

Eritropoietina e exercício físico

Antônio José Natali*
Dilson José E. Rassier**
Eduardo Henrique De Rose***

A EPO é um hormônio glicoprotéico com peso molecular de 30.400 daltons, sendo constituído de uma cadeia polipeptídica composta de 165 aminoácidos com três pontes dissulfídicas e quatro cadeias polissacarídicas (Araei et al., 1994).

Em estudo clássico, Jacobson et al. (1957) já admitiam que os órgãos responsáveis pela produção de EPO são os rins. Mesmo assim, sabe-se atualmente que existem locais extra-renais (fígado) de produção de EPO. A maior parte dos autores concorda que a produção de EPO extra-renal não ultrapassa 15% da produção total (Zanjani & Ascensão, 1989; Johnson, 1989). Dessa forma, a habilidade do fígado em produzir EPO a estímulos fisiológicos está associada principalmente à produção de EPO durante os períodos fetais e neonatais, onde ele representa o primeiro órgão envolvido na produção de EPO, sendo a hipoxia o maior efeito estimulador da produção desse hormônio, como acontece nos rins (Zanjani et al., 1981), embora o fígado do adulto requeira maior estímulo hipóxico para a formação de EPO que os rins.

Inicialmente, através da purificação de poucos miligramas de EPO da urina humana, realizada por Myiake et al. (1977), determinou-se a caracterização bioquímica da EPO, bem como subsidiou-se a produção dos primeiros radioimunoensaios para detecção e análise do hormônio realizado em laboratório, através de radioimunoensaios (Cotes, 1982), para posterior caracterização química e melhor conhecimento do hormônio, tanto em humanos (Powel et al., 1986), como em animais (Lin et al., 1986; Shoemaker & Mitssock, 1986). Após essa caracterização, foi possível, a partir de técnica recombinante de DNA, sua sintetização, resultando a rhEPO.

A partir do estudo clássico de Eschbach et al. (1987), que administraram doses variadas de rhEPO em 25 pacientes para corrigir anemia e obtiveram um aumento significativo no Hct desses pacientes, esse hormônio passou a ser utilizado com frequência em pacientes com doença renal (Eschbach et al., 1989; Sinai-Trieman et al., 1989; Hughes et al., 1990). A rhEPO é administrada para corrigir anemia em pacientes em estágio anterior à diálise, com doença renal progressiva (Stone et al., 1988; Teehan et al., 1989; Eschbach et al., 1989; Lim et al., 1990), e para a correção de outras anemias, incluindo artrite reumatóide (Means, et al., 1989; Pincus et al., 1990; Takashima et al., 1990). A rhEPO também facilita a doação sangüínea autóloga (Goodnough et al., 1989) e diminui a doação sangüínea pós-operativa alguns dias antes de cirurgia (Levine et al., 1989).

A maior parte desses estudos associa a melhoria dos pacientes tratados com rhEPO a um índice aumentado de hemoglobina (Hb) plasmática e do Hct (e.g. Robertson et al., 1988, 1990; Braumann et al., 1991; Rassier, 1994). Assim, sendo a EPO responsável por um aumento na produção de eritrócitos, acredita-se que a capacidade de resistir a exercícios prolongados, predominantemente aeróbios, dos indivíduos tratados com rhEPO também seja aumentada, como consequência de uma melhora no transporte de O₂ pelo sangue (Ekblom & Berglund, 1991; Conconi et al., 1994).

O objetivo deste trabalho é abordar, através de revisão de literatura, a relação da EPO com o exercício físico. Para tal, será apresentada, num primeiro momento, a ação da EPO no organismo. Em seguida, será discutida a relação da EPO com o exercício físico, com base nos estudos realizados nessa área.

O objetivo deste trabalho é abordar, através de revisão de literatura, a relação da EPO com o exercício físico.

Ao final, serão feitas algumas considerações a respeito do tema.

A AÇÃO DA EPO NO ORGANISMO

Existem três estágios principais de desenvolvimento dos eritrócitos: divisão celular, diferenciação e maturação.

A hemopoiese é controlada por múltiplas glicoproteínas hormonais (Dexter, 1989), entre elas a EPO. A EPO atua principalmente sobre os progenitores primitivos dos eritróides, em seu crescimento e diferenciação, e nas colônias formadoras de unidades de eritróides. Além disso, induz ativação do padrão eritrocítico exercendo um estímulo de feedback às células pouco diferenciadas (Jelkmann, 1992; Krantz, 1991).

A EPO tem sua ação destacadamente nas células imaturas comissionadas da linhagem da eritropoiese. Sob a ação desse hormônio, a célula comissionada passa ao sistema de diferenciação, no pré-eritroblasto. A atividade das células imaturas das unidades eritróides primitivas são estimuladas por um grande número de fatores de crescimento (Sieff et al., 1987), tanto quanto pela EPO (Dessypris & Kantz, 1984). A diferença é que a EPO atua predominantemente na proliferação e diferenciação das células mais maduras, nas colônias formadoras de eritróides.

Através de proliferação, a unidade eritróide primitiva, sob a ação da EPO, produz células que se assemelham a pré-eritroblastos e são chamadas colônias formadoras de unidades de eritrócitos. Essas colônias dão início a pequenas quantidades de células hemoglobinizadas quando estimuladas pela EPO (Jelkmann, 1986, 1992; Zanjani & Ascensão, 1989). A estimulação da eritropoiese é efetuada fortemente pelo aumento contínuo dessas colônias.

A EPO age principalmente sobre essas células chamadas de colônias formadoras de unidades de eritróides, que são muito sensíveis à sua ação. A formação dos eritróides, a partir daí, é estimulada principalmente pelos mecanismos desencadeados após a formação do hemocitoblasto, antes mesmo do início da síntese da hemoglobina. Essas colônias de cé-

lulas tendem a ser pequenas e com baixo nível de Hb, representando aproximadamente 20% dos eritróides progenitores presentes (Zanjani & Ascensão, 1989), e são consideradas o principal foco de ação da EPO. A formação de proteínas nas membranas das células da linhagem eritropoiética aumenta antes mesmo do princípio da síntese da Hb (Tong & Goldwasserr, 1981).

Existem indicações de que, embora a atividade proliferativa dessas unidades formadoras de unidades de eritróides sejam reguladas pela EPO, elas desenvolvem, com o tempo, uma sensibilidade à EPO significativamente maior. Mesmo assim, necessitam da EPO para desenvolver seu padrão eritropoiético, uma vez que os níveis plasmáticos da EPO afetam diretamente a configuração das colônias formadoras de unidades de eritróides, como ocorre em sujeitos anêmicos.

Mesmo sendo a proporção de colônias formadoras de unidades de eritróides muito grande, são altamente favorecidas pela presença constante de EPO (Reid et al., 1988), já que elas carecem de um mecanismo de auto-reprodução (Jelkmann, 1992), embora a própria atuação da EPO possa ser aumentada por outros hormônios, como androgêneos, hormônios da tireóide, somatomedinas e catecolaminas (Jelkmann, 1986). Nesse sentido, Umemura et al. (1989) demonstraram que um influxo aumentado das células primitivas formadoras de eritróides é responsável pela expansão do compartimento de progenitores eritrocíticos tardios durante rápida regeneração dos eritróides.

Além de estimular a proliferação e diferenciação desses progenitores eritrocíticos, a EPO ativa a divisão mitótica de pré-eritroblastos e eritroblastos basófilos (Udupa et al., 1986) e acelera a liberação de reticulócitos da medula (Jelkmann, 1992).

Embora o papel fundamental da EPO seja o de atuar na formação dos eritróides, não se limita unicamente a este. A EPO atua em vários outros aspectos, como na formação indireta de megacariócitos, progenitores monocíticos-granulocíticos, e outros tipos de unidades e colônias de células (Jelkmann, 1992).

Da mesma forma que outros hormônios, a EPO atua em receptores específicos da

membrana celular. Os receptores humanos e de animais da EPO têm sido caracterizados estruturalmente (Jones et al., 1990; D'Ándrea & Zon, 1990; Youssoufian et al., 1990) e foram definidos receptores de baixa e de alta afinidade com a EPO (Sawyer et al., 1987; Fukamachi et al., 1987).

Os receptores da EPO de humanos têm sido isolados de células com eritroleucemia e de fígado fetal, e sua seqüência tem sido determinada (Jones et al., 1990; Winkelmann et al., 1990). O gene humano tem sido localizado no cromossomo 19p, por hibridização *in vivo*, e apresenta uma seqüência de 508 aminoácidos (Budarf et al., 1990; Winkelmann et al., 1990). A massa molecular dos receptores da EPO ainda não é bem conhecida, mas acredita-se que esteja em torno de 300 kDa (Maueuxetal, 1990).

A capacidade de indivíduos anêmicos, que faziam hemodiálise, para executar exercícios físicos melhorou significativamente após a correção de sua anemia com rhEPO.

RELAÇÕES DA EPO COMO O EXERCÍCIO FÍSICO

O estabelecimento da relação entre a EPO e o exercício físico iniciou-se através de estudos com pacientes que realizam hemodíalises por causa de anemias crônicas e agudas (e.g. Eschbach et al., 1987; Eschbach et al., 1989; Sinai-Trieman et al., 1989; Hughes et al., 1990). Posteriormente, alguns estudos utilizaram indivíduos sadios para ampliar os conhecimentos acerca dessa relação, bem como investigar sobre a taxa de EPO no plasma sanguíneo (e.g. Ricci et al., 1990; Schmidt et al., 1991) e as conseqüências da utilização da rhEPO por esses indivíduos (e.g. Ekblom & Berglund, 1991; Casoni et al., 1993; Rassier, 1994; Rassieretal., 1994).

Alguns estudos demonstraram melhora significativa na capacidade de tolerância ao exercício físico em pacientes com doença renal crônica após tratamento com rhEPO (Lim et al., 1989; Mayer et al., 1988; Rosenlof et al., 1989). Outros detectaram, nessas mesmas condições, aumento significativo no limiar anaeróbio, no $VO_2max.$, na [Hb] e na capacidade máxima de esforço (Robertson et al., 1988; Gibilaroetal., 1988).

A capacidade de indivíduos anêmicos, que faziam hemodiálise, para executar exercícios físicos melhorou significativamente após a correção de sua anemia com rhEPO

(Robertson et al., 1990). Utilizando um cicloergômetro, esses autores mediram o $VO_2max.$, a frequência cardíaca máxima (FCM), a sensação subjetiva de fadiga durante o teste e a capacidade de força dos músculos do quadríceps. Observaram que todos os pacientes aumentaram o Hct significativamente, e isso foi associado a um aumento no $VO_2max.$ Observaram também que, em qualquer carga de trabalho, os índices de frequência cardíaca (FC), ventilação/minuto (VÉ) e a sensação subjetiva de fadiga diminuíram significativamente após o tratamento com rhEPO. E, finalmente, constataram que a capacidade de resistir a esforços prolongados, assim como a força isométrica e isocinética do quadríceps desses pacientes melhoraram significativamente. O estudo de Creutzig et al. (1990) demonstra uma melhora também no suprimento periférico de O_2 de pacientes renais crônicos durante o tratamento com rhEPO.

A tolerância ao exercício físico também foi relacionada com a administração de rhEPO em pacientes com doença renal em estágio final. Comprovou-se que a administração dessa substância melhorou a capacidade desses pacientes para executar exercícios físicos (Baraldi et al., 1990; Canadian Erythropoietin Study Group, 1990), embora tenha apresentado um aumento significativo na pressão arterial sistólica (PAS) (Canadian Erythropoietin Study Group, 1990).

Avaliando 10 pacientes em hemodiálise após tratamento com rhEPO para medir os níveis de Hb em exercício executado até a exaustão, Lundin et al. (1991) concluíram que o nível de Hb aumentou significativamente. Os autores relacionaram esse aumento associado à elevação do $VO_2max.$, à melhora na capacidade máxima de suportar exercício e à frequência respiratória reduzida, o que reflete uma redução no metabolismo anaeróbio.

Da mesma forma, Metra et al. (1991) mediram o $VO_2max.$ e o consumo de O_2 (VO_2) no limiar ventilatório em pacientes com doença renal em estágio final, sob tratamento de diálise após tratamento com rhEPO. Constataram uma melhora significativa em ambos os índices.

Em um estudo realizado também com pacientes renais em diálise, Braumann et al.

(1991) constataram que o limiar aeróbio (2 mmol/l) foi alcançado em cargas de intensidade maior, indicando melhor aproveitamento do O_2 pelos músculos. Esses resultados reforçam as alterações positivas no limiar anaeróbio e a melhora significativa na capacidade de pacientes renais para resistir à fadiga encontradas por Mayer et al. (1989).

Em indivíduos sadios (sem deficiência renal), Berglund & Ekblom (1991) iniciaram os estudos onde testaram os efeitos da rhEPO na pressão sangüínea e em vários outros parâmetros hematológicos durante o exercício submáximo. Chegaram aos seguintes resultados: houve um aumento significativo na [Hb] e no valor de Hct. As PAD e PAS não sofreram modificações com os indivíduos em estado de repouso após o tratamento, embora tenha ocorrido uma acentuada reação na pressão arterial durante o exercício. A FC foi significativamente mais baixa durante o exercício após o tratamento. Os valores relativos à quantidade de leucócitos permaneceram inalterados após o tratamento, mas houve decréscimo significativo no número de linfócitos. Ao final, esses autores concluíram que pequenas doses de rhEPO aumentaram os níveis de [Hb] e Hct em níveis superiores a 10% em apenas seis semanas de tratamento. Os níveis de eletrólitos e os níveis de creatina permaneceram inalterados após o tratamento.

Em seguida, Ekblom & Berglund (1991) testaram os efeitos da rhEPO nas respostas circulatórias ao exercício máximo e submáximo em 15 sujeitos sadios. Além de um aumento significativo na [Hb], ocorreu um aumento paralelo no VO_2 max. Não ocorreram alterações significativas na FC, VE e limiar de lactato durante o teste de corrida até a exaustão. Comparando os sujeitos tratados com rhEPO com os sujeitos reinfundidos com eritrócitos, esses autores não encontraram diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao aumento de VO_2 max. em relação à taxa de aumento na [Hb]. A PAS, em exercício realizado com carga de 200 watts, aumentou após o tratamento com rhEPO. Houve aumento maior na [Hb] no grupo submetido à reinfusão sangüínea.

Mais tarde, Casoni et al. (1993) tra-

taram atletas de diferentes modalidades (ciclistas, futebolistas e corredores) com rhEPO e observaram aumento significativo na [Hb], no número de hemáceas, nos eritrócitos e no Hct. Observaram, também, aumento nos reticulócitos. Entretanto, não detectaram alterações no conteúdo de creatina.

Recentemente, um estudo (Rassier, 1994), em que corredores de longa distância foram tratados com rhEPO durante seis semanas, foi realizado para verificar os efeitos desse hormônio em índices hematológicos e hemodinâmicos. O autor observou, após o tratamento, as seguintes alterações: aumento significativo na [Hb]; redução significativa no conteúdo de ferritina; redução, também significativa, nos monócitos, linfócitos e plaquetas. Não foram observadas alterações nos seguintes parâmetros: ferro e bilirrubina séricos; capacidade ferropéxica; saturação da siderofilina; e demais índices leucocitários. Além disso, observou um aumento significativo no tempo máximo de exercício até a exaustão. A FC também não alterou em repouso e em exercício máximo. Em outro estudo (Rassier et al., 1994), com o mesmo desenho do anteriormente citado, os autores detectaram um aumento na PAS durante o exercício máximo.

As conseqüências especificamente do exercício físico nas concentrações de EPO têm sido pouco investigadas, embora acredite-se que o exercício físico possa diminuir, *per se*, os níveis séricos de EPO (Berglund et al., 1988). Schwandt et al. (1991) avaliaram a influência do exercício físico prolongado nas concentrações de EPO no sangue de homens treinados, antes e após execução de maratona. Observaram que a concentração de EPO estava aumentada significativamente em 3 horas e, mais expressivamente, em 31 horas após a corrida, embora imediatamente após a corrida não tenha havido aumento. Segundo os autores, tais aumentos poderiam ser responsáveis pelo crescimento de massa de eritrócitos em corredores de longa distância. Imediatamente após a corrida, a [Hb] e a concentração de eritrócitos aumentaram significativamente e, em 31 horas após a corrida, estavam significativamente diminuídas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EPO, hormônio glicoprotéico presente no organismo humano, deu origem, após sua caracterização, a partir de técnica re-combinante de DNA, ao hormônio sintético rhEPO.

A relação entre a EPO e o exercício físico foi inicialmente investigada em estudos com pacientes portadores de anemias agudas e crônicas. Posteriormente, alguns estudos utilizaram indivíduos saudáveis para ampliar os conhecimentos acerca dessa relação e das conseqüências da utilização da rhEPO por esses indivíduos

Alguns estudos demonstraram melhora significativa na capacidade de tolerância ao exercício físico, no limiar anaeróbio, no $\dot{V}O_2$ max., na [Hb], no Hct, no suprimento periférico de O_2 e na capacidade máxima de esforço de pacientes com doença renal crônica após tratamento com rhEPO. Outros estudos demonstraram também a redução na FC, VE e percepção subjetiva de esforço em indivíduos anêmicos tratados com rhEPO. Em pacientes com doença renal em estágio final, a administração dessa substância melhorou a capacidade destes de executar exercícios físicos.

Nos indivíduos saudáveis e atletas, pode-se observar efeitos do tratamento com rhEPO nos parâmetros hematológicos, tais como aumento na [Hb] e no valor de Hct, redução no conteúdo de ferritina e redução nos monócitos, linfócitos e plaquetas; nos parâmetros hemodinâmicos, tais como redução na FC durante exercício e aumento no $\dot{V}O_2$ max.; e nos parâmetros de performance, tais como aumento no tempo máximo de exercício até a exaustão, força de membros inferiores e percepção subjetiva de esforço.

As conseqüências especificamente do exercício físico nas concentrações de EPO têm sido pouco investigadas, embora acredite-se que o exercício físico possa diminuir, *per se*, os níveis séricos de EPO; e a presença de efeitos colaterais, como elevação da pressão arterial, tanto em repouso quanto em exercício, ainda é controversa na literatura.

Portanto, é bastante evidente a relação da EPO com exercício físico, no que diz res-

peito à capacidade dos indivíduos com deficiência renal ou saudáveis para melhor resistir à fadiga durante o exercício físico, principalmente o de longa duração. Por isso, baseando-se no princípio de que uma maior produção de eritrócitos possa induzir uma melhora no transporte do O_2 pelo sangue e, conseqüentemente, na performance, é que, atualmente, especula-se sobre a possibilidade de atletas de alto nível estarem utilizando esse hormônio como substância dopante, naquelas modalidades competitivas onde a performance seja determinada predominantemente pela capacidade aeróbia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARALDI, E.; MONTINI, G.; ZANCONATO, S. et al. Exercise tolerance after anaemia correlation with recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease. *Pediatrics Nephrology*, v.4, p.623-626, 1990.
- BERGLUND, B. & EKBLUM, B. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men. *Journal of Internal Medicine*, v. 229, p. 125-130, 1991.
- BERGLUND, B.; BIRGEGARD, G.; WIDE, L. et al. Serum erythropoietin in cross country skiers. *Medicine and Sciences in Sports and Exercise*, v. 20, p.208-209, 1988.
- BRAUMANN, K.M.; NNNAST-DANIEL, B.; BNING, D. et al. Improved physical performance after treatment of renal anaemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, v.58, p.129-134, 1991.
- BUDARF, M.; HUEBNER, B.; EMANUEL, B. et al. Assignment of the erythropoietin receptor (EPOR) gene to mouse chromosome 9 and human chromosome 19. *Genomics*, v.8, p.575-578, 1990.
- CANADIAN ERYTHROPOIETIN STUDY GROUP. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *British Medicine Journal*, v.300, p.573-578, 1990.
- CASONI, L.; RICCI, G.; BALLARIN, E. et al. Hematological Indices od erythropoietin administration in athletes. *Internacional Journal of Sports Medicine*, v. 14 , v 6, p.307-311, 1993.
- CONCONI, E. CASONI, L. MANFREDINI, E. MAZZONI, G., et al. Detection of erythropoietin

- administration in sports. In: HEMMERSBACH, P. BIRKELAND, K. I. (Eds.) *Blood samples in doping control*. Lillehammer: Demand Publishing, p. 133-140, 1994.
- COTES, P.M. Immunoreactive erythropoietin in serum: I. Evidence for the validity of the assay method and the physiological relevance of estimates. *British Journal of Haematology*, v.50, p.427-438, 1982.
- CREUTZIC, A.; CASPARY, L.; NONNAST-DANIEL, B. et al. Skin microcirculation and regional peripheral resistance in patients with chronic renal anaemia treated with recombinant human erythropoietin. *European Journal of Clinical Investigation* v. 20, p. 219-223, 1990.
- D'ANDREA, A.D., ZON, L.I. Erythropoietin receptor. *Journal of Clinical Investigation*. v.86, p.681-687, 1990.
- DESSYPRIS, E.N. & KRANTS, S.B. Effect of pure erythropoietin on DNA-synthesis by human narrow day 15 erythroid burst forming units in short-term liquid culture. *British Journal of Haematology*, v.56, p.295-306, 1984.
- DEXTER, T.M. Haemopoietic growth factors. *British Medical Bulletin*. v.45, p.337-349, 1989.
- EKBLOM, B. & BERGLUND, B. Effects of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, v.1, p.88-93, 1991.
- ESCHBACH, J.W.; EGRIE, J.C.; DOWNING, M.R. et al. Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New England Journal of Medicine*, v.316, p.73-78, 1987.
- ESCHBACH, J.W.; KELLY, M.R.; HALEY, N.R. et al. Treatment of the anaemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *New England Journal of Medicine*, v.321, p.158-163, 1989.
- FURAMACHI, H.; TOJO, A.; SAITO, T. et al. Internalization of radioiodinated erythropoietin and the ligand-induced modulation of its receptor in murine erythroleukemia cells. *International Journal of Cell Cloning*, v.5, p.209-219, 1987.
- GAREAU, R.; BRISSON, G. R.; AYOTTE, C. et al. A possible approach to erythropoietin doping control. In: HEMMERSBACH, P.; BIRKELAND, K. I. (Eds.) *Blood samples in doping control*. Lillehammer: Demand Publishing, p. 141-151, 1994.
- GIBILARO, S.D.; DELANO, B.G.; QUINN, R. Improved quality of life while receiving recombinant erythropoietin (rhuEPO). *Kidney International*, v.35, p.247, 1988 (abstract).
- GOODNOUGH, L.T.; RUDNICK, S.; PRICE, T.H. et al. Increase preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *New England Journal of Medicine*, v.321, p.1163-1168, 1989.
- HUGHES, R.T.; COTES, P.M.; PIPPARD, M.J. et al. Subcutaneous administration of recombinant erythropoietin to subjects on continuous ambulatory peritoneal dialysis: an erythrokinetic assessment. *British Journal of Haematology*, v.15, p. 268-273, 1990.
- JACOBSON, L.O.; GOLDWASSER, E.; FRIED, W. et al. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*, v. 179, p.633-634, 1957.
- JELKMANN, W. Renal erythropoietin: properties and production. *Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, v.104, p. 139-215, 1986.
- JELKMANN, W. Erythropoietin: structure, control of production and function. *Physiological Reviews*, v.72, p.449-489, 1992.
- JOHNSON, G.R. Erythropoietin. *British Medical Bulletin*, v.45, p.506-514, 1989.
- JONES, S.S.; D'ANDREA, D.D.; HAINES, L.L. et al. Human erythropoietin receptor: cloning, expression, and biologic characterization. *Blood*, v.16, p. 31-35, 1990.
- KRANTZ, S.B. Erythropoietin. *Blood*, v.77, p.419-434, 1991.
- LAI, R.H.; EVERETT, R.; WANG, F.F. et al. Structural characterization of human erythropoietin. *Journal of Biology and Chemistry*. V. 261, p.3116-3121, 1986.
- LEVINE, E.A.; GOULD, S.A.; ROSEN, A.L. et al. Perioperative recombinant human erythropoietin. *Surgery*, v.106, p. 432-438, 1989.
- LIM, V.S.; DEGOWIN, R.L.; ZAVALA, D. et al. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. *Annals of Internal Medicine*, v.110, p. 108-114, 1989.
- LIM, V.S.; FANGMAN, J.; FLANINGAN, M.J. et al. Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in humans. *Kidney International*, v.37, p. 131 -136, 1990.
- LIN, F.K.; LIN, C.H.; LAI, R.H. et al. Monkey erythropoietin gene: cloning, expression and comparison with the human erythropoietin gene. *Gene*, v.44, p.201-209, 1986.
- LUNDIN, A.P.; AKERMAN, M.J.; CHESLER, R.M.

- et al. Exercise in hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, v.58, p.315-319, 1991.
- MAYER, G.; THUM, J.; CADA, E.M. Verhalten der aeroben und anaeroben leistungsfähigkeit chronischer hamodialysepatienten unter einer dauertherapie mit rekombinantem humanem erythropoietin. *Nephron*, v.51, p.34-38, 1989.
- MAYEUX, R.; CASADEVALL, N.; LACOMBE, C. et al. Solubilization and hydrodynamic characteristics of the erythropoietin receptor. *European Journal of Biochemistry*, v.194, p. 272-278, 1990.
- MAYER, G.; THUM, J.; CADA, E.M. et al. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney International*, v.34, p.525-528, 1988.
- MEANS, R.T.; OLSEN, N.J.; KRANTZ, S.B. et al. Treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: clinical and in vitro studies. *Arthritis Rheumatic*, v.32, p.638-642, 1989.
- METRA, M.; CANNELLA, G.; CANNA, G.L. et al. Improvement in exercise capacity after correction of anemia in patients with end-stage renal failure. *American Journal of Cardiology*, v.68, p.1060-1066, 1991.
- MIYAKE, T.; KUNG, C.K.H.; GOLDWASSER, E. Purification of human erythropoietin. *Journal of Biology and Chemistry*, v.252, p.5558-5564, 1977.
- POWELL, J.S.; BERKNER, K.L. LEBO, R.V. et al. Human erythropoietin gene: high level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proceeds Natl. Academy of Science USA*, v.83, p. 6465-6469, 1986.
- PINCUS, T.; OLSEN, N.J.; RUSSEL, I. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anaemia in rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine*, v.89, p.161-168, 1990.
- RASSIER, D. J. E.; NATALI, A. J.; DE ROSE, E. H. et al. Efeitos da eritropoietina recombinante humana (rhEPO) em índices hematológicos e hemodinâmicos de atletas. *Anais do 50º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Porto Alegre, Outubro 1994.
- RASSIER, D.J.E. *Efeitos da eritropoietina recombinante humana em índices hematológicos e hemodinâmicos de atletas*. Porto Alegre: ESEF-UFRGS, 1994, 121p. Dissertação de mestrado em Ciências do Movimento Humano.
- REID, C.L., FIDLER, J., OLIVER, D.O., COTES, P.M., PIPPARD, M.J., WINEARLS, C.G. Erythroid progenitor cell kinetics in chronic haemodialysis patients responding to treatment with recombinant human erythropoietin. *British Journal of Haematology*, v.70, p.375-380, 1988.
- RICCI, G.; MASOTTI, M.; VITALI, E. et al. Effects of a mixed physical activity (biathlon) on haematologic parameters, red cell 2,3-DPG and creatine, serum erythropoietin, urinary enzymes and microalbumin. *European Journal of Haematology*, v.45, p.178-179, 1990.
- ROBERTSON, H. I. HALEY, N. R., ADAMSON, J.W. Increase in maximal exercise capacity in hemodialysis (HD) patients following correction of the anemia with recombinant human erythropoietin (r-huEPO). *Kidney International*, v.33, p.206, 1988 (abstract).
- ROBERTSON, H. I.; HALEY, N. R.; GUTHREIE, M. et al. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Disease*, n. 15, p. 325-322, 1990.
- ROSENLOF, K.; GRONHAGEN-RISKA, C.; SOVIJARVI, A. Beneficial effects of erythropoietin on haematological parameters, aerobic capacity and body fluid composition in patients on haemodialysis. *Journal of Internal Medicine*, v.266, p.311-317, 1989.
- SAWYER, ST.; KRANTZ, S.B.; GOLDWASSER, E. Binding and receptor-mediated endocytosis of erythropoietin in Friend virus-infected erythroid cells. **Journal of Biological Biochemistry**, v.262, p.5554-5562, 1987.
- SCHMIDT, W.; ECKARDT, K.U.; HILGENDORF, A. et al. Effects of maximal and submaximal exercise under normoxic and hypoxic conditions on serum erythropoietin level. *International Journal of Sports Medicine*, v.12, p.457-461, 1991.
- SCHWANDT, H.J.; HEYDUCK, B.; GUNGA, H.C. et al. Influence of prolonged physical exercise on the erythropoietin concentration in blood. *European Journal of Applied Physiology*, v.63, p.463-466, 1991.
- SHOEMAKER, C.B. & MITSOCK, L.D. Murine erythropoietin gene: cloning, expression, and human gene homology. *Molecular Cell Biology*, v.6, p.849-848, 1986.
- SIEFF, CA.; EMERSON, S.G.; MUFSON, A. et al. Dependence of highly enriched human bone marrow progenitors on hemopoietic growth factors and their response to recombinant erythropoietin. *Journal of Clinical Investigation*, v.77, p.74-81, 1987.

- SINAI-TRIEMAN, L.; SALUSKY, I.B.; FINE, R.N. The use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children under going continuous cycling peritoneal dialysis. *Journal Pediatrics*, v.114, p.550-554, 1989.
- STONE, W.J.; GRABER, S.E.; KRANTZ, S.B. et al. Treatment of the anaemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Medical Science*, v.296, p.171-179, 1988.
- TAKASHIMA, N.; KONDO, H.; KASHIWA-ZAKI, S. Suppressed serum erythropoietin response to anaemia and the efficacy of recombinant erythropoietin in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, v.17, p.885-887, 1990.
- TEEHAN, B.P.; SIGLER, M.H.; BROWN, J.M. et al. Hematologic and physiologic studies during correction of anaemia with recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Transplant Proceeds*, v.21, p.63-66, 1989.
- TONG, B.D.; GOLDWASSER, E. The formation of erythropoietin membrane proteins during erythropoietin-induced differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, v.256, p. 12666-12672, 1981.
- UDUPA, K.B.; CRABTREE, H.M.; LIPSCHITZ, D.A. et al. In vitro culture of proerythroblasts: characterization of proliferative response to erythropoietin and steroids. *British Journal of Haematology*, v.62, p.705-714, 1986.
- UMEMURA, T; PAPAYANNOPOULOU, T; STAMATOYANNOPOULOUS, G. The mechanisms of expansion of late erythroid progenitors during erythroid regeneration: target cells and effects of erythropoietin and interleukin-3. *Blood*, v.73, p.1991-1998, 1989.
- WINKELMANN, J.C.; PENNY, L.A.; DEAVEN, L.L. et al. The gene for the human erythropoietin receptor: analysis of the coding sequence and assignment to chromosome 19p. *Blood*, v.76, p.24-30, 1990.
- YOUSOUFIAN, H.; ZON, L.I.; ORKIN, S.H. et al. Structure and transcription of the mouse erythropoietin receptor gene. *Molecular Cell Biology*, v.10, p.3675-3682, 1990.
- ZANJANI, E.D. & ASCENSÃO, J.L. Erythropoietin. *Transfusion*, v.29, p.46-57, 1989.
- ZANJANI, E.D.; ASCENSÃO, J.L.; McGLAVE, P.B. et al. Studies on the liver to kidney switch or erythropoietin production. *Journal of Clinical Investigation*, v.67, p.1183-1188, 1981.

UNITERMOS

Eritropoietina Recombinante - Capacidade Aeróbia - Eritrocitemia Induzida

* Antônio José Natali é professor de Educação Física do Departamento de Educação Física da UFV - MG e mestre pela ESEF-UFRGS.

** Dilson José E. Rassier é professor de Educação Física e mestre pela ESEF-UFRGS.

*** Eduardo Henrique De Rose é Médico Ph.D. e professor da ESEF-UFRGS.