

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E DOPING NO ESPORTE

Miguel Araújo Carneiro Júnior¹

Helton Oliveira Campos¹

Lucas Rios Drummond¹

João Carlos Bouzas Marins¹

Antônio José Natali¹

RESUMO

O hormônio do crescimento (hGH) possui importante participação na regulação do metabolismo. O hGH recombinante foi desenvolvido para ser utilizado no tratamento de pacientes com deficiência desse hormônio. No entanto, passou a ser usado de forma irregular por atletas de diversas modalidades e faz parte da lista de substâncias proibidas do Comitê Olímpico Internacional (COI) desde 1989. Esta revisão teve por objetivo apresentar aspectos relacionados à utilização do hGH, destacando o doping pelo seu uso, seus efeitos ergolíticos e os métodos de detecção. Dessa forma, foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando as palavras-chave *growth hormone* e *doping*.

Palavras-chave: hormônio do crescimento, doping, esporte.

INTRODUÇÃO

O Comitê Olímpico Internacional (COI) emprega o termo doping para descrever a utilização de substâncias proibidas no esporte. O uso dessas substâncias com o objetivo de melhorar o desempenho físico tem chamado a atenção do mundo esportivo há algum tempo; entre elas, destaca-se a utilização do hormônio do crescimento humano

Recebido para publicação em 08/2014 e aprovado em 01/2015.

¹Departamento de Educação Física. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, Minas Gerais. Brasil.

(hGH – *human growth hormone*). Acredita-se que o hGH tem sido utilizado por atletas desde a década de 1980, apesar de ser classificado como substância proibida pela World Anti-Doping Agency (WADA) (MACINTYRE, 1987; McHUGH et al., 2005; WADA, 2008).

O hGH, também denominado hormônio somatotrópico ou somatotropina, é uma molécula pleiotrópica que em sua forma principal contém 191 aminoácidos e peso molecular de 22 kDa (LI; PAPKOFF, 1956; LI; DIXON, 1971; NIALL, 1971). Sua secreção é realizada em um padrão pulsátil, controlado por um mecanismo que envolve dois hormônios hipotalâmicos: um excitatório, o hormônio liberador de GH (GHRH), e o outro inibitório, a somatostatina (EDÉN, 1978; WINER et al., 1970; GODFREY; BLAZEVIK, 2004). A secreção do hGH é influenciada por diversas condições fisiológicas e não fisiológicas, como: o sexo (STOLAR; BAUMANN, 1986), a idade (IRANMANESH et al., 1991), o sono (TAKAHASHI et al., 1968), o exercício físico (FELSING et al., 1992), o hipertireoidismo (IRANMANESH et al., 1991) e o hipotireoidismo (WILLIAMS et al., 1985).

O hGH possui participação importante na regulação do metabolismo, via estimulação da mobilização e oxidação lipídica (MØLLER; JØRGESEN, 2009), aumento da síntese proteica (FRYBURG; BARRETT, 1993) e redução da utilização de glicose (PELL; BATES, 1990). Esse hormônio pode atuar de forma direta ou indireta sobre os tecidos. A forma direta ocorre por meio da interação com receptores específicos presentes em diversos tecidos, como: músculo esquelético, fígado, rins, pâncreas, coração, intestino, pulmão e cérebro (BAUMANN, 2012). Por outro lado, os efeitos indiretos são mediados pelo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) (SAUGY et al., 2006; GIBNEY et al., 2007; DOESSING et al., 2010).

A participação aguda no aumento da síntese proteica tem feito com que atletas de modalidades com componentes de força, em especial a força explosiva, ou de ação catabólica muito prolongada, ou que necessitem de rápida recuperação, tentem obter vantagens consumindo hGH. Com base nesses fatos, esta revisão teve por objetivo apresentar aspectos relacionados à utilização do hGH, destacando o doping por hGH, seus efeitos ergolíticos e os métodos de detecção. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando as seguintes palavras-chave: *growth hormone* e *doping*.

hGH RECOMBINANTE

O hGH exógeno tem sido utilizado desde a década de 1950 para tratamento de crianças com deficiência de produção desse hormônio, quando foi demonstrado que a administração de hGH purificado da adeno-hipófise de cadáveres promoveu aumento do crescimento linear (RABEN, 1958). Inicialmente, os cadáveres humanos eram a única fonte de hGH, porém essa forma de utilização do hormônio tornou-se obsoleta, uma vez que a sua administração poderia gerar o desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jacobs (BROWN et al., 1985; EHRNBORG; ROSÉN, 2008).

No final dos anos 80, o hGH recombinante (rhGH) foi desenvolvido através da engenharia genética e passou a ser utilizado com bons resultados no tratamento de pacientes com deficiência de produção desse hormônio, proporcionando aumentos da massa óssea e impactos significativos na estatura dos indivíduos. Essa forma manipulada do hGH possui estrutura molecular idêntica à do hormônio produzido pelo organismo (SAUGY et al., 2006; GOEDDEL et al., 1979).

A suspeita de que atletas estivessem consumindo o hGH como forma de aprimoramento de desempenho fez com que o COI, desde 1989, incluísse essa substância na lista de substâncias proibidas. O desenvolvimento da biotecnologia através da manipulação do DNA possibilitou a disponibilização artificial do hGH para o consumo legal e ilegal (SAUGY et al., 2006; GIBNEY et al., 2007). O uso indiscriminado na prática esportiva por alguns atletas tem sido relacionado às suas possíveis propriedades anabólicas, à dificuldade de ser detectado em exames antidoping e ao fato de não apresentar grandes efeitos colaterais (RICKERT et al., 1992; EHRNBORG et al., 2000). Geralmente, os atletas utilizam o rhGH por longos períodos de tempo em doses suprafisiológicas ou em combinação com outros agentes ilícitos, como os esteroides anabolizantes.

DOPING POR hGH

Os efeitos anabólicos do hGH ainda não foram devidamente esclarecidos, porém o seu efeito lipolítico e os benefícios proporcionados no processo de cicatrização pós-trauma tornam essa droga a escolha para os atletas que se utilizam de meios ilícitos para melhorar o

desempenho, tanto na fase pré-competição, de preparação ou de recuperação pós-lesão (RENNIE, 2003; BARROSO et al., 2009).

A lista de substâncias proibidas da WADA inclui o hGH, e a detecção do seu abuso nos esportes representa um grande desafio para as autoridades esportivas e para os laboratórios antidoping. A detecção do hGH no exame antidoping mostra-se difícil devido a diversas razões, entre elas: a similaridade estrutural entre a isoforma de 22 kDa do hGH endógeno e o rhGH, a heterogeneidade das isoformas circulantes do hGH endógeno, o padrão pulsátil de secreção, a baixa concentração e a meia-vida curta do hormônio.

As doses usadas pelos atletas são estimadas entre 3 e 8 mg por dia durante 3-4 dias por semana, sendo muitas vezes utilizadas em combinação com outras substâncias proibidas (SAUGY et al., 2006). A utilização do hGH ocorre principalmente em esportes com predomínio de força e potência muscular, como fisiculturismo, levantamento de peso, futebol americano e corridas de velocidade. No entanto, esse hormônio também vem sendo usado por atletas que se beneficiam principalmente da resistência muscular, em associação com a eritropoetina. Algumas atletas do sexo feminino também têm utilizado este hormônio objetivando evitar os efeitos adversos dos esteroides anabólicos (SÖNKSEN, 2001; BUZZINI, 2007).

Um dos casos mais famosos da utilização do hGH por atletas profissionais ocorreu em 1988, após Ben Johnson conquistar a medalha de ouro nos 100 metros rasos nos Jogos Olímpicos de Seul. Ele foi desqualificado após ser apanhado no exame antidoping, e posteriormente o atleta admitiu o uso de hGH associado a esteroides anabólicos. No campeonato mundial de natação em 1998, a nadadora chinesa Yuan Yuan foi flagrada com uma mala cheia de hGH, que havia sido exportado para a China por supostas razões terapêuticas. Em 2003, o proprietário de um grande laboratório americano alegou que havia fornecido hGH para muito atletas americanos de alto nível, incluindo Tim Montgomery e Marion Jones (HOLT; SÖNKSEN, 2008).

Existem questões éticas, visando a integridade dos avaliados, que impedem o estudo dos efeitos de altas doses de hGH sobre o organismo humano, dificultando a obtenção de informações. As pessoas que utilizam esse hormônio para o doping geralmente o fazem através de doses muito superiores às que são prescritas para pacientes com deficiência do hGH. Além disso, grande parte dos estudos é feita com pessoas com deficiência do hGH e com idosos.

Alguns estudos demonstraram que a utilização de hGH não foi eficiente em aumentar a secção transversa de fibras musculares em idosos (TAAFFE et al., 1994). Ao se combinar o treinamento de força com a administração de hGH em idosos, observou-se aumento de massa muscular, mas sem interferência nos níveis de força, o que pode sugerir que o aumento de massa pode ser proveniente da hipertrofia de proteínas não contráteis e/ou retenção de fluidos (YARASHESKI et al., 1995). No entanto, em estudo também realizado com idosos, verificou-se que o uso de hGH de forma isolada ou combinado ao treinamento de força não foi eficaz em aumentar a massa muscular (LANGE et al., 2002).

Independentemente da eficácia do hGH em melhorar o desempenho físico, há necessidade do desenvolvimento de um método confiável para detecção do doping por hGH. Esse problema é relatado na literatura, e diferentes abordagens têm sido realizadas nessa tentativa (McHUGH et al., 2005; SÖNKSEN, 2001).

POSSÍVEIS EFEITOS ERGOLÍTICOS

Os efeitos ergolíticos da administração de hGH para adultos com deficiência desse hormônio são bem documentados. Esses efeitos também são evidenciados em atletas, com o agravante de que as altas dosagens utilizadas por esses indivíduos podem ser 10 vezes superiores às indicadas pelos endocrinologistas. Os atletas que utilizam o hGH com intuito de melhorar seu desempenho físico por meio de seus possíveis efeitos ergogênicos podem estar colocando sua saúde em risco. Vários efeitos adversos do abuso dessa substância já foram comprovados, destacando-se entre eles: a retenção de líquidos, a síndrome do túnel do carpo, a hipertrofia do miocárdio e o diabetes. Além disso, devido à sua forma de aplicação injetável, há também o risco de hepatite e contaminação pelo vírus HIV, caso ocorra o compartilhamento de seringas (EHRNBORG et al., 2000; LANGE et al., 2001; CITTADINI et al., 2002; COLAO et al., 2004).

A utilização contínua e excessiva do hGH pode levar ao surgimento da acromegalia, caracterizada pelo desenvolvimento exagerado dos ossos da face e das extremidades dos membros. Essa síndrome é caracterizada por anormalidades nos sistemas musculoesquelético,

cardiovascular e metabólico, além de prejuízos na força e desempenho durante o exercício físico. A acromegalia também está associada com redução da capacidade aeróbia e função cardíaca (EHRNBORG; ROSÉN, 2008; HOLT et al., 2009).

Disponível no mercado ilegal, o hGH cadavérico ainda é utilizado por alguns atletas. A utilização dessa substância pode gerar o desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jakob, que é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de demência (SAUGY et al., 2006; GIBNEY et al., 2007).

Esses efeitos ergolíticos tornam o consumo do hGH inaceitável por indivíduos que estão em busca de resultados a qualquer custo. Essas informações devem ser disseminadas, a fim de que os atletas possam se conscientizar sobre os danos causados pela utilização ilícita e abusiva desta substância.

MÉTODOS DE DETECÇÃO

A detecção do hGH em exames antidoping é um desafio para as entidades responsáveis, sendo extremamente difícil determinar com precisão o uso da substância (EHRNBORG; ROSÉN, 2008; HOLT et al., 2009). Enquanto muitas substâncias podem ser detectadas simplesmente por níveis suprafisiológicos no sangue, a liberação pulsátil do hGH, sua pequena meia-vida e suas flutuações naturais devido a sono, estresse e exercício físico impedem a utilização de qualquer teste baseado apenas em sua concentração sanguínea (KRAEMER et al., 2010). Ademais, os níveis fisiológicos do hGH são normalmente baixos no sangue e podem flutuar durante 24 horas (FELSING et al., 1992; SAUGY et al., 2006); para adultos, a faixa de normalidade é de 1,6 a 3 ng/ml (GUYTON; HALL, 2006).

O teste de urina geralmente é o preferido para ser realizado em atletas. As amostras são coletadas no período não competitivo e após as competições. Entretanto, pelo teste de urina, a única forma de detectar o hGH é a utilização de um teste imunológico extremamente sensível para quantificar o hormônio. A concentração média do hGH na urina é de 100 a 1.000 vezes menor do que no sangue. As limitações desse teste são claras devido à grande influência do processo de excreção renal na concentração da urina. A falta de discriminação e

especificidade do resultado do teste de detecção de hGH através da urina o torna menos eficaz que o teste de sangue (SAUGY et al., 2006; GIBNEY et al., 2007).

Duas abordagens complementares têm sido utilizadas para detectar o doping por GH. Uma é baseada na detecção de diferentes isoformas de hGH, método conhecido por direto ou da isoforma, enquanto a outra abordagem depende da mensuração de marcadores do hGH, denominado indireto ou biomarcador. Ambos os testes são aplicáveis apenas em amostras sanguíneas. A seguir é apresentado com mais detalhes cada um desses métodos de detecção.

Método da isoforma

É um método de detecção direto, tendo sido proposto e desenvolvido por Christian Strasburger e Martin Bidlingmaier (WU et al., 1999; BIDLINGMAIER et al., 2000, 2009). Foi testado nos jogos olímpicos de verão 2004 (Atenas), jogos olímpicos de inverno 2006 (Turim) e jogos olímpicos de verão 2008 (Pequim), sendo atualmente o mais utilizado pela WADA (BAUMANN, 2002).

O rhGH é representado exclusivamente pela forma nativa 22 kDa, ao passo que o hGH circulante no sangue humano está presente em diversas formas. Quando o rhGH é injetado no sangue, ele provoca o aumento da proporção da forma nativa 22 kDa por um período de tempo, em comparação às outras isoformas circulantes. Além disso, com o uso por um longo período ocorre a regulação negativa da secreção endógena do hGH, o que favorece o aumento da concentração da forma 22 kDa. Então, por meio da análise da concentração das diferentes isoformas, é possível verificar a utilização do rhGH pelo método da isoforma (McHUGH et al., 2005; WALLACE et al., 2001).

Basicamente, o método consiste em dois testes imunológicos desenvolvidos para quantificar os diversos tipos de isoformas de hGH. O primeiro quantifica especificamente a isoforma 22 kDa, e o segundo é uma análise que mensura todas as isoformas presentes no sangue. Um valor de corte é determinado para diferenciar amostras negativas e positivas. Uma segunda análise, exatamente conforme descrito anteriormente, é realizada para confirmação dos resultados.

Este método é uma excelente estratégia para detectar o doping por hGH, desde que seja administrado logo após a utilização do

hormônio, em torno de até 24-36 horas após a última dose, dependendo da quantidade utilizada (SAUGY et al., 2006; BIDLINGMAIER et al., 2009). Este pequeno tempo (24-36 horas) para que ocorra a detecção tem sido o ponto fraco do teste de isoforma, sendo que o primeiro resultado positivo detectado ocorreu depois de 2 anos do surgimento do método, isto é, após mais de 1.500 testes (TRAVIS, 2010). Por isso, este teste tem sido mais usado em períodos não competitivos, uma vez que durante as competições os atletas poderiam interromper a sua utilização, e assim não seriam detectadas alterações em seus níveis de hGH (BAUMANN, 2012).

Método do biomarcador

Devido à sua natureza pleitrópica, o hGH afeta a expressão de diferentes proteínas, as quais podem ser utilizadas como marcadores farmacodinâmicos da atividade do hGH. Estes marcadores incluem o IGF-I, as proteínas ligantes ao IGF (IGFBP-2 e IGFBP-3), a osteocalcina e o peptídeo de procolágeno tipo III (P-III-NP), entre outros. A detecção e quantificação desses biomarcadores da atividade do hGH constituem o fundamento do método do biomarcador para detecção do doping por Hgh (WALLACE et al., 2001; LONGOBARDI et al., 2000).

O método do biomarcador é indireto, baseado nas alterações bioquímicas resultantes da ação do hGH. O IGF-I e o P-III-NP foram selecionados como biomarcadores específicos para o GH, adequados para o teste antidoping. Grandes esforços foram feitos pelo estudo multicêntrico GH-2000 e GH-2004, liderado por Peter Sönksen, para validar o teste do biomarcador em diversas circunstâncias (BAUMANN, 2012).

Os níveis sanguíneos do IGF-I e do P-III-NP aumentam em resposta ao hGH; essas substâncias têm meia-vida de 90 e 700 horas, respectivamente, e permanecem relativamente constantes por dias. Em alguns casos, o IGF-I e P-III-NP imunorreativos permanecem elevados por cerca de 4 dias e entre 2 e 8 semanas, respectivamente, dependendo da dosagem do hGH. Assim, embora menos específico que o método da isoforma, os biomarcadores possuem maior período de detecção (WALLACE et al., 2001; LONGOBARDI et al., 2000).

Os valores combinados de IGF-I e P-III-NP foram usados para elaborar uma fórmula discriminante que separa usuários e não usuários

de hGH, e, assim, pode ser utilizado como um teste de detecção de doping por hGH. As funções discriminantes são diferentes para homens e mulheres, levam em consideração a idade e baseiam-se em valores de biomarcadores obtidos em imunoenaios específicos (POWRIE et al., 2007).

Dois problemas podem estar relacionados com o método do biomarcador: a perda da especificidade e a vulnerabilidade de fatores não relacionados ao hGH ou IGF-I; e limitações dos testes disponíveis. Ademais, as interpretações do método são complicadas pela variação dependente da idade e do sexo (BAUMANN, 2012). A vantagem da utilização deste método de detecção do hGH é, principalmente, relativa à menor variabilidade que tais elementos apresentam em comparação ao hGH, além de possuírem meia-vida mais longa no corpo.

Este método não pode ser considerado como evidência absoluta para detecção do doping. Na possibilidade de se fazer uma avaliação direta, indica-se também a utilização de exames sanguíneos para quantificar as isoformas de hGH (SAUGY et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização indevida do hGH permanece um grande desafio para as autoridades responsáveis pelos exames antidoping. Mesmo tendo conhecimento sobre os vários efeitos adversos causados pela utilização em longo prazo do hGH, atletas de diversas modalidades usam essa substância no intuito de melhorar o desempenho físico.

As autoridades responsáveis pelos exames antidoping têm percorrido um caminho bastante árduo na formulação de métodos confiáveis para detecção do uso inadequado do hGH. No entanto, ainda há muito a ser feito a fim de melhorar a sensibilidade do método da isoforma e implementar, em paralelo, o método dos biomarcadores.

ABSTRACT

Growth hormone and doping in sport

The growth hormone (hGH) has an important role in regulating metabolism. The recombinant hGH was developed to be used in the treatment of patients with hGH deficiency. However, now used illegally

by athletes from various sports and is part of the list of prohibited substances of the International Olympic Committee (IOC) since 1989. This review aims to present aspects related to the use of hGH doping by highlighting its use, its ergolytics effects, and detection methods. Thus was performed a literature review in PubMed, SciELO and LILACS, using the key words “growth hormone” and “doping”.

Key words: growth hormone; doping; sport.

REFERÊNCIAS

BARROSO, O.; SCHAMASCH, P.; RABIN, O. Detection of GH abuse in sport: past, present and future. **Growth Horm IGF Res.**, v. 19, p. 369-74, 2009.

BAUMANN, G. P. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. **Endocr. Rev.**, v. 33, p. 155-86, 2012.

BIDLINGMAIER, M.; SUHR, J.; ERNST, A.; WU, Z.; KELLER, A.; STRASBURGER, C. J. et al. High-sensitivity chemiluminescence immunoassays for detection of growth hormone doping in sports. **Clin Chem.**, v. 55, p. 445-53, 2009.

BIDLINGMAIER, M.; WU, Z.; STRASBURGER, C. J. Test method: GH. **Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 14, p. 99-109, 2000.

BROWN, P.; GAJDUSEK, D. C.; GIBBS JR., C. J.; ASHER, D. M. Potential epidemic of Creutzfeldt–Jakob disease from human growth hormone therapy. **N. Engl. J. Med.**, v. 313, p. 728-31, 1985.

BUZZINI, S. R. Abuse of growth hormone among young athletes. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 54, p. 823-43, 2007.

CITTADINI, A.; BERGGREN, A.; LONGOBARDI, S.; EHRNBORG, C.; NAPOLI, R.; ROSÉN, T. et al. Supraphysiological doses of GH induce

rapid changes in cardiac morphology and function. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 1654-9, 2002.

COLAO, A.; FERONE, D.; MARZULLO, P.; LOMBARDI, G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocr. Rev.**, v. 25, p. 102-52, 2004.

DOESSING, S.; HEINEMEIER, K. M.; HOLM, L.; MACKEY, A. L.; SCHJERLING, P.; RENNIE, M. et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. **J. Physiol.**, v. 588, p. 341-51, 2010.

EDÉN, S. The secretory pattern of growth hormone. An experimental study in the rat. **Acta Physiol. Scand. Suppl.**, v. 458, p. 1-54, 1978.

EHRNBORG, C.; BENGTSSON, B. A.; ROSEN, T. Growth hormone abuse. **Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 14, p. 71-7, 2000.

EHRNBORG, C.; ROSÉN, T. Physiological and pharmacological basis for the ergogenic effects of growth hormone in elite sports. **Asian J. Androl.**, v. 10, p. 373-83, 2008.

FELSING, N. E.; BRASEL, J. A.; COOPER, D. M. Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, p. 157-62, 1992.

FRYBURG, D. A.; BARRETT, E. J. Growth hormone acutely stimulates skeletal muscle but not whole-body protein synthesis in humans. **Metabolism**, v. 42, p. 1223-7, 1993.

GIBNEY, J.; HEALY, M. L.; SÖNKSEN, P. H. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. **Endocr. Rev.**, v. 28, p. 603-24, 2007.

GODFREY, R. J.; BLAZEVIČH, A. J. Exercise and growth hormone in the aging individual, with special reference to the exercise-induced growth hormone response. **Int. Sport. Med. J.**, v. 5, n. 246, 2004.

GOEDEL, D. V.; HEYNEKER, H. L.; HOZUMI, T.; ARENTZEN, R.; ITAKURA, K.; YANSURA, D. G. et al. Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. **Nature**, v. 281, p. 544-8, 1979.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. (Ed.). **Textbook of medical physiology**. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006.

HOLT, R. I.; EROKROITOU-MULLIGAN, I.; SÖNKSEN, P. H. The history of doping and growth hormone abuse in sport. **Growth Horm IGF Res.**, v. 19, p. 320-6, 2009.

HOLT, R. I.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. **Br. J. Sports Med.**, v. 154, p. 542-56, 2008.

IRANMANESH, A.; LIZARRALDE, G.; JOHNSON, M. L.; VELDHUIS, J. D. Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 72, p. 108-15, 1991.

IRANMANESH, A.; LIZARRALDE, G.; VELDHUIS, J. D. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 73, p. 1081-8, 1991.

KRAEMER, W. J.; DUNN-LEWIS, C.; COMSTOCK, B. A.; THOMAS, G. A.; CLARK, J. E.; NINDL, B. C. Growth hormone, exercise, and athletic performance: a continued evolution of complexity. **Curr. Sports Med. Rep.**, v. 9, p. 242-52, 2010.

LANGE, K. H.; ANDERSEN, J. L.; BEYER, N.; ISAKSSON, F.; LARSSON, B.; RASMUSSEN, M. H. et al. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 513-23, 2002.

LANGE, K. H.; ISAKSSON, F.; RASMUSSEN, M. H.; JUUL, A.; BÜLOW, J.; KJAER, M. GH administration and discontinuation in healthy elderly men: effects on body composition, GH-related serum markers, resting heart rate and resting oxygen uptake. **Clin. Endocrinol.**, v. 55, p. 77-86, 2001.

LI, C. H.; DIXON, J. S. Human pituitary growth hormone. 32. The primary structure of the hormone: revision. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 146, p. 233-6, 1971.

LI, C. H.; PAPKOFF, H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. **Science**, v. 124, p. 1293-4, 1956.

LONGOBARDI, S.; KEAY, N.; EHRNBORG, C.; CITTADINI, A.; ROSÉN, T.; DALL, R. et al. Growth hormone (GH) effects on bone and collagen turnover in healthy adults and its potential as a marker of GH abuse in sports: a double blind, placebo-controlled study. The GH-2000 Study Group. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 1505-12, 2000.

MACINTYRE, J. G. Growth hormone and athletes. **Sports Med.**, v. 4, p. 129-42, 1987.

MCHUGH, C. M.; PARK, R. T.; SÖNKSEN, P. H.; HOLT, R. I. Challenges in detecting the abuse of growth hormone in sport. **Clin. Chem.**, v. 51, p. 1587-93, 2005.

MØLLER, N.; JØRGENSEN, J. O. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. **Endocr. Rev.**, v. 30, p. 152-77, 2009.

NIALL, H. D. Revised primary structure for human growth hormone. **Nat. New Biol.**, v. 230, p. 90-1, 1971.

PELL, J. M.; BATES, P. C. The nutritional regulation of growth hormone action. **Nutr. Res. Rev.**, v. 3, p. 163-92, 1990.

POWRIE, J. K.; BASSETT, E. E.; ROSEN, T.; JØRGENSEN, J. O.; NAPOLI, R.; SACCA, L. et al. Detection of growth hormone abuse in sport. **Growth Horm IGF Res.**, v. 17, p. 220-6, 2007.

RABEN, M. S. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 18, p. 901-3, 1958.

RENNIE, M. J. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the emperor's new clothes? **Br. J. Sports Med.**, v. 37, p. 100-5, 2003.

RICKERT, V. I.; PAWLAK-MORELLO, C.; SHEPPARD, V.; JAY, M. S. Human growth hormone: a new substance of abuse among adolescents? **Clin. Pediatr.**, v. 31, p. 723-62, 1992.

SAUGY, M.; ROBINSON, N.; SAUDAN, C.; BAUME, N.; AVOIS, L.; MANGIN, P. Human growth hormone in sport. **Br. J. Sports Med.**, v. 40, p. 35-9, 2006.

SÖNKSEN, P. H. Insulin, growth hormone and sport. **J. Endocrinol.**, v. 170, p. 13-25, 2001.

STOLAR, M. W.; BAUMANN, G. Secretory patterns of growth hormone during basal periods in man. **Metabolism.**, v. 35, p. 883-8, 1986.

TAAFFE, D. R.; PRUITT, L.; REIM, J.; HINTZ, R. L.; BUTTERFIELD, G.; HOFFMAN, A. R. et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 79, p. 1361-6, 1994.

TAKAHASHI, Y.; KIPNIS, D. M.; DAUGHADAY, W. H. Growth hormone secretion during sleep. **J. Clin. Invest.**, v. 47, p. 2079-90, 1968.

TRAVIS, J. Pharmacology. Growth hormone test finally nabs first doper. **Science**, v. 327, p. 1185, 2010.

WALLACE, J. D.; CUNEO, R. C.; BIDLINGMAIER, M.; LUNDBERG, P. A.; CARLSSON, L.; BOGUSZEWSKI, C. L. et al. Changes in non-22-kilodalton (kDa) isoforms of growth hormone (GH) after administration of 22- kDa recombinant human GH in trained adult males. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 1731-7, 2001.

WILLIAMS, T.; MAXON, H.; THORNER, M. O.; FROHMAN, L. A. Blunted growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in hypothyroidism resolves in the euthyroid state. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 61, p. 454-6, 1985.

WINER, L. M.; SHAW, M. A.; BAUMANN, G. Basal plasma growth hormone levels in man: new evidence for rhythmicity of growth hormone secretion. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 70, p. 1678-86, 1990.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY. International Standard for Laboratories; 2008 [citada 15 noviembre 2013]. Disponible en: <http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/lab_08_V_05.pdf>.

WU, Z.; BIDLINGMAIER, M.; DALL, R.; STRASBURGER, C. J. Detection of doping with human growth hormone. **Lancet**, v. 353, p. 895, 1999.

YARASHESKI, K. E.; ZACHWIEJA, J. J.; CAMPBELL, J. A.; BIER, D. M.
Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth
and strength in older men. **Am. J. Physiol.**, v. 268, p. 268-76, 1995.

Endereço para correspondência:

Av. Peter Henry Rolfs, s/n
Departamento de Educação Física – Laboratório de Biologia do
Exercício
Campus Universitário
36570-900 Viçosa – MG
E-mail: miguelefiufv@yahoo.com.br