.1 – Problema	12
2 – Objetivo	13
3 – Materiais e Métodos	14
4 – Resultados	15
4.1 – Base de Dados Scielo	15
4.2 – Base de Dados PubMed	15
4.3 – Principais Genes Candidatos ao Doping Genético	16
4.4 – Possíveis Métodos de Detecção do Doping Genético	20
5 – Discussão	23
6 – Conclusão	25
7 – Referências Bibliográficas	26
8 – Apêndice	28
9 – Anexo	30

1. INTRODUÇÃO

Em artigos encontrados na literatura científica, é possível observar o quão recente é o tema *Doping Genético*.

Segundo Haisma & Hon (2006), a discussão sobre o *doping* genético teve início em Junho de 2001, quando o Grupo de Trabalho em Terapia Gênica, reunido com a Comissão Médica do Comitê Olímpico Internacional (COI), discutiu o tema “Terapia gênica e o impacto futuro nos esportes”. Tal comitê concluiu, na época, que endossava o desenvolvimento e aplicação da terapia gênica na prevenção e no tratamento de doenças humanas. Entretanto, era sabido que essa terapia poderia ser utilizada abusiva e antiteticamente. Considerando esses potenciais avanços na medicina, o grupo ainda enfatizou a necessidade de se estabelecer procedimentos e métodos de testes, a fim de identificar atletas que pudessem fazer mau uso desta tecnologia.

O Comitê Olímpico Internacional (COI) incluiu o *doping* genético em sua lista de grupos de substâncias e métodos proibidos a partir de 1 de Janeiro de 2003. Iniciando em 2004, a World Anti-Doping Agency (WADA) assumiu a responsabilidade de publicar uma lista internacional de *doping* e atualizá-la anualmente. O *doping* genético foi, naquele documento, incluído e definido como: o uso não terapêutico de células, genes, elementos genéticos ou a modulação de expressão gênica, com a capacidade de melhorar o desempenho de atletas.

A partir de então, estudos referentes à terapia gênica (e *doping* genético) e seu potencial uso na melhora da performance de atletas foram realizados, com o intuito de ampliar o leque de informações relacionadas ao assunto.

O *doping* genético se tornou uma forma de melhora de desempenho muitas vezes irresistível ao atleta, dada a difícil detecção através de testes anti-*doping*, além dos resultados muitas vezes adquiridos mais rapidamente quando comparados aos advindos do treinamento convencional. Diferentemente do objetivo da terapia gênica, que é a cura, o *doping* genético não requer exatamente a modificação em um gene ou célula específica. Há muitas variáveis genéticas que, se modificadas, podem levar ao aumento do rendimento esportivo. Pesquisados e realizados a partir dos mesmos meios, *doping* genético e terapia gênica serão usados para diferentes fins.

A modulação de expressão gênica ainda não pode ser detectada nos testes anti-*doping* comuns, realizados antes e após as competições. Contudo, apesar de ser uma experiência ousada, existem atletas dispostos a se submeterem a tal manipulação. Havendo maior estudo neste campo, as possibilidades de criar-se um teste que detecte esta forma de doping serão maiores.

Segundo os estudos de Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007), as formas com que a manipulação genética ocorre geralmente são pela inserção do gene terapêutico utilizando vetores de transferência que possuem a capacidade de reconhecimento de células-alvo, sendo esta transferência feita nas formas IN VIVO ou então EX VIVO. Segundo De Bairros, Prevedello e Moraes (2011), quando se tratando da terapia gênica IN VIVO, a inserção do gene pode ser feita de forma física, química ou biológica, sendo a biológica a forma mais comum. Este método também é conhecido como método direto. Na inserção do gene é utilizado um vetor, podendo ser lentivírus, vírus adeno-associado, ou os mais utilizados retrovírus e adenovírus. Estes vírus passam por uma espécie de “reprogramação genética”, não oferecendo qualquer risco ao paciente. Ele apenas transfere o gene desejado para o tecido-alvo ou órgão requisitado. Também é possível a inserção direta do gene na célula-alvo, assim descartando a utilização de vírus. Wells (2008) explica que este tipo de abordagem ainda apresenta algum tipo de restrição, como por exemplo, a agregação do vetor em uma célula germinativa, tendo como consequência a expressão daquele gene manipulado sem controle nas gerações seguintes, o que geraria extremo perigo, pois não seria possível saber ao certo quais efeitos colaterais aquela futura geração apresentaria. Outra técnica de terapia gênica consiste no método EX VIVO onde, segundo Wells (2009), células são coletadas do indivíduo, tratadas em meio de cultura onde têm o gene desejado implantado, e posteriormente são reinseridas no paciente, mais precisamente na célula-alvo.

O tema “*Doping* Genético” é um assunto ainda recente no meio acadêmico, sendo que a maioria da literatura correspondente encontra-se em língua estrangeira. Entretanto, trata-se de uma área profícua de estudos e pesquisas.

O Doping Genético resume-se em um trabalho utilizando terapia gênica, no qual procedimentos moleculares estão envolvidos para a modificação do gene do paciente. O tema foi escolhido devido a uma experiência de pesquisa vivida no primeiro ano de graduação na UNIFESP. Embora na época eu não estivesse tão inteirada no assunto, acredito que ao cursar séries posteriores tive conhecimentos suficientes para dar início a um trabalho mais

aprofundado em relação ao tema. Por coincidência, os mesmos professores que nos orientaram no então “trabalho de conclusão de módulo (TCM)” são os mesmos a quem recorri para ser meu orientador e minha co-orientadora deste “trabalho de conclusão de curso – TCC”. Lembro-me que embora a literatura referente ao tema fosse escassa, eu me interessei muito, e há algum tempo resolvi escolher este assunto como o meu TCC. Isso se deu tanto pela sua necessidade de pesquisa, quanto pelo próprio tema que desperta curiosidade.

O tema bastante relevante para profissionais da área da saúde, principalmente para o educador físico. Este, durante sua vida profissional, pode deparar-se com casos concretos dessa prática, podendo melhor entender e até mesmo intervir. Para tanto, conhecer como o tema “Doping genético no esporte” vem sendo discutido na literatura ao longo desses anos e qual o estado atual da arte nesse tema, são imprescindíveis para profissionais da saúde que querem se aproximar dessa problemática.

Dentro dessa temática, é possível conhecer as substâncias e/ou métodos mais utilizados por fisiologistas, especialistas e atletas que desejam sofrer alterações de DNA, a fim de melhorar a performance. Além disso, esta modificação genética pode ser um método para melhorar a qualidade de vida de um indivíduo portador de alguma patologia. Estas informações e percepções poderão ser confirmadas de acordo com o levantamento bibliográfico realizado.

1.1. Problema

Como se deu a evolução nos estudos e no uso do *doping* genético na área esportiva.

2. OBJETIVO

Geral: Obter maiores informações sobre o *doping* genético e sua utilização.

Específico: Realizar um levantamento sobre as principais características dos estudos relacionados ao *doping* genético, dentro do mundo esportivo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho ocorreu como pesquisa bibliográfica, que os autores Marconi e Lakatos (2010) assim definem: pesquisa bibliográfica ou de fontes secundárias “trata-se do levantamento de toda a bibliografia já publicada em forma de livros, revistas, publicações avulsas em imprensa escrita [documentos eletrônicos]. Sua finalidade é colocar o pesquisador em contato direto com tudo aquilo que foi escrito sobre determinado assunto, com o objetivo de permitir ao cientista o reforço paralelo na análise de suas pesquisas ou manipulação de suas informações”.

Ele tem predominância qualitativa, tendo em vista seus aspectos característicos de pesquisa. A amostragem deste trabalho resume-se a literatura relativa ao tema estabelecido.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo, sob o registro nº 0369-12HE, conforme carta do Comitê de Ética em anexo.

O principal método de pesquisa utilizado foi a coleta de arquivos em bancos de dados disponíveis na *web*, sendo preferencialmente artigos, pelo fato de ser uma literatura que apresenta dados recentes. As bases utilizadas foram SciELO e PubMed, tendo em vista o quão tradicionais são e a riqueza de materiais contidos nestas bases. De forma a utilizar os trabalhos mais recentes em relação ao tema estabelecido, foram selecionados os artigos a partir do ano de 2003 – ano em que houve a proibição do *Doping* Genético pelo COI (Comitê Olímpico Internacional). A tabela em que os artigos estão listados encontra-se na seção Apêndice, intitulada “Artigos de Revisão”.

A análise do conteúdo foi realizada através da seleção de textos que tratem de assuntos como *Doping* Genético e também Terapia Gênica no Esporte. As palavras chaves (descritores) principais utilizadas foram “*doping* genético”, “*terapia gênica*” (associada aos unitermos esporte, performance, desempenho esportivo, etc.), “*doping*”, “*gene therapy*”, “*physical performance*”, “*genetic variants*”. Foram utilizados os termos em inglês ou português, dependendo da fonte de dados a ser consultada.

4. RESULTADOS

4.1 Base de dados SciELO

Quando utilizado o descritor “*Doping Genético*” na busca de artigos, foram apresentados seis resultados, porém apenas cinco destes fizeram correspondência ao tema abordado neste estudo, tendo um sido excluído por não estabelecer ligação com o tema pesquisado. Quando utilizado o descritor “*Terapia Gênica no Esporte*”, foram apresentados três artigos como resultados, sendo estes recorrentes quando pesquisado o descritor anterior.

Quando utilizado o termo “Gene Therapy”, foram apresentados 264 artigos. Ao associá-lo com “performance”, os resultados foram reduzidos para apenas quatro, sendo estes também já apresentados em pesquisa anterior. Quando utilizado o termo “Physical Performance”, foram apresentados 904 artigos, que associado ao termo “doping”, foram reduzidos a apenas quatro, sendo um deles já apresentado em buscas anteriores, e os outros três coletados por se tratarem de resultados novos.

Foram excluídos artigos que traziam o tema fora do contexto delineado pelo nosso estudo. Ao total, na base de dados Scielo, podemos ter aproveitamento de apenas seis artigos que abordavam o tema estabelecido.

4.2 Base de dados PubMed

Quando utilizado o termo “Gene Doping” nesta base de dados, foram apresentados 176 artigos como resultados. Ao associar “Performance” a pesquisa, os resultados foram reduzidos para 71. Nesta pesquisa foram selecionados apenas artigos em que foi possível acessar a versão completa do texto livremente, sendo então reduzido para 12 o total de artigos. Dentre os 12 resultados, um deles já havia sido apresentado em pesquisa anterior, oito foram descartados após a leitura de seus resumos por não terem correlação com o tema da pesquisa e apenas três continham ligação com o estudo.

Utilizando o descritor “Genetic Doping” com os mesmos critérios de inclusão anteriores, foram apresentados 29 resultados. Dentre eles, apenas cinco tiveram relação com o tema do estudo, sendo os demais descartados após a leitura de seus resumos, por trazerem seus temas fora do contexto do estudo. Utilizando o descritor na língua portuguesa (Doping Genético), surgem 23 artigos, sendo a maioria colhida anteriormente e os demais não se encaixavam no contexto do estudo em questão.

Contudo, na base de dados PubMed foram aproveitados dez artigos para o estudo.

4.3 Principais genes candidatos ao doping genético

Na captação e triagem dos estudos referentes ao Doping Genético e aos unitermos utilizados na busca, chegou-se ao número de 16 artigos que possuía conteúdos condizentes com o estudo em questão. Os anos que mais apresentaram estudos referentes ao tema abordado foram os anos de 2008 e 2011 (com quatro estudos cada um). Após a leitura e avaliação dos trabalhos coletados até a presente data, foi possível construir uma listagem dos principais genes candidatos à manipulação genética. Alguns deles aparecem de forma recorrente, tais como a Eritropoietina (EPO), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), Hormônio do Crescimento (GH), Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma delta (PPAR δ), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Miostatina (bloqueadores). Existem também outros possíveis genes em que alguns autores citam como candidatos, como o Fator Induzido por Hipóxia – HIF – citado por Oiveira *et al* (2011); Triviño (2012), Dias (2011) e Fallahi *et al* (2011); Enzima Conversora de Angiotensina – ACE – citado por Dias (2011) e Fallahi (2011), Actinina 2 e 3 – ACTN 2, 3 – citado por Fallahi (2011), Dias (2011) e De Bairros *et al.* (2011) e as Endorfinas e Encefalinas citados por Oliveira *et al.* (2011), De Bairros *et al.*(2011) e Artioli *et al.*(2011). A seguir podemos fazer um pequeno detalhamento sobre os principais candidatos ao doping genético. Mais abaixo serão apresentadas informações sobre possíveis métodos de detecção do doping genético. Alguns efeitos com relação aos genes candidatos podem ser observados no esquema da **Figura 1**.

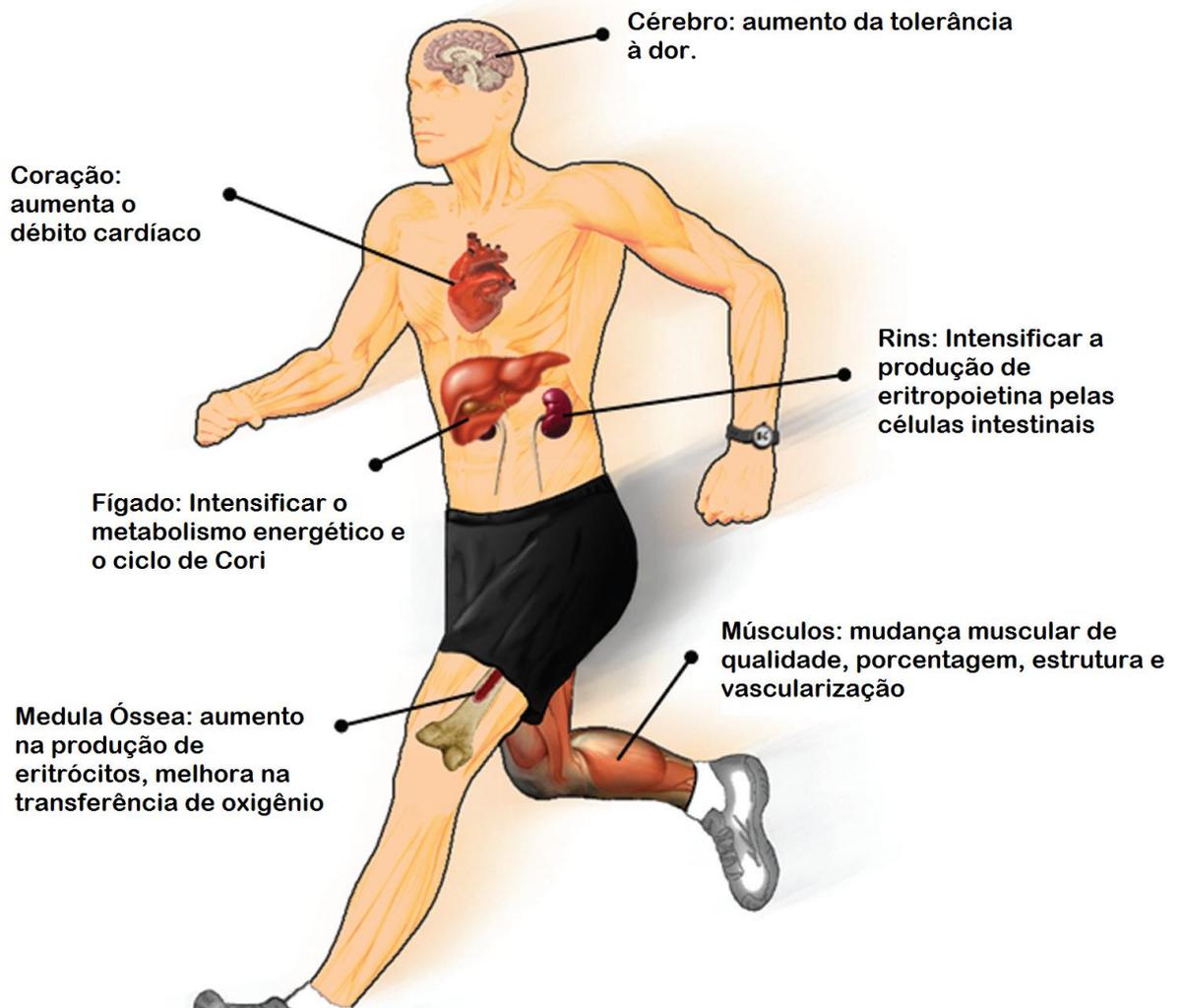


Figura 1: Tecidos alvo e órgãos para o doping genético

Eritropoietina (EPO)

Segundo McGrath e Cowan (2008), a eritropoietina foi incluída na lista de proibições pela WADA no ano de 1990. Ela é uma glicoproteína produzida pelos rins que, em resposta a uma baixa concentração de oxigênio, é liberada e estimula a eritropoiese. Este estímulo gera como consequência o aumento da circulação de glóbulos vermelhos e maior oxigenação para os tecidos do corpo. Em questões de manipulação genética, o gene da EPO é um forte candidato, pois sua expressão aumentada forneceria maior suprimento de oxigênio para o desportista. Este suprimento se torna algo interessante para atletas de endurance ou provas de longas distâncias.

Sobre os riscos da inserção do gene da EPO, Dias (2011) cita que

“esta elevação [de hematócrito e hemoglobina], somada a desidratação associada ao exercício físico, aumenta a viscosidade do sangue. Além de causar sobrecarga de trabalho cardiovascular, esta viscosidade aumentada pode resultar em bloqueio da microcirculação seguido de morte”.

O mesmo cita Fallahi, Ravasi e Farhud (2011) sobre a viscosidade sanguínea seguida de obstrução vascular, resposta imune severa e possível morte do indivíduo.

Fator de Crescimento Semelhante à Insulina – tipo I (IGF-1)

De acordo com Wells (2008), IGF-1 é uma proteína que estimula a proliferação celular, diferenciação e crescimento somático. Tem efeitos anabólicos e é produzida pelo fígado. Tem sua síntese regulada pelo hormônio do crescimento (GH). O GH age sobre os hepatócitos estimulando a produção e secreção de IGF-1, sendo ele um fator de crescimento que promove o crescimento e a diferenciação do tecido musculoesquelético e crescimento geral do tecido ósseo (OLIVEIRA *et al*, 2011). O IGF-1 melhora a capacidade de resistência e desempenho de força, e quando sofre manipulação genética gera até mesmo hipertrofia das células musculares, podendo ser visado por atletas que praticam provas que demandam as duas habilidades, como o iron man ou outras provas de endurance. Dias (2011) sugere que a transfecção de genes que codificam para IGF-1 em pacientes que possuem algum tipo de distrofia muscular é algo positivo, pois a inserção vetorial do gene promoveria a hipertrofia das células do local atingido, porém ele ainda enfatiza que este experimento não foi realizado clinicamente, então os resultados em humanos ainda são desconhecidos.

Possíveis danos: Devido a sua capacidade de crescimento e diferenciação celular, ele poderia acelerar processos tumorais e sua progressão.

Hormônio do Crescimento (GH)

De acordo com Barroso, Mazzoni e Rabin (2008), definição de hormônio do crescimento ou GH é “um hormônio de cadeia simples, expresso principalmente nas células somatotróficas da glândula hipófise (ou pituitária)”. Ainda seguindo o conceito, Barroso, Mazzoni e Rabin (2008) afirmam que

“sua secreção para a circulação segue um padrão pulsátil, resultando em níveis sanguíneos amplamente flutuantes e que são influenciados por vários fatores, tais como idade, sexo, sono, atividade física, dieta, stress, febre, esteróides e ambiente”.

No doping genético, a ação do GH seria semelhante à ação do IGF-1, tendo em vista que o GH tem sua ação mediada justamente pelo gene do IGF-1, logo é possível que a ação do GH seja de melhora no desempenho de força e aumento das células musculares.

No estudo de Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007), são citados possíveis danos gerados pela inserção dos genes que codificam para GH e IGF-1, incluindo a possibilidade que estejam envolvidos com o desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise e também com neoplasias gerais e glomerulosclerose nos casos de super-expressão do GH. Já segundo Fallahi, Ravasi e Farhud (2011), os danos quanto à manipulação genética de GH seriam “hipertensão intracraniana, alterações visuais, dor de cabeça, náuseas, vômitos, edema periférico, síndrome do túnel do carpo, mialgia, características de acromegalia, como nariz e alargamento da mandíbula, cardiomegalia, artralguas, resistência à insulina, diabetes e câncer”. O mesmo vale para a manipulação genética de IGF-1.

Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissomo delta (PPAR δ)

Sobre o PPAR δ , foram encontradas duas definições diferentes para tal isoforma, mas o sentido do conceito final é o mesmo. Dias (2011) trata PPAR δ como “envolvida com a modulação da tipagem de fibras musculares e com o estímulo da biogênese mitocondrial; modula a expressão de genes envolvidos na síntese de enzimas reguladoras da captação e oxidação do ácido graxo”, enquanto Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007) o conceituam como “proteína reguladora-chave do processo de oxidação de lipídeos, que atua no fígado e na musculatura esquelética”. O PPAR δ , por ter ação direta sobre o sistema lipolítico, se torna extremamente atrativo para muitas ou até mesmo a maioria das modalidades esportivas onde seus atletas devem manter um padrão de peso. Além do efeito redutor de peso corporal, a PPAR δ aparenta ter efeitos como melhora da termogênese.

Por conta do efeito de redução de tecido adiposo e preservação do glicogênio, o PPAR δ se torna um gene rentável principalmente para atletas de corrida de longa distância, já que sua tolerância ao exercício seria maior. Além do mais, Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007) explicam que pelo fato do PPAR δ possivelmente realizar a conversão de fibras musculares do tipo II para o tipo I – oxidativas e de contração lenta, despertaria o interesse de atletas que não desejam tanta força e precisam manter seus corpos esguios em suas modalidades, bem como ginastas, patinadores ou maratonistas.

O risco em questão de efeito fisiológico, associado a implantação deste gene em um organismo saudável é secundário e pode ocorrer sobre hormônios sexuais e distúrbios metabólicos (FALLAHI, RAVASI e FARHUD, 2011).

Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)

O VEGF é uma proteína que tem como funções mais destacadas o aumento da ramificação de vasos já existentes, conhecido assim como angiogênese e vasculogênese, além do aumento no endotélio vascular. A ação normal do VEGF é exatamente o de aumentar a microcirculação em todas as partes do corpo, gerando maior suprimento aos tecidos. Quando se tratando de sua ação após modificação genética, o aumento de vasos principalmente no tecido muscular levaria a um aumento muito maior no suprimento de O₂ e nutrientes, que por consequência apresentaria um maior aporte energético, redução de metabólitos e retardo da fadiga (ARTIOLI, HIRATA e LANCHÁ JUNIOR, 2007).

O VEGF já é utilizado como terapia gênica em humanos, assim como afirmam Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007) e Wells (2008), onde os pacientes são portadores de isquemia do músculo cardíaco e esquelético. Por esta razão, gera-se uma preocupação sobre o uso indevido através do doping genético, onde possivelmente atletas de elite já tenham manipulado este gene e não foram detectados, tendo em vista o sucesso na manipulação do VEGF.

Fallahi, Ravasi e Farhud (2011) explicam que os possíveis riscos com relação à manipulação genética de VEGF consistem em câncer, tumor, resposta imune e fatores de risco específicos.

Miostatina (MSTN)

Yamada, Verlengia e Bueno Junior fizeram um estudo em 2012 apenas sobre o tema miostatina (MSTN), relacionado com variantes genéticas, terapia e doping genético. Nela, os autores citam que a MSTN foi descoberta há apenas 15 anos, e que desde então muitos avanços foram realizados, tanto em sua funcionalidade farmacológica quanto de manipulação genética.

“A miostatina é uma proteína expressa na musculatura esquelética tanto no período embrionário quanto na fase adulta” (ARTIOLI, HIRATA e LANCHÁ JUNIOR, 2007). A MSTN destaca-se por ser um regulador negativo do crescimento de células musculares, diferente do GH e IGF-1. Para que haja um crescimento celular musculoesquelético, é preciso que haja a inibição ou o bloqueio desta proteína, seja ela através de anticorpos específicos ou drogas que se liguem à proteína. A folistatina também é utilizada como bloqueador da miostatina. Ainda segundo Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007), o bloqueio da miostatina pelo uso da folistatina apresenta o efeito semelhante ao fenômeno do Double Muscling – fenômeno onde o indivíduo ou o animal nasce com deleção do gene da miostatina, apresentando crescimento anormal de sua musculatura esquelética.

[Figura 2]



Figura 2: Efeito Double muscling em uma criança e em um boi.

O bloqueio da ação da miostatina tem o potencial de permitir que atletas aumentem a massa muscular rapidamente (WELLS, 2008). Se tornando então de grande valia para aqueles atletas que visam o doping genético com o intuito de terem seus músculos grandes em pouco tempo e com menor esforço físico do que o natural. Estudos clínicos ainda não foram realizados, apenas com animais que já nasceram com a deleção do gene sinalizador da miostatina, portanto é difícil saber ao certo os efeitos gerados pelo bloqueio da ação da MSTN com pessoas na fase adulta.

Os riscos que esta manipulação genética potencialmente traria ao indivíduo seriam os danos aos ligamentos, tendões e ossos, já que o organismo em geral não foi devidamente preparado para receber tamanha carga, entre outros relacionados na **Figura 3**.

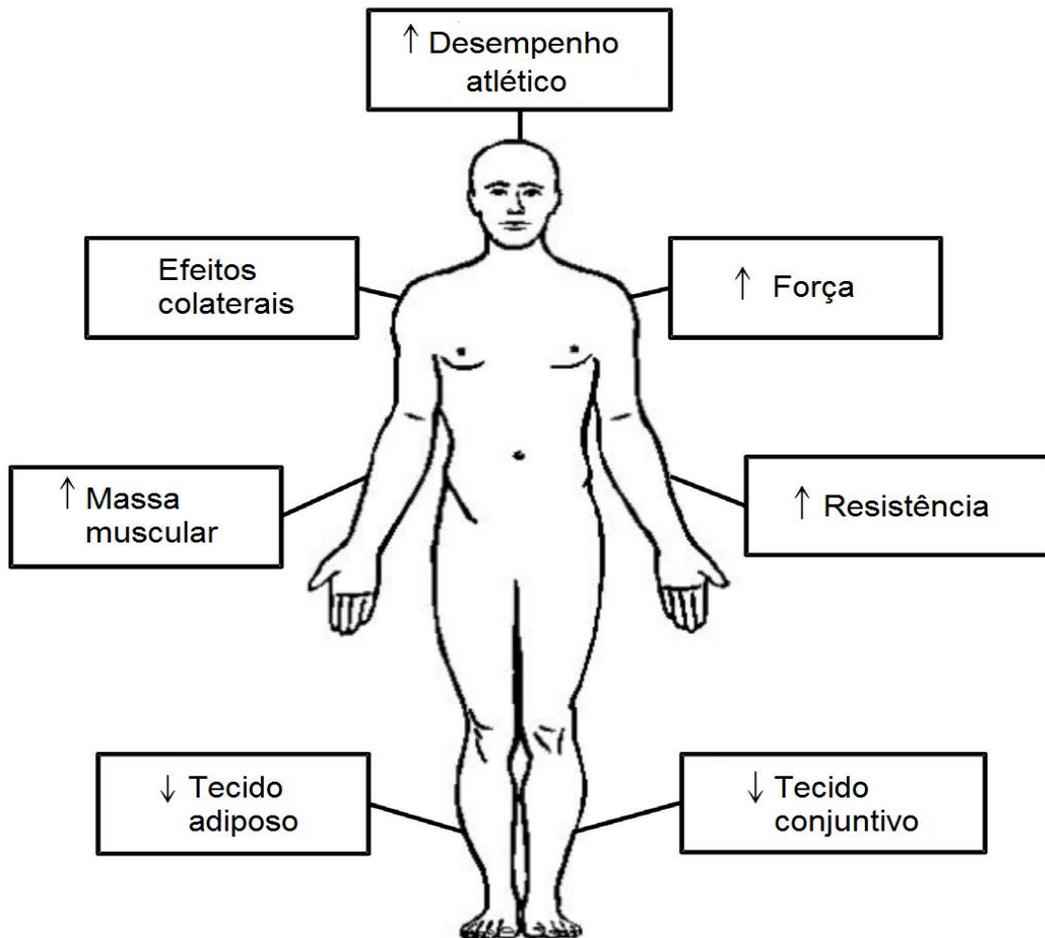


Figura 3: Possíveis efeitos da miostatina sob manipulação genética.

4.4 Possíveis métodos de detecção do doping genético

Pode-se afirmar que a detecção de doping genético ainda requer muitos estudos. A própria WADA confirma que métodos de detecção oficiais ainda não foram desenvolvidos. Além disso, os estudos já realizados trazem métodos de detecção caros e não condizentes com a rotina dos esportes de elite, devido a necessidade de procedimentos científicos interdisciplinares (FALLAHI, RAVASI, FAHRUD, 2011). Como Lippi e Guidi (2003) relatam em seu estudo, “a detecção de trapaceiros genéticos pode ser ainda mais dificultada devido a diversidade de habilidades atléticas, disciplinas do esporte e polimorfismos genéticos associados com o desempenho esportivo”.

A ideia inicial na busca por métodos de detecção consiste em diferenciar as proteínas que são produzidas de forma endógena daquelas exógenas. Ambas encontram-se em uma linha tênue, onde é preciso olhares clínicos e muito estudo para realizar esta diferenciação com destreza e fidedignidade. Segundo Wells (2008), uma forma de detecção de manipulação genética seria utilizando uma fina agulha para a aspiração de células musculares, onde após análise laboratorial e o uso de PCR em tempo real, seria possível encontrar possíveis manipulações de gene. Porém, este método apresenta alguns erros, como a não representação de todo o músculo – o efeito poderia ter sido gerado em outra região do músculo, diferente daquela em que foi feita a coleta. Wells (2008) ainda reforça que os métodos mais eficientes para manipulação genética são através da utilização de vetores virais.

“Na maioria dos casos, estes [vetores virais] conduzem a uma resposta imune que limita o tratamento repetido. Estas respostas imunes podem ser facilmente detectadas e servir como um indicador de possibilidade de manipulação genética” (WELLS, 2008).

Esta tese é citada também por Oliveira *et al.* (2011), onde é citada a dificuldade na detecção devido à meia-vida baixa que os vetores apresentam quando estão na corrente sanguínea. Ainda sobre corrente sanguínea, Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007) citam em seu estudo que é possível diferenciar a eritropoietina produzida pelo gene nativo e pelo gene transferido através da utilização de padrão de glicosilação proteico. Para que isso aconteça, é necessário que o EPO esteja presente na circulação sanguínea.

Artioli, Hirata e Lancha Junior (2007) complementam seu estudo com as possíveis técnicas de detecção de doping genético, como “detecção de anticorpos dirigidos contra o vírus inserido” (com o porém de o atleta estar infectado com o vírus da gripe, e o resultado do teste apresentar um ‘falso-positivo’) e “padrão de expressão gênica por técnica de *microarrays*”. Oliveira *et al.* (2011) citam como possível forma de detecção direta o uso de testes moleculares para diferenciar o DNA genômico de DNA complementar (cDNA). Eles explicam que a sequência de cDNA não contém íntrons, por isso podem ser distinguidos utilizando técnicas como a reação em cadeia de polimerase (PCR) ou de transferência de Southern.

Quando foi descoberto o sucesso no tratamento com terapia gênica em pessoas com algum tipo de déficit de um gene específico, logo cientistas e estudiosos criaram certa apreensão e expectativa com relação ao uso de manipulação gênica por atletas saudáveis, com a finalidade de aumentar a expressão de genes que tenham relação direta com a performance. Atletas se arriscam realizando tais manipulações, pondo em risco sua saúde a troco de alguns

milésimos de segundos a mais, levando em consideração o total desconhecimento sobre os efeitos colaterais produzidos pelo doping genético.

5. DISCUSSÃO

Os artigos encontrados nas bases de dados SciELO e PubMed apresentam em sua maioria o conceito de ‘Terapia Gênica’ como sendo a transferência vetorial de materiais genéticos com genes que atuam em células-alvo, promovendo a expressão normal ou o aumento de expressão de genes estruturalmente deficientes no paciente. Há também o conceito bem semelhante de ‘Doping Genético’ entre os artigos, onde a principal fonte recorrida foi a WADA (World Anti-Doping Agency), ficando então desta forma: “Caracteriza-se pelo uso não terapêutico de células, genes e elementos gênicos, ou a modulação da expressão gênica, que tenham a capacidade de aumentar o desempenho esportivo” (WADA, 2010).

As definições citadas pelos artigos são aquelas publicadas oficialmente, porém este conceito engessado não se refere à proibição sobre atletas que realizaram algum tipo de intervenção genética com a finalidade de melhora da saúde, e que por consequência, teve seu rendimento no esporte diretamente afetado, mesmo que esta não tenha sido a intenção no momento da terapia. O artigo de Oliveira *et al.* (2011) cita exatamente isso. Em busca de uma melhora de saúde, um atleta realiza o tratamento sugerido pelo médico. Este, por sua vez, fica entre tratar o caso como atleta ou como paciente. O melhor tratamento seria que o beneficiasse como atleta ou beneficiasse sua saúde integralmente? As consequências, ou os ‘efeitos colaterais’ que este tratamento apresenta, caso venha a melhorar seu rendimento esportivo, seria intencional ou não? A falta de especificidade na definição de doping genético gera confusão e incertezas no momento de responder os questionamentos acima.

A época em que ocorreram as primeiras discussões sobre o Doping Genético e suas proibições é unânime. Todos os artigos que citam a parte histórica do tema utilizam como referência o ano de 1999 para a criação da Agência Mundial Anti Doping (World Anti-Doping Agency ou WADA), após a grande discussão pelo Comitê Olímpico Internacional e outros diversos órgãos intergovernamentais e autoridades públicas, para a formação de um grupo independente com a finalidade de prevenir e estudar exclusivamente o uso de substâncias e métodos com o propósito de aumentar o rendimento esportivo de atletas, a fim de garantir aos competidores um ambiente esportivo limpo de doping – seja ele qual for. Para garantir que os critérios de honestidade no esporte sejam seguidos, a WADA cria uma lista anual com substâncias e métodos proibidos, onde sua utilização ou manipulação é caracterizada como doping. Para a inclusão nesta lista, as substâncias devem se encaixar em

pelo menos dois dos três critérios a seguir: Possível aumento da performance; Risco à saúde; Violação do espírito esportivo.

6. CONCLUSÃO

Diante do exposto, restam as perguntas: até que ponto deve-se alterar o corpo humano para realizar atividades fisicamente impossíveis? E ao romper estas barreiras, o que teremos no final do processo? Algo similar ao estereótipo humano, mas que foi tão modificado, que não atua mais dentro das suas funções vitais, pelas quais foi projetado? Poderá levar muito até que doping genético mude a natureza do esporte? Os estudos demonstram que o assunto Doping Genético no esporte ainda é um assunto carente de pesquisas, porém que possui grande potencial de utilização nas próximas competições. Cabe aos órgãos competentes encontrarem métodos mais eficazes e fidedignos de detecção de doping genético, além de incentivarem o aumento do número de estudos publicados em relação ao tema.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARTIOLI G.G.; HIRATA, R.D.C.; LANCHA JUNIOR, A.H. Terapia Gênica, doping genético e esporte: fundamentações e implicações para o futuro. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v.13, n.5, Set/Out. 2007.

BARROSO, O.; MAZZONI, I.; RABIN, O. Hormone abuse in sports: the antidoping perspective. **Asian Journal of Andrology**, Shanghai, v.10, n.3, p.391-402. 2008.

BEITER, T. *et al.* Establishing a novel single-copy primer-internal intron-spanning PCR (spiPCR) procedure for the direct detection of gene doping. **Exercise Immunology Review**, Germany, v.14, p.73-85. 2008.

COLLIER, R. Testing the ethics of genetic testing in sports. **Canadian Medical Association Journal**, Canadá, v.184 n.1, Janeiro. 2012.

DE HON, O.; HAISMA, H.J. Gene Doping. **International Journal Sports Medicine**. New York, v. 27, p.257-266. 2006.

DE BAIROS, A.V.; PREVEDELLO, A.A.; MORAES, L.S. Doping Genético e possíveis metodologias de detecção. **Revista Brasileira De Ciências do Esporte**, Florianópolis, v.33, n. 4, p.1055-69, Out/Dez. 2011.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia *et al.* Erythropoietin Abuse and Erythropoietin Gene Doping – Detection Strategies in the Genomic Era. **Sports Medicine**, Auckland, 2005.

DIAS, R.G. Genética, performance física humana e doping genético- o senso comum versus a realidade científica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v.17, n.1, p. 62-70, Jan/Fev. 2011.

FALLAHI, A.A.; RAVASI, A.A.; FARHUD, D.D. Genetic Doping and Health Damages. **Iranian Journal of Public Health**, Iran, v.40, n.1, p.1-14, Fevereiro. 2011.

FILIPP, F. Is science killing sport? **European Molecular Biology Organization Reports**, Germany, v.8, n.5. 2007.

LIPPI, G.; GUIDI, G. New scenarios in antidoping research. **Clinical Chemistry**, v.49, n.12, p.2106-2107, Dezembro. 2003.

LJUNGQVIST, Arne. The international anti-doping policy and its implementation. *apud* TAMBURRINI, Cláudio; TÄNNSJÖR, Torbjörn. **Genetic Technology and Sport – Ethical Questions**. New York: Routledge, p.13-18. 2005.

MARCONI, M.A.; LAKATOS, E.M. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MCGRATH, J.C.; COWAN, D.A. Drugs in Sports. **British Journal of Pharmacology**, London, v.154, p.493-495. 2008.

MCKANNA, T.A; TORIELLO, H.V. Doping Genetic: The hype and the harm. **Pediatric Clinics North American**, Missouri, v.57 p. 719-727. 2010.

OLIVEIRA, R.S. *et al.* The use of genes for performance enhancement: doping or therapy? **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Pelotas, v.44, p. 1194-1201, Dezembro. 2011.

PÉREZ TRIVIÑO, J.L. Deportistas tecnológicamente modificados y los desafíos al deporte. **Revista de Bioética y Derecho**, Barcelona, n.24 p. 3-19, Janeiro. 2012.

TRENT, R.J.; ALEXANDER, I.E. Gene Therapy in Sports. **British Journal of Sports Medicine**, London, v. 40, p.4-5, Janeiro. 2006.

WELLS, D.J. Gene Doping: The hype and the reality. **British Journal of Pharmacology**, London, v.154, p.623-631. 2008.

WELLS, D.J. Gene Doping: Possibilities and Practicalities. In: COLLINS, Malcolm. **Genetics and Sports - Medicine and Sports Science**. Basel: Karger, v.54, 2009.

YAMADA A.K.; VERLENGIA R.; BUENO JUNIOR, C.R. Myostatin: genetic variants, therapy and gene doping. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v.48, n.3, Jul/Set. 2012.

8. APÊNDICE

Tabela de apresentação dos artigos coletados referente ao tema do estudo:

Artigos de Revisão				
BASE DADOS	AUTOR (ES)	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	PUBLICAÇÃO	TITULO DO ARTIGO
SciELO	R.G. DIAS	Revista Brasileira de Medicina do Esporte - Vol 17 N° 1	Jan/Fev 2011	Genética, performance física humana e doping genético- o senso comum versus a realidade científica
PubMed	T.A. MCKANNA; H.V. TORIELLO	Pediatric Clinics North American 57 p. 719-727	2010	Doping Genetic: The hype and the harm
PubMed	D.J. WELLS	British Journal of Pharmacology 154	2008	Gene Doping: The hype and the reality
SciELO	J.L.P. TRIVIÑO	Revista de Bioética y Derecho n° 24 p. 3-19	2012	Deportistas tecnológicamente modificados y los desafíos al deporte
SciELO	A.V. DE BAIRROS; A.A. PREVEDELLO; L.S. MORAES	Revista Bras. De Ciências do Esporte, Florianópolis, v.33, n. 4, p.1055 a 1069.	Out/Dez 2011	Doping Genético e possíveis metodologias de detecção
SciELO	G.G. ARTIOLI; R.D.C. HIRATA; A.H.L. JUNIOR	Revista Brasileira de Medicina do Esporte - Vol. 13 N° 5	Set/Out 2007	Terapia Gênica, doping genético e esporte: fundamentações e implicações para o futuro.
SciELO	R.S. OLIVEIRA; T.F. COLLARES; K.R. SMITH; T.V. COLLARES; F.K. SEIXAS	Brazilian Journal of Medical and Biological Research (Braz J Med Biol Res), vol. 44, p. 1194-1201	dez/11	The use of genes for performance enhancement: doping or therapy?
SciELO	A.K.YAMADA, R. VERLENGIA, C.R.B. JUNIOR	Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	Jul/Set 2012	Myostatin: genetic variants, therapy and gene doping
PubMed	T. BEITER, M. ZIMMERMANN, A. FRAGASSO, S. ARMEANU, U.M. LAUER, M. BITZER, H. SU, W.L.YOUNG, A.M. NIESS e P. SIMON	Exercise Immunology Review	2008 - vol 14 p 73-85	Establishing a novel single-copy primer-internal intron-spanning PCR (spiPCR) procedure for the direct detection of gene doping 040113
PubMed	A.A. FALLAHI, A.A. RAVASI, D.D. FARHUD	Iranian Journal of Public Health	07/02/2011	Genetic Doping and Health Damages
PubMed	O. BARROSO, I. MAZZONI, O. RABIN	Asian Journal of Andrology	2008	Hormone abuse in sports: the antidoping perspective
PubMed	J.C. MCGRATH, D.A. COWAN	British Journal of Pharmacology	2008	Drugs in Sports
PubMed	R. COLLIER	Canadian Medical Association Journal, vol. 184 n.1.	10/01/2012	Testing the ethics of genetic testing in sports
PubMed	F. FILIPP	European Molecular Biology Organization reports, vol 8, n.5	2007	Is science killing sport?
PubMed	R.J. TRENT, I.E. ALEXANDER	British Journal of Sports Medicine, vol. 40, p.4-5	jan/06	Gene Therapy in Sports
PubMed	G. LIPPI, G. GUIDI	Clinical Chemistry, vol.49, n.12, p.2106-2107	dez/03	New scenarios in antidoping research

9. ANEXO

Anexo da carta do Comitê de Ética, relevando a aprovação do projeto.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 11 de janeiro de 2013

CEP Nº: 0369/12HE

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): Odair Aguiar Junior

Departamento: Biociências

Pesquisadores associados: Odair Aguiar Junior; Profa. Dra. Vânia D'Almeida

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

TÍTULO DO ESTUDO: DOPING GENÉTICO NO ESPORTE: Uma revisão de literatura.

Fundamentação e racional: A discussão sobre o doping genético teve início em Junho de 2001, quando o Grupo de Trabalho em Terapia Gênica, reunido com a Comissão Médica do Comitê Olímpico Internacional (COI), discutiu o tema "Terapia gênica e o impacto futuro nos esportes". Tal comitê concluiu, na época, que endossava o desenvolvimento e aplicação da terapia gênica na prevenção e no tratamento de doenças humanas. Entretanto, era sabido que essa terapia poderia ser utilizada abusiva e antiteticamente. Considerando esses potenciais avanços na medicina, o grupo ainda enfatizou a necessidade de se estabelecer procedimentos e métodos de testes, a fim de identificar atletas que pudessem fazer mau uso desta tecnologia.

Metodologia: Será realizada uma revisão de literatura que tem como objetivo investigar as principais características dos estudos realizados abordando o doping genético, a terapia gênica no esporte, além das principais substâncias e formas utilizadas nesta forma de dopagem. O método de pesquisa será dado como busca em banco de dados e os descritores utilizados serão termos em português e inglês – dependendo da fonte utilizada. Ao final desta pesquisa, espera-se obter um documento que contenha os principais aspectos relacionados ao doping genético no esporte, e que este possa ser utilizado em pesquisas futuras, tendo em vista as grandes competições que ocorrerão em nosso país nos próximos anos e a quão desenvolvida está essa tecnologia na meio desportivo.

Objetivo do estudo: Geral: Obter maiores informações sobre o doping genético e sua utilização. Específico: Realizar um levantamento sobre as principais características dos estudos relacionados ao doping genético, dentro do mundo esportivo.

Risco e Benefícios: Sem risco, sem contato com sujeito de pesquisa

Comentários: Não há impedimento ético na condução do estudo. PROJETO APROVADO

#Tipo!

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo