

Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais

Vinicius Fernandes Cruzat¹, José Donato Júnior², Julio Tirapegui^{1*}, Claudia Dornelles Schneider³

¹Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, ²Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, ³Laboratório de Pesquisa do Exercício, Escola de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Embora o hormônio do crescimento (GH) seja um dos hormônios mais estudados, vários de seus aspectos fisiológicos ainda não estão integralmente esclarecidos, incluindo sua relação com o exercício físico. Estudos mais recentes têm aumentado o conhecimento a respeito dos mecanismos de ação do GH, podendo ser divididos em: 1) ações diretas, mediadas pela rede de sinalizações intracelulares, desencadeadas pela ligação do GH ao seu receptor na membrana plasmática; e 2) ações indiretas, mediadas principalmente pela regulação da síntese dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF). Tem sido demonstrado que o exercício físico é um potente estimulador da liberação do GH. A magnitude deste aumento sofre influência de diversos fatores, em especial, da intensidade e do volume do exercício, além do estado de treinamento. Atletas, normalmente, apresentam menor liberação de GH induzida pelo exercício que indivíduos sedentários ou pouco treinados. Evidências experimentais demonstram que o GH: 1) favorece a mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo para geração de energia; 2) aumenta a capacidade de oxidação de gordura e 3) aumenta o gasto energético.

Unitermos

- Hormônios
- Hormônio do crescimento
- Exercícios físicos
- Metabolismo protéico
- Metabolismo lipídico

*Correspondência:

J. Tirapegui
Departamento de Alimentos e
Nutrição Experimental
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo
Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 14
05508-900 – São Paulo – SP, Brasil
E-mail: tirapegu@usp.br

INTRODUÇÃO

A importância dos hormônios no controle do metabolismo corporal é fato conhecido há bastante tempo. Dentre os hormônios mais estudados pela ciência está o hormônio do crescimento (GH) (Lange, 2004; Doessing, Kjaer, 2005). Alguns aspectos fisiológicos, contudo, ainda permanecem controversos e desconhecidos, incluindo fatores que regulam sua síntese, mecanismos de ação e efeitos no metabolismo protéico e lipídico. Sendo o exercício físico considerado um potente estimulador da síntese de GH (Gomes

et al., 2004), fatores como intensidade (Hoffman *et al.*, 2003), volume e frequência (Mulligan, Fleck, Gordon, 1996) podem influenciar a concentração de GH. Nesse sentido, a presente revisão tem como objetivo contribuir com informações sobre a ação do GH, seus principais fatores de regulação e mecanismos que podem influenciar sua síntese e liberação durante a realização de exercícios físicos aeróbios e resistidos. Além disso, são apresentadas e discutidas considerações atuais envolvendo os possíveis efeitos do GH no metabolismo protéico e lipídico, e desempenho esportivo.

Aspectos gerais do GH

O GH, também conhecido como somatotropina ou hormônio somatotrófico, é o mais abundante hormônio secretado pela adenohipófise (Baumann, 1991). Dois genes principais estão relacionados com a síntese do hormônio do crescimento: o gene normal do GH (GH-N ou GH-1, *growth hormone-normal gene*), expresso na hipófise, e o gene variante do GH (GH-V ou GH-2, *growth hormone-variant gene*) expresso na placenta e detectável na circulação somente durante a gravidez ou lactação (Baumann, 1991; Strobl, Thomas, 1994).

Em sua forma principal, o GH contém 191 aminoácidos e pesa 22 kilodaltons (kDa) (Strobl, Thomas, 1994). Cerca de 75% do total do GH secretado pelas células acidófilas ou somatotrofos da adenohipófise estão em sua forma principal (Baumann, 1994). Existe uma segunda forma de GH no organismo; esta contém 176 aminoácidos, pesa 20 kDa e sua concentração pode variar entre 5 e 10% do total do GH secretado (Baumann, 1991; Strobl, Thomas, 1994). Além destes dois peptídeos, outras isoformas e fragmentos da molécula principal de GH estão presentes em quantidades variáveis na circulação em consequência de modificações após a etapa de tradução protéica (Baumann, 1991). Acredita-se que estas isoformas exerçam, também, importantes influências no desenvolvimento placentário, gravidez e lactação, porém ainda são pouco descritos na literatura (De Palo *et al.*, 2001; Lange *et al.*, 2004).

A modulação da secreção do GH na adenohipófise ocorre por influências estimuladoras e inibitórias. Uma complexa inter-relação entre dois peptídios hipotalâmicos regula a liberação do GH na adenohipófise: a somatostatina (SRIF, *growth hormone inhibit hormone*), que inibe a secreção de GH, e o hormônio liberador de GH (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) (Tirapegui, Fukushima, Grimaldi, 1993; De Palo *et al.*, 2001). Tanto a síntese de GHRH como a de SRIF são influenciadas por diversos neurotransmissores, tais como a serotonina, a dopamina, a acetilcolina e a noradrenalina (Weltman *et al.*, 2000; Wideman *et al.*, 2002). Hormônios periféricos, como a insulina e os glicocorticóides, também influenciam a produção de GHRH e de SRIF, alterando, conseqüentemente, a síntese do GH (Silva, Lengyel, 2003). Adicionalmente, a síntese do GH também é regulada por *feedback* negativo, ou seja, a elevada concentração do GH na circulação pode promover redução de estímulos à sua síntese na adenohipófise e/ou reduzir a interação com seus receptores nos tecidos corporais, atenuando seus efeitos (Strobl, Thomas, 1994; Silva, Lengyel, 2003).

Existem receptores de GH em diversos tecidos corpóreos, tais como: músculos esqueléticos, fígado, rins, pâncreas, coração, intestino, pulmão e cérebro. A maior parte do GH na circulação apresenta-se ligado a proteínas transportadoras específicas (GHBP, *growth hormone binding proteins*) (Baumann, 1994). Apesar dos mecanismos de ação ainda serem pouco conhecidos, sabe-se que as GHBP não influenciam somente a forma como o GH circula, ou seja, 1) livre, que é sua forma biologicamente ativa, ou 2) ligado a proteínas transportadoras, que reduzem a sua depuração na circulação. As GHBP também podem regular as funções dos receptores de membrana do GH (GHR), uma glicoproteína transmembrana responsável pela ativação de quinases intracelulares (De Palo *et al.*, 2001).

Em geral, adultos saudáveis apresentam um ritmo circadiano de liberação do GH (~ 0,5 mg/dia), que é lento e estável, seguido de abruptas secreções de pico (15-20 µg/L) (Godfrey, Madgwick, Whyte, 2003). Contudo, mulheres apresentam maior e mais freqüente liberação de GH, tanto em estado de repouso quanto sob estresse (Ex.: exercício), se comparado a indivíduos do sexo masculino (Ehrnborg *et al.*, 2003). Fisiologicamente, é somente durante o sono que homens apresentam maior secreção do GH e, ainda assim, esta é, na maioria das vezes, menor que a secreção observada em mulheres (Van Cauter, Copinschi, 2000).

No decorrer do desenvolvimento humano, a secreção do GH em ambos os sexos alcança concentrações máximas nos períodos de crescimento, principalmente na adolescência (Tirapegui, Fukushima, Grimaldi, 1993). Depois disso, tanto a freqüência como a amplitude ou intensidade da secreção reduzem-se, não sendo difícil encontrar indivíduos com cerca de 20 anos que secretem por dia mais que o dobro da quantidade de GH que indivíduos com cerca de 60 anos (Adams, 2000; Rosen, 2000; Rennie, 2003; Van Der Lely, 2004). Os mecanismos responsáveis por estas alterações não estão totalmente esclarecidos na literatura. Apesar disso, outros diversos fatores podem influenciar a secreção do GH, incluindo o estado nutricional (Tirapegui *et al.*, 2005), a quantidade de sono (Van Cauter, Copinschi, 2000) e de gordura corporal (Lange *et al.*, 2004), o estresse (Bonifazi *et al.*, 1998) e a prática da atividade física ou grau de treinamento (Gomes *et al.*, 2004).

Mecanismos de ação do GH

O GH tem ação anabólica, ao estimular o crescimento tecidual, e metabólica, alterando o fluxo, a oxidação e o metabolismo de praticamente todos os nutrientes na circulação (Strobl, Thomas, 1994). Porém, os mecanismos envolvidos com estas ações são bastante complexos e podem

ser divididos em: ações diretas, que são mediadas pela cascata de sinalizações intracelulares, desencadeadas pela ligação do GH ao seu receptor na membrana plasmática; e ações indiretas, mediadas principalmente pela regulação da síntese dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF, *insulin-like growth factors*) e de suas proteínas transportadoras plasmáticas (IGFBP, *insulin-like growth factor binding proteins*).

Em relação ao metabolismo lipolítico e glicolítico, as ações diretas do GH são antagonistas aos efeitos provocados pela insulina (Ghanaat, Tayek, 2005). São justamente esses efeitos que caracterizam o GH como um hormônio “diabetogênico”, ou seja, que aumenta a concentração de glicose circulante e, conseqüentemente, estimula a liberação de mais insulina para manter a glicemia adequada (Pell, 1990). Nesse sentido, o GH promove diminuição da oxidação da glicose e de sua captação em vários tecidos, aumento da lipólise e da oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo e na musculatura esquelética e cardíaca e estímulo para a produção hepática de glicose, principalmente pela ativação da glicogenólise (Pell, 1990; Ghanaat, Tayek, 2005).

A ação diabetogênica do GH é apontada como uma das maiores limitações ao uso crônico de altas doses de GH, pois pode provocar hiperglicemia, fator de risco para diversas complicações cardiovasculares (Adams, 2000; Borst, 2004). Em indivíduos idosos, foi verificado que a infusão de GH durante uma semana promoveu aumento três vezes maior da secreção de insulina durante um teste de tolerância à glicose (Marcus *et al.*, 1990; Borst, 2004). Contudo, agudamente, o GH também pode ter efeitos semelhantes ao da insulina (Pell, 1990; Ribeiro, Tirapegui, 1995).

Após a ligação do GH ao seu receptor, ocorre dimerização do GHR, fato este essencial para a transdução do sinal intracelular, que se inicia a partir da fosforilação de um resíduo de tirosina, por meio de proteínas acopladas ao GHR, como a janus tirosina quinase 2 (JAK2) (Han *et al.*, 1996). Uma vez que o GHR está fosforilado, diversas proteínas intracelulares podem-se ligar a ele, resultando em fosforilação das mesmas (Strobl, Thomas, 1994). Essas proteínas fosforiladas, por sua vez, transmitem o sinal do GH dentro da célula (Gent *et al.*, 2003). Entre os principais fatores celulares ativados pelo GH estão a família de proteínas conhecidas como STAT (*signal transducer and activator of transcription* ou transdutor de sinal e ativador da transcrição) que, após fosforilação, também sofrem dimerização e migram para o núcleo da célula para regular a expressão dos genes alvos do GH (Han *et al.*, 1996). Assim, parte considerável dos efeitos metabólicos do GH ocorre por meio da modulação da expressão gênica. Este fato é relevante para a condição do exercício físico, pois mudanças na expressão gênica levam vários minutos ou até

algumas horas para que seus efeitos sejam plenamente detectados (Wideman *et al.*, 2002). Além disso, o GH também ativa outras proteínas, como a MAP quinase (*mitogen-activated protein kinase*), a proteína quinase C e o substrato do receptor de insulina (IRS) (Sasaoka *et al.*, 1996; Gent *et al.*, 2003).

Entre os efeitos indiretos do GH, o mais importante é a modulação da síntese do IGF-1. O IGF-1, que antigamente era chamado de somatomedina C, é o grande mediador dos efeitos anabólicos do GH, principalmente relacionados ao crescimento em estatura (Tirapegui *et al.*, 2005). A principal fonte de IGF-1 na circulação é o fígado, sendo que sua síntese e liberação são influenciadas por diversos fatores, entre os quais: a concentração de GH, o estado nutricional, a composição corporal e a concentração de hormônios e metabólitos (Tirapegui, Fukushima, Grimaldi, 1993). O IGF-1 hepático age como hormônio, estimulando o crescimento de diversos tecidos, como o osso e o muscular (Tirapegui, 1999). Todavia, atualmente sabe-se que diversos tecidos são capazes de sintetizar fatores de crescimento locais, incluindo o IGF-1. Nesse caso, o IGF-1 de origem extra-hepática tem ação, predominantemente, autócrina e parácrina, todavia, o GH também influencia a expressão do IGF-1 extra-hepático e de outros fatores de crescimento locais (Pell, 1990; Ribeiro, Tirapegui, 1995).

Efeitos metabólicos do GH no exercício físico

Metabolismo protéico e desempenho

Diversos efeitos promovidos pelo exercício físico são influenciados pelo GH, incluindo a redução no catabolismo protéico e a oxidação de glicose, concomitantemente ao aumento da mobilização de AGL (Ácidos Graxos Livres) do tecido adiposo, para gerar energia (Ribeiro, Tirapegui, 1995). Estes fatos sugerem o GH como importante hormônio liberado em diversas situações de estresse (Lange, 2004). No entanto, estudos demonstram que o GH também tem efeitos considerados como “anabólicos”, dentre os quais a promoção do balanço protéico positivo (Fryburg, Gelfand, Barrett, 1991) e o aumento na quantidade de massa muscular (Machida, Booth, 2004) e na liberação de IGF-1 (Adams, 2000), o qual está envolvido na estimulação do processo hipertrófico muscular (Machida, Booth, 2004; Chen, Zajac, Maclean, 2005). A Tabela I apresenta alguns dos principais efeitos do GH no metabolismo protéico e desempenho.

Os efeitos do GH no metabolismo protéico dependem da interação entre o GH, as IGFs e os substratos, em especial, as proteínas (Rennie, 2003). Em situações de ausência ou redução acentuada da síntese do GH, verifica-se diminuição na quantidade de massa muscular, força e resis-

tência muscular (Rudman *et al.*, 1990; Rennie, 2003). Normalmente, em indivíduos deficientes de GH ou idosos (≥ 60 anos), a reposição do hormônio resulta em aumento na força, na massa muscular e no Volume Máximo de Oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$) e submáximo (Cuneo *et al.*, 1991a; Cuneo *et al.*, 1991b; Borst, 2004).

Pesquisas preliminares demonstram que, quando indivíduos saudáveis foram submetidos à infusão aguda com GH, em quantidade similar à liberação fisiológica, observou-se aumento na capacidade de síntese protéica, concomitantemente à redução na degradação/liberação de aminoácidos pelo tecido muscular, fato que pode ser considerado como efeito “anabólico” (Fryburg, Gelfand, Barrett, 1991; Fryburg, Barrett, 1993). Uma vez que nesses estudos não foram constatadas alterações na concentração sistêmica de alguns hormônios, incluindo a insulina e o IGF-1 foi postulado que o GH pode regular de forma direta o *turnover* protéico de células, principalmente musculares (Fryburg, Barrett, 1993). Nesse sentido, o GH poderia servir como sinal anabólico para o aumento na quantidade de massa muscular e para regular as adaptações que ocorrem com a realização de exercícios físicos.

Se o GH possui efeitos “anabólicos” diretos sobre o metabolismo protéico muscular, seria esperado que sua utilização exógena associada a um programa de treinamento físico pudesse promover ganhos adicionais na massa muscular. Entretanto, estudos sobre os efeitos “anabólicos” do GH no metabolismo protéico (Fryburg, Gelfand, Barrett, 1991), na força muscular (Yarasheski *et al.*, 1992) ou no desempenho e massa muscular de indivíduos saudáveis são controversos (Fryburg, Barrett, 1993; Healy *et al.*, 2003). Alguns autores sugerem que o aumento na massa muscular em atletas de diferentes esportes, incluindo, o halterofilismo e o fisiculturismo se deve não apenas à utilização crônica de GH, mas, também à administração conjunta de outros hormônios ou agentes anabólicos (Karila *et al.*, 1998; Jenkins, 1999; Van Der Lely, 2004; Rennie, 2003).

Em um estudo foi avaliado o efeito da administração de GH (40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ou 0,1 UI/kg/dia) em indivíduos saudáveis submetidos a um período de 12 semanas com exercícios físicos resistidos, realizados 5 vezes por semana em intensidade de 75-90% da força máxima (4 a 8 repetições) (Yarasheski *et al.*, 1992). Os resultados mostraram aumento na massa livre de gordura e na quantidade de água cor-

TABELA I - Alguns efeitos do GH no metabolismo protéico e desempenho

Efeitos	Amostra	Referência
Aumento na síntese protéica ou redução na sua degradação	Indivíduos saudáveis Resultados controversos em atletas	Fryburg, Gelfand, Barrett, 1991; Fryburg, Barrett, 1993; Yarasheski <i>et al.</i> , 1992; Yarasheski <i>et al.</i> , 1993.
Aumento na liberação de IGF-1	Indivíduos deficientes de GH ou idosos (≥ 60 anos) e em indivíduos saudáveis atletas	Deyssig <i>et al.</i> , 1993; Machida, Booth, 2004; Borst, 2004.
Aumento na quantidade de massa muscular	Indivíduos deficientes de GH ou idosos (≥ 60 anos) Resultados controversos em indivíduos saudáveis	Yarasheski <i>et al.</i> , 1992; Adams, 2000; Machida, Booth, 2004; Chen, Zajac, Maclean, 2005; Hansen <i>et al.</i> , 2005a.
Aumento na força	Indivíduos deficientes de GH ou idosos (≥ 60 anos) Resultados controversos em indivíduos saudáveis	Rudman <i>et al.</i> , 1990; Cuneo <i>et al.</i> , 1991a; Cuneo <i>et al.</i> , 1991b; Borst, 2004; Yarasheski <i>et al.</i> , 1992; Healy <i>et al.</i> , 2003.
Aumento no $VO_{2m\acute{a}x}$	Indivíduos deficientes de GH ou idosos (≥ 60 anos)	Cuneo <i>et al.</i> , 1991a; Cuneo <i>et al.</i> , 1991b; Borst, 2004.
Aumento no peso corporal	Indivíduos deficientes de GH, idosos (≥ 60 anos), indivíduos saudáveis sedentários e atletas	Moller <i>et al.</i> , 1997; De Palo <i>et al.</i> , 2001; Doessing, Kjaer, 2005.

poral em ambos os grupos. No entanto, o grupo tratado com GH apresentou maiores valores. Adicionalmente, a taxa de síntese protéica foi maior que a sua degradação no grupo GH. Todavia, não foi constatada modificação na força, na circunferência de diversos membros avaliados e na taxa de síntese protéica do músculo quadríceps. Outros estudos que se propuseram a verificar os efeitos do GH em quantidades (0,1 UI/kg/dia a 0,2 UI/kg/dia) e períodos variados (2 a 4 semanas) em atletas ou indivíduos fisicamente ativos não observaram benefícios da administração do hormônio sobre o metabolismo protéico (Yarasheski *et al.*, 1993; Berggren *et al.*, 2005).

As diferenças nos resultados de pesquisas sugerem que os fenômenos demonstrados em indivíduos deficientes de GH ou em idosos não necessariamente se equiparam aos efeitos em indivíduos saudáveis (Rennie, 2003). Além disso, a alteração no peso corporal encontrada em diversos trabalhos pode ser consequência do efeito antidiurético promovido pelo GH, na qual ocorre aumento na retenção de sódio e, por conseguinte, de água. Esse mecanismo é regulado pelo sistema renina-angiotensina, fato que aumenta o volume de água extracelular e não a massa muscular (Moller *et al.*, 1997; De Palo *et al.*, 2001; Doessing, Kjaer, 2005). Ainda que outros estudos demonstrem *turnover* protéico aumentado ou maior massa livre de gordura decorrente da administração do GH, esses efeitos, considerados por muitos pesquisadores como “anabólicos”, não necessariamente são traduzidos em aumento na quantidade de proteínas contráteis (Rennie, 2003; Healy *et al.*, 2003).

Assim, o papel direto do GH na regulação do metabolismo protéico, bem como sobre o desempenho de indivíduos saudáveis, ainda é bastante controverso. Pesquisas mais recentes indicam que indiretamente o GH pode ter papel bem mais relevante, principalmente envolvendo a liberação de IGF-1 e sua interação com células satélites, mas até o presente momento são poucas as evidências de que a administração exógena de GH é de fato capaz de promover ganhos significativos de massa e força musculares (Nguyen *et al.*, 1998; Adams, 2000; Chen, Zajac, Maclean, 2005).

Metabolismo lipídico

Embora as catecolaminas e a insulina sejam os principais reguladores hormonais do metabolismo lipídico, estudos demonstram que o GH promove aumento na concentração sérica de glicerol e AGL, sugerindo aumento da lipólise no tecido adiposo (Pritzlaff *et al.*, 2000; Lange *et al.*, 2002). Por outro lado, a redução da concentração de GH ou sua ausência total favorece o acúmulo de gordura pelo tecido adiposo, fato que é observado em indivíduos deficientes na produção de GH (Rudman *et al.*, 1990).

Alguns estudos mostram que, nos casos desta deficiência, a reposição do GH pode favorecer a lipólise, reduzindo especialmente a quantidade de gordura abdominal, bem como o volume dos adipócitos, entretanto, mais estudos são necessários (Cuneo *et al.*, 1991a; Lange, 2004).

Em estudos com indivíduos saudáveis também puderam ser observados efeitos indicativos de lipólise com a administração do GH. Gravholt *et al.* (1999) verificaram que a utilização do GH promoveu aumento na lipólise do tecido adiposo subcutâneo das regiões abdominal e glútea. Lange *et al.* (2002) também observaram que a mobilização de AGL, glicerol e lactato em indivíduos saudáveis submetidos a exercícios físicos aeróbios foi potencializada com a administração aguda de 7,5 UI de GH.

Por outro lado um estudo observou que a elevação na disponibilidade de AGL, promovida pelo GH, não aumentou a taxa de oxidação de gorduras para geração de energia (Hansen *et al.*, 2005a). Esses fatos estão de acordo com outros trabalhos realizados *in vitro* em adipócitos de humanos saudáveis, na qual o GH apenas aumentou a mobilização da gordura armazenada (Deyssig *et al.*, 1993; Marcus *et al.*, 1994). No entanto, o GH também pode ter outros efeitos, como o aumento na sensibilidade às catecolaminas, produzidas em elevada quantidade durante sessões de exercícios físicos (Lange *et al.*, 2002). Além disso, o GH pode antagonizar o efeito antilipolítico da insulina, aumentando a taxa de oxidação de AGL (Lange, 2004). Esses efeitos, por si só, poderiam alterar a capacidade de oxidação de gorduras pelos tecidos, contribuindo para a redução da quantidade de gordura corporal (Gravholt *et al.*, 1999; Lange, 2004).

Evidências também indicam que o GH pode aumentar o gasto energético (GE) de repouso entre 10-25%, fato que também pode contribuir na redução da quantidade de gordura corporal de indivíduos saudáveis (Gravholt *et al.*, 1999; Lange, 2004). Moller *et al.* (1993) verificaram que a administração de GH em doses suprafisiológicas (12 UI/dia) em mulheres saudáveis durante 2 semanas promoveu aumento de aproximadamente 15% no GE de repouso e na taxa de oxidação de gorduras. Corroborando com esses resultados, Hansen *et al.* (2005b) verificaram que em indivíduos saudáveis e treinados, o tratamento com GH em quantidades suprafisiológicas (6 UI/dia) durante 2 semanas aumentou o GE e a oxidação de AGL.

Alguns estudos aventam a possibilidade de que o aumento no GE observado pode ser o resultado da maior quantidade de tecidos metabolicamente ativos (Moller *et al.*, 1993; Hansen *et al.* 2005b); contudo, os trabalhos que estabeleceram esta relação não mensuraram de fato massa muscular, mas massa livre de gordura, o que poderia trazer interpretações equivocadas por conta do possível efei-

to antiurético do GH. Adicionalmente, também têm sido propostas, como fatores contribuintes para o aumento no GE, pequenas alterações promovidas pelo GH na concentração de hormônios da tireóide e na estimulação mitocondrial de proteínas desacopladoras (UCP), fatos que favorecem a oxidação de AGL (Lange, 2004; Hansen *et al.* 2005b).

De forma geral, evidências indicam que o GH tem importante efeito no processo de redução da quantidade de gordura corporal, principalmente por meio da estimulação na mobilização de AGL do tecido adiposo, no GE e na sensibilidade às catecolaminas.

Efeitos do exercício físico sobre o GH

Exercício aeróbio

A maior parte dos estudos envolvendo atividades físicas do tipo aeróbias demonstra que a intensidade e a duração do exercício são os principais fatores que alteram o perfil de liberação do GH (Wideman *et al.*, 2002; Weltman *et al.*, 2006). Além disso, variáveis como o nível de treinamento (Diego *et al.*, 1992), a composição corporal (Lange,

2004), o gênero (Wideman *et al.*, 1999) e a idade dos indivíduos estudados (Marcell, Wiswell, Hawkins, 1999) também podem modular a liberação deste hormônio (Jenkins, 1999; Rennie, 2003). A Tabela II apresenta as principais variáveis que podem influenciar a liberação do GH em exercícios aeróbios.

Em geral, pode ser observada elevação na concentração do GH na circulação sanguínea nos primeiros 10 a 15 min de exercício físico, realizado na intensidade de aproximadamente 30% do $VO_{2\text{máx}}$ (Sutton, Lazarus, 1976; Felsing, Brasel, Cooper, 1992; Wideman *et al.*, 2002; Copeland, Consitt, Tremblay, 2002). Entre 40 e 60 min de atividade, a concentração basal ou de repouso do GH, que é de 1-2 $\mu\text{g/L}$, pode aumentar em diversas vezes, sendo a amplitude deste aumento dependente da intensidade em que o exercício físico for realizado (Felsing, Brasel, Cooper, 1992). Embora em alguns estudos a concentração do GH tenha variado entre 5-25 $\mu\text{g/L}$ na intensidade leve a moderada (25% a 75% $VO_{2\text{máx}}$) (Pritzlaff *et al.*, 1999; Marcell *et al.*, 1999; Pritzlaff *et al.*, 2002) outros trabalhos com protocolos mais intensos (> 90% do $VO_{2\text{máx}}$) demonstraram ser capazes de elevar a concentração para aproximadamente 50

TABELA II - Variáveis que podem influenciar a liberação aguda do GH em exercícios aeróbios

Variável	Efeitos	Referência
Estado de treinamento	Na maior parte dos casos, indivíduos treinados ou atletas apresentam menor liberação do GH comparados a indivíduos não treinados	Bunt <i>et al.</i> , 1986; Deuschle <i>et al.</i> , 1998; Diego <i>et al.</i> , 1992.
Gênero	Mulheres apresentam maior amplitude e frequência na liberação do GH que homens Além disso, esta resposta se manifesta mais rapidamente	Ehrnborg <i>et al.</i> , 2003; Pritzlaff <i>et al.</i> , 2002; Weltman <i>et al.</i> , 2006; Wideman <i>et al.</i> , 1999.
Idade	Indivíduos mais velhos (≥ 40 anos) apresentam menor liberação de GH que indivíduos jovens (± 20 anos)	Copeland, Consitt, Tremblay, 2002; Marcell <i>et al.</i> , 1999; Zaccaria <i>et al.</i> , 1999; Weltman <i>et al.</i> , 2006.
Intensidade	Liberação aumenta de acordo com a intensidade	Bonifazi <i>et al.</i> , 1998; Ehrnborg <i>et al.</i> , 2003; Kanaley <i>et al.</i> , 1997; Pritzlaff <i>et al.</i> , 1999; Wideman <i>et al.</i> , 1999.
Duração	Sessões com duração ≥ 30 min aumentam a liberação do GH	Bunt <i>et al.</i> , 1986; Nguyen <i>et al.</i> , 1998; Vanhelder, Goode, Radomski, 1984.
Exercício intermitente	Três sessões de exercícios aeróbios em um mesmo dia aumentaram a concentração de repouso do GH	Kanaley <i>et al.</i> , 1997.
Período do dia	Nenhum efeito significativo na liberação do GH	Kanaley <i>et al.</i> , 2001;

$\mu\text{g/L}$ (Wallace *et al.*, 2000; Wideman *et al.*, 2002). Em geral, ao fim da atividade a concentração sistêmica do GH declina gradativamente até chegar ao valor pré-exercício, sendo que, na maioria das vezes, esta redução pode ocorrer em aproximadamente 60 min (Wideman *et al.*, 2002).

Uma vez que o exercício físico aeróbio realizado cronicamente pode promover adaptações no organismo que são capazes de influenciar a liberação aguda do GH, o nível de treinamento passa a ser uma variável bastante relevante na avaliação do perfil de liberação do GH (Goldspink, 2005). A maioria dos trabalhos indica que indivíduos não treinados, submetidos a uma sessão de exercício aeróbio, apresentam maior amplitude na liberação do GH que indivíduos treinados ou atletas (Deuschle *et al.*, 1998). Além disso, nesses últimos sujeitos a resposta do GH parece ser atenuada (Diego *et al.*, 1992; Jenkins, 1999). Uma das hipóteses para justificar este fenômeno está diretamente relacionada com a concentração de lactato liberada no exercício e, conseqüentemente, com a intensidade que este é realizado (Vanhelder, Goode, Radomski, 1984; De Palo *et al.*, 2001; Doessing, Kjaer, 2005; Weltman *et al.*, 2006). Exemplo disso é que, para um indivíduo não treinado, a realização de uma sessão de exercício físico representa estresse fisiológico não habitual, o que geralmente leva a rupturas de membranas celulares, com liberação de enzimas citosólicas e elevada síntese de lactato (Doessing, Kjaer, 2005). Estes e ainda outros fatores desencadeiam uma rede de regulações hormonais, aumentando a secreção do GH, com o objetivo de restaurar a homeostasia corporal e preparar o organismo para novo estresse (Weltman *et al.*, 2000).

Ao passo que as sessões de exercícios tornam-se crônicas, o organismo aumenta sua capacidade adaptativa e, para uma mesma intensidade relativa não é necessária elevada liberação do GH (Felsing, Brasel, Cooper, 1992). Nesta linha de pesquisa, a prescrição de atividades físicas próximas ou até acima do limiar anaeróbio pode ser muito eficiente em promover maior liberação do GH, contudo, é importante citar que exercícios muito intensos podem deixar de ter características aeróbias, levando o indivíduo à exaustão em curto espaço de tempo (Kraemer, Ratamess, 2005).

O gênero da amostra também é uma variável importante na avaliação do perfil de liberação do GH. No estado de repouso e durante o sono, mulheres apresentam maiores concentrações do GH que homens de mesma idade (Consitt, Copeland, Tremblay, 2002). Esta diferença parece estar principalmente relacionada aos efeitos do hormônio estradiol, o qual acredita-se ser um potente estimulante da liberação do GH (Bunt *et al.*, 1986; Consitt, Copeland, Tremblay, 2002; Copeland, Consitt, Tremblay, 2002). Além disso, independentemente do estado de treinamento,

mulheres no início de uma atividade podem apresentar liberação mais rápida de GH, ao passo que ao término da sessão a depuração de GH pode ser reduzida quando comparada aos resultados obtidos em homens (Bunt *et al.*, 1986). Diversos trabalhos vêm estabelecendo escalas de referência diferentes para cada gênero nas concentrações de GH, IGF-1 e outros marcadores de colágeno e crescimento ósseo (Wideman *et al.*, 1999; Pritzlaff *et al.*, 2002; Ehrnberg *et al.*, 2003).

Ainda em mulheres, Weltman *et al.* (1992) verificaram que exercícios com intensidades próximas ao limiar anaeróbio podem aumentar a liberação de repouso e GH durante o sono por um período de até 24 h, o que ainda não foi demonstrado em homens. Recentemente, Weltman *et al.* (2006) observaram que a amplitude e a freqüência da secreção do GH em mulheres jovens submetidas ao exercício aeróbio em diversas intensidades são maiores que a de homens em qualquer idade ou mesmo que a de mulheres pós-menopausa.

De acordo com Zaccaria *et al.* (1999) e Wideman *et al.* (2002) tanto homens jovens (± 21 anos) como mais velhos (> 42 anos), submetidos a um protocolo de exercícios aeróbios, apresentam elevações agudas no GH plasmático; contudo, a disparidade nos valores demonstra que, em indivíduos mais velhos, a liberação do GH é fortemente atenuada. Foi postulado que a liberação reduzida do GH em homens e mulheres idosos pode estar relacionada à baixa capacidade destes em realizar atividades mais intensas. Com isto, a produção de lactato pelos tecidos é menor, fato que não promove estímulos na secreção do GH. Apesar disso, cabe salientar que a prática de atividades físicas por indivíduos com idades mais avançadas pode ter inúmeros benefícios à saúde; contudo, parece ter pouco efeito direto sobre a liberação do GH.

Exercício resistido

Pesquisas com protocolos de diferentes níveis de intensidade têm sido utilizadas para verificar os efeitos do exercício físico resistido na liberação do GH. Na maioria destes estudos, coletas de sangue para a determinação da concentração do GH ocorrem antes e após as atividades, ao passo que apenas alguns trabalhos apresentam resultados durante a realização dos exercícios (Wideman *et al.*, 2002; Kraemer, Ratamess, 2005). Além disso, a cinética de liberação do GH induzida pelo exercício físico resistido é com freqüência avaliada por períodos não mais longos que 12-24 h após a atividade (Kanaley *et al.*, 2001; Raastad *et al.*, 2001).

Semelhantemente aos exercícios aeróbios, a concentração do GH, tanto em homens como em mulheres jovens, pode variar entre 5-25 $\mu\text{g/L}$ dependendo do protocolo em-

pregado; contudo, na maioria dos casos, a concentração de pico do GH nos exercícios resistidos ocorre imediatamente após o término da sessão (Hakkinen *et al.*, 2000). Gradualmente, esta concentração de pico pós-exercício vai diminuindo até retornar aos valores pré-exercício. Este processo normalmente dura entre 60 e 90 min após o fim da atividade física (McMurray, Eubank, Hackney, 1995; Bosco *et al.*, 2000; Hakkinen *et al.*, 2000; Wideman *et al.*, 2002). A Tabela III apresenta as principais variáveis que podem influenciar na liberação do GH em exercícios resistidos.

Tem sido proposto que o aumento na quantidade de estresse mecânico, produzido pelo elevado número de repetições, a maior síntese e liberação de ácido lático e o processo de hipóxia durante exercícios resistidos podem estimular a liberação de GH (Vanhelder, Goode, Radomski, 1984; Kraemer, Ratamess, 2005). Também, o aumento da acidose intramuscular pode estimular a atividade dos nervos simpáticos por meio de reflexo quimiorreceptivo mediado por quimiorreceptores intramusculares, aumentando a resposta do GH (Gordon *et al.*, 1994; Hoffman *et al.*, 2003). Em geral, protocolos de exercícios resistidos com maior volume (10 a 12 repetições) e cargas moderadas

($\leq 60\%$) parecem otimizar a secreção do GH em mulheres (Kraemer *et al.*, 1991). Já protocolos em que são realizadas poucas repetições (± 5), com intervalos de descanso mais longos (± 3 min), não resultam em aumento significativo na liberação do GH (Kraemer *et al.*, 1991; Wideman *et al.*, 2002; Consitt, Copeland, Tremblay, 2002).

Em relação aos efeitos do treinamento resistido sobre a liberação do GH, estudos demonstram uma resposta atenuada na secreção do GH, seja imediatamente após atividades físicas ou mesmo sobre a concentração em estado de repouso (Hurley *et al.*, 1990; Bell *et al.*, 2000). Esse perfil de liberação é muito similar ao observado nos treinamentos com exercícios aeróbios. Entretanto, a resposta do GH pode ser diferente quando indivíduos sedentários são submetidos a treinamento resistido. Ahtiainen *et al.* (2003) observaram que, após 21 semanas de treinamentos com exercícios resistidos, indivíduos não treinados apresentaram aumento discreto na concentração do GH imediatamente, 15 e 30 min após o exercício. Em atletas de força, submetidos ao mesmo período de treinamento, a concentração do GH foi significativamente atenuada 30 min após a atividade. Em mulheres sedentárias também pode ser observado aumento na concentração de GH em resposta ao trei-

TABELA III - Variáveis que podem influenciar a liberação aguda do GH em exercícios resistidos

Variável	Efeitos	Referência
Estado de treinamento	Indivíduos não treinados em geral apresentam maior concentração do GH que indivíduos treinados ou atletas diante de um mesmo esforço	Ahtiainen <i>et al.</i> , 2003.
Gênero	Homens apresentam maior amplitude e frequência na liberação do GH que mulheres	Bell <i>et al.</i> , 2000; Craig, Brown, Everheart, 1989; Linnamo <i>et al.</i> , 2005
Idade	Indivíduos mais velhos (± 70 anos) ou de meia idade (± 40 anos) apresentam menor liberação do GH que indivíduos jovens (± 20 anos)	Copeland, Consitt, Tremblay, 2002; Craig Brown, Everheart, 1989; Hakkinen <i>et al.</i> , 2000;
Intensidade	Maior liberação do GH em intensidades moderadas ($\pm 60\%$ de 1-RM) se comparada a sessões de baixa ($\leq 40\%$) ou elevada intensidade ($\geq 80\%$)	Copeland, Consitt, Tremblay, 2002; Hoffman <i>et al.</i> , 2003; Kraemer <i>et al.</i> , 1991;
Volume de trabalho	Sessões de maior volume (≥ 8 e ≤ 15 repetições por série) resultam em maior liberação do GH	Hoffman <i>et al.</i> , 2003; Kraemer <i>et al.</i> , 1993; McMurray, Eubank, Hackney, 1995; Mulligan, Fleck, Gordon, 1996;
Período de intervalo	Intervalos mais curtos (± 1 min) entre as séries parecem aumentar a liberação do GH comparado a protocolos com intervalos mais longos (± 3 min)	Bosco <i>et al.</i> , 2000; Kraemer <i>et al.</i> , 1990; Kraemer <i>et al.</i> , 1991; Kraemer <i>et al.</i> , 1993;
Concentração de ácido lático	Resultados controversos; contudo, maior concentração de ácido lático pode estimular a liberação do GH	Kraemer <i>et al.</i> , 1991; Kraemer <i>et al.</i> , 1993; Vanhelder, Goode Radomski, 1984.

namento resistido (Kraemer *et al.*, 1998; Marx *et al.*, 2001).

O treinamento resistido também tem se tornado uma importante opção no processo de envelhecimento, com o intuito de atenuar ou mesmo de reverter a redução da força e da massa muscular, bem como a síntese de diversos hormônios, tais como o GH (Craig, Brown, Everheart, 1989). De acordo com estudo realizado por Copeland *et al.* (2002), exercícios resistidos realizados por mulheres com idades de 19 a 69 anos foi eficaz em aumentar a liberação de GH após a atividade, principalmente se comparada a um protocolo de exercícios aeróbios. Apesar disso, a resposta do GH induzida por exercícios resistidos é menor em homens e mulheres idosos (Craig, Brown, Everheart, 1989; Copeland, Consitt, Tremblay, 2002). Quando exercício resistido são realizados cronicamente, em um estudo verificou-se que após um período de 24 semanas de treinamento, nenhuma alteração na concentração de GH foi observada (Hakkinen *et al.*, 2000).

Assim como nos exercícios aeróbios, as hipóteses a respeito dos efeitos do exercício resistido na liberação do GH em indivíduos com idades acima de 40 anos podem estar relacionadas à intensidade, à carga de trabalho e, conseqüentemente, à concentração de lactato liberado durante a atividade (Hakkinen *et al.*, 2000; Wideman *et al.*, 2002; Consitt, Copeland, Tremblay, 2002).

CONCLUSÃO

Com base nas evidências apresentadas neste trabalho, o hormônio do crescimento deve ser considerado um importante agente modulador do metabolismo no exercício. Entretanto, apesar de ser atribuído a este hormônio inúmeros efeitos anabólicos sobre a massa muscular, pouca eficácia tem sido comprovada por pesquisas científicas, exceto em situações extremas, tais como a ausência ou redução acentuada de sua síntese ou ainda em casos de administração suprafisiológica. Por outro lado, no metabolismo lipídico, o hormônio do crescimento tem demonstrado efeitos lipolíticos diretos e indiretos, tais como o favorecimento da mobilização de ácidos graxos livres no tecido adiposo para geração de energia, o aumento na sensibilidade às catecolaminas, a estimulação na liberação de outros hormônios, tais como os da tireóide ou, ainda diminuindo a ação antilipolítica da insulina. Esses efeitos podem aumentar a capacidade de oxidação de gordura, bem como o gasto energético.

ABSTRACT

Growth hormone and physical exercise: current considerations

Although growth hormone (GH) is one of the most extensively studied hormones, various aspects related to this hormone have not been completely established, including its relationship with physical exercise. Recent studies have contributed to the understanding of the mechanisms of action of GH, which can be divided into 1) direct actions mediated by intracellular signals that are triggered by the binding of GH to its receptor on the plasma membrane, and 2) indirect actions mediated mainly by the regulation of the synthesis of insulin-like growth factors (IGF). Physical exercise has been shown to be a potent stimulator of GH release, especially in young men and women. The magnitude of this increase is influenced by several factors, especially the intensity and volume of exercise, in addition to training status. In this respect, athletes normally present a lower exercise-induced GH release than sedentary or poorly trained individuals. Experimental evidence indicates that GH may 1) favor the mobilization of free fatty acids from adipose tissue for energy generation, 2) increase the capacity of fat oxidation, and 3) increase energy expenditure.

UNITERMS: Hormones. Growth Hormone. Physical exercise. Protein anabolism. Lipid metabolism.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio da CAPES, do CNPq e da FAPESP (processos números 05/58997-4 e 05/59003-2) pelas bolsas de estudo concedidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, G.R. Insulin-like growth factor in muscle growth and potential abuse by athletes. *Br. J. Sports Med.*, v.34, p.412-413, 2000.
- AHTIAINEN, J. P.; PAKARINEN, A.; ALEN, M.; KRAEMER, W. J.; HAKKINEN, K. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.89, p.555-563, 2003.

- BAUMANN, G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocrinol. Rev.*, v.12, p.424-449, 1991.
- BAUMANN, G. Growth hormone-binding proteins: state of the art. *J. Endocrinol.* v.141, p.1-6, 1994.
- BELL, G. J.; SYROTUIK, D.; MARTIN, T.P.; BURNHAM, R.; QUINNEY, H. A. Effect of concurrent strength and endurance training on skeletal muscle properties and hormone concentration in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.81, p.418-427, 2000.
- BERGGREN, A.; EHRNBORG, C.; ROSÉN, T.; ELLEGÅRD, L.; BENGTSSON, B.; CAIDAHN, K. Short-term administration of supraphysiological recombinant human growth hormone (GH) does not increase maximum endurance exercise capacity in healthy, active young men and women with normal GH-Insulin like growth factor I axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.90, p.3268-3273, 2005.
- BONIFAZI, M.; BELA, E.; LUPO, C.; MARTELLI, G.; ZHU, B.; CARLI, G. Influence of training on the response to exercise of adrenocorticotropin and growth hormone plasma concentrations in human swimmers. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.78, p.394-397, 1998.
- BORST, S. E. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and Ageing*, v.33, p.548-555, 2004.
- BOSCO, C.; COLLI, R.; BONOMI, R.; DUVILLARD, S. P.; VIRU, A. Monitoring strength training: neuromuscular and hormonal profile. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.32, p.202-208, 2000.
- BUNT, J. C.; BOILEAU, R. A.; BAHR, J. M.; NELSON, R. A. Sex and training differences in human growth hormone levels during prolonged exercise. *J. Appl. Physiol.*, v.61, p.1796-1801, 1986.
- CHEN, Y.; ZAJAC, J. D.; MACLEAN, H. E. Androgen regulation of satellite cell function. *J. Endocrinol.*, v.186, p.21-31, 2005.
- CONSITT, L. A.; COPELAND, L. J.; TREMBLAY, M. S. Endogenous anabolic hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. *Sports Med.*, v.32, p.1-22, 2002.
- COPELAND, J. L.; CONSITT, L. A.; TREMBLAY, M. S. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J. Gerontol. Biol. Sci.*, v.57A, p.B158-B165, 2002.
- CRAIG, B.; BROWN, R.; EVERHEART, J. Effects of progressive resistance training on growth hormone and testosterone levels in young and elderly subjects. *Mech. Ageing Dev.*, v.49, p.159-169, 1989.
- CUNEO, R. C.; FRANCO, S.; WILES, M. C.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. Effects on muscle mass and strength. *J. Appl. Physiol.*, v.70, p.688-694, 1991a.
- CUNEO, R. C.; FRANCO, S.; WILES, M. C.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. Effects on exercise performance. *J. Appl. Physiol.*, v.70, p.695-700, 1991b.
- DE PALO, E. F.; ROSALBA, G.; LANCERIN, F.; CAPPELLIN, E.; SPINELLA, P. Correlations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I): effects of exercise and abuse by athletes. *Clin. Chimica. Acta*, v.305, p.1-17, 2001.
- DEUSCHLE, M.; BLUM, W. F.; FRYSTYK, J.; ORSKOV, H.; SCWEEIGER, U.; WEBER, B.; KORNER, A.; GOTTHARDT, U.; SCHMIDER, J.; STANDHARD, H.; HEUSER, I. Endurance training and its effect upon the activity of the GH-IGFs system in the elderly. *Int. J. Sports Med.*, v.19, p.250-254, 1998.
- DEYSSIG, R.; FRISCH, H.; BLUM, W. F.; WALDHÖR, T. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol.*, v.128, p.313-318, 1993.
- DIEGO, A. M.; FERNANDEZ-PASTOR, V. J.; ALVERO, J. R.; PEREZ, F.; RUIZ, M. FERNANDEZ-PASTOR, J. M. Niveles de glucosa, glucagon y hormona de crecimiento plasmáticos en sujetos sedentarios y entrenados en respuesta a ejercicio máximo. *Arq. Med. Deporte*, v.9, p.355-360, 1992.
- DOESSING, S.; KJAER, M. Growth hormone and connective tissue in exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, v.15, p.202-210, 2005.

- EHRNBORG, C.; LANGE, K. H. W.; DALL, R.; CHRISTIANSEN, J. S.; LUNDBERG, P.-A.; BAXTER, R. C.; BOROUJERDI, M. A.; BENGTTSSON, B.-A.; HEALEY, M.-L.; PENTECOST, C.; LONGOBARDI, S.; NAPOLI, R.; ROSÉN, T. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis hormones and bone markers in elite athletes in response to a maximum exercise test. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.88, p.394-401, 2003.
- 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.157-162, 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.1223-1227, 1993.
- FRYBURG, D. A.; GELFAND, R. A.; BARRETT, E. J. Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *Am. J. Physiol.*, v.260, p.E499-504, 1991.
- GENT, J.; VAN DEN EIJNDEN, M.; VAN KERKHOFF, P.; STROUS, G. J. Dimerization and signal transduction of the growth hormone receptor. *Molecular Endocrinol.*, v.17, p.967-975, 2003.
- GHANAAT, F.; TAYEK, J. A. Growth hormone administration increases glucose production by preventing the expected decrease in glycogenolysis seen with fasting in healthy volunteers. *Metab. Clin. Exp.*, v.54, p.604-609, 2005.
- GODFREY, R. J.; MADGWICK, Z.; WHYTE, G. P. The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports Med.*, v.33, p.599-613, 2003.
- GOLDSPINK, G. Research on mechano growth factor: it's potential for optimising physical training as well as misuse in doping. *Br. J. Sports Med.*, v.39, p.787-788, 2005.
- GOMES, M. R.; PIRES, I.; CASTRO, I. A.; TIRAPEGUI, J. Effect of moderate physical exercise on plasma and tissue levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in adult rats. *Nutr. Res.*, v.24, p.555-564, 2004.
- GORDON, S. E.; KRAEMER, W. J.; VOS, N. H.; LYNCH, J. M.; KNUTTGEN, H. G. Effect of acid-base balance on the growth hormone response to acute high-intensity cycle exercise. *J. Appl. Physiol.*, v.76, p.821-829, 1994.
- GRAVHOLT, C. H.; SCHMITZ, O.; SIMONSEN, L.; BÜLOW, J.; CHRISTIANSEN, J. S.; MOLLER, N. Effects of a physiological GH pulse on interstitial glycerol in abdominal and femoral adipose tissue. *Am. J. Physiol.*, v.277, p.E848-E854, 1999.
- HAKKINEN, K.; PAKARINEN, A.; KRAEMER, W. J.; NEWTON, R. U.; ALEN, M. Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, v.55, p.B95-B105, 2000.
- HAN, Y.; LEAMAN, D. W.; WATLING, D.; ROGERS, N. C.; GRONER, B.; KERR, I. M.; WOODI, W. I.; STARK, G. R. Participation of JAK and STAT proteins in growth hormone-induced signaling. *J. Biol. Chem.*, v.271, p.5947-5952, 1996.
- HANSEN, M.; MORTHORST, R.; LARSSON, B.; DALL, R.; FLYVBJERG, A.; RASMUSSEN, M. H.; ORSKOV, H.; KJAER, M.; LANGE, K. H. W. No effect of growth hormone administration on substrate oxidation during exercise in young, lean men. *J. Physiol.*, v.567, p.1035-1045, 2005a.
- HANSEN, M.; MORTHORST, R.; LARSSON, B.; FLYVBJERG, A.; RASMUSSEN, M. H.; ORSKOV, H.; ASTRUP, A.; KJAER, M.; LANGE, K. H. W. Effects of two weeks GH-administration on 24 hours indirect calorimetry in young, healthy, lean men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.289, p.1030-1038, 2005b.
- HEALY, M. L.; GIBNEY, J.; RUSSELL-JONES, D. L.; PENTECOST, C.; CROOS, P.; SÖNKSEN, P. H.; UMPLEBY, A. M. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.88, p.5221-5226, 2003.
- HOFFMAN, J. R.; JOOHEE, I. M.; RUNDELL, K. W.; KANG, J.; NIOKA, S.; SPEIRING, B. A.; KIME, R.; CHANCE, B. Effect of muscle oxygenation during resistance exercise on anabolic hormone response. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.35, p.1929-1934, 2003.

- HURLEY, R. S.; BOSSETTI, B. M.; O'DORISIO, T.M.; WELCH, M. A.; RICE, R. R.; TENISON, E. B.; WASSON, C.J.; MALARKEY, W.B. The response of serum growth hormone and prolactin to training in weight-maintaining healthy males. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, v.30, p.45-48, 1990.
- JENKINS, P. J. Growth hormone and exercise. *Clin. Endocrinol.*, v.50, p.683-639, 1999.
- KANALEY, J. A.; WELTMAN, J. Y.; PIEPER, K. S.; WELTMAN, A.; HARTMAN, M. L. Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.86, p.2881-2889, 2001.
- KANALEY, J. A.; WELTMAN, J. Y.; VELDHUIS, J. D.; ROGOL, A. D.; HARTMAN, M. L.; WELTMAN, A. Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *J. Appl. Physiol.*, v.83, p.1756-1761, 1997.
- KRAEMER, W. J.; FLECK, S. J.; DZIADOS, J. E.; HARMAN, E. A.; MARCHITELLI, L. J.; GORDON, S. E.; MELLO, R.; FRYKMAN, P. N.; KOZIRIS, L. P.; TRIPLETT, N. P. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. *J. Appl. Physiol.*, v.75, p.594-604, 1993.
- KRAEMER, W. J.; GORDON, S. E.; FLECK, S. J.; MARCHITELLI, L. J.; MELLO, R.; DZIADOS, J. E.; FRIEDL, K.; HARMAN, E.; MARESH, C.; FRY, A. C. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. *Int. J. Sports Med.*, v.12, p.228-235, 1991.
- KRAEMER, W. J.; MARCHITELLI, L.; GORDON, S. E.; HARMAN, E.; DZIADOS, J. E.; MELLO, R.; FRYKMAN, P.; MCCURRY, D.; FLECK, S. J. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *J. Appl. Physiol.*, v.69, p.1346-1352, 1990.
- KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.*, v.35, p.339-361, 2005.
- KRAEMER, W. J.; STARON, R. S.; HAGERMAN, F. C.; HIKIDA, R. S.; FRY, A. C.; GORDON, S. E.; NINDL, B. C.; GOTHSHALK, L. A.; VOLEK, J. S.; MARX, J. O.; NEWTON, R. U.; HAKKINEN, K. The effects of short-term resistance training on endocrine function in men and women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.78, p.69-76, 1998.
- KARILA, T.; KOISTINEN, H.; SEPPALA, M.; KOISTINEN, R.; SEPPALA, T. Growth hormone induced increase in serum IGFBP-3 level is reversed by anabolic steroids in substance abusing power athletes. *Clin. Endocrinol.*, v.49, p.459-463, 1998.
- LANGE, K. H. W.; LARSSON, B.; FLYVBJERG, A.; DALL, R.; BENNEKOU, M.; RASMUSSEN, M. H.; ORSKOV, H.; KJAER, M. Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.87, p.4966-4975, 2002.
- LANGE, K. H. W. Fat metabolism in exercise - with special reference to training and growth hormone administration. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, v.14, p.74-99, 2004.
- LINNAMO, V.; PAKARINEN, A.; KOMI, P. V.; KRAEMER, W. J.; HAKKINEN, K. Acute hormonal responses to submaximal and maximal heavy resistance and explosive exercises in men and women. *J. Strength Cond. Res.*, v.19, p.566-571, 2005.
- MACHIDA, S.; BOOTH, F. W. Insulin-like growth factor 1 and muscle growth: implications for satellite cell proliferation. *Proc. Nutr. Soc.*, v.63, p.337-340, 2004.
- MARCELL, T.J.; WISWELL, R. A.; HAWKINS, S. A.; TARPENNING, K.M. Age-related blunting of growth hormone secretion during exercise may not be solely due to increased somatostatin tone. *Metabolism*, v.48, p.665-670, 1999.
- MARCUS, C.; BOLME, P.; MICHA-JOHANSSON, G.; MARGER, V.; BRONNEGARD, M. Growth hormone increases the lipolytic sensitivity for catecholamines in adipocytes from healthy adults. *Life Sci.*, v.54, p.1335-1341, 1994.

- MARCUS, R.; BUTTERFIELD, G.; HOLLOWAY, L.; GILLILAND, L.; BAYLINK, D. J.; HINTZ, R. L.; SHERMAN, B. M. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.70, p.519-527, 1990.
- MARX, J. O.; RATAMESS, N. A.; NINDL, B.C.; GOTSHALK, L. A.; VOLEK, J. S.; DOHI, K.; BUSH, J. A.; GOMEZ, A. L.; MAZZETTI, S. A.; FLECK, S. J.; HAKKINEN, K.; NEWTON, R. U.; KRAEMER, W. J. Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.33, p.635-643, 2001.
- MCMURRAY, R. G.; EUBANK, T. K.; HACKNEY, A. C. Nocturnal hormonal responses to resistance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.72, p.121-126, 1995.
- MOLLER, J.; MOLLER, N.; FRANDBSEN, E.; WOLTERS, T.; JORGENSEN, J. O.; CHRISTIANSEN, J. S. Blockade of the rennin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.272, p.E803-E808, 1997.
- MOLLER, N.; MOLLER, J.; JORGENSEN, J. O.; OVESEN, P.; SCHMITZ, O.; ALBERTI, K. G.; CHRISTIANSEN, J. S. Impact of 2 weeks high dose growth hormone treatment on basal and insulin stimulated substrate metabolism in humans. *Clin. Endocrinol.*, v.39, p.577-581, 1993.
- MULLIGAN, S. E.; FLECK, S. J.; GORDON, S. E. Influence of resistance exercise volume on serum growth hormone and cortisol concentration in women. *J. Strength Cond. Res.*, v.10, p.256-262, 1996.
- NGUYEN, U. N.; MOUGIN, F.; SIMON-RIGAUD, M. L.; ROUILLON, J. D.; MARGUET, P.; REGNARD, J. Influence of exercise duration on serum insulin-like growth factor and its binding proteins in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.78, p.533-553, 1998.
- PELL, J. M. The nutritional regulation of growth hormone action. *Nutr. Res. Rev.*, v.3, p.163-192, 1990.
- PRITZLAFF, C. J.; WIDEMAN, L.; BLUMER, J.; JENSEN, M.; ABBOTT, R. D.; GAESSER, G. A.; VELDHUIS, J. D.; WELTMAN, A. Catecholamine release, growth hormone secretion, and energy expenditure during exercise vs. recovery in men. *J. Appl. Physiol.*, v.89, p.937-946, 2000.
- PRITZLAFF, C. J.; WIDEMAN, L.; WELTMAN, J. Y.; ABBOTT, R. D.; GUTGESELL, M. E.; HARTMAN, M. L.; VELDHUIS, J. D.; WELTMAN, A. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J. Appl. Physiol.*, v.87, p.498-504, 1999.
- PRITZLAFF, C. J.; WIDEMAN, L.; WELTMAN, J. Y.; ABBOTT, R. D.; GUTGESELL, M. E.; HARTMAN, M. L.; VELDHUIS, J. D.; WELTMAN, A. Gender governs the relationship between exercise intensity and growth hormone release in young adults. *J. Appl. Physiol.*, v.92, p.2053-2060, 2002.
- RAASTAD, T.; GLOMSHELLER, T.; BJORO, T.; HALLEN, J. Changes in human skeletal muscle contractility and hormone status during 2 weeks of heavy strength training. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.84, p.54-63, 2001.
- 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.100-105, 2003.
- RIBEIRO, S. M. L.; TIRAPAGUI, J. Fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I). Algumas relações com crescimento corporal e tecidual, exercício físico e dieta. *Cad. Nutr.*, v.10, p.30-47, 1995.
- ROSEN, C. J. Growth hormone and aging. *Endocrine*, v.12, p.197-201, 2000.
- RUDMAN, D.; FELLER, A. G.; NAGRAJ, H. S.; GERGANS, G. A.; LALITHA, P. Y.; GOLDBERG, A. F.; SCHLERNKER, R. A.; COHN, L.; RUDMAN, I. W.; MATTSO, D. E. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N. Engl. J. Med.*, v.323, p.1-6, 1990.
- SASAOKA, T.; ISHIKI, M.; SAWA, T.; ISHIHARA, H.; TAKATA, Y.; IMAMURA, T.; USUI, I.; OLEFSKY, J. M.; KOBAYASHI, M. Comparison of the insulin and insulin-like growth factor 1 mitogenic intracellular signaling pathways. *Endocrinology*, v.137, p.4427-4434, p.1996.
- SILVA, S. R. C.; LENGYEL, A. M. J. Influência dos glicocorticóides sobre o eixo somatotrófico. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.47, p.388-397, 2003.

- STROBL, J. S.; THOMAS, M. J. Human growth hormone. *Pharmacol. Rev.*, v.46, p.1-34, 1994.
- SUTTON, J.; LAZARUS, L. Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *J. Appl. Physiol.*, v.41, p.523-527, 1976.
- TIRAPEGUI, J. Effect of insulin-like growth factor-1 on muscle and bone growth in experimental model. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v.50, p.231-236, 1999.
- TIRAPEGUI, J.; FUKUSHIMA, E.; GRIMALDI, G.; Consideraciones sobre crecimiento, somatomedina y nutrición. *Arch. Latin.Nutrición*, v.43, p.94-104, 1993.
- TIRAPEGUI, J.; MENDES, R. R.; GOMES, M. R.; ROGERO, M. M. Crescimento muscular. In: Julio Tirapegui. Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu, 2005, p.119-130.
- VAN CAUTER, E.; COPINSCHI, G.; Interrelationship between growth hormone and sleep. *Growth Horm, IGF Res.*, v.10, p.S57-562, 2000.
- VAN DER LELY, A. J. Justified and unjustified use of growth hormone. *Postgrad. Med. J.*, v.80, p.577-580, 2004.
- VANHELDER W. P.; GOODE, R. C.; RADOMSKI, M. W. Effect of anaerobic and aerobic exercise of equal duration and work expenditure on plasma growth hormone levels. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, v.52, p.255-257, 1984.
- WALLACE, J. D.; CUNEO, R. C.; LUNDBERG, P. A.; ROSEN, T.; JORGENSEN, J. O.; LONGOBARDI, S.; KEAY, N.; SACCA, L.; CHRISTIANSEN, J. S.; BENGTSOON, B.A.; SONKSEN, P.H. Responses of markers of bone and collagen turnover to exercise, growth hormone (GH) administration, and GH withdrawal in trained adults males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.85, p.124-133, 2000.
- WELTMAN, A. J.; PRITZLAFF, C. J.; WIDEMAN, L.; WELTMAN, J. Y.; BLUMER, J. L.; ABBOTT, R. D.; HARTMAN, M. L.; VELDHUIS, J. D. Exercise-dependent growth hormone release is linked to markers of heightened central adrenergic outflow. *J. Appl. Physiol.*, v.89, p.629-635, 2000.
- WELTMAN, A. J.; WELTMAN, J. Y.; PRITZLAFF, C. J. R.; WIDEMAN, L.; PATRIE, J.; EVANS, W. S.; VELDHUIS, J. D. Growth hormone response to graded exercise intensities is attenuated and the gender difference abolished in older adults. *J. Appl. Physiol.*, v.100, p.1623-1629, 2006.
- WELTMAN, A. J.; WELTMAN, J. Y.; SCHURRER, R.; EVANS, W. S.; VELDHUIS, J. D.; ROGOL, A. D. Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. *J. Appl. Physiol.*, v.72, p.2188-2196, 1992.
- WIDEMAN, L.; WELTMAN, J. Y.; HARTMAN, M. L.; VELDHUIS, J. D.; WELTMAN, A. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. *Sports Med.*, v.32, p.987-1004, 2002.
- WIDEMAN, L.; WELTMAN, J. Y.; SHAH, N.; STORY, S.; VELDHUIS, J. D.; WELTMAN, A. Effects of gender on exercise-induced growth hormone release. *J. Appl. Physiol.*, v.87, p.1154-1162, 1999.
- YARASHESKI, K. E.; CAMPBELL, J. A.; SMITH, K.; RENNIE, M. J.; HOLLOSZY, J. O.; BIER, D. M. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men. *Am. J. Physiol.*, v.262, p.E261-267, 1992.
- YARASHESKI, K. E.; ZACHWIEJA, J. J.; ANGELOPOULOS, T. J.; BIER, D. M. Short-term growth-hormone treatment does not increase muscle protein-synthesis in experienced weight lifters. *J. Appl. Physiol.*, v.74, p.3073-3076, 1993.
- ZACCARIA, M.; VARNIER, M.; PIAZZA, P.; NOVENTA, D.; ERMOLAO, A. Blunted growth hormone response to maximal exercise in middle-aged *Versus* young subjects and no effect of endurance training. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.84, p.2303-2307, 1999.

Recebido para publicação em 06 de julho de 2007
 Aceito para publicação em 02 de outubro de 2008