

DOPING GENÉTICO E ESPORTE

Andréa Ramirez¹
Álvaro Ribeiro²

RESUMO

Em uma época em que as Ciências do Esporte aportam cada vez mais decisivamente elementos para a melhora do desempenho esportivo dos praticantes de esportes de alto rendimento, em particular, e de atividades físicas, em geral, ganham em importância discussões acerca da utilização de novos métodos e substâncias em suas mais amplas implicações. Quer do ponto de vista sanitário ou ético, o doping genético tem suscitado debates tão intensos quanto questionáveis do ponto de vista científico. Pelo método dialético vêm as linhas a seguir com o objetivo de propor novo enfoque sobre o que é atualmente considerado *doping genético* pela Agência Mundial Antidoping, assim como para enfatizar a necessidade de buscar uma solução mais adequada à inevitável evolução e impacto que terão as tecnologias biomoleculares na humanidade e, logo, no esporte de alto rendimento. Com a apropriação de conceitos de áreas do conhecimento humano como a Biologia, o Direito e a Filosofia, este ensaio se propõe a auxiliar na compreensão de elementos centrais do doping genético e a provocar o surgimento de novas interrogações. Considera-se ao final que o tratamento dado pela Agência Mundial Antidoping à utilização de tecnologias biomoleculares corresponde apenas em parte às transformações por que passa o mundo e às expectativas do Movimento Olímpico quanto à sua razão de existir.

Unitermos: Doping Genético, Esportes, Tecnologias Biomoleculares, Agência Mundial Antidoping, Direito

ABSTRACT

At a time where Sports Sciences bring more and more decisively elements for the improvement of athletes' performance both in competitions and physical activities, issues concerning the use of new methods and substances in its broader implications gain in importance. Whether from the point of view of health or ethics, gene doping has provoked debates as excited as questionable in a scientific perspective. This essay try to consider a new approach on what is called gene doping by the World Anti-Doping Agency as well as emphasize the necessity to search a more adequate solution to the inevitable evolution and impact that biomolecular technologies may have on the humanity as a whole. With concepts from areas of knowledge such as Biology, Law and Philosophy, the following lines try to expose central elements of gene doping in order to make other interrogations resurge. At last, it is considered that the treatment given by the World Anti-doping Agency to the use of biomolecular technologies correspond only partly to the transformations that world passes by and to the expectations of the Olympic Movement concerning the Agency's goals.

Uniterms: Gene Doping, Sports, Biomolecular technologies, World Anti-Doping Agency, Law

¹ Bióloga, Mestre em Genética, Professora do Curso de Educação Física do UniFMU.

² Advogado, Membro Consultor da Comissão de Legislação e Direito Desportivo do Conselho Federal da OAB.

1 - Introdução

Em uma época em que as Ciências do Esporte aportam, cada vez mais decisivamente, elementos para a melhora do desempenho dos praticantes de esportes de alto rendimento, em particular, e de atividades físicas em geral, ganham importância discussões acerca da utilização de novos métodos e substâncias que potencializem funções orgânicas no homem.

Considerando a quantidade de artigos de divulgação científica ressaltando aspectos principalmente bioéticos acerca do tema e a parca literatura científica especializada, este ensaio tem o objetivo de esclarecer aspectos científicos e propor novo enfoque sobre o que é atualmente considerado doping genético pela Agência Mundial Antidoping (WADA – World Anti-Doping Agency).

São apresentados conceitos de doping e tecnologias biomoleculares, bem como os principais genes candidatos ao doping genético. São discutidas, dialeticamente, as relações entre terapias gênicas e doping genético e a inclusão do doping genético na lista proibida da WADA sob a égide da Biologia, do Direito e da Filosofia. Considera-se, ao final, que o tratamento dado pela Agência Mundial Antidoping à utilização de tecnologias biomoleculares corresponde, apenas em parte, às transformações por que passa o mundo e às expectativas do Movimento Olímpico quanto à sua razão de existir.

2 - Doping

2.1 - Definição de doping

Mais importante do que se ater a eventuais divergências entre cada uma das definições de dopingⁱ é perceber que em todas estão presentes elementos comuns que se interrelacionam: a intenção deliberada de melhorar o desempenho esportivo em detrimento da ética esportiva. O prejuízo, ainda que meramente potencial, à saúde dos atletas, não é elemento constitutivo do “doping”, mas sua eventual decorrência. Com efeito, não se faz uso de doping com a intenção de causar um dano à saúde. Logo o aspecto de proteção à saúde dos atletas é um dos elementos centrais da investida “antidoping”ⁱⁱ. Assim, o doping pode ser compreendido como a (utilização de) substância ou método que possa melhorar o desempenho esportivo e atente contra a ética esportiva em determinado tempo e lugar, com ou sem prejuízo à saúde do esportista. A solução

para o problema do doping no Movimento Olímpico, se existe uma, deve passar necessariamente pela releitura dos valores abrigados pela Carta Olímpica³, como se verá adiante.

Evitando eventuais lacunas na interpretação das diversas definições existentes, a Agência Mundial Antidoping definiu doping como sendo “a ocorrência de uma ou mais violações das regras antidoping, tais como enunciadas nos artigos 2.1 a 2.8 do Código” (WADA/AMA, 2003, artigo 1). Conquanto esta definição seja útil do ponto de vista do enquadramento de um caso concreto, por ser remissiva ela não contribui para a tarefa de justificar a utilização das tecnologias biomoleculares para fins não terapêuticos, como o doping.

Com efeito, são oito as possibilidades de violação das regras no atual sistema antidoping da AMA, quais sejam (WADA/AMA, artigo 2.1 a 2.8):

1. “a presença de uma substância proibida, de seus metabólitos ou seus marcadores em uma amostra corpórea do desportista”;
2. “uso ou tentativa de uso de uma substância ou método proibidos”;
3. “não-comparecimento, sem justificação válida, a uma coleta de amostras”;
4. “não-fornecimento de informações exigidas sobre sua localização para efeitos de controles fora-de-competição ou o não comparecimento a um deles”;
5. “a adulteração ou a tentativa de adulteração de qualquer elemento em qualquer fase do Controle Antidoping”;
6. “o porte de substâncias ou métodos proibidos”;
7. “o tráfico de substâncias e métodos dopantes” e
8. “a administração ou tentativa de administração, o encorajamento, a incitação, a instigação a assistência ou de qualquer modo a ajuda ou a dissimulação da administração de substância ou método proibidos a qualquer desportista, ou a prática de qualquer outra forma de cumplicidade que implique em violação ou tentativa de violação de qualquer regra antidoping”.

Assim, das possibilidades acima enumeradas, o recurso às tecnologias biomoleculares subsumir-se-ia à hipótese do item 2 (uso ou tentativa de uso de uma substância ou método proibidos), uma vez que a “utilização para fins não terapêuticos de células, genes, elementos genéticos, ou de modulação da expressão genética, que tenham a capacidade de melhorar o desempenho esportivo é proibida”, conforme preconiza a WADA desde 2003.

³ Vide referências.

2.2 - Inclusão de Métodos na “Lista Proibida”: Critérios

É através de decisão do Conselho Executivo da *Agência* que uma substância ou um método são incluídos na Lista Proibida, mas não aleatoriamente, pois que o Código Mundial Antidoping estabelece critérios - objetivos e subjetivos – para tanto.

Com efeito, uma substância ou um método é suscetível de inclusão na lista de substâncias e métodos proibidos se atuarem no organismo como um agente-máscara⁴ ou se a substância ou método atender a DOIS dos TRÊS cenários seguintes (WADA/AMA, artigos 4.3.1 e seguintes):

1. melhora, ainda que potencialmente, o rendimento esportivo;
2. representa um risco, ainda que potencial, para a saúde; ou
3. seu uso é contrário ao espírito esportivo, tal como descrito na Introdução do Código Mundial Antidoping, por decisão da WADA.

Com base nestes critérios, a Agência Mundial Antidoping incluiu o recurso às tecnologias biomoleculares na “Lista Negra” porque “seria inadequado exigir que a substância ou método atendesse aos três critérios para ser proibida. Por exemplo, a utilização da tecnologia de transferência genética para aumentar sensivelmente o rendimento esportivo dever ser proibida por contrariar o espírito esportivo, ainda que não ofereça riscos à saúde” (WADA/AMA, comentários aos artigos 4.3.1 e seguintes).

Efetivamente, é altamente provável que manipulações genéticas favoreçam a melhora do desempenho esportivo. Entretanto, os outros dois critérios não estão claros. Discutiremos, posteriormente, se o recurso às tecnologias biomoleculares pode causar dano à saúde do atleta. Mas é precisamente quanto ao terceiro critério (uso contrário ao espírito esportivo) que se faz necessário tecer algumas considerações neste momento.

O espírito esportivo, para a Agência Mundial Antidoping, é precisamente “o valor intrínseco do esporte”, que se apresenta como “a essência propriamente dita do olimpismo” e que incentiva os esportistas “ao jogo franco”. É um conjunto de qualidades tais como “ética, *fair play*, honestidade, saúde, excelência no rendimento, bom caráter, educação, diversão e alegria, trabalho de equipe, dedicação e comprometimento, respeito às regras e leis, respeito a si e aos outros competidores, coragem, sentido de comunidade e solidariedade” (WADA/AMA - Introdução).

⁴ Agente que tenha a propriedade de mascarar a utilização de outras substâncias ou métodos, e.g., alguns diuréticos.

A questão que se coloca, então, consiste em perquirir se o recurso às tecnologias biomoleculares se choca com a idéia de “espírito esportivo”. E justamente porque ele é a essência do olimpismo, é necessário investigar se estas tecnologias são contrárias aos princípios do Olimpismo nele mesmo.

De seus *Princípios Fundamentais*, é preciso reter que o *Olimpismo* é uma filosofia de vida que busca equilíbrio entre corpo, mente e espírito, fazendo da arte, da cultura e da educação seus aliados principais. Com respeito aos princípios éticos fundamentais universais, o Olimpismo visa “colocar o esporte a serviço do desenvolvimento harmonioso do homem tendo em vista a promoção de uma sociedade pacífica e preocupada em preservar a dignidade humana” (COI, 2003 – Carta Olímpica).

3 - Genética

3.1 – Conceitos e terapia gênica

Definimos tecnologias biomoleculares como o conjunto das técnicas de manipulação do DNA (ácido desoxirribonucleico), RNA (ácido ribonucleico) e/ou proteínas, que incluem extração, quantificação, amplificação, marcação, localização de genes, isolamento, sequenciamento, transferência e clonagem para a realização de terapias gênicas ou genéticas, inclusive o *doping genético*.

Terapia gênica humana consiste em introdução de: a) genes responsáveis por produtos terapêuticos, isto é genes normais, ou b) células geneticamente modificadas com a finalidade de bloquear a atividade de genes prejudiciais, ativar mecanismos de defesa imunológica, ou ainda produzir moléculas de interesse terapêutico (Nadir e Ventura, 2005).

O primeiro protocolo de terapia gênica em humanos foi realizado em 1990. Desde então, as técnicas para a realização da terapia gênica humana multiplicam-se rapidamente. Apesar de pouco sucesso documentado e algumas intercorrências, a terapia gênica tem revelado influência importante no paradigma clínico para o tratamento de doenças herdadas e não herdadas. Uma boa revisão dos trabalhos encontra-se em Culver (1996) e Crofts e Krinsky (2005).

Atualmente as estratégias utilizadas para experimentação em terapia gênica são: a) inserção de um gene em local não específico do genoma para substituição de um gene não

funcional, b) um gene anormal pode ser substituído por um gene normal pela recombinação homóloga, c) o gene anormal pode ser corrigido por mutação reversa seletiva, o que retorna o gene à sua função normal, d) a regulação da expressão gênica de um determinado gene pode ser alterada.

Especificamente para o esporte, a terapia gênica oferece um caminho promissor na recuperação de tecidos de baixa capacidade regenerativa, tais como tendões, cartilagens e músculos esqueléticos, facilitando a recuperação de rompimentos de ligamentos cruzados (anterior e posterior), meniscos, lesões em cartilagens, e calcificação óssea tardia pela inserção de fatores de crescimento (IGF-1, bFGF, NGF, PDGF, EGF, TGF- α , TGF- β , BMP-2)⁵ para estimular a cicatrização (Martinek et al., 2000, Huard et al., 2003).

4 – Doping genético

Foi partindo da premissa e das perspectivas da terapia gênica que surgiu o termo - e o temor - *Doping Genético* na WADA em 2003. O termo refere-se à utilização não terapêutica de genes, elementos genéticos e/ou células que têm a capacidade de melhorar o desempenho esportivo (WADA, 2003).

Diferentemente do objetivo da terapia gênica, que consiste em alterar um gene para obter a cura como resultado, o doping genético não requer exatamente a modificação em um gene específico, pois há muitos genes que, se modificados, podem levar ao aumento do desempenho esportivo. Rankinen et al. (2004) elaboraram, a partir de dados da literatura específica, um mapa com os genes candidatos para os fenótipos de desempenho físico e saúde. Como tem sido um trabalho constante do pesquisador desde 2000, na atualização de 2003 do mapa foram registrados 109 genes nucleares, dois ligados ao cromossomo X e 15 mitocondriais. Na atualização de 2005 os autores incorporaram os genes que foram associados tanto à condição física quanto aos indicadores de sedentarismo. Assim, a nova versão inclui 140 genes autossômicos e QTLs⁶, além de quatro genes ligados ao cromossomo X e 16 genes mitocondriais (Wolfarth, 2005).

⁵ IGF-1 = insulin-like growth factor-1; bFGF = basic fibroblast growth factor; NGF = nerve growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor; EGF = epidermal growth factor; TGF = transforming growth factor; BMP-2 = bone morphogenetic protein-2

⁶ Quantitative trait loci são regiões polimórficas de um cromossomo contendo alelos que influenciam diferentemente a expressão de uma característica quantitativa. A presença do QTL é inferida a partir do mapeamento genético.

Os genes candidatos ao doping genético mais estudados são EPO (eritropoietina), IGF-1 (fator de crescimento 1, semelhante à insulina) e GDF-8 (miostatina). O VEGF (fator de crescimento vascular), o LEP (leptina) e o gene codificador da endorfina também foram mencionados como fortes candidatos. No Congresso Pré-Olímpico de 2004, o VEGF foi citado como provável alvo por aumentar o número de vasos sanguíneos permitindo uma maior vascularização dos diferentes órgãos solicitados pela prática desportiva. O gene codificador da endorfina também foi apresentado como estratégico por aumentar o limiar da dor, permitindo treinos e competições ainda mais intensos (van Hilvoorde, 2004).

4.1 – Principais genes candidatos ao doping genético

A) *Eritropoietina (EPO)* - A Eritropoietina é uma citocina de 34kDa de massa molecular, historicamente considerada hormônio (glicoprotéico), sintetizada pelo gene EPO localizado em 7q21⁷. É o principal regulador da produção de células vermelhas, com função de promover a diferenciação eritrocitária e o início da síntese de hemoglobina. É sintetizada principalmente pelas células renais, porém os astrócitos também produzem EPO (OMIM, 2005). Como o aumento na quantidade de EPO aumenta o número de glóbulos vermelhos no sangue e a produção de hemoglobina, a administração de vários tipos de EPO, recombinantes e similares (rHuEPO- α , rHuEPO- β , rHuEPO- ω , darbepoietina- α , rHuEPO- δ /GA-EPO, rHuEPO encapsulada, EPO miméticos), é útil no tratamento de anemias severas (congenitas, adquiridas, e causadas por insuficiência renal crônica). Por raciocínio semelhante, a administração de EPO é uma das formas de aumentar o transporte de oxigênio e, conseqüentemente, o desempenho esportivo em modalidades de longa duração. Pesquisas revelaram que a introdução de vírus contendo EPO aumentou cerca de 80% o hematócrito de camundongos e macacos (cf. Unal eUnal, 2004). O uso dos vetores retrovirais (Osborne et al., 1995), adenovirais (Tripathy et al., 1994), DNA puro e a transferência de linhagens de células transfectadas (fibroblastos e músculos), também foram eficientes em roedores (Hamamori et al., 1994). No entanto ainda faltam estudos para garantir a segurança e eficácia do método para a cura de anemias agudas e crônicas (Culver, 1996). Experimentos conflitantes são os

⁷ Nomenclatura cromossômica. Neste caso, o gene que codifica a EPO se localiza na região 21 do braço longo (q) do cromossomo 7 humano.

que revelaram a eficácia da terapia gênica com EPO em macacos (Zhou et al., 1998), pois da mesma maneira que a transferência gênica se revelou eficiente, foi responsável pelo aumento excessivo de EPO (75%), levando a uma concentração de hemácias incompatível com a vida. Pesquisa recente revela que o controle farmacológico da expressão gênica será necessário para a segurança e eficácia da terapia gênica (Rivera et al., 2005). Além de EPO, é possível modificar a hemoglobina como estratégia para oferecer aumento de oxigênio aos tecidos. Gaudard et al. (2003) oferecem uma extensa revisão sobre o assunto com especial referência ao doping sanguíneo. Estudos mais recentes procuram estratégias para a detecção do doping genético provocado por EPO com técnicas biomoleculares, é o que revela o editorial da revista científica *Haematologica* (2004), que dedicou um fascículo inteiro ao tema.

B) *Fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1)* - O fator de crescimento 1 semelhante à insulina (também conhecido como fator de crescimento muscular ou somatomedina C), codificado por um gene localizado em 12q22-q24.1, é uma cadeia polipeptídica simples contendo 70 aminoácidos. O IGF-1, além de ter estrutura tridimensional semelhante à da insulina, permite a ação do hormônio de crescimento por ser mediador de muitos, se não de todos, os efeitos deste hormônio (OMIM, 2005). Apesar do IGF-1 sérico ser sintetizado em maior quantidade pelo fígado, outros tecidos também o sintetizam e são sensíveis ao seu efeito. Os genes finais na cascata de síntese do GH incluem o IGF-1 e seu receptor IGF-1R, cujos produtos estimulam o crescimento em vários tecidos, incluindo ossos e músculos (Phillips, 1995; Rimoin and Phillips, 1997 apud OMIM, 2005). Na circulação, os IGFs são predominantemente unidos às proteínas de ligação (IGFBPs), que prolongam a meia vida dos IGFs e têm função de enviá-los aos tecidos alvo (Yakar et al., 1999). O processo de envelhecimento humano leva a um declínio da massa e do desempenho muscular esquelético, comprometendo a integridade muscular com invasão fibrótica em substituição ao tecido contrátil. Musaro et al. (2001) bem como Barton-Davis et al. (1998) e Barton et al. (2002), trabalhando com modelos animais, sugeriram que a transferência gênica de IGF-1 para o músculo poderia servir de base para a terapia gênica como prevenção da perda de função muscular associada ao envelhecimento, além de servir de benefício às doenças nas quais há muitas lesões no músculo esquelético tais como as distrofias musculares. O aumento do IGF-1 também pode promover a hipertrofia através de um aumento na síntese proteica e proliferação de células satélites. Lee et al. (2004) verificaram um aumento da hipertrofia

através do efeito acumulativo da combinação de exercício de resistência e administração de IGF-1 que resultou em aproximadamente 30% de aumento de massa muscular e força em camundongos. A combinação do exercício de resistência e a expressão de IGF-1 induziram mais a hipertrofia que os dois isoladamente. Além disto, a perda de massa muscular pelo destreino foi maior quando não houve a administração de IGF-1. Resumidamente presume-se que as fissuras microscópicas nas fibras musculares, causadas pelo esforço, disparam um alarme químico que ativa os genes nucleares e desencadeia a regeneração do tecido (não a produção de novas células, mas a recuperação da membrana exterior das já existentes) e o preenchimento do seu interior com novas miofibrilas. Quando a demanda por miofibrilas é muito grande, as células-satélites respondem ao sinal, promovendo a divisão celular (hiperplasia) e depois algumas se fundem com a fibra muscular (hipertrofia). A regulação desse processo envolve tanto os genes que incentivam (IGF-1) quanto os que inibem (GDF-8) o crescimento muscular (Sweeney, 2004). Obviamente, alterações nestes genes seriam altamente desejáveis para a melhora no desempenho em muitas modalidades esportivas.

- C) *Miostatina (GDF-8)* - A superfamília do fator de crescimento transformante beta compreende um grande número de fatores de crescimento e diferenciação fundamentais na regulação do desenvolvimento embrionário e manutenção da homeostase tecidual em animais adultos e em desenvolvimento. O GDF-8 é um gene desta superfamília localizado na região 2q32.2 responsável pela codificação da miostatina, uma proteína de controle e manutenção da massa muscular esquelética (OMIM, 2005). Durante os primeiros estágios da embriogênese a expressão do GDF-8 é restrita ao compartimento miotômico dos somitos, nos estágios posteriores, e nos animais adultos, o GDF-8 é expresso na musculatura esquelética. A expressão de miostatina parece não modificar conforme a idade (Costa, 2002). No músculo esquelético a miostatina é transcrita como um RNA mensageiro de 3.1kb que codifica uma proteína precursora contendo 335 aminoácidos. Esta proteína é expressa, sofre clivagem, é secretada no plasma e pode ser detectada nas fibras musculares esqueléticas do tipo I e II (Gonzalez-Cadavid et al., 1998). Em camundongos adultos, a miostatina circula como uma forma latente no sangue que pode ser ativada em meio ácido, similar ao TGF- β^8 . A expressão excessiva de miostatina sistêmica em ratos adultos induziu a perda de massa muscular profunda e de gordura sem, no entanto, diminuir a absorção de nutrientes (Zimmers et al.,

⁸ Peptídeo multifuncional que controla a proliferação, diferenciação, e outras funções em muitos tipos celulares

2002). Para determinar a função biológica da miostatina, McPherron et al (1997) inviabilizaram a expressão do gene GDF-8 em camundongos. Como resultado, os animais ficaram significativamente maiores que os não modificados, e a análise de cada músculo revelou aumento de duas a três vezes na massa muscular quando comparados aos animais não transformados. Estes aumentos foram atribuídos a uma combinação de hiperplasia e hipertrofia. Outros experimentos em camundongos (Lin et al., 2002; McPherroneLee, 2002) também revelaram aumento na massa muscular, além de redução na produção e secreção de leptina, sugerindo que a miostatina estivesse envolvida tanto na regulação do tecido adiposo quanto na do tecido muscular estriado esquelético. Além disto, os autores perceberam que a inibição da miostatina atenua parcialmente a obesidade e o diabetes tipo II, sugerindo que os agentes farmacológicos que bloqueiam a função da miostatina deverão ser úteis, não somente para promover o crescimento muscular, mas também para desacelerar, ou prevenir, o desenvolvimento da obesidade e do diabetes tipo II. Bogdanovich et al. (2002) testaram a inibição da miostatina *in vivo* em camundongos mdx⁹. Os resultados revelaram aumento de peso, massa, tamanho e força muscular absoluta, com uma diminuição significativa na degeneração muscular, e concentração sérica de creatino-quinase. Os autores concluíram que o bloqueio da miostatina oferece uma boa estratégia para o tratamento de doenças associadas à perda muscular como, por exemplo, a Distrofia Muscular de Duchenne. Em experimento semelhante, Wagner et al. (2002) verificaram redução na extensão da fibrose muscular e melhora em algumas características do fenótipo distrófico. Em pesquisa brasileira, a expressão diferencial do gene GDF-8 nos músculos gastrocnêmio e diafragma de camundongos mdx e controles, realizada por Costa (2002), revelou que o músculo gastrocnêmio do camundongo mdx apresentou baixa taxa de degeneração e alta taxa de regeneração quando comparado ao diafragma, que, por sua vez, apresentou alta taxa de degeneração e baixa taxa de regeneração. O autor também verificou hiperexpressão do gene GDF-8 no gastrocnêmio de camundongos mdx. Assim, hipotetizou a existência de um mecanismo de retroalimentação negativa para a expressão do gene GDF-8 devido à relação entre regeneração tecidual e expressão proteica. A expressão do gene GDF-8 é similar em tecidos musculares de pacientes portadores de dois tipos de distrofia muscular (Duchenne e Becker) com diferentes graus de comprometimento clínico (2002). Com vistas às perspectivas

⁹ Linhagem de camundongos com distrofia muscular

de terapia gênica Walter et al. (2000) postularam uma perspectiva de mensurar a expressão da miostatina de forma não invasiva, enquanto Blankinship et al. (2004) enfatizaram a eficácia dos adenovírus como vetores mais apropriados para carregar o GDF-8. Curiosamente, foi identificada uma variação alélica em uma mãe e uma criança com hipertrofia e força muscular incomuns, uma mutação que levou à síntese de proteína severamente truncada, que, no entanto, não provocou anormalidade da função cardíaca em ambos (Schuelke et al., 2004).

4.2 – Considerações sobre a terapia gênica

Nos últimos anos as tecnologias biomoleculares vêm sendo aplicadas na área biomédica principalmente para o diagnóstico de doenças. Porém, diferentemente dos testes de paternidade e dos exames de identificação criminal, que passaram a ser feitos pela análise do DNA e oferecem mais de 99,999% de fidedignidade diagnóstica, ainda não há terapias gênicas 100% eficazes e seguras à saúde humana.

As terapias gênicas atuais ainda são experimentais e não foram muito bem sucedidas na clínica médica, principalmente após a morte de um adolescente que participava de um protocolo para a Deficiência da Ornitina Transcarboxilase, em 1999. A causa da morte foi atribuída ao vetor, adenovírus, porque o rapaz apresentou uma resposta imune severa que levou à falência múltipla de órgãos quatro dias após o tratamento. Em 2003, a FDA (*Food and Drug Administration*, departamento americano de controle de alimentos e remédios) interditou as pesquisas com vetores retrovirais em células tronco sanguíneas como consequência do desenvolvimento de leucemia por duas crianças após a terapia gênica para um tipo de imunodeficiência severa condicionada por um gene ligado ao cromossomo X (PGH, 2005).

As principais dificuldades atuais relacionadas à eficácia da terapia gênica são:

A) *Efeito transitório* – para que ocorra a cura permanente pela terapia gênica, os DNAs introduzidos nas células alvo precisam permanecer nas células sintetizando proteínas. Pressupõe-se, também, que as células que recebem o DNA terapêutico precisem ter tempo de vida longo. Alguns problemas, como a integração do DNA ao genoma e a divisão celular, impedem, em muitas células, que a terapia gênica ofereça benefícios a longo prazo, fazendo com que os pacientes passem por várias sessões durante o tratamento.

- B) *Resposta imunológica* – o sistema imunológico reconhece qualquer vetor como agressor ao organismo. Devido às inúmeras sessões de terapia gênica há o risco do sistema imunológico ser excessivamente estimulado, reduzindo a efetividade da terapia gênica.
- C) *Vetores virais* – apesar dos vírus serem os melhores vetores em muitos estudos, podem provocar alterações nos pacientes, tais como toxicidade, resposta imunológica e inflamatória, e controle gênico dos tecidos alvo. Além disto, há sempre o receio de que os vetores virais recuperem suas habilidades de causar doenças, ou que estimule o desenvolvimento de outras, principalmente o câncer.
- D) *Doenças poligênicas* – as doenças causadas por mutações em apenas um gene são as mais indicadas para o tratamento com a terapia gênica. Infelizmente, os problemas mais comuns como doenças cardíacas, hipertensão, diabetes, mal de Alzheimer e artrite dentre outros, são causados por efeitos acumulativos de vários genes. As doenças poligênicas ou multifatoriais como estas são especialmente difíceis de serem tratadas efetivamente pela terapia gênica¹⁰.

4.3 – Já existe o doping genético?

As discussões acerca da existência do doping genético aparecem mais em veículos de divulgação do que em periódicos científicos. Por ocasião dos Jogos Olímpicos de Atenas, em 2004, os jornais e a internet lançaram muitas matérias, algumas das quais, juntamente com artigos científicos, foram redirecionadas e discutidas pelos participantes das listas de discussão sobre doping (Cevdopagem, 2004) e genética (Cevgenética, 2004), duas das mais de cem listas temáticas de discussão sobre esportes do Centro Esportivo Virtualⁱⁱⁱ.

Analisando cientificamente podemos inferir que a terapia gênica e o doping genético, caso existam ou venham a existir de fato, ocorreriam por procedimentos idênticos, porém com finalidades diferentes. Pressupõe-se, deste modo, que a inserção de material genético em indivíduos saudáveis seja uma enorme insensatez, uma vez que as técnicas de terapia gênica ainda estão sendo estudadas e estão sob a proibição da FDA. No entanto, verifica-se que a biotecnologia necessária para a realização de tais transferências gênicas já está disponível e será cada vez mais eficaz.

¹⁰ Seria necessária a correção de vários genes que codificam estas condições, muitos dos quais ainda desconhecidos.

“Todo mundo vê na EPO e nos hormônios de crescimento medicamentos químicos ou bioquímicos. Mas estas proteínas são mesmo fabricadas por engenharia genética e constituem o primeiro passo rumo ao doping genético. Logo, esta forma de doping já existe” (Dîne, 2003), todavia a produção de insulina ocorre por técnicas semelhantes de clonagem bacteriana desde 1979.

Se o doping genético já foi ou está sendo realizado neste momento, os atletas estão servindo de cobaias humanas à pseudo ciência. De fato, “fala-se de experimentação humana quando toma-se algo desconhecido, faz-se tentativas e julgam-se, posteriormente, os resultados” (Escande, 2003). Com efeito, testar tratamentos médicos em pessoas saudáveis subleva problemas complexos de ordem bioética frequentemente associados à implicações de ordem legal.

Ainda sabemos muito pouco sobre as interações entre os genes no organismo humano. O sequenciamento do genoma humano revelou a existência de um número de genes menor do que o esperado¹¹. Tal fato sugere a existência de mais pleiotropismos (e provavelmente de outros mecanismos ainda desconhecidos) para explicar a variedade e a interação entre as proteínas expressas no corpo humano. O pleiotropismo é a propriedade pela qual um gene, e sua respectiva proteína, influi em duas ou mais características, ou seja a proteína sintetizada por um único gene pode atuar em vários órgãos e tecidos do corpo humano.

Considerando este aspecto podemos imaginar que a (re)posição de um gene defeituoso ou ausente, ou o bloqueio gênico da síntese de uma proteína em uma pessoa submetida à terapia gênica oferece tantos benefícios que eventuais efeitos colaterais decorrentes do pleiotropismo seriam insignificantes. Entretanto, em pessoas saudáveis, como é o caso de atletas, a inserção de genes extras poderia levar não somente à síntese exacerbada de proteínas e conseqüentemente ao aumento do desempenho esportivo esperado, como também a prejuízos imprevisíveis, inclusive ao próprio desempenho esportivo.

Se utilizarmos o gene da EPO como exemplo, verificaremos que a inserção deste gene em pessoas com anemias severas é extremamente funcional, pois os benefícios são muito óbvios. No entanto, se considerarmos os atletas de alto rendimento, verificaremos que a demanda por O₂ no músculo não depende somente de altas concentrações de hemácias, mas também de uma boa capacidade cardio-respiratória, bem como da absorção intramuscular do O₂. Em atletas o aumento

¹¹ 20.000 a 25.000 ao invés dos 35.000

de EPO pode não significar exatamente maior aumento de absorção de O₂ pelo músculo. Não se deve desconsiderar, também, os múltiplos efeitos colaterais de um hematócrito muito elevado, além do que ainda é inviável “desligar” qualquer gene uma vez inserido no corpo humano. Ainda, infecções indesejáveis podem decorrer de tentativas de doping genético em função das variações imunológicas sofridas pelos atletas submetidos a programas de treinamento intenso.

Contraditoriamente, a terapia gênica com injeção de IGF-1 muscular tende a ser mais segura porque parece que a proteína produzida pela isoforma muscular fica restrita ao músculo que recebe o tratamento. No entanto, a alteração gênica provocada desta maneira teria menos eficácia em atletas do que em pacientes porque os atletas têm danos musculares mais frequentes, facilitando a perda dos genes inseridos facilmente (Sweeney apud Aschwanden, 2000).

Um grande problema para a WADA é que a terapia gênica não tem a preocupação de ser ou não detectável. No entanto, já em 2000 procuravam-se estratégias para a detecção de doping genético pelos traços dos vetores, e pela super expressão proteica em atletas (Aschwanden, 2000). Porém, ao avaliar a super expressão proteica, atualmente não é possível detectar eficazmente se a mutação foi induzida pelo doping genético ou herdada, como no caso de Mantyranta, ou do recém descoberto portador do alelo mutante do GDF-8 (Schuelke et al., 2004). Algumas discussões sobre o doping genético apontam para preocupações da WADA com a detecção e para a percepção de que a descoberta de novos genes, aliada às perspectivas de sucesso na terapia gênica, dificultarão o antidoping genético (McCrorry, 2003; Vogel, 2004).

Concluindo, características poligênicas aumentam as possibilidades de genes a serem modificados. Características multifatoriais, sujeitas às ações ambientais (alimentação, treino, etc.) dificultam a detecção de modificações genéticas. Polimorfismos genéticos¹², por exemplo de genes responsáveis pelo metabolismo de substâncias tóxicas (P450, NATs, GST, etc. MichaelDoherty, 2005), tornam ainda mais difícil a detecção de alterações genéticas. Procurar estabelecer testes antidoping para uma infinidade de possibilidades prestes a acontecer nos próximos anos é insano.

4.3 – A utilização de tecnologias biomoleculares deve ser proibida nos esportes?

¹² Formas variantes de um mesmo gene, como ocorre com o sistema ABO

Quanto aos dois primeiros critérios da WADA de inclusão de substâncias ou métodos ou na lista proibida, fica claro que a modificação de genes tem o potencial de melhorar o rendimento esportivo, porque tem o potencial de curar doenças. Porém, não é possível prever as conseqüências da modificação de genes em pessoas saudáveis, principalmente atletas, nos quais o aumento de massa muscular poderá comprometer, por exemplo, os tendões e ligamentos, levando à diminuição no desempenho esportivo e possivelmente, na saúde do atleta. Entretanto, ainda não há dados suficientes na literatura que nos permita responder, com exatidão, se o doping genético contempla os critérios de inclusão de substâncias na lista da WADA. Estas questões serão respondidas de acordo com os avanços das pesquisas relacionadas à terapia gênica. O fato é que a WADA opta pela inadequação das inúmeras formas de manipulações genéticas aos princípios fundamentais do olimpismo.

Neste ponto é possível também cogitar que a tomada de consciência da evolução inevitável por que passa, e por que passará, a Biologia Molecular, com todos os seus reflexos e impactos na melhora da qualidade de vida dos seres humanos, requereria da Agência Mundial Antidoping uma sintonia mais fina com a realidade. Impossível não se lembrar da máxima de Georges Rippert, segundo a qual “quando o Direito ignora os fatos, os fatos se vingam e ignoram o Direito”. Mais especificamente, “não há porque produzir normas ou regulações de fatos que não possuam uma dimensão social abrangente. Numa hipótese, em concreto, que venha tangenciar, eventualmente, a área jurídica, poderia ter sua solução equacionada por um juiz, com o instrumental legal de que dispõe. Por outro lado, o Direito mantém-se aprisionado ao dogma da eficiência de seu equipamento conceitual: toda e qualquer mudança no mundo da realidade, qualquer que seja o setor, será absorvida, sem precipitações, na teia jurídica” (Franco, 2005).

Com relação ao terceiro critério, uma vez que as terapias gênicas tendem a ser realizadas com sucesso nos próximos anos, pressupõe-se que as alterações gênicas sejam procedimentos terapêuticos tão naturais quanto tomar uma vacina em 1904. Assim, seria mais interessante investir em discussões éticas e programas de prevenção ao doping genético na comunidade esportiva. Segundo Oliver Rabin, diretor científico da WADA, idealmente cada atleta deveria submeter um “passaporte” biológico contendo informações genéticas sobre sua bioquímica. Ao encontrar alguma anormalidade, os atletas poderiam ser clinicamente acompanhados. A técnica de *microarrays*, que mede quantitativamente a expressão de milhares de genes de uma só vez, poderia detectar neste “passaporte”, a expressão de genes extras ou

alterados, resultantes do doping genético. No momento estes testes ainda são muito dispendiosos (Vogel, 2004). Resta apenas saber como o Rastreamento Genético seria recebido pelo mundo esportivo, presumindo-se que tal recurso esteja disponível em alguns anos de forma comprovadamente segura.

5 – Considerações finais

Doping genético é a expressão utilizada para sintetizar a “utilização para fins não terapêuticos de células, genes, elementos genéticos, ou de modulação da expressão genética, que tenham a capacidade de melhorar o desempenho esportivo”^{iv} (WADA, 2003). Hipoteticamente, esta utilização implicaria na suspensão mínima de dois anos das atividades esportivas (WADA/AMA, 2003, artigo 10.2), à condição que se pudesse produzir prova material dos efeitos da terapia genética, algo ainda não relatado na comunidade científica.

Assim, de um lado, à luz das recentes incursões científicas no campo da Biologia Molecular, e tendo-se em conta a definição corrente de doping genético, somos remetidos a questionar a utilidade de se prever punição para algo que ainda não se pode provar. De outro lado, há relatos de pesquisas em curso nesta área do conhecimento humano que também tratam da modificação dos níveis de sensibilidade dos receptores hormonais, da otimização do transporte e duração de vida dos hormônios no organismo, ativação de neurotransmissores que agem no sistema nervoso central (Volodalen, 2005), entre outras que podem vir a ter impacto positivo na qualidade de vida do ser humano, como atestam os especialistas no assunto.

Também para a *Agência*, “a terapia genética representa um importante passo na pesquisa médica” (WADA, 2005, editorial). Fala-se, então, de um possível legado para a humanidade, o que é contraditório com a determinação de que “sua utilização para melhorar o desempenho esportivo é tão errado quanto qualquer forma de doping tradicional” (id ibidem).

Desde 1968, no mínimo, tem-se a consciência de que “a ciência tem com efeito dado uma nova dimensão aos Jogos Olímpicos, aportando às ciências médicas uma pesquisa muito mais vasta sobre o melhoramento da espécie humana”^v (AAFLA, pág 968). É precisamente isto que justifica a assertiva segundo a qual “não seria razoável proibir atletas geneticamente modificados de participar de competições esportivas” (Miah, 2004), sobremaneira quando não se negligencia que em todo o mundo estão atualmente sendo investidos recursos vultosos no

desenvolvimento das tecnologias biomoleculares. Equivale dizer que, nem todo aquele que sofre algum tipo de intervenção biomolecular deveria ser proibido de participar de competições esportivas.

Finalmente, a utilização de tecnologias biomeleculares por atletas com o objetivo de melhorar seu desempenho não fere, em princípio, os preceitos fundadores do movimento olímpico, ao contrário. Fala-se, aqui, de excelência, de desenvolvimento humano, nos sentidos mais amplos que os termos podem tomar, à condição que tais recursos tenham sido satisfatoriamente testados e estejam ao alcance, ao menos formal, de todos.

É precisamente isto que justificaria, em nosso entender, ser inócuo o tratamento que a Agência Mundial Antidoping vem dispensando ao tema, notadamente em se considerando sua razão de existir. E a aceitação de que as tecnologias biomoleculares serão postas ao alcance dos atletas, como parece já ocorrer, implicaria, por parte da Agência, a economia de milhões de dólares que poderiam ser alocados de outras formas.

Sobretudo no que diz respeito aos acompanhamentos médicos longitudinais, de caráter preventivo, que substituiria, por sua maior propriedade e por seu caráter mais humanista, o atual sistema punitivo, repleto de equívocos e brechas – sob o ponto de vista científico – e que propicia, aos atletas mais bem informados reparações de danos morais e materiais, pela fragilidade probatória e desrespeito ao sigilo com que as punições são atualmente aplicadas.

6- Referências

AMERICAN AMATEUR ATHLETICS FOUNDATION (AAFLA): 1968 Mexico City Olympic Games Official Report Volume 4: The Cultural Olympiad Mexico City Olympic Games Official Report Volume Four, 968. On line. Disponível em <http://www.aafla.org/6oic/OfficialReports/1968/1968v4.pdf#xml=http://www.aafla.org:8080/verity_tem>. Último acesso: 28/05/2005.

ASCHWANDEN C. Gene cheats. *New Sci.* 165(2221): 24-9, 2000.

BARTON E.R., MORRIS L., MUSARO A., ROSENTHAL N., SWEENEY H.L. Muscle-specific expression of insulin-like growth factor I counters muscle decline in mdx mice. *J. Cell Biol.* 157: 137-147, 2002.

BARTON-DAVIS E.R., SHOTURMA D.I., MUSARO A., ROSENTHAL N., SWEENEY H.L. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(26): 15603-7, 1998.

BLANKINSHIP M.J., GREGOREVIC P., ALLEN J.M., HARPER S.Q., HARPER H., HALBERT C.L., MILLER D.A., CHAMBERLAIN J.S. Efficient transduction of skeletal muscle using vectors based on adeno-associated virus serotype 6. *Mol Ther* 10(4): 671-8, 2004.

BOGDANOVICH S, KRAG T.O.B., BARTON E.R., MORRIS L.D., WHITTEMORE L.-A., AHIMA R.S., KHURANA T.S. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 420: 418-421, 2002.

CEVDOPAGEM – arquivos <http://listas.cev.org.br/pipermail/cevdopagem/>

CEVGENÉTICA - arquivos <http://listas.cev.org.br/pipermail/cevgenetica/>

COMITÉ INTERNATIONAL OLYMPIQUE (COI). Charte Olympique. État en vigueur le 4 juillet 2003. On-line. Disponível em <http://multimedia.olympic.org/pdf/fr_report_122.pdf>. Último acesso: 27/04/2005.

COSTA C.S. Estudo da expressão do gene GDF-8 em tecido muscular de camundongos distróficos mdx e nas distrofias Xp21 humanas. Dissertação de mestrado, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002, 79p.

COUNCIL OF EUROPE. Anti-Doping Convention. Strasbourg, 16/11/1989. On line. Disponível em <<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/135.htm>>. Último acesso: 26/04/2005.

CROFTS C., KRIMSKY S. Emergence of a scientific and commercial research and development infrastructure for human gene therapy. *Hum Gene Ther.* 16(2): 169-77, 2005.

CULVER K.W. Gene therapy – a primer for physicians. 2ed. Mary Ann Liebert inc. NY, 1996.

DÎNE G. *Le dopage génétique existe déjà*. Entrevista concedida à Stéphane Guerard. On line. Disponível em <<http://new.humanite.fr/journal/2003-03-06/2003-03-06-317613>> Último acesso: 24/06/2005.

FRANCO, A.S. *Genética Humana e Direito*. On-line Disponível em <<http://www.portalmédico.org.br/revista/bio1v4/genetica.html>>. Último acesso: 28/06/2005.

ESCANDE J-P. Nous sommes passés du dopage à l'expérimentation humaine. On line. Disponível em <<http://www.humanite.fr/journal/2003-07-01/2003-07-01-374933>>. Último acesso: 27/04/2005.

GAUDARD A., VARLET-MARIE E., BRESSOLLE F., AUDRAN M. Drugs for increasing oxygen and their potential use in doping: a review. *Sports Med*, 33(3): 187-212, 2003.

GONZALEZ-CADAVID N. F., TAYLOR W. E., YARASHESKI K., SINHA-HIKIM I., M.A.K., EZZAT S., SHEN R., LALANI R., ASA S., MAMITA M., NAIR G., ARVER S., BHASIN S. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 14938-14943, 1998.

Haematologica. Editorial Aug;89(8):903, 2004.

HAMAMORI Y., SAMAL B., TIAN J., KEDES L. Persistent erythropoiesis by myoblast transfer of erythropoietin cDNA. *Hum Gene Ther.* 5(11): 1349-56, 1994.

HUARD J., LI Y., PENG H., FU F.H. Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *J Gene Med.* 5(2): 93-108, 2003.

INTERNATIONAL OLYMPIC COMITEE. Olympic Charter. On line. Disponível em <http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_122.pdf>. Último acesso: 28/04/2005.

LAPOUBLE, J-C. **Droit du Sport**. Paris: LGDJ, 1999.

LEE S., BARTON E.R., SWEENEY H.L., FARRAR R.P. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J Appl Physiol.* 96(3): 1097-104, 2004.

LIN J., ARNOLD H.B., DELLA-FERA M.A., AZAIN M. J., HARTZELL D.L., BAILE C.A. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291: 701-706, 2002.

MARTINEK M., FU F.H., HUARD J. Gene Therapy and Tissue Engineering in Sports Medicine. *Phys Sports Med.* 28(2): 2000. Disponível em <http://www.physsportsmed.com/issues/2000/02_00/huard.htm>. Último acesso: 20/06/2005.

MIAH A. **Genetic Modified Athletes: biomedical ethics, gene doping and sport**. Routledge. London and New York: 2004 (208 pp).

McCRORY P. Super athletes or gene cheats? *Br J Sports Med*, 37(3): 192-3, 2003.

McPHERRON A.C., LAWLER A.M., LEE S.-J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387: 83-90, 1997.

McPHERRON A.C., LEE S.-J. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 109: 595-601, 2002.

MICHAEL M., DOHERTY M.M. Tumoral drug metabolism: overview and its implications for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 23(1): 205-29, 2005.

MUSARO A., McCULLAGH K., PAUL A., HOUGHTON L., DOBROWOLNY G., MOLINARO M., BARTON E.R., SWEENEY H.L., ROSENTHAL N. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nature Genet.* 27: 195-200, 2001.

NARDI N.B.; VENTURA, A.M. Terapia Gênica. In: Mir, L. Genômica. Atheneu, Rio de Janeiro, 2005, págs 625-642.

Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM) Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>>. Último acesso: 11/06/2005.

OSBORNE W.R., RAMESH N., LAU S., CLOWES M.M., DALE D.C., CLOWES A.W. Gene therapy for long-term expression of erythropoietin in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(17): 8055-8, 1995.

PROJETO GENOMA HUMANO (PGH). Gene Therapy. Disponível em <http://ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml>. Último acesso em: 12/06/2005.

RANKINEN T., PÉRUSSE L., RAURAMAA R., RIVERA M.A., WOLFARTH B., BOUCHARD C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2003 update. *Med Sci Sports Exerc*, 36(9): 1451-69, 2004.

REPÚBLICA ITALIANA. Legge 14 dicembre 2000, n. 376 "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping". Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 294 del 18 dicembre 2000. On line. Disponível em <<http://www.parlamento.it/parlam/leggi/00376l.htm>>. Último acesso: 26/04/2005.

REPÚBLICA PORTUGUESA. Decreto-Lei nº. 183/97 de 26 de Julho. On line. Disponível em <<http://www.idesporto.pt/DATA/DOCS/LEGISLACAO/doc068.pdf>>. Último acesso: 27/04/2005.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Loi 99-223 du 23 mars 1999 "relative à la protection de la santé des sportifs et à la lutte contre le dopage. Publiée au J.O numéro 70 du 24 mars 1999, page 4399. On line. Disponível em <<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=MJSX9800040L>>. Último acesso: 27/04/2005.

RIVERA V.M., GAO G.P., GRANT R.L., SCHNELL M.A., ZOLTICK P.W., ROZAMUS L.W., CLACKSON T., WILSON J.M. Long-term pharmacologically regulated expression of erythropoietin in primates following AAV-mediated gene transfer. *Blood* 105(4): 1424-30, 2005.

SCHUELKE M., WAGNER K.R., STOLZ L.E., HUBER C., RIEBEL T., KOMEN W., BRAUN T., TOBIN J.F., LEE S.-J. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *New Eng. J. Med.* 350: 2682-2688, 2004.

TAVARES, O.. Referenciais Teóricos Para o Conceito de Olimpismo. In: Otávio Tavares; Lamartine P. DaCosta. (Org.). Estudos Olímpicos. Rio de Janeiro, 1999, p. 15-49.

SWEENEY H.L. Gene doping. *Sci Am Brasil*, 3(27): 40-47, 2004.

TRIPATHY S.K., GOLDWASSER E., LU M.M., BARR E., LEIDEN J.M. Stable delivery of physiologic levels of recombinant erythropoietin to the systemic circulation by intramuscular injection of replication-defective adenovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(24): 11557-61, 1994.

UNAL M., UNAL O.D. Gene doping in sports. *Sports Méd.* 34(6): 357-62, 2004.

VOLODALEN. *Dopage 6. Génie Génétique*. On line. Disponível em <<http://www.volodalen.com/23dopage/dopage6.htm>>. Último acesso: 24/06/2005.

VAN HILVOORDE I. Achilles contra the Tortoise. Why WADA cannot run faster than the genetically enhanced athlete. *Proceedings of 2004 Pre-Olympic Congress*. v.I, L.124, p.90, 2004.

VOGEL G. A race to the starting line. *Science* 305(5684): 632-5, 2004.

WAGNER K. R., MCPHERRON A.C., WINIK N., LEE S.-J. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann. Neurol.* 52: 832-836, 2002.

WALTER G., BARTON E.R., SWEENEY H.L. Noninvasive measurement of gene expression in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(10): 5151-5, 2000.

WOLFARTH B., BRAY M.S., HAGBERG J.M., PERUSSE L., RAURAMAA R., RIVERA M.A., ROTH S.M., RANKINEN T., BOUCHARD C. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2004 Update. *Med Sci Sports Exerc.* 37(6): 881-903, 2005.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY (WADA). Play True: An official publication of the World Anti-doping Agency. Issue 1, 2005. On line. Disponível em <http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/Play_True_01_2005_en.pdf>. Último acesso: 27/04/2005.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY (WADA). The 2005 Prohibited List: International Standards. On line. Disponível em <http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/list_2005.pdf>. Último acesso: 26/05/2005.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY/AGENCE MONDIALE ANTIDOPAGEM (WADA/AMA). World Anti-Doping Code / Code Mondial Antidopage. Montreal: 2003.

_____. Idem. On line. Disponível em <http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/code_v3.pdf>. Último acesso: 27/05/2005.

YAKAR S., LIU J.-L., STANNARD B., BUTLER A., ACCILI D., SAUER B., LEROITH D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 7324-7329, 1999.

ZHOU S., MURPHY J.E., ESCOBEDO J.A., DWARKI V.J. Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. *Gene Ther.* 5(5): 665-70, 1998.

ZIMMERS T.A., DAVIES M.V., KONIARIS L.G., HAYNES P., ESQUELA A.F., TOMKINSON K.N., MCPHERRON A.C., WOLFMAN N.M., LEE S.-J. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 296: 1486-1488, 2002.

ⁱ Doping pode ser 1) «absorção de substâncias, medicamentos ou de princípios farmacológicos ativos, assim como o recurso a práticas médicas não justificadas por condições patológicas, para modificar as condições do organismo no intuito de alterar o desempenho esportivo do atleta» (REPÚBLICA ITALIANA, artigo 1); 2) “a administração a um esportista ou o uso feito por este, de classes farmacológicas de agentes ou métodos dopantes” (COUNCIL OF EUROPE), 3) “a utilização, no curso de competições e manifestações esportivas (...) ou em vista de participar delas, de substâncias e procedimentos que tenham a propriedade de modificar artificialmente a capacidades atlética ou de mascarar a utilização de substâncias que tenham esta propriedade” e “recorrer a estas substâncias ou procedimentos cuja utilização seja submetida a condições restritivas sem que estas condições sejam preenchidas (RÉPUBLIQUE FRANÇAISE, artigo 15); 4) “a administração aos praticantes desportivos ou o uso por estes de classes farmacológicas de substâncias ou de métodos constantes das listas aprovadas pelas organizações desportivas nacionais e internacionais competentes” (REPÚBLICA PORTUGUESA, artigo 2); 5) “a substância, agente ou método capaz de alterar o desempenho do atleta, a sua saúde ou espírito do jogo, por ocasião de competição desportiva ou fora dela” e “a administração ao atleta, ou o uso por parte deste, de substância, agente ou método

capaz de alterar o desempenho do atleta, prejudicar a sua saúde ou comprometer o espírito do jogo, por ocasião de competição desportiva ou fora dela” (REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL).

ⁱⁱ Em 1967, ocasião em que assumia a presidência da Comissão Médica do COI, Alexandre de Mérode (Prince de Mérode) (apud Lapouble, 1999, p. 121) expunha os princípios de base da luta antidoping, a saber: "défense de l'Ethique Sportive, protection de la santé des athlètes et maintien des chances égales pour tous". Poderíamos acrescentar, hoje, que além da ética esportiva, da proteção da saúde dos atletas e da igualdade de oportunidades, deve-se considerar a interrelação no plano social das condutas aditivas no esporte.

ⁱⁱⁱ O Centro Esportivo Virtual é uma organização não governamental brasileira constituindo-se em um centro de documentação e informação esportiva cujo portal na Internet se encontra em <<http://www.cev.org.br>>.

^{iv} Cf “the non-therapeutic use of cells, genes, genetic elements, or of the modulation of gene expression, having the capacity to enhance athletic performance”.

^v Cf. “La science a en effet donné une nouvelle dimension aux Jeux en ajoutant aux recherches de médecine sportive une enquête beaucoup plus vaste sur l'amélioration de l'espèce humaine”.