

Revisão

A mioglobina: oferta de oxigênio no músculo

Myoglobin: provision of oxygen in muscle

Flávio Inácio Bachini*, Mauro Lucio Mazini Filho*, Felipe José Aidar*, Rosimar da Silva Salgueiro**, Dihogo Gama de Matos***

Programa de Pós Graduação Strictu Sensu em Avaliação das Atividades Físicas e Desportivas – UTAD, Portugal, **Universidade Salgado de Oliveira, *Programa de Pós Graduação Strictu Sensu em Avaliação das Atividades Físicas e Desportivas – UTAD, Portugal, Laboratório de Avaliação Motora da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG*

Resumo

O pico de VO_2 ou VO_{2max} é definido como a capacidade máxima de utilizar o oxigênio, mesmo no aumento da potência, sendo um parâmetro utilizado para medir a capacidade física, mas que ainda apresenta aspectos duvidosos em relação às variáveis que podem contribuir para sua manifestação. O VO_{2max} é limitado pelo sistema de transportes de oxigênio, por fatores centrais e periféricos. O fator central preponderante é a capacidade cardíaca, já em termos periféricos o VO_{2max} é limitado pela oferta de O_2 nos músculos e não pela capacidade mitocondrial. A mioglobina é uma proteína responsável pelo transporte e armazenamento de oxigênio dentro dos músculos, maximizando a captação do mesmo para as células. O músculo é dependente da associação entre O_2 e mioglobina para atingir valores de captação máxima durante o exercício. A escolha da mioglobina como tema principal deve-se a pouca discussão da sua importância dentro de um tema bastante explorado e sua ligação com o VO_{2max} . Assim, esta revisão focará a mioglobina que parece limitar o VO_{2max} . Concluiu-se que não há durante o exercício déficit de oxigênio nos músculos, há, sim, uma limitação ao transporte via mioglobina e que esta facilita o transporte de oxigênio na célula quando há redução da concentração intracelular de oxigênio.

Palavras-chave: mioglobina, músculo, oxigênio.

Abstract

VO_2 peak or VO_{2max} is defined as the maximum capacity to use oxygen, even with the increase in power, being a parameter used to measure the physical capacity, although it still has questionable aspects regarding the variables that may contribute to its manifestation. The VO_{2max} is limited by the system of oxygen transport, by both central and peripheral factors. The predominant central factor is the cardiac output, while in terms of peripheral factors the VO_{2max} is limited by the supply of O_2 in the muscles, and not by mitochondrial capacity. Myoglobin is a protein responsible for transport and storage of oxygen in the muscles, maximizing its uptake for the cells. The muscle is dependent on the association between O_2 and myoglobin to reach values of maximum oxygen uptake during exercise. The choice of myoglobin as the main subject is due to the little discussion of its importance in a considerably explored topic and its connection with the VO_{2max} . Thus, this review focused on the myoglobin, which seems to limit the VO_{2max} . It was concluded that there is no deficit of oxygen in the muscles during the exercise, but a limitation in the transport via myoglobin, which facilitates the transport of oxygen in the cell when there is a reduction in the intracellular concentration of oxygen.

Key-words: myoglobin, muscle, oxygen.

Recebido em 15 de abril de 2011; aceito em 18 de agosto de 2011.

Endereço para correspondência: Dihogo Gama de Matos, Rua Jornalista Carlos Tito, 40, 25811-160 Três Rios RJ, Tel: (24) 8112-6169, E-mail: dihogogmc@hotmail.com

Introdução

O pico de VO_2 é definido como a capacidade máxima de utilizar o oxigênio, mesmo no aumento da potência [1], sendo um parâmetro utilizado para medir a capacidade física [2]. Os termos VO_{2max} e pico de VO_2 são usados como sinônimos. O VO_{2max} é limitado pelo sistema de transportes de oxigênio, por fatores centrais e periféricos. O fator central preponderante é a capacidade cardíaca [3]. Em termos periféricos o VO_{2max} é limitado pela oferta de O_2 nos músculos e não pela capacidade mitocondrial [3,4].

No paciente portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), o pico de VO_2 , com o auxílio de um oxímetro, é utilizado para determinar a capacidade física e a dessaturação durante o exercício tendo por objetivo avaliar a oxigenioterapia na melhora do rendimento físico [5]. Este método é importante e seguro para prever o pico de VO_2 durante a reabilitação em pacientes com Síndrome da Fadiga Crônica [2]. Além disso, pacientes submetidos à esofagectomia, a avaliação da capacidade física em situação pré-operatória é importante para prever as chances de mortalidade e morbidade pós-operatórias, pois pacientes com pico de VO_2 menores apresentaram complicações cardiopulmonares [6].

Nem sempre é possível atingir o pico de VO_2 para pacientes e sedentários. Nesta população, o VO_{2max} é limitado por fatores centrais e periféricos no sistema de transportes de oxigênio. O fator central preponderante é a capacidade cardíaca [3]. O periférico é limitado pela oferta de O_2 nos músculos [3,4].

A obtenção dos valores de pico de VO_2 pode sofrer variações do esforço físico, da dor, da falta de ar e fadiga, assim, muitos pacientes falham em conseguir tais valores, como no caso de obesos [1]. Além disso, o uso de medicamentos baseados em cafeína e beta-bloqueadores pode alterar a frequência cardíaca e prejudicar os resultados obtidos nos testes de esforço [7]. Mesmo a tentativa de prever o pico de VO_2 através de uma relação logarítmica entre a captação de O_2 e a ventilação minuto que é denominada de curva de eficiência da captação de oxigênio (OUES), demonstrando que o uso clínico para pacientes obesos não é eficiente para prever a sua capacidade física [1]. Contudo, pode-se prever a capacidade física de homens sedentários ou moderadamente ativos através da escala de percepção de esforço em uma equação definida como: VO_{2max} (ml/min) = $1.19 W_{RPEpernas15} - 15.84$ idade + 13.06 peso + 1365 ; no qual $W_{RPEpernas15}$ é a potência desenvolvida enquanto a escala de percepção de esforço (RPE) está em 15 ou acima dela [7]. É uma escala subjetiva e não confiável porque traz consigo parâmetros objetivos. E em indivíduos com baixo desempenho e alto risco de desenvolver doenças, pode-se estimar o gasto metabólico (MET) baseado na idade, gênero, índice massa corpórea, frequência cardíaca de repouso e o score da atividade física [8]. Todos estes métodos de se avaliar a capacidade física falham por basearem-se em parâmetros como escala de esforço e frequência cardíaca.

Os métodos apresentados aqui para prever VO_2 de pico ou máximo não relacionam este parâmetro diretamente a captação e transporte de oxigênio pelo corpo. Portanto, não há uma fórmula que relacione VO_2 de pico ou máximo, resistência das membranas celulares, plasmas sanguíneos e celulares, hemácias e mioglobinas. As estruturas, como a hemoglobina e a mioglobina, desempenham um papel importante para a captação de oxigênio no pulmão e nos tecidos até as mitocôndrias e são algumas das responsáveis pela entrada e saída de oxigênio no corpo humano [4].

Em um modelo de estudo que descreve o fluxo de oxigênio do meio ambiente até as mitocôndrias numa cascata de resistência em série e negligencia a curva de dissociação do oxigênio-hemoglobina apresenta três resistências: 1) transporte de oxigênio pela circulação; 2) difusão periférica e perfusão; e 3) capacidade mitocondrial. Neste modelo foi possível calcular as três resistências no que diz respeito ao VO_{2max} . Assim, o transporte de oxigênio é responsável por 70% da resistência total, e a perfusão, difusão periférica, e a capacidade mitocondrial são responsáveis por 30% [9]. A esta resistência ao O_2 seguem os obstáculos enfrentados pelo transporte nos músculos e pulmão na tabela I abaixo:

Tabela I - Obstáculos para o transporte de oxigênio nos pulmões e músculos.

Processo	Pulmões	Músculos
"Input" reduzido	Hipoventilação	Fluxo sanguíneo muscular reduzido
O_2 disponível reduzido	Hipóxia inspiratória	Hipoxemia arterial
Limitação da difusão	Alveolar-capilar	Capilar-mitocôndria
Não uniformidade	Ventilação/perfusão	Metabolismo/perfusão
Shunts	Direita para esquerda, coração ou pulmão	Arteriovenoso

Fonte: Wagner [11].

No músculo, o principal responsável pela captação, armazenamento e transporte de O_2 é a mioglobina e parece ter uma relação com o VO_{2max} . Devido a pouca discussão sobre o assunto, esta revisão focará o papel da mioglobina no transporte de O_2 e, conseqüentemente, entendendo essa dinâmica poderá ser percebido a sua importância [4,10-12]. Assim, esta revisão focará a mioglobina que parece limitar o VO_{2max} [4].

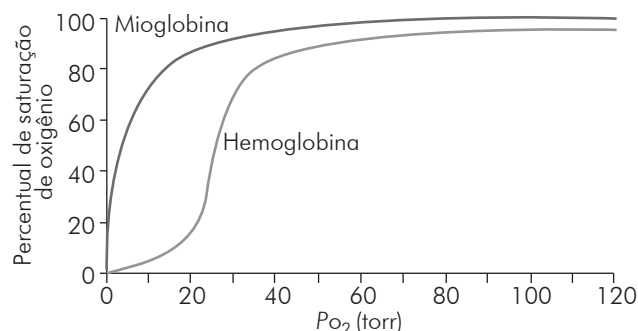
A mioglobina

Após a entrada do oxigênio pelos pulmões e carreamento pela hemácia, o oxigênio para chegar ao interior da fibra precisa dissociar-se da hemoglobina, difundir pelo plasma sanguíneo, ultrapassar a barreira capilar, interstício e sarcolema. A partir daí mover-se até a mitocôndria [11]. Neste percurso,

a resistência da difusão e o fluxo de oxigênio são importantes no transporte do mesmo até a mitocôndria [10]. A proteína que exerce o papel de transporte e armazenamento de oxigênio dentro dos músculos é a mioglobina [12].

A mioglobina é encontrada no músculo esquelético, cardíaco e liso [13,4]. É uma hemoproteína citoplasmática composta por uma única cadeia de polipeptídeo de 154 aminoácidos. Inativa o óxido nítrico e liga-se reversivelmente com o oxigênio e tampona-o, facilitando o seu transporte até a mitocôndria, além de servir como um reservatório de oxigênio em condições de anóxia e hipóxia, e aumentar a fosforilação oxidativa. Tendo com a hemoglobina uma origem ancestral de 500 milhões de anos atrás [14,4]. Em comparação com a hemoglobina, a mioglobina tem maior afinidade pelo oxigênio [14] (Figura 1):

Figura 1 - Comparação entre a curva hiperbólica da mioglobina e sigmóide da hemoglobina. As curvas demonstram que a mioglobina tem maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina.



Fonte: Ordway & Gary [14].

Mioglobina no miócito

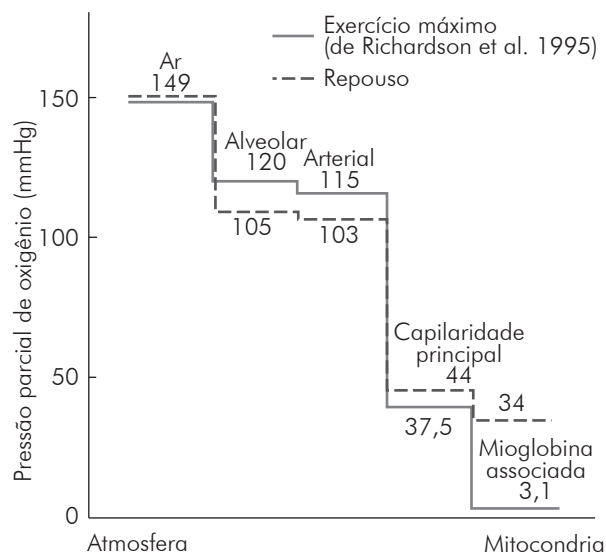
A pressão do oxigênio nos pulmões e posterior perfusão e difusão até as mitocôndrias aumenta com o exercício se comparado com o repouso (Figura 3), sendo a mioglobina responsável por maximizar a captação de oxigênio para a célula, e um importante fornecedor de oxigênio no músculo [15,16]. O músculo é dependente da associação entre PO₂-mioglobina para atingir valores de captação máxima de oxigênio, durante o exercício, havendo um limite de suprimento de O₂ [15]. O aumento de demanda por oxigênio nos músculos durante o exercício leva o aumento da transferência de O₂ das hemácias para as mitocôndrias pela mioglobina [17]. Assim, por exemplo, o treinamento em ratos aumenta a concentração de mioglobina no coração em torno de 3 a 5 vezes mais para aumentar o transporte até o *mitochondrium* [18].

O aumento do VO_{2max} está ligado ao aumento da atividade da citrato sintase, da densidade capilar [19] e da capacidade de difusão do oxigênio [15]. Portanto, a mioglobina pode ter um importante papel no tecido hipóxico por apresentar maior capacidade de difusão do oxigênio do que em normó-

xia [15]. A concentração intracelular de O₂ diminuída no músculo pode estar relacionado à redução do VO_{2max} e um maior consumo mitocondrial de O₂ [4,20]. Por isso, redução na capacidade de difusão da mioglobina pode contribuir para a redução do VO_{2max} [4, 15,20].

A mioglobina é importante para o transporte, armazenamento e captação de O₂ no músculo, assim pode favorecer o transporte de O₂ no músculo e não permitir locais de anóxia durante o exercício. No início do exercício cerca de 50% dos estoques da mioglobina associados ao oxigênio são utilizados (2 – 3 mmHg, precisamente 2.3 Torr na temperatura de 37 °C e pH 7), chamado de P₅₀ [4,21]. Seria esperada uma queda contínua da PO₂ no exercício, mas o que se observa é um aumento da concentração de oxigênio até um limite em que se mantém constante [22]. A PO₂ constante demonstra não haver relação direta com a queda de pH intracelular e com o aumento de saída celular do lactato [23]. Porque em P₅₀, a mioglobina torna-se mais efetiva para liberar oxigênio, retardando a queda da PO₂, portanto, é importante para manter a PO₂ intracelular acima do ponto no qual se torne limitante à respiração celular [24]. Em situação de hipóxia, contudo não pode ser excluída a importância da queda da PO₂ sistêmica e, assim, aumentar os níveis da epinefrina arterial, consequentemente, a glicólise e, por fim, os níveis de produção de lactato intracelular [23]. Em relação à fosforilação oxidativa, a tensão de oxigênio intracelular não tem papel regulatório direto porque não há interação entre pH e concentração de PCr. O oxigênio apenas age como um substrato para a respiração celular *in vivo* [24].

Figura 2 - Comparação da cascata de oxigênio em repouso e em exercício de extensão de joelho demonstrando como a pressão de oxigênio varia do ar ambiente até as mitocôndrias.



Fonte: Richardson et al. [16].

Mioglobina no cardiomiócito

A demanda cardíaca tem relação direta com o VO_{2max} , portanto é razoável pensar quais seriam as estruturas responsáveis por essa relação, que poderia ser a hemoglobina, a densidade capilar, a viscosidade sanguínea e a mioglobina [18].

Em condições de disponibilidade normal de oxigênio e aumentando a demanda energética com estímulo adicional de dopamina, a PO_2 é suficiente para saturar a mioglobina com oxigênio e o O_2 não agir como regulador chave ao aumento da respiração celular, portanto a difusão de oxigênio não limita a adaptação da fosforilação oxidativa ao aumento da frequência cardíaca [25,26]. O NADH parece realizar essa função [26]. Contudo quando há redução da disponibilidade de oxigênio durante aumento de demanda energética do coração, a mioglobina tem importante papel [27] no aumento da velocidade de transporte do oxigênio [28]. Pode-se verificar uma queda da disponibilidade de oxigênio no sarcolema e uma concentração constante de oxigênio no centro do cardiomiócito quando a captação de O_2 da célula aumenta em cerca de oito vezes devido a um aumento de demanda energética [10,27]. Neste processo, a velocidade de transporte pela difusão facilitada da mioglobina pode ser dificultada pelo aumento da geração de calor devido à contração muscular [28]. No entanto, outro estudo demonstra que a mioglobina pode não interferir na difusão e transporte de oxigênio, já que a inativação da mioglobina em situação de hipóxia ou aumento do trabalho cardíaco não induziram alterações na respiração celular, bioenergética e função contrátil [29]. Assim, a hipótese que a mioglobina tem papel importante de transporte do sarcolema para o centro do cardiomiócito em momentos de aumento da demanda energética e redução de disponibilidade de oxigênio parece ainda precisar de estudos que a comprovem, já que em hipóxia e aumento do trabalho cardíaco não houve alterações metabólicas nos cardiomiócitos. Em coelhos, por exemplo, a frequência cardíaca a 120 bpm, parece que o cardiomiócito está bem oxigenado e o O_2 global parece ser suficiente [25]. Além disso, com a concentração de mioglobina o músculo não aumenta em treinamento com pouca carga e hipóxia [15]. O que pode ser explicado pelo fato que em ratos mutantes que não tem a presença de mioglobina no coração múltiplos mecanismos compensatórios podem surgir, tais como: aumento do fluxo coronariano basal e de reserva, aumento da densidade capilar, hematócrito e, assim, com o não comprometimento energético do coração todos estes fatores parecem manter o fluxo de oxigênio do capilar para a mitocôndria nos vertebrados terrestres permitindo que a vida continue [30,24]. Portanto, a mioglobina até pode aumentar a oferta de O_2 , mas não é essencial para a vida.

Conclusão

A escolha da mioglobina como tema principal deve-se a pouca discussão da sua importância dentro da cascata de

resistência ao oxigênio e sua ligação com o VO_{2max} . Pode-se verificar que não há durante o exercício déficit de oxigênio nos músculos, há, sim, uma limitação ao transporte via mioglobina e que esta facilita o transporte de oxigênio na célula quando há redução da concentração intracelular de oxigênio. A mioglobina parece realizar suas atividades em torno de 50% de saturação para manter a sua capacidade de tamponar o oxigênio e levá-lo até a mitocôndria. Mesmo em tecidos pouco oxigenados a mioglobina acelera a sua velocidade de transporte para não permitir locais de anóxia na célula. Somado a isso, ainda há o oxigênio livre que parece suprir a célula suficientemente em situações de aumento de demanda na energética cardíaca.

Referências

1. Drinkard B, Roberts MD, Ranzenhofer LR, Han JC, Yanoff LB, Merke DP, et al. Oxygen-uptake efficiency slope as a determinant of fitness in overweight adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(10):1811-6.
2. Mullis R, Campbell IT, Wearden AJ, Morriss RK, Pearson DJ. Prediction of peak oxygen uptake in chronic fatigue syndrome. *Br J Sports Med* 1999;33:352-56.
3. Di Prampero PE. Metabolic and circulatory limitations to VO_{2max} at the whole animal level. *J Exp Biol* 1985;115:319-31.
4. Richardson RS, Grassi B, Gavin TP, Haseler LJ, Tagore K, Roca J, Wagner PD. Evidence of O_2 supply-dependent VO_{2max} in the exercise-trained human quadriceps *J Appl Physiol* 1999a;86(3):1048-53.
5. Heraud N, Christian P, Fabienne D, Alain V. Does correction of exercise-induced desaturation by O_2 always improve exercise tolerance in COPD? A preliminary study. *Resp Med* 2008;102(9):1276-86.
6. Matthew J, Forshaw FRCS, Dirk C, Strauss AR, Davies MRCS, David WBS et al. Mason is cardiopulmonary exercise testing a useful test before esophagectomy? *Ann Thorac Surg* 2008;85:294-99.
7. Okura T, Tanaka K. A unique method for predicting cardiorespiratory fitness using rating of perceived exertion. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2001;20:255-61.
8. Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR, Blair SN, Wareham NJ et al. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med* 2005;29(3):185-93.
9. di Prampero PE. A brief comment on the factors limiting maximal oxygen consumption in humans. *Eur J Appl Physiol* 1999;80:516-17.
10. Takahashi E, Sato K, Endoh H, Xu ZL, Doi K. Direct observation of radial intracellular PO_2 gradients in a single cardiomyocyte of the rat. *Am J Physiol* 275:225-33.
11. Wagner PD. Diffusive resistance to O_2 transport in muscle. *Acta Physiol Scand* 2000;168:609-14.
12. Jürgens KD, Papadopoulos S, Peters T, Gros G. Myoglobin: just an oxygen store or also an oxygen transporter? *News Physiol Sci* 2000;15:269-74.
13. Qiu Y, Sutton L, Riggs AF. Identification of myoglobin in human smooth muscle. *The Journal of Biological Chemistry* 1998;273(36):23426-32.
14. Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol* 2004;207:3441-46.

15. Richardson RS, Noyszewski EA, Kendrick KF, Leigh JS, Wagner PD. Myoglobin O₂ desaturation during exercise: evidence of limited O₂ transport. *J Clin Invest* 1995;96:1916-26.
16. Richardson RS, Duteil S, Wary C, D. Walter WJH, Carlier PG. Human skeletal muscle intracellular oxygenation: the impact of ambient oxygen availability. *J Physiol* 2006;571:415-24.
17. Seiyama A. Virtual cooperativity in myoglobin oxygen saturation curve in skeletal muscle in vivo. *Dyn Med* 2006;5:3.
18. Rezende EL, Gomes FR, Malisch JL, Chappell MA, Garland T. Maximal oxygen consumption in relation to subordinate traits in lines of house mice selectively bred for high voluntary wheel running. *J Appl Physiol* 2006;101:477-85.
19. Masuda K, Okazaki K, Kuno S, Asano K, Shimojo H, Katsuta S. Endurance training under 2500-m hypoxia does not increase myoglobin content in human skeletal muscle. *Eur Appl Physiol* 2001;85:486-90.
20. Richardson RS, Leigh PD, Wagner D, Noyszewsk EA. Cellular PO₂ as a determinant of maximal mitochondrial O₂ consumption in trained human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999b;87(1):325-31.
21. Schenkam KA, David R, Marble S, David H, Burns K, and Eric O. F. Myoglobin oxygen dissociation by multiwavelength spectroscopy. *J Appl Physiol* 1997;82(1):86-92.
22. Richardson RS, Newcomer SC, Noyszewsk EA. Skeletal muscle intracellular PO₂ assessed by myoglobin desaturation: response to graded exercise. *J Appl Physiol* 2001;91:2679-85.
23. Russell S, Richardson RS, Noyszewski EA, Leigh JS, Wagner PD. Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: role of intracellular PO₂. *J Appl Physiol* 1998;85(2):627-34.
24. Marcinek DJ, Ciesielski WA, Conley KE, Schenkman KA. Oxygen regulation and limitation to cellular respiration in mouse skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:1900-8.
25. Groot B, Zuurbier CJ, Van Beek JHGM. Dynamics of tissue oxygenation in isolated rabbit heart as measured with near-infrared spectroscopy. *Am J Physiol* 1999;276:1616-24.
26. Kreutzer U, Yousry M, Youngran C, Thomas J. Oxygen supply and oxidative phosphorylation limitation in rat myocardium in situ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:2030-37.
27. Canty AA, Driedzic WR. Evidence that myoglobin does not support heart performance at maximal levels of oxygen demand. *J Exp Biol* 1987;128:469-73.
28. Lin PC, Kreutzer U, and Thomas Jue. Anisotropy and temperature dependence of myoglobin translational diffusion in myocardium: implication for oxygen transport and cellular architecture. *Biophys J* 2007;92(7):2608-20.
29. Chung Y, Huang S, Glabe A, Jue T. Implication of CO inactivation on myoglobin function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:1616-24.
30. Decke A, Flogel U, Zanger D, Hirchenhain J, Decking UK, Schrade J et al. Disruption of myoglobin in mice induces multiple compensatory mechanisms. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(18):10495-500.
31. Garry DJ, Meeson A, Yan Z, Williams RS. Life without myoglobin. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:896-8.