

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Potencial Terapêutico Cardiovascular da Taurina

Mariana Azevedo Pinto

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Potencial Terapêutico Cardiovascular da Taurina

Mariana Azevedo Pinto

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar

2023

Resumo

As doenças cardiovasculares representam um dos principais problemas de saúde pública a nível global, sendo responsáveis por milhões de mortes todos os anos, e como tal têm sido exploradas diversas abordagens terapêuticas com o objetivo de as prevenir. Neste contexto, o papel dos suplementos alimentares na promoção da saúde cardiovascular tem despertado interesse crescente na comunidade científica. Entre os suplementos investigados, a taurina, um aminoácido encontrado em abundância no tecido cardíaco, tem chamado a atenção dos investigadores como um possível agente benéfico na prevenção destas doenças. Estudos em laboratório e em organismos vivos têm evidenciado que este aminoácido possui propriedades benéficas para o coração, conferindo um efeito cardioprotetor. Revela-se particularmente eficaz na proteção contra lesões causadas por isquemia e reperfusão, graças às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Além disso, foi comprovado que a taurina desempenha um papel crucial na redução da pressão arterial, promovendo a dilatação dos vasos sanguíneos e inibindo a sua contração, o que reduz o risco de hipertensão. A taurina também demonstrou ser aliada na melhoria dos níveis lipídicos do organismo, não só através da redução dos níveis de colesterol total e triglicéridos, como também dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e através do aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Estas ações contribuem significativamente para a prevenção de condições como a aterosclerose, uma vez que promovem um perfil lipídico mais saudável no organismo. A capacidade deste importante aminoácido em modular a atividade de canais iónicos, presentes no tecido cardíaco, em regular os níveis de cálcio, juntamente com o seu efeito anti-apoptótico constituem alguns dos mecanismos responsáveis por estes benefícios. Ainda que a maioria dos estudos tenha sido conduzida em modelos animais ou em células isoladas, os resultados obtidos até ao momento mostram-se promissores e sugerem que a taurina pode desempenhar um papel relevante na proteção contra doenças cardiovasculares, realçando a necessidade de se continuar a explorar o potencial da incorporação deste aminoácido em diferentes tipos de estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Taurina; Cardiovascular; Antioxidante; Cardioprotetor; Perfil lipídico; Pressão arterial.

Abstract

Cardiovascular diseases represent one of the major global public health challenges, accounting for millions of deaths annually. Consequently, various therapeutic approaches have been explored to prevent these diseases. In this context, the role of dietary supplements in promoting cardiovascular health has gained increasing interest within the scientific community. Among the supplements under investigation, taurine, an amino acid abundantly found in cardiac tissue, has captured researchers' attention as a potential beneficial agent in preventing these diseases. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated that this amino acid possesses beneficial properties for the heart, conferring a cardioprotective effect. It proves particularly effective in shielding against injuries caused by ischemia and reperfusion, thanks to its anti-inflammatory and antioxidant properties. Furthermore, taurine has been proven to play a crucial role in reducing blood pressure by promoting vasodilation and inhibiting vasoconstriction, thereby reducing the risk of hypertension. Taurine has also shown promise in improving lipid levels in the body, not only by reducing total cholesterol and triglyceride levels but also by lowering levels of low-density lipoproteins (LDL) and increasing high-density lipoproteins (HDL). These actions significantly contribute to the prevention of conditions such as atherosclerosis, as they promote a healthier lipid profile in the body. The ability of this vital amino acid to modulate the activity of ion channels present in cardiac tissue and regulate calcium levels, coupled with its anti-apoptotic effect, constitutes some of the mechanisms responsible for these benefits. Although most studies have been conducted in animal models or isolated cells, the results obtained so far are promising, suggesting that taurine may play a relevant role in protecting against cardiovascular diseases. This underscores the need to further explore the potential of incorporating this amino acid into various therapeutic strategies.

Keywords: Taurine; Cardiovascular; Antioxidant; Cardioprotective; Lipid profile; Blood pressure.

Agradecimentos

Gostaria de expressar o meu sincero agradecimento a todas as pessoas e entidades que me apoiaram, motivaram e fizeram-me acreditar que seria capaz de concluir esta monografia.

Em primeiro lugar, desejo dedicar palavras especiais aos meus pais, Rui e Magna, ao meu avô, Emanuel, e ao meu namorado, Guilherme. Obrigada por acreditarem em mim, mesmo quando eu tinha dúvidas da minha capacidade. O vosso amor incondicional e apoio emocional foram o meu porto seguro.

Aos meus amigos mais próximos, Maria Brazão, Fábio Viveiros, Marta Reynolds e Mariana Rocha, quero expressar o meu sincero agradecimento por estarem sempre disponíveis para me ouvir, encorajar e partilhar os altos e baixos desta jornada académica.

Desejo ainda expressar a minha sincera gratidão ao meu orientador, Professor Doutor Henrique Silva. O seu notório domínio tanto na vertente técnica como teórica desempenhou um papel fundamental no sucesso da elaboração desta monografia.

Não posso deixar de mencionar a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que me acolheu ao longo de cinco anos. Apesar dos desafios, essa experiência culminou num profundo sentido de realização pessoal.

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que acreditaram em mim e no meu potencial. O vosso apoio constante, motivação e incentivo foram essenciais. A minha gratidão é profunda e eterna.

Abreviaturas

ACAT – acil-CoA:colesterol aciltransferase

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BKCa – Canais de potássio ativados por cálcio de grande condutância

Ca²⁺ – Cálcio

CDO – Cisteína Dioxigenase

CSAD – Cisteína Sulfinato Descarboxilase

DCV – Doenças cardiovasculares

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

eNOS – Óxido Nítrico Sintase Endotelial

HDL – Lipoproteínas de elevada densidade

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

HOCl – Ácido Hipocloroso

HTA – Hipertensão Arterial

K⁺ – Potássio

K⁺-ATPase – Bombas de potássio dependentes de ATP

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

MTP – Proteína Microssomal de transferência de Triglicéridos

NO – Óxido nítrico

NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SOD – Superóxido Dismutase

TauT – Transportador de Taurina

Tau-Cl – Taurina-cloramina

TG – Triglicéridos

Tm5U – 5-taurinometiluridina

Tm5s2U – 5-taurinometil2-tiouridina

tRNA – RNA de transferência

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

Índice:

1	Introdução	8
2	Objetivos	11
3	Metodologia	12
4	Resultados e Discussão	13
4.1	Perspetiva histórica da taurina	13
4.2	Caraterização físico-química da taurina.....	14
4.2.1	Propriedades físico-químicas	14
4.2.2	Síntese	14
4.2.3	Absorção	16
4.2.4	Metabolismo	17
4.2.5	Eliminação	17
5	Perfil de toxicidade da Taurina	18
5.1	Taurina, bebidas energéticas e álcool	18
5.2	Taurina e o seu efeito ao nível cardiovascular.....	19
5.2.1	Papel na modulação do cálcio.....	20
5.2.1.1	Papel do TauT	20
5.2.1.2	Regulação da Ca ²⁺ ATPase.....	22
5.2.1.3	Efeito sob as bombas de potássio.....	23
5.2.2	Efeito protetor na apoptose	23
5.2.3	Atividades antioxidante e anti-inflamatória.....	24
5.2.3.1	Regulação de mediadores pró-inflamatórios	25
5.2.3.2	Impacto na cadeia de eletrões	26
5.2.3.3	SOD e stress oxidativo.....	27
5.2.3.4	Modulação do cálcio a atividade anti-apoptótica.....	27
5.2.4	Efeito anti-hipertensor ao nível do tónus vascular.....	28
5.2.4.1	Efeito vascular	29
5.2.4.2	Efeito no SRAA	31
5.2.5	Efeito no perfil lipídico	33
6	Conclusão.....	35
7	Referências Bibliográficas	36

Índice de Figuras:

Figura 1. Fórmula de estrutura da taurina.....	14
Figura 2. Biossíntese da taurina.....	15
Figura 3. Metabolismo da taurina.....	17
Figura 4. Co-transporte de taurina e sódio pelo TauT.....	21
Figura 5. Mecanismos pelos quais a taurina exerce o seu efeito antioxidante e anti-inflamatório.....	25
Figura 6. Mecanismos pelos quais a taurina exerce o seu efeito vasodilatador.....	31
Figura 7. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	32

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Prevalência populacional de diferentes fatores de risco para DCV em Portugal.....	9
Tabela 2. Concentração da taurina nos vários órgãos/células do ser humano.....	15

1 Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são amplamente reconhecidas como a principal causa de mortalidade à escala mundial, resultando em aproximadamente 17,9 milhões de óbitos anualmente, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (1). Oitenta e cinco por cento destes óbitos são atribuíveis a eventos como enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), sendo que um terço das mesmas ocorre em indivíduos com idade inferior a 70 anos (1,2).

As DCV compreendem um conjunto vasto de patologias incluindo a doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, arritmias, hipertensão arterial (HTA), doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, entre uma variedade considerável de outras doenças (2).

Em Portugal, as DCV foram responsáveis por 34 593 óbitos em 2020, representando aproximadamente 28% do total de mortes ocorridas no país. Além disso, estima-se que 21,5% dos indivíduos em Portugal Continental possuam um fator de risco para DCV, enquanto 24,1% apresentam dois fatores de risco e 22,2% têm três fatores de risco (3). Estes dados destacam a relevância das DCV como um desafio significativo para a saúde pública e reforçam a importância de medidas preventivas para reduzir o impacto destas doenças na população portuguesa.

Os fatores de risco para as DCV podem ser divididos em 2 grupos - modificáveis e não modificáveis. Dentro dos fatores modificáveis incluem-se doenças, como – a HTA, dislipidemia, pré-obesidade/obesidade e diabetes, fatores associados ao estilo de vida, como – o tabagismo, sedentarismo, dieta inadequada e consumo excessivo de álcool, e ainda fatores de caráter mais social como o rendimento, a educação, a profissão e as condições de vida (3). Os fatores não modificáveis englobam o sexo, a idade e o património genético (3).

Em Portugal, um estudo realizado em 2019, determinou que o fator de risco com maior prevalência na população portuguesa é a pré-obesidade/obesidade, seguindo-se a HTA e a dislipidemia, como mostra Tabela 1 (3).

Tabela 1. Prevalência populacional de diferentes fatores de risco para DCV em Portugal

Fatores de risco de DCV	Prevalência estimada
Pré-obesidade/obesidade	62,1%
Hipertensão arterial: pressão sistólica ≥ 140 mmHg e pressão diastólica ≥ 90 mmHg	43,1%
Dislipidemia: Colesterol-LDL ≥ 160 mg/dL	31,5%
Nível baixo de atividade física	29,2%
Tabagismo	25,4%
Dislipidemia: Colesterol-HDL < 40 mg/dL	14,0%
Antecedentes familiares: DCV prematura	11,8%
Diabetes	8,9%
Dislipidemia: Triglicéridos ≥ 200 mg/dL	8,6%

Contudo, é fundamental salientar que existem medidas e estratégias para reduzir a influência destes fatores de risco que podem ser modificados, contribuindo, assim, para a promoção da saúde cardiovascular. Neste contexto, a comunidade científica tem manifestado um crescente interesse no papel dos suplementos alimentares na promoção da saúde cardiovascular. Assim sendo, a taurina emerge como um possível agente benéfico na prevenção das DCV.

Vários estudos, realizados em animais e em seres humanos, têm reportado os notáveis benefícios da taurina para a saúde cardiovascular. Entre estes benefícios, destaca-se a sua capacidade em melhorar a função cardíaca, reduzir os níveis de colesterol LDL e triglicéridos, além de contribuir para a diminuição da pressão arterial.

Assim sendo, a taurina, como um aminoácido naturalmente presente no organismo e encontrado em alguns alimentos, apresenta-se como uma opção promissora como

complemento terapêutico para indivíduos com risco cardiovascular ou já afetados por tais condições.

Contudo, é essencial salientar que mais pesquisas são necessárias para compreender plenamente os mecanismos de ação da taurina e a extensão dos seus benefícios nas doenças cardiovasculares.

2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo realizar uma revisão abrangente dos efeitos cardiovasculares da taurina. Através de uma análise da literatura científica disponível, pretendeu-se investigar os potenciais benefícios associados à suplementação com taurina, como um possível aliado na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, e proporcionar uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos de ação da taurina.

3 Metodologia

A pesquisa foi realizada em inglês com recurso às bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Google Scholar*. Recorreu-se ao uso das palavras-chave *taurine*, *cardiovascular*, *antioxidant*, *anti-inflammatory*, *blood plessure*, *lipid profile* e de combinações das mesmas. As referências bibliográficas consistem maioritariamente em artigos científicos originais e de revisão.

4 Resultados e Discussão

A taurina, também nominada por ácido 2-aminoetanosulfónico, é considerada o principal aminoácido intracelular livre presente na maior parte dos tecidos dos mamíferos (4–6). Esta não participa na síntese proteica, sendo, no entanto, essencial para diversos processos biológicos (6). A taurina encontra-se abundantemente presente em inúmeras células, entre as quais as células nervosas, os miócitos esqueléticos, os hepatócitos, as plaquetas e os leucócitos. Exerce múltiplas atividades fisiológicas, especialmente nos tecidos eletricamente excitáveis, atuando como uma molécula antioxidante, modulando a função cardiovascular, o metabolismo lipídico, entre outros efeitos (4,7).

Sabe-se ainda que a concentração plasmática de taurina diminui durante o desenvolvimento humano e o envelhecimento, facto este que indica o seu importante papel no desenvolvimento humano (6).

4.1 Perspetiva histórica da taurina

Em 1827, a taurina foi isolada pela primeira vez pelos professores alemães Friedrich Tiedemann e Leopold Gmelin a partir da bÍlis de boi, tendo-lhe atribuído então o nome de Gallen-Asparagin (7,8). Mais tarde, foi-lhe atribuído o nome de *taurus*, proveniente do nome latino *Bos taurus*, que significa boi, tendo apenas surgido na literatura como taurina em 1838, por von H. Demarçay (9).

A taurina foi considerada relevante somente em 1975 quando se observou que uma depleção de taurina estaria associada ao desenvolvimento da degeneração da retina em gatos (7). Assim chegou-se à hipótese de que uma diminuição deste aminoácido poderia estar implicada na origem de outras condições patológicas, o que despertou o interesse da comunidade científica (7).

4.2 Caracterização físico-química da taurina

4.2.1 Propriedades físico-químicas

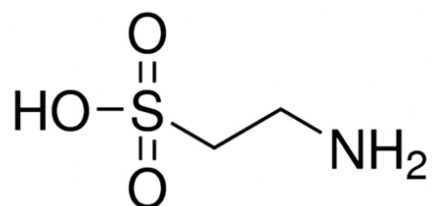


Figura 1. Fórmula de estrutura da taurina.

A taurina é um aminoácido que apresenta como fórmula empírica $-C_2H_7NO_3S$ (Figura 1), na qual a presença de um grupo sulfônico ($-SO_3H$) em vez de um grupo carboxilo ($-COOH$) a torna única quando comparada com os restantes aminoácidos (10,11). Possui um peso molecular de 125,142 g/mol, um ponto de fusão de 305,11°C e uma solubilidade em água de 65 g/L (12). Caracteriza-se por ser uma molécula hidrofílica, possuindo um logP de -2,6 (12).

4.2.2 Síntese

Existem duas possíveis formas de obtenção de taurina no organismo - através da ingestão de alimentos de origem animal, e através da síntese endógena da mesma, a qual ocorre, primariamente, no fígado, a partir de dois aminoácidos, a metionina e a cisteína, como é possível verificar na Figura 2 (4,5,13).

A principal via biossintética da taurina consiste na conversão da cisteína em cisteína sulfinato por ação da enzima cisteína dioxigenase (CDO). A cisteína sulfinato é então descarboxilada pela enzima cisteína sulfinato descarboxilase (CSAD), formando a hipotaurina (5,13,14). Posteriormente a hipotaurina é oxidada, de forma espontânea ou pela hipotaurina desidrogenase, dando origem à taurina, sendo estas reações dependentes de vitamina B₆ (5,13,14).

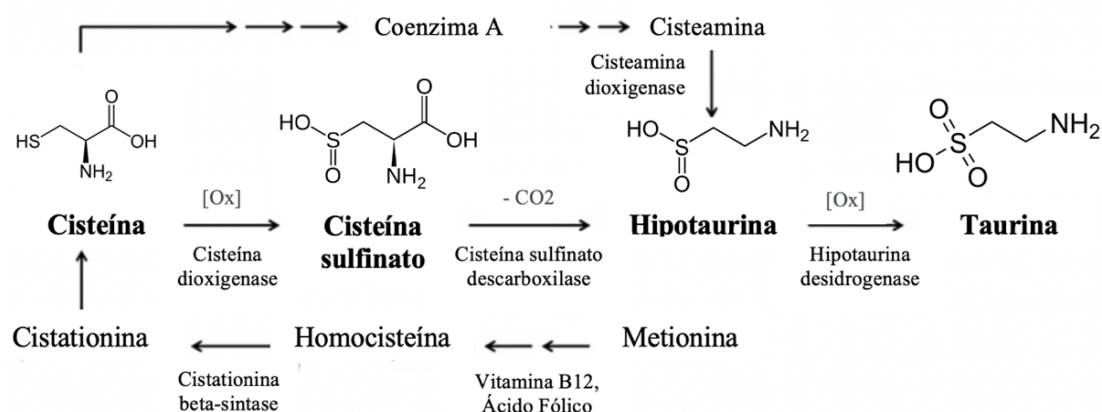


Figura 2. Biossíntese da taurina.

A expressão das enzimas CDO e CSAD está essencialmente localizada no fígado, embora já tenham sido identificadas em vários outros tecidos (15). Assim, a taurina encontra-se presente em inúmeros tecidos, sendo mais abundante no tecido muscular cardíaco, tecido nervoso (retina, cérebro) e sangue, como podemos verificar na Tabela 2 (16).

Tabela 2. Concentração da taurina nos vários órgãos/células do ser humano.

Órgão/Célula	Concentração de Taurina
Cérebro	
Em desenvolvimento	4-20 $\mu\text{mol/g}$
Adulto	1-9 $\mu\text{mol/g}$
Coração	6 $\mu\text{mol/g}$; 15-25 $\mu\text{mol/g}$
Fígado	2 $\mu\text{mol/g}$
Músculo Esquelético	5 $\mu\text{mol/g}$
Retina	30-40 $\mu\text{mol/g}$
Plasma	50-80 $\mu\text{mol/L}$; 100 $\mu\text{mol/L}$
Leucócitos e Plaquetas	13-17 $\mu\text{mol/L}$; 10-50 $\mu\text{mol/L}$

A síntese endógena de taurina revela uma significativa variabilidade interindividual, a qual é influenciada pelo estado nutricional do indivíduo (13,16). Esse estado nutricional, em particular a ingestão de proteínas e a biodisponibilidade de cisteína,

desempenha um papel crucial na regulação desse processo (13). A biodisponibilidade da cisteína, por sua vez, está intrinsecamente ligada ao equilíbrio metabólico entre a homocisteína e a metionina. A homocisteína é um intermediário que surge a partir da desmetilação da metionina, e a sua conversão em cisteína ocorre por meio da ação da enzima cistationina beta-sintase (16). Esse processo, por sua vez, é influenciado pela presença de cofatores como vitamina B12 e ácido fólico (13,16). Além disso, a enzima metiltetrahidrofolato redutase também é essencial para reverter essa reação quando esses cofatores estão presentes (13,16).

Visto que a produção endógena desse aminoácido muitas vezes se revela insuficiente, torna-se essencial obtê-lo através da alimentação. Neste contexto, é relevante ressaltar que a taurina se encontra amplamente presente em diversos alimentos (4,16). Uma atenção especial é notada nos frutos do mar, como vieiras, mexilhões e ameijoas, os quais se destacam pelas quantidades significativas deste aminoácido (4,16). Adicionalmente, é importante mencionar que as carnes de aves, como peru e galinha, também representam uma fonte considerável de taurina (4,16).

4.2.3 Absorção

Para ser absorvida, a taurina obtida através da alimentação é conjugada no intestino delgado com ácidos biliares secretados pelo fígado (17). No epitélio intestinal o aminoácido é absorvido para o interior dos enterócitos por transporte ativo, sendo, posteriormente, transportado pela veia porta até ao fígado (16,18). Uma vez na circulação sistêmica a taurina entra nas células através do seu transportador TauT. O perfil de captação de taurina por este transportador depende da concentração intracelular do aminoácido, sendo que quanto maior a sua concentração, menor será a captação do mesmo, o que resulta numa maior excreção (16,19). Inversamente, quando a sua concentração intracelular é baixa, o TauT é ativado e a taurina é mais captada a partir da circulação, sofrendo ainda reabsorção pelos nefrônios, mais precisamente no túbulo proximal (16,19).

Apesar de ser um composto hidrofílico, fracamente absorvido, a concentração plasmática de taurina aumenta cerca de 10 minutos após a sua ingestão, atingindo o seu pico no sangue aproximadamente após 1h (17,20). Verificou-se ainda que a biodisponibilidade da taurina aumenta na ausência de ingestão alimentar (17).

4.2.4 Metabolismo

A taurina pode ser metabolizada por diversos seres vivos, originando, desta forma, diferentes metabolitos (4). No ser humano, a taurina pode ser metabolizada de forma a originar diferentes metabolitos, entre os quais o 5-glutamil-taurina, o qual é resultado da ação da enzima gama-glutamilttransferase 6, e o taurocolato, conseqüente da ação do ácido biliar-CoA: aminoácido N-aciltransferase, como podemos observar na Figura 3 (15).

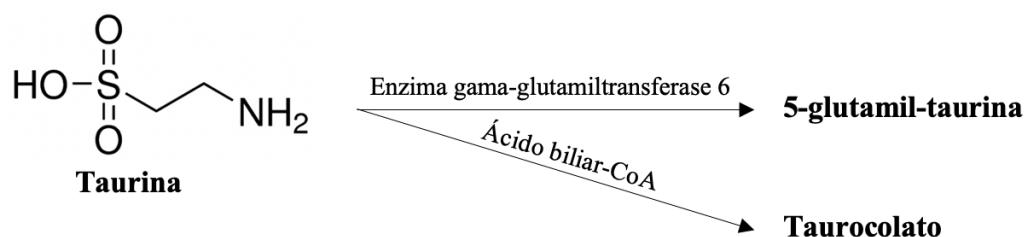


Figura 3. Metabolismo da taurina.

A taurina pode alcançar o intestino de duas formas distintas, através da sua secreção pela bÍlis ou ainda pela ingestão alimentar. Uma vez no intestino, sofre ainda ação de bactÉrias lá presentes dando origem a sulfato, o qual é posteriormente eliminado pela urina (21).

4.2.5 Eliminação

A taurina é predominantemente eliminada pela urina (95%), após ser absorvida no intestino e metabolizada no fÍgado, dos quais 70% são eliminados sob a forma taurina propriamente dita, sendo os restantes 25% eliminados sob a forma de sulfato (22). Este, como já referido anteriormente é formado maioritariamente pela ação de bactÉrias presentes no intestino, o qual é posteriormente absorvido no trato gastrointestinal para ser depois excretado na urina (21,22).

A fração de taurina que não é eliminada pela urina, é então conjugada com ácidos biliares, a fim de ser excretada pelas fezes (22).

A excreção urinária da taurina pode variar entre os 65 aos 250 mg diários, dependendo de diversos fatores como a idade, a função renal, a função hepática, os alimentos ingeridos, bem como outros (17).

5 Perfil de toxicidade da Taurina

Desde a sua descoberta diversas funções têm sido atribuídas à taurina (4). Atualmente sabe-se que desempenha um papel crucial numa variedade de processos, tanto ao nível celular como ao nível tecidual. No contexto celular, a taurina desempenha funções essenciais na neuromodulação, regulação do músculo cardíaco, regulação da pressão osmótica e homeostasia do cálcio (Ca^{2+}), contribuindo, por isso, na estabilização mecânica de membranas (13,23,24). Além disso, a taurina exibe propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias significativas (13,24). Ao nível tecidual, este aminoácido desempenha um papel importante no desenvolvimento cerebral, sistema ótico e imunitário, na reprodução, sendo também capaz de modular a função cardiovascular (13,23,24).

Assim, uma crença geral de que a taurina é um aminoácido, natural, não tóxico, e seguro, mesmo em altas doses, tornaram-na atrativa para o uso clínico, uma vez que a suplementação com este aminoácido não foi associada à ocorrência de efeitos adversos graves no organismo (22,24).

Estudos de toxicidade demonstraram que a taurina não é capaz de produzir efeitos genotóxicos, cancerígenos ou teratogénicos. No entanto, a avaliação abrangente de efeitos adversos agudos, subagudos e crónicos não foi exaustiva. Posteriormente, verificou-se que a taurina, quando combinada com o álcool, é capaz de produzir um efeito tóxico (22–24).

Assim, com base em dados disponíveis de ensaios clínicos *in vivo*, realizados em humanos e animais, verificou-se que o nível de segurança observado, para a administração de taurina, é de 3g/dia, e, com respeito ao parecer da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar, o consumo de 1000 mg/kg por dia em bebidas energéticas foi considerado o valor de *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) (5,22,24).

5.1 Taurina, bebidas energéticas e álcool

Desde o surgimento das bebidas energéticas no mercado, misturá-las com álcool tornou-se uma prática comum, especialmente entre a população jovem (25). As bebidas energéticas são compostas por uma grande variedade de ingredientes, contudo, as

marcas mais populares são conhecidas por conterem elevadas doses de cafeína e de taurina (26).

No entanto, o consumo destas bebidas tem suscitado preocupações, uma vez que se encontram associadas a efeitos adversos significativos, entre os quais, do foro cardiovascular, tal como o desenvolvimento de arritmias e fenómenos isquémicos (27,28). Esta preocupação levantou a suspeita de que a interação entre a cafeína e a taurina poderia estar subjacente a estes problemas (27). Após investigações sobre possíveis interações, foi concluído que a taurina desempenha um papel crucial na neutralização de certos efeitos cardiovasculares induzidos pela cafeína (6,27). Portanto, a presença da taurina nas bebidas energéticas parece contribuir para atenuar os riscos cardiovasculares associados ao consumo de cafeína.

5.2 Taurina e o seu efeito ao nível cardiovascular

Por se encontrar em grandes concentrações no tecido muscular cardíaco, a taurina possui a capacidade de modular a função cardiovascular, sendo responsável por inúmeros benefícios (6,10,29). Este aminoácido desempenha um papel protetor para os cardiomiócitos em diversas situações, incluindo lesões causadas pela isquemia-reperfusão (7,29). A isquemia-reperfusão ocorre quando o suprimento de sangue ao coração é temporariamente interrompido (isquemia) e depois restaurado (reperfusão). No entanto, o restabelecimento repentino do fluxo sanguíneo pode levar a danos adicionais nos cardiomiócitos, podendo resultar em inflamação e até morte celular.

A taurina é capaz de atuar sob espécies reativas de oxigénio (ROS), que são moléculas altamente reativas produzidas durante a isquemia e quando o fluxo sanguíneo é restaurado (6,7). Além disso, a taurina também regula o cálcio intracelular, um fator fundamental para assegurar a contração e relaxamento adequados do músculo cardíaco (6,7). Esta ação não contribui apenas para uma função cardíaca saudável, mas também confere à taurina um papel anti-hipertensivo (6,7).

Acredita-se que a depleção de taurina possa comprometer esta proteção natural, aumentando a vulnerabilidade dos cardiomiócitos aos danos causados pela isquemia-reperfusão. Como resultado, uma depleção neste aminoácido poderá contribuir para o desenvolvimento da cardiomiopatia dilatada, uma vez que o enfraquecimento e a morte dos cardiomiócitos podem levar à deterioração da função cardíaca (6).

Uma outra propriedade benéfica da taurina está relacionada com a sua capacidade de regular de forma positiva o perfil lipídico. Esta regulação é relevante porque níveis elevados de colesterol e triglicerídeos estão associados a um maior risco de doenças cardiovasculares, como aterosclerose, enfarte agudo do miocárdio e AVC (30).

Assim, à medida que a compreensão dos benefícios da taurina é cada vez mais aprofundada, fica claro que o seu papel diversificado na proteção cardíaca e na regulação do metabolismo lipídico, o coloca como uma substância de grande interesse no âmbito da saúde cardiovascular.

5.2.1 Papel na modulação do cálcio

A homeostasia do cálcio desempenha um papel primordial no miocárdio, uma vez que exerce influência sobre a excitabilidade e condutibilidade dos impulsos elétricos, bem como sobre a contratilidade muscular. Qualquer perturbação na homeostasia do cálcio no miocárdio, seja por excesso ou deficiência, pode resultar em disfunções na contratilidade do miocárdio e, em situações extremas, até mesmo em insuficiência cardíaca. Além disso, a acumulação excessiva de cálcio nos cardiomiócitos é tóxica, ativando lipases e proteases, o que posteriormente leva à permeabilização da membrana mitocondrial interna (8,24). Isto, por sua vez, resulta na liberação do fator pró-apoptótico das mitocôndrias, desencadeando a apoptose celular (8,24). Assim, torna-se fundamental manter o equilíbrio do cálcio intracelular para garantir um bombeamento eficiente do coração e a manutenção de um ritmo cardíaco regular.

Existem inúmeras evidências de que a taurina desempenha um papel citoprotetor, uma vez ser responsável pela modulação do cálcio (14,24,31), tendo sido demonstrado que a taurina afeta o transporte de cálcio em inúmeros tecidos, incluindo o muscular cardíaco e o nervoso (retina e cérebro) (32).

5.2.1.1 Papel do TauT

A taurina é responsável por proteger as células, através de uma diminuição da sobrecarga de cálcio intracelular (8). Em condições normais, o transportador TauT possibilita, por simporte, a entrada de taurina e sódio no interior das células, como mostra a Figura 4.

Subsequentemente, o sódio é trocado pelo cálcio, mediado pelo permutador de sódio/cálcio (NCX) (6). Este processo é particularmente relevante quando as células

enfrentam agressões como a isquemia-reperfusão, um processo que pode resultar em danos celulares. Nessas situações, o TauT desempenha um papel crucial, ao mediar a perda de taurina do interior das células (7,8). É importante lembrar que a taxa de captação de taurina pelo TauT varia com a concentração intracelular do aminoácido; quanto maior a concentração, menor a captação. Deste modo, menos sódio se encontrará disponível para ser permutado pelo cálcio, prevenindo consequentemente a sobrecarga de cálcio no interior da célula (7).

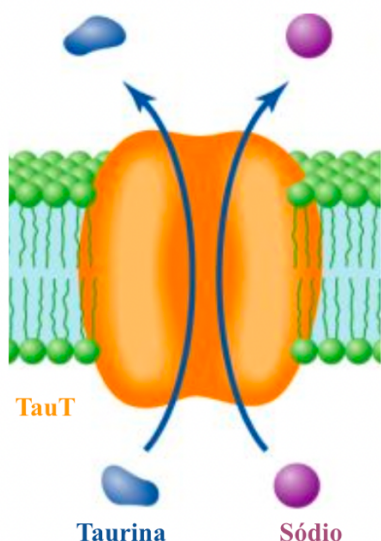


Figura 4. Co-transporte de taurina e sódio pelo TauT.

Um estudo *in vitro* realizado por Fengyun Ren *et al.* (33) explorou o papel do TauT nos cardiomiócitos. Ao silenciar o gene que codifica para o TauT num grupo de cardiomiócitos de ratos Sprague-Dawley e ao sobre-expressá-lo noutra grupo de cardiomiócitos, verificou-se que o TauT desempenha um papel fundamental no transporte eficiente de taurina para o interior das células (33). A sobre-expressão do TauT resultou em maiores níveis de taurina intracelular, enquanto o seu silenciamento resultou em níveis mais baixos de taurina. Isto reforça a importância do TauT para a manutenção dos níveis adequados de taurina nas células cardíacas e, por sua vez, para a regulação do cálcio intracelular, uma vez que a ação coordenada entre a taurina e o TauT é essencial para manter a integridade celular e prevenir danos causados pela sobrecarga de cálcio.

5.2.1.2 Regulação da Ca²⁺ATPase

Numa situação de isquemia, ocorrem alterações na homeostasia do cálcio nos cardiomiócitos. A redução do suprimento de oxigênio e a acumulação de metabolitos durante a isquemia podem resultar na disfunção das bombas de cálcio do retículo sarcoplasmático, como a Ca²⁺ATPase, um transportador intracelular de membrana responsável por remover o cálcio do citosol de volta para o retículo. Como resultado, há uma acumulação excessiva de cálcio no citosol, o que leva posteriormente a um estado de hipercontratibilidade. Este desequilíbrio pode resultar em contrações contínuas e inadequadas dos cardiomiócitos, tornando-se prejudicial para o coração, uma vez que se requer um alto consumo de energia piorando a função cardíaca durante a isquemia. Além disso, a acumulação excessiva de cálcio no citosol pode desencadear ainda uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), causando danos nas células cardíacas e, em casos mais graves de isquemia, a disfunção prolongada das bombas de cálcio pode levar à morte celular dos cardiomiócitos, resultando na perda irreversível da função cardíaca. Deste modo, a compreensão destes mecanismos é importante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem preservar a homeostasia do cálcio e proteger o coração em situações de isquemia.

Na célula muscular cardíaca, o retículo endoplasmático é reconhecido como um organelo intracelular especializado na regulação do fluxo cálcio (34). Num estudo *in vitro* realizado por Ramila *et al.* (35) utilizando corações de ratinhos deficientes em taurina, foi demonstrado que a taurina regula positivamente a atividade do Ca²⁺ATPase do retículo sarcoplasmático, contribuindo para a homeostasia do cálcio (7,8,35). Esta ação da taurina envolve alterações na fosforilação de proteínas. Embora os mecanismos exatos não estejam bem estabelecidos, foram obtidas evidências experimentais suficientes que indicam que a depleção de taurina resulta na redução do estado de fosforilação do fosfolambano e, por sua vez, na redução da atividade do Ca²⁺ATPase (7). O fosfolambano é uma proteína integral da membrana que desempenha um papel na regulação da atividade da Ca²⁺ATPase nas células musculares cardíacas. Quando o fosfolambano não está fosforilado, este inibe a atividade da Ca²⁺ATPase, resultando num aumento da concentração de cálcio intracelular. Além disso, estas alterações estão associadas a um atraso no relaxamento do miocárdio e à acumulação de ROS, impactando tanto a função cardíaca diastólica quanto a sistólica (7). Assim, a regulação positiva da atividade da Ca²⁺ATPase pelo fosfolambano, modulada pela taurina, é um

fator crucial para a função cardíaca apropriada e para reverter o stress oxidativo isquêmico através da redução da formação de ROS.

5.2.1.3 Efeito sob as bombas de potássio

Foi constatado ainda que a taurina contribui para a inibição das bombas de potássio dependentes de ATP (K^+ -ATPase), nos cardiomiócitos (7). Esta ação resulta na desaceleração da redução dos níveis de adenosina trifosfato (ATP) intracelular durante a isquemia, o que é crucial, uma vez que o ATP é uma molécula essencial para fornecer energia às atividades celulares.

Adicionalmente, a taurina regula o fluxo de potássio para fora das células, isto é, promove o efluxo de potássio (7). Isto tem um efeito cascata, uma vez que influencia o influxo de cálcio para o interior das células. Neste sentido, ao controlar o fluxo de potássio e, por consequência, o influxo de cálcio, a taurina ajuda a manter níveis adequados de ATP dentro dos cardiomiócitos. Isto é de extrema importância para garantir a integridade e a função celular durante situações de isquemia e reperfusão, contribuindo assim para a proteção das células cardíacas contra os danos associados a esses processos (7).

5.2.2 Efeito protetor na apoptose

A apoptose é um processo de morte celular programada que ocorre naturalmente no corpo como parte do desenvolvimento normal, manutenção do equilíbrio celular e remoção de células danificadas ou envelhecidas. Em condições normais, a apoptose é essencial para a regulação e renovação dos tecidos. No entanto, em certas situações patológicas, a apoptose pode se tornar indesejável e prejudicial, sendo importante prevenir a sua ocorrência descontrolada.

Nos últimos anos, vários estudos têm vindo a relatar que a apoptose é uma importante característica patológica na lesão por isquemia-reperfusão do miocárdio (36).

Para manter a viabilidade das células, é crucial manter o equilíbrio entre a proteína pró-apoptótica Bax e a proteína anti-apoptótica Bcl-2. A redução nos níveis de Bcl-2 nas células resulta na translocação de Bax para as mitocôndrias. Como resultado, as membranas mitocondriais sofrem ruptura, ocasionando a liberação do citocromo C das mitocôndrias para o citosol (4). O citocromo C, por sua vez, forma um complexo com o fator ativador da protease apoptótica-1 e a caspase-9, dando origem ao apoptossoma.

O apoptossoma é responsável por libertar a caspase-9 ativa, que subsequente ativa a caspase-3, culminando na indução da apoptose (4,7).

Num estudo *in vitro*, realizado por Ren *et al.* (33), foi estabelecido um modelo de isquemia, onde se utilizaram cardiomiócitos de ratos Sprague-Dawley, alguns dos quais pré-tratados com taurina, de modo a avaliar a relação da taurina e a severidade da isquemia do miocárdio (33). Verificou-se que no grupo não tratado com taurina, o nível de Bcl-2 se encontrava diminuído e o nível de Bax aumentado, sendo que o tratamento com taurina resultou num aumento da expressão de Bcl-2 e diminuiu a expressão génica de Bax nos cardiomiócitos e, assim, suprimiu a apoptose induzida pela isquemia do miocárdio (33). Assim, a aplicação de taurina pode restaurar a fração de Bcl-2 e proteger as células contra a apoptose (7).

5.2.3 Atividades antioxidante e anti-inflamatória

O importante papel desempenhado pela taurina na sua atividade citoprotetora, deve-se essencialmente à sua capacidade de agir como uma molécula com ação antioxidante como anti-inflamatória. Esta combinação de propriedades confere à taurina um potencial singular na manutenção do equilíbrio celular e na prevenção de doenças (15). No âmbito antioxidante, a taurina é vital ao neutralizar ROS (6,15). Estas são subprodutos inevitáveis do metabolismo celular, mas em excesso podem gerar um estado de stress oxidativo, causando danos a estruturas celulares e moléculas biológicas. A taurina atenua os efeitos nocivos das ROS. Esta função antioxidante não apenas preserva a integridade celular, mas também reduz o risco de doenças crónicas ligadas ao stress oxidativo, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e cancro (15). Além disso, a taurina tem um impacto notável na modulação das vias inflamatórias. A inflamação é uma resposta complexa do sistema imunitário a agentes prejudiciais, mas desregulada, pode levar a processos crónicos que afetam negativamente os tecidos e órgãos. A taurina destaca-se ao atenuar esta resposta inflamatória exagerada, reduzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células inflamatórias (37). Esta regulação imunomoduladora previne a inflamação crónica e as suas consequências adversas, contribuindo para a manutenção da homeostasia e integridade dos tecidos. Vários estudos têm demonstrado que a taurina possui a capacidade de exercer a sua função citoprotetora por meio de diferentes mecanismos, que serão em seguida descritos, e os quais podemos observar na Figura 5 (15,37).

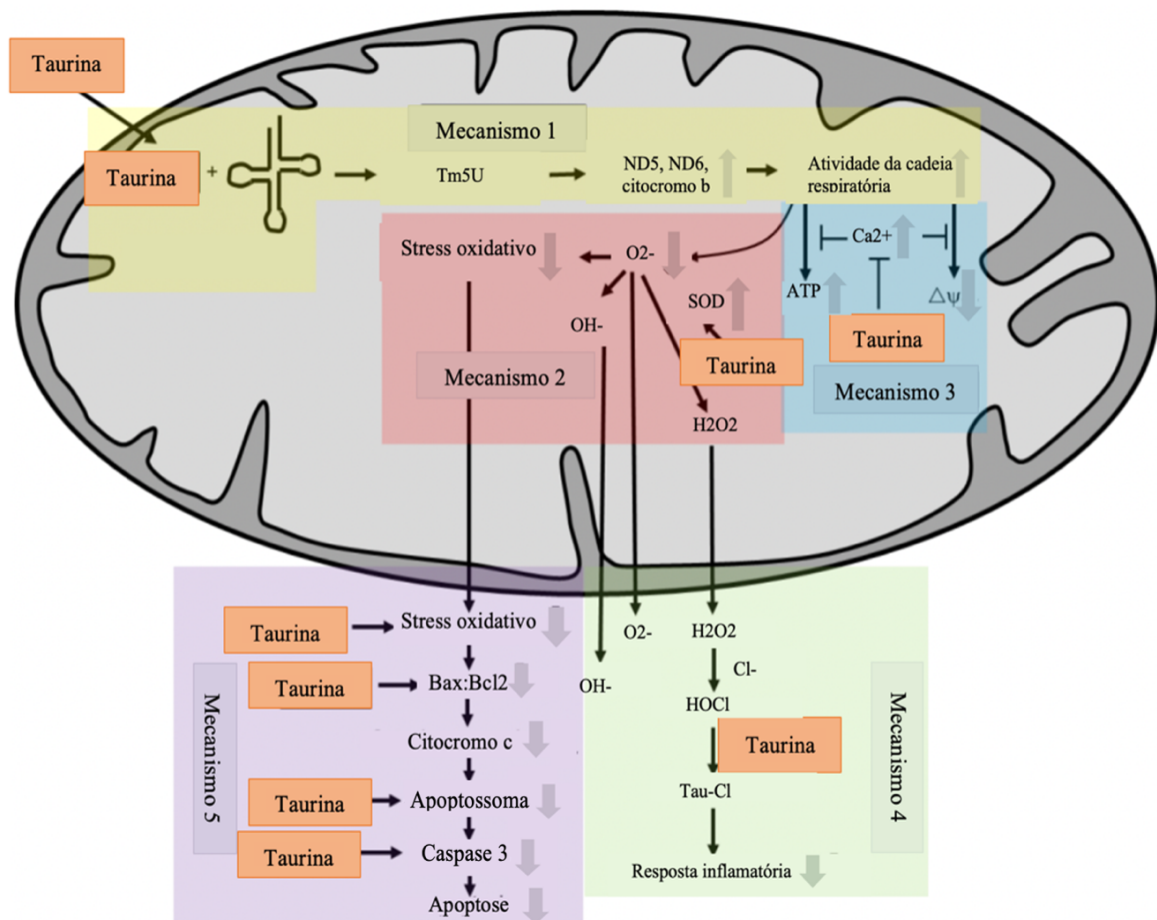


Figura 5. Mecanismos pelos quais a taurina exerce o seu efeito antioxidante e anti-inflamatório. Mecanismo 1 - impacto na cadeia de elétrões; Mecanismo 2 - SOD e stress oxidativo; Mecanismo 3 - modulação do cálcio; Mecanismo 4 - regulação de mediadores pró-inflamatórios; Mecanismo 5 - atividade anti-apoptótica. Figura esquemática adaptada de Jong CJ, Sandal P, Schaffer SW (2021) (15).

5.2.3.1 Regulação de mediadores pró-inflamatórios

Um dos principais mecanismos de citoproteção deste aminoácido envolve a presença de um grupo sulfônico, na sua estrutura química. Este promove a conversão do ácido hipocloroso (HOCl), uma molécula oxidante e altamente citotóxica, em taurina-cloramina (Tau-Cl), uma molécula que apresenta uma maior estabilidade e uma menor toxicidade que a anterior (8,37,38). O HOCl é uma ROS, secretado por macrófagos, neutrófilos e eosinófilos durante o processo inflamatório, o qual atua como um potente agente antibacteriano, antifúngico, antiparasitário e antiviral (37–39). No entanto, a sua produção excessiva e desregulada está associada a situações de stress oxidativo, inflamação e necrose, conduzindo ao desenvolvimento de certas condições patológicas. Isto deve-se à sua capacidade em reagir com uma variedade de biomoléculas, entre as quais nucleótidos, ADN, lípidos insaturados, amins e aminoácidos, resultando na

disfunção das biomoléculas, no comprometimento estrutural dos tecidos, contribuindo para a morte celular (38,39).

Desta forma, a presença de taurina permite a conversão de HOCl em Tau-Cl, que é então transportado ativamente para os leucócitos, resultando numa atenuação na geração de mediadores pró-inflamatórios pelas células fagocíticas (38,39). Isto é confirmado por um estudo realizado por Marcinkiewicz *et. al* (40), em ratinhos CBA/J, que demonstrou que na presença de Tau-Cl, o mesmo bloqueia a produção do óxido nítrico sintase induzível, e do fator de necrose tumora- α , o qual induz a produção adicional de outros mediadores pró-inflamatórios, entre os quais, óxido nítrico (NO), interleucinas, nomeadamente a IL-6 e a IL-8, e de prostaglandinas, resultando numa diminuição da libertação destes mediadores (38,39). Este processo suprime a reação inflamatória e protege as células das ações citotóxicas e citolíticas do HOCl, protegendo-as também de uma situação de stress oxidativo (38,39).

5.2.3.2 Impacto na cadeia de eletrões

Em 2002, um grupo de cientistas japoneses, Suzuki *et al.*(41) descobriu que a taurina é um componente dos RNA de transferência (tRNA) mitocondriais, tendo identificado duas uridinas modificadas, nomeadamente a 5-taurinometiluridina (Tm5U) e a 5-taurinometil2-tiouridina (Tm5s2U) as quais possuem um grupo de ácido sulfónico derivado da taurina. Estas uridinas modificadas resultam da conjugação da taurina com a uridina na posição anticódon wobble do tRNA^{Leu} (UUR) mitocondrial ou do tRNA^{Lys} mitocondrial, respetivamente, os quais se vão posteriormente emparelhar apenas com a adenina ou a guanina dos códons correspondentes originando os códons de leucina (UUA e UUG) (15,42).

Entre os 13 polipéptidos que traduzem as proteínas mitocondriais, o ND5, o ND6 e o citocromo b contêm codões UUG (15). Tanto a ND5 como a ND6 são componentes do complexo I da cadeia de transporte de eletrões. Assim, uma redução na expressão destas proteínas mitocondriais resulta na instabilidade do complexo I e, conseqüentemente, na redução do transporte de eletrões através da cadeia respiratória (15,42). Adicionalmente, ocorre um desvio de eletrões da cadeia respiratória para o oxigénio, formando o anião superóxido, o que contribui para uma situação de stress oxidativo (15,42). Deste modo, a Tm5U e a Tm5s2U desempenham um papel importante na expressão adequada de proteínas mitocondriais, necessárias à constituição da cadeia

transportadora de eletrões, dada a sua relevância na tradução de codões de leucina. Contrariamente a estas, um estudo realizado por Kirino *et al.*(43), demonstrou que as uridinas não modificadas podem formar pares de bases com todas as quatro bases, resultando na tradução de codões de fenilalanina (UUC e UUU) para além dos codões de leucina habituais, resultando subsequentemente em erros de tradução (15).

Alguns estudos, como os realizados por Homma *et al.* (44) e Suzuki *et al.* (41), verificaram ainda que o defeito na conjugação da taurina do tRNA^{Leu} (UUR) mitocondrial, que impede a formação de Tm5U, tem sido implicado na miopatia mitocondrial, na vascularização, na acidose láctica e em episódios semelhantes a AVCs, bem como na epilepsia mioclónica associada a fibras (15,42).

5.2.3.3 SOD e stress oxidativo

As ROS geradas pelas mitocôndrias podem danificar as enzimas antioxidantes que são capazes de prevenir o stress oxidativo. A superóxido dismutase (SOD) é uma enzima antioxidante responsável por catalisar a dismutação do anião superóxido (O_2^-), um poderoso agente oxidante, em peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e oxigénio (O_2), apresentando assim uma importante atividade contra o stress oxidativo nas células (15). Num estudo *in vivo* realizado por Hou *et al.* (45), foram administradas a um grupo de ratos Wistar, 100 mM de taurina, oralmente, durante 30 dias, tendo-se verificado que este grupo apresentava uma maior atividade de SOD, quando comparado com o grupo controlo (45). Deste modo, uma suplementação com taurina pode atenuar uma situação de stress oxidativo, através da promoção da atividade desta enzima.

5.2.3.4 Modulação do cálcio a atividade anti-apoptótica

O seu papel na homeostasia do cálcio e na apoptose da célula, anteriormente descritos, também se inserem como mecanismos responsáveis por conferir atividades antioxidante e anti-inflamatória à taurina. O seu papel crucial na manutenção do equilíbrio adequado de cálcio dentro das células, contribui para a homeostasia e evita níveis excessivos de cálcio. Estes níveis elevados podem resultar em danos celulares e inflamação. Assim, neste sentido, a taurina apresenta atividade anti-inflamatória.

Além disso, a taurina, com as suas propriedades antioxidantes, pode influenciar positivamente os sinais que desencadeiam a apoptose, nomeadamente danos no DNA e stress oxidativo, ajudando a proteger as células contra os mesmos. Deste modo, este

aminoácido, desempenha um papel fundamental na prevenção de danos celulares extensos, que poderiam resultar em inflamação.

5.2.4 Efeito anti-hipertensor ao nível do tónus vascular

A pressão arterial é a medida da força exercida pelo sangue contra as paredes das artérias do sistema circulatório. Esta é essencial para o funcionamento adequado do organismo, desempenhando um papel crucial na manutenção da circulação sanguínea e no suprimento de oxigénio e nutrientes a todas as partes do corpo. Deste modo, flutuações significativas na pressão arterial podem indicar distúrbios subjacentes e representar um risco para a saúde.

A pressão arterial média depende de dois fatores, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. O débito cardíaco refere-se à quantidade de sangue que o coração bombeia a cada minuto. Quando há um aumento do débito cardíaco, uma maior quantidade de sangue é direcionada para as artérias, o que aumenta a pressão arterial.

A resistência vascular periférica refere-se à dificuldade que o sangue encontra ao passar pelas paredes dos diferentes vasos sanguíneos, sendo as arteríolas aqueles que criam maior impacto na resistência (46). A resistência vascular depende do efeito relativo dos mediadores que podem aumentar ou diminuir o calibre daqueles vasos (46,47).

Os mediadores vasoconstritores, como a angiotensina II, provocam a contração dos vasos sanguíneos, resultando no estreitamento do lúmen dos mesmos (47). Este estreitamento provoca um aumento significativo na resistência ao fluxo sanguíneo, favorecendo a acumulação de sangue nas artérias, aumentando, portanto, a pressão arterial e impondo ao coração a necessidade de intensificar a sua atividade de modo a superar aquela resistência.

Em contraste, os vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), promovem o relaxamento dos vasos sanguíneos, expandindo o espaço pelo qual o sangue flui (47). Isto resulta numa redução da resistência ao fluxo, diminuindo a acumulação de sangue nas artérias e aliviando a carga sobre o coração.

Deste modo o equilíbrio entre estes dois sistemas, vasoconstritores e vasodilatadores, é crucial na determinação da pressão arterial. Se os vasoconstritores prevalecerem, os vasos sanguíneos contraem, a resistência aumenta e a pressão arterial eleva-se. Pelo contrário, se os vasodilatadores tiverem uma influência dominante, a pressão arterial tende a diminuir.

A HTA pode classificar-se em dois tipos distintos quanto aos mecanismos causais - primária e secundária.

A HTA primária, também conhecida como essencial, é a forma mais comum de pressão arterial elevada, porém a sua causa não é clara (48). Ao invés disso, é influenciada por uma combinação complexa de fatores genéticos e ambientais. Processos como a regulação inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), desequilíbrios hormonais e a sensibilidade aumentada a vasoconstritores podem contribuir para o aumento da pressão arterial ao longo do tempo (48).

Por outro lado, a HTA secundária é resultado de condições subjacentes identificáveis, entre as quais, complicações cardíacas, problemas renais, entre várias outras (49). Assim, nestes casos, a hipertensão é um sintoma da condição subjacente, e tratar essa causa raiz geralmente resulta na normalização dos níveis de pressão arterial (49).

A HTA é considerada um dos fatores predisponentes independentes mais comuns para o desenvolvimento de DCV, incluindo aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, entre várias outras (50). Quando não controlada, a pressão arterial elevada pode exercer uma tensão mecânica excessiva sobre as células musculares lisas vasculares e desencadear o início de eventos de remodelação vascular, tais como disfunção endotelial, estreitamento do lúmen, redução da complacência arterial e espessamento das paredes das artérias, contribuindo para a progressão das DCV (50).

A taurina demonstrou, em inúmeros modelos animais, reduzir a pressão arterial, reduzindo deste modo o desenvolvimento de hipertensão (8,51). Os dados disponíveis sugerem que o efeito hipotensor da taurina ocorre através de múltiplos mecanismos (8,51).

5.2.4.1 Efeito vascular

A taurina desempenha um papel de destaque como substância vasodilatadora. Esta característica da taurina está intimamente ligada à sua influência na regulação das funções endoteliais e na modulação de canais iônicos localizados nas células musculares lisas que compõem as paredes arteriais, como é ilustrado na Figura 6.

A sua capacidade direta e dose-dependente de promover a vasodilatação, através da modulação dos canais iônicos (50,51), foi confirmada por diversos estudos realizados em modelos *ex vivo*.

Num estudo que envolveu artérias radiais humanas (52), foi possível verificar que a taurina manifesta uma influência vasodilatadora ao interagir com os canais de potássio ativados por cálcio de grande condutância (BKCa). Por outro lado, num estudo realizado na aorta torácica de ratos Wistar, observou-se que a taurina provoca efeito vasodilatador através da sua influência nos canais de voltagem de K^+ de saída retardada (53).

No contexto dos canais BKCa, que desempenham um papel central na regulação do fluxo iónico de potássio através das membranas celulares, a taurina desempenha um papel modulador essencial (52). Estes canais são ativados pela elevação dos níveis intracelulares de cálcio, que é uma resposta a diversos estímulos, como a contração muscular ou outras atividades celulares. Quando os níveis de cálcio aumentam, os canais BKCa abrem-se, permitindo a saída de iões potássio das células. A taurina demonstrou a sua capacidade de influenciar a atividade destes canais, facilitando a sua abertura e, conseqüentemente, promovendo a saída de iões potássio das células (52). Este processo resulta numa redução no potencial de membrana e na dilatação das artérias, culminando no efeito vasodilatador.

Quanto aos canais de voltagem de K^+ de saída retardada, a taurina também exerce um papel na modulação da sua atividade (53). Estes canais, envolvidos na regulação da excitabilidade elétrica das células, são responsáveis por controlar o fluxo de iões K^+ para fora das células. A intervenção da taurina nestes canais prolonga a sua abertura, permitindo uma saída gradual de iões potássio (53). Isso contribui para a diminuição da excitabilidade celular, incluindo das células musculares lisas das paredes arteriais, o que resulta na vasodilatação.

Adicionalmente, a taurina exibe a capacidade de promover o relaxamento e mitigar a constrição vascular, uma ação alcançada por meio da regulação positiva da expressão da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (50,51). Tal regulação resulta no aumento subsequente dos níveis de NO, o principal agente vasodilatador endógeno, responsável pela modulação do tónus vascular e pela regulação do fluxo sanguíneo. Desta forma, uma produção insuficiente de óxido nítrico pode resultar numa disfunção do endotélio, contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão arterial e outros fatores de risco para as DCV. Um estudo *in vitro* realizado em células endoteliais da veia umbilical humana (54), colhidas de fumadores, demonstrou que uma suplementação com 1,5g/dia de taurina aumentou a expressão de eNOS, o que levou a

um aumento da biodisponibilidade de NO. Neste sentido é possível afirmar que a taurina exerce um efeito vasodilatador.

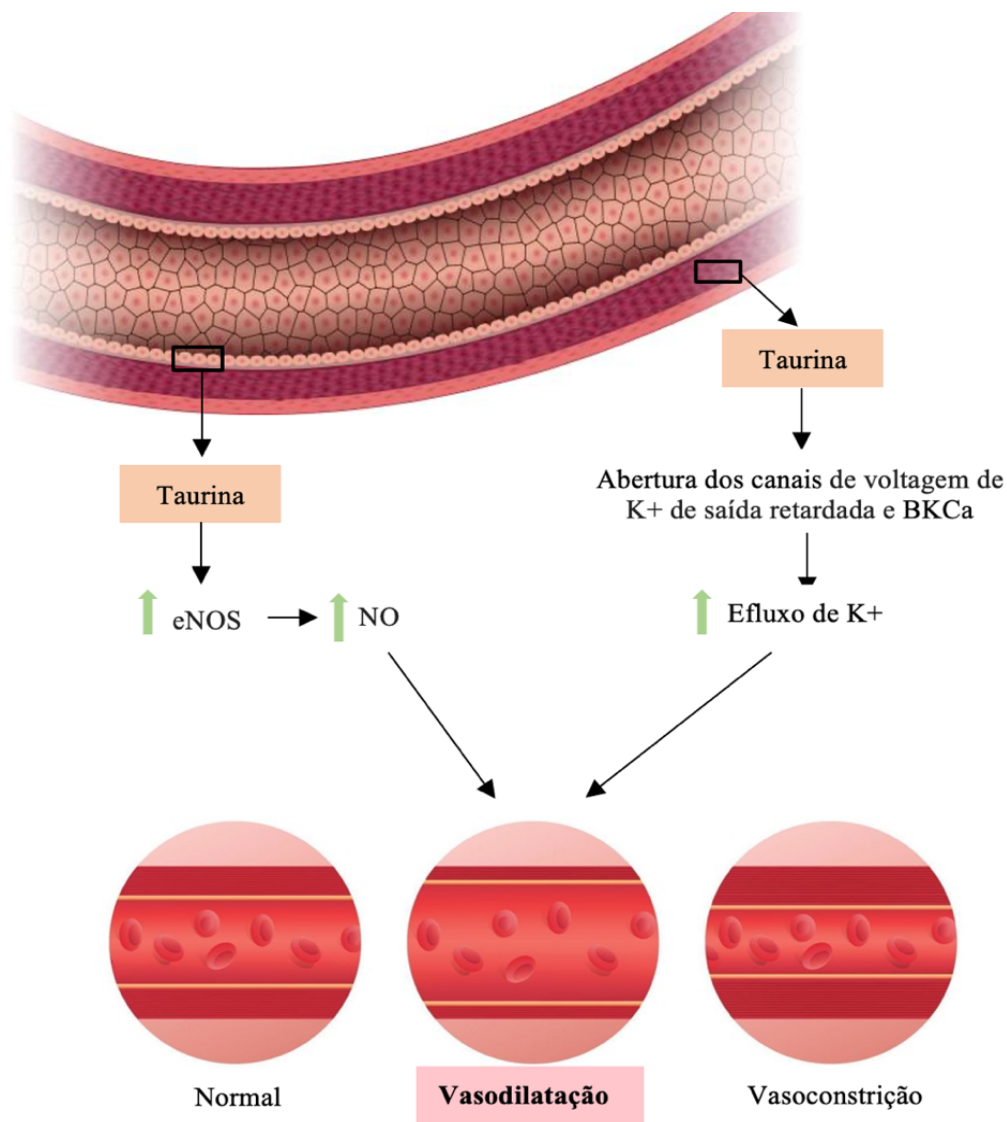


Figura 6. Mecanismos pelos quais a taurina exerce o seu efeito vasodilatador.

5.2.4.2 Efeito no SRAA

Diversos estudos realizados em animais e seres humanos têm evidenciado que uma suplementação com taurina está associada a uma redução da pressão arterial, e a uma otimização da função vascular, possivelmente através da sua interação com o SRAA (39,50,55). Este é um sistema complexo que desempenha um papel crucial na fisiologia cardiovascular, mantendo o equilíbrio dos fluidos e dos eletrólitos, regulando o tônus vascular e a resistência, e controlando a pressão arterial (39,50,55).

O processo começa com a liberação da renina pelas células justaglomerulares nos rins em resposta a determinados estímulos. A renina, por sua vez, atua sobre o

angiotensinogénio, uma proteína hepática, convertendo-a em angiotensina I. Posteriormente, a angiotensina I passa por etapas adicionais ao interagir com a enzima conversora de angiotensina (ECA) e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que a transformam em angiotensina II e angiotensina 1-7, respetivamente.

O SRAA consiste em dois braços contra-reguladores: o clássico e o alternativo, os quais se encontram descritos na Figura 7. O clássico é constituído pela angiotensina II, uma hormona que desempenha um papel crucial na regulação do tónus vascular, uma vez que atua como um potente vasoconstritor, aumentando a resistência ao fluxo sanguíneo e, assim, a pressão arterial. Este efeito é potencializado pela sua capacidade de estimular a liberação de aldosterona pelas glândulas adrenais. A aldosterona, por sua vez, incita a reabsorção de sódio nos rins, gerando um aumento do volume de fluidos no corpo e, assim, contribuindo para a elevação da pressão arterial.

O braço alternativo tem por base a angiotensina 1-7, que atua como um contrarregulador da angiotensina II. Esta promove a vasodilatação e reduz a pressão arterial, além de exercer efeitos benéficos sobre a função cardíaca e a regulação da água e eletrólitos.

Estes dois braços contra-reguladores atuam para manter o equilíbrio e a homeostase do sistema cardiovascular, ajustando a pressão arterial e os níveis de fluidos de acordo com as necessidades do organismo.

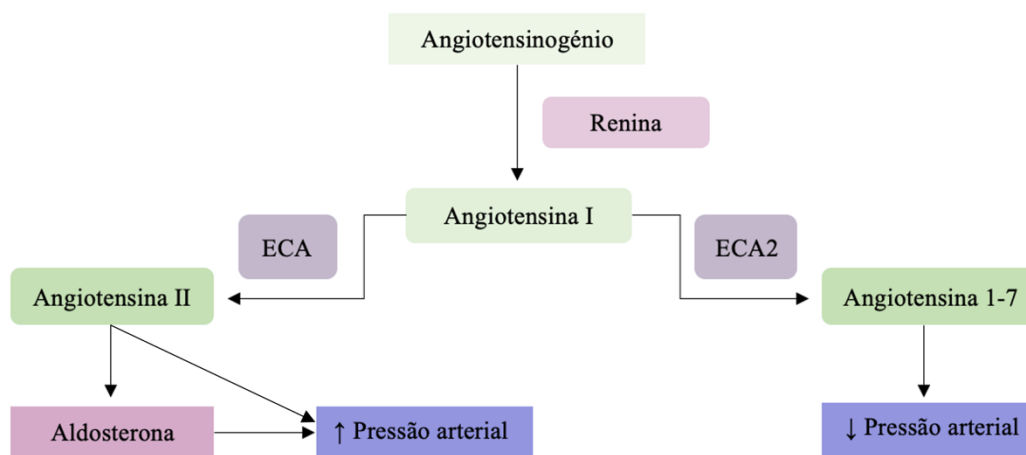


Figura 7. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Um estudo *in vivo* realizado por Brethel *et al.* (56) demonstrou que uma suplementação oral com taurina em cães, de diferentes raças, com insuficiência cardíaca congestiva, suprimiu o SRAA. Verificou-se que, a relação entre os níveis de aldosterona e angiotensina II, conhecida como relação AA2, diminuiu de forma estatisticamente

significativa após a administração de taurina (56). Deste modo, a diminuição da relação AA2 após a suplementação de taurina pode indicar uma redução na atividade vasoconstritora e na retenção de sódio, sugerindo um potencial efeito benéfico na redução da pressão arterial. Este impacto pode ser particularmente relevante para certos grupos de indivíduos ou em contextos específicos, como a insuficiência cardíaca congestiva, que frequentemente desempenha um papel no surgimento da hipertensão. Noutro estudo *in vivo*, realizado por Qiufeng *et al.* (57) ratos Wistar machos foram expostos a um stress mecânico de modo a elevar a pressão sanguínea, e foram posteriormente suplementados com 200mg/kg/dia de taurina. Verificou-se que, no grupo controlo, a ECA se encontrava sobre-expressa, enquanto no grupo suplementado com taurina se verificou uma sobre-expressão da ECA2, enzima responsável por converter a angiotensina I em angiotensina 1-7. Esta última possui a capacidade de antagonizar o efeito vasoconstritor da angiotensina II. Este equilíbrio foi alcançado através da suplementação com taurina, resultando numa diminuição da pressão arterial (57).

5.2.5 Efeito no perfil lipídico

A dislipidemia é um fator de risco para o desenvolvimento de DCV, que se caracteriza por níveis séricos anormais de colesterol total, de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), de lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou de triglicéridos (TG). Estas alterações lipídicas podem resultar na deposição de lípidos na camada interna das artérias, formando placas de ateroma. Estas placas podem causar obstrução do fluxo sanguíneo, aumentando assim o risco de ocorrência de isquemia e necrose dos tecidos, incluindo o nervoso, músculo cardíaco e músculo esquelético, o que, por sua vez, pode levar ao desenvolvimento de doença cerebrovascular, doença coronária cardíaca e doença arterial periférica, respetivamente.

Vários estudos em animais e humanos com dislipidemia, demonstraram que uma suplementação dietética com taurina melhora o perfil lipídico sérico através de diferentes mecanismos.

Algumas fontes indicam que o efeito hipocolesterolemiantes da taurina é exercido através regulação positiva da 7-alfa-hidroxilase (CYP7A1), enzima que desempenha um importante papel no metabolismo do colesterol, promovendo a sua eliminação, ou da expressão do mRNA que codifica a mesma (16).

Foi demonstrado que uma suplementação com taurina levou a uma atenuação significativa do aumento do colesterol sérico em ratos Sprague-Dawley. Este efeito foi atribuído a um aumento da expressão do mRNA que codifica a CYP7A1 no fígado, e ao consequente aumento da atividade desta enzima (58).

Outros estudos revelam que a capacidade da taurina promover a eliminação do colesterol através da diminuição da secreção hepática de lipoproteínas de baixa, e muito baixa densidade, pode definir-se como um dos mecanismos pelos quais a taurina exerce o seu efeito hipocolesterolemizante (30,59).

Num estudo *in vivo*, em homens jovens saudáveis sob uma dieta rica em gordura, verificou-se que uma suplementação com 6 gramas de taurina por dia reduziu significativamente os níveis séricos de colesterol total e das LDL (30). Num outro estudo *in vivo*, realizado em ratinhos C57BL/6J sob uma dieta rica em colesterol, foi demonstrado que uma suplementação com taurina, equivalente a 1700mg/kg/dia, dissolvida em água, resultou numa diminuição significativa das concentrações plasmáticas de LDL, de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), de colesterol total e TG, e um aumento das HDL (59).

A fração de colesterol obtida através da síntese via *de novo*, pelos hepatócitos, pode ser esterificada enzimaticamente pela acil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT) e incorporado em VLDL contendo apoB, uma apolipoproteína primária da LDL, a qual é responsável pelo transporte do colesterol para os tecidos (58).

A proteína microsomal de transferência de triglicéridos (MTP) desempenha um papel fundamental na secreção de lipoproteínas contendo apoB, a partir dos hepatócitos. Assim, inibidores da MTP permitem reduzir os níveis de lipoproteínas plasmáticas. Além disso, a taxa de secreção hepática de apoB é determinada pela disponibilidade de colesterol e de ésteres de colesterol, sintetizados pela 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA) e pela ACAT, respetivamente (58).

Num estudo realizado por Murakami *et al.* (58) foi demonstrado que uma suplementação com taurina em ratos Sprague-Dawley resultou numa diminuição significativa das atividades da MTP e da ACAT, resultando numa redução das concentrações plasmáticas de VLDL e LDL apoB, principalmente através da diminuição da secreção de apoB. Contudo, verificou-se um aumento da atividade de HMG-CoA, no grupo de ratos suplementados com taurina, aumentando a biodisponibilidade de colesterol (58).

6 Conclusão

A taurina, devido às suas múltiplas propriedades, emerge como um potencial interveniente na promoção da saúde cardiovascular. Através das suas atividades antioxidante e anti-inflamatória, a taurina protege as células cardíacas contra lesões causadas pela inflamação e pelo stress oxidativo, fatores intrinsecamente relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Adicionalmente, assume relevância a sua relação com a homeostasia do cálcio, um elemento de fundamental importância para a adequada função cardíaca. A capacidade da taurina de modular os canais de cálcio nos cardiomiócitos favorece a correta transmissão de sinais elétricos, minimizando a probabilidade de desenvolvimento de arritmias.

Para além disso, a influência da taurina na regulação da pressão arterial revela-se promissora. Através de mecanismos que promovem a vasodilatação e inibem a vasoconstrição, a taurina contribui para a manutenção da pressão arterial em níveis normais, atenuando, conseqüentemente, o risco de hipertensão.

No que concerne ao perfil lipídico, a taurina demonstra capacidade para influenciar positivamente os níveis de lípidos no sangue. A redução dos triglicéridos e do colesterol LDL, acompanhada do aumento do colesterol HDL, posiciona a taurina como protetora das artérias, minimizando a formação de placas de ateroma e, por conseguinte, protegendo contra a ocorrência de eventos graves, como AVCs.

Portanto, ao reconhecer a importância da taurina, abrem-se portas para abordagens inovadoras na prevenção e no cuidado cardiovascular. No entanto, é essencial destacar que uma compreensão completa da taurina como um agente protetor da saúde cardiovascular requer investigação contínua. A ausência de ensaios clínicos em indivíduos com doenças cardiovasculares representa um desafio significativo, uma vez que os efeitos da taurina no mundo real ainda não estão completamente compreendidos. Desta forma, a realização de estudos adicionais, especialmente estudos clínicos, torna-se crucial para avaliar a eficácia da taurina em diversas situações clínicas, entender os seus efeitos a longo prazo e determinar a dose adequada e a forma de administração mais eficaz deste aminoácido. Além disso, é de extrema importância comparar a eficácia da taurina com os tratamentos cardiovasculares já existentes, a fim de determinar se pode ser utilizada como uma alternativa viável ou complementar a essas terapêuticas, compreendendo o seu papel nas abordagens inovadoras de prevenção e cuidados com a saúde cardiovascular.

7 Referências Bibliográficas

1. WHO. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Cardiovascular diseases.
2. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Mafalda Bourbon ACAQR. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa . 2019.
4. Taranukhin AG. Janus-faced Taurine Neuroprotection and Toxicity. 2013.
5. Chen C, Xia S, He J, Lu G, Xie Z, Han H. Roles of taurine in cognitive function of physiology, pathologies and toxication. *Life Sci*. 2019.
6. Bkaily G, Jazzar A, Normand A, Simon Y, Al-Khoury J, Jacques D. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020.
7. Baliou S, Adamaki M, Ioannou P, Pappa A, Panayiotidis M, Spandidos D, et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review). 2021.
8. Schaffer S, Kim HW. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018.
9. Demarçay H. Ueber die Natur der Galle. *Annalen der Pharmacie*. 1838.
10. Simo S; Pirjo S. TAURINE 6.
11. Abebe W, Mozaffari MS. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011.
12. Taurine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01956>.
13. De Luca A, Pierno S, Camerino DC. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders. *J Transl Med*. 2015.
14. Foos TM, Wu JY. The Role of Taurine in the Central Nervous System and the Modulation of Intracellular Calcium Homeostasis. *Neurochem Res*. 2002.
15. Jong CJ, Sandal P, Schaffer SW. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant. *Molecules*. 2021.
16. Wójcik OP, Koenig KL, Zeleniuch-Jacquotte A, Costa M, Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2010.

17. Kurtz JA, VanDusseldorp TA, Doyle JA, Otis JS. Taurine in sports and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021.
18. O'Flaherty L, Stapleton PP, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. Intestinal taurine transport: a review. *Eur J Clin Invest.* 1997.
19. Tappaz ML. Taurine Biosynthetic Enzymes and Taurine Transporter: Molecular Identification and Regulations. *Neurochem Res.* 2004.
20. Pereira JC, Silva RG, Fernandes AA, Marins JCB. Efeito da ingestão de taurina no desempenho físico: uma revisão sistemática. *Rev Andal Med Deport.* 2012.
21. Sturman JA, Hepner GW, Hofmann AF, Thomas PJ. Metabolism of [35S]Taurine in Man. *J Nutr.* 1975.
22. Caine JJ, Geraciotti TD. Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleve Clin J Med.* 2016.
23. Taranukhin AG, Saransaari P, Kiianmaa K, Gunnar T, Oja SS. Comparison of Toxicity of Taurine and GABA in Combination with Alcohol in 7-Day-Old Mice. In 2017.
24. Jakaria Md, Azam S, Haque MdE, Jo SH, Uddin MdS, Kim IS, et al. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox Biol.* 2019.
25. Tarragon E, Calleja-Conde J, Giné E, Segovia-Rodríguez L, Durán-González P, Echeverry-Alzate V. Alcohol mixed with energy drinks: what about taurine? *Psychopharmacology (Berl).* 2021.
26. Curran CP, Marczinski CA. Taurine, caffeine, and energy drinks: Reviewing the risks to the adolescent brain. *Birth Defects Res.* 2017.
27. Schaffer SW, Shimada K, Jong CJ, Ito T, Azuma J, Takahashi K. Effect of taurine and potential interactions with caffeine on cardiovascular function. *Amino Acids.* 2014.
28. Ragsdale FR, Gronli TD, Batool N, Haight N, Mehaffey A, McMahon EC, et al. Effect of Red Bull energy drink on cardiovascular and renal function. *Amino Acids.* 2010.
29. Schaffer SW, Jong CJ, Ramila KC, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *J Biomed Sci.* 2010.
30. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y. Effects of Oral Taurine Supplementation on Lipids and Sympathetic Nerve Tone. In 1996.
31. Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev.* 1992.

32. Della Corte L, Crichton RR, Duburs G, Nolan K, Tipton KF, Tirzitis G, et al. The use of taurine analogues to investigate taurine functions and their potential therapeutic applications. *Amino Acids*. 2002.
33. Ren F, Liu X, Liu X, Cao Y, Liu L, Li X, et al. In vitro and in vivo study on prevention of myocardial ischemic injury by taurine. *Ann Transl Med*. 2021.
34. Yang Y, Zhang Y, Liu X, Zuo J, Wang K, Liu W, et al. Exogenous taurine attenuates mitochondrial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rat cardiomyocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2013.
35. Ramila KC, Jong CJ, Pastukh V, Ito T, Azuma J, Schaffer SW. Role of protein phosphorylation in excitation-contraction coupling in taurine deficient hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015.
36. Yang X, Fu J, Wan H, Liu Z, Yu L, Yu B, et al. Protective Roles and Mechanisms of Taurine on Myocardial Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis. *Acta Cardiol Sin*. 2019.
37. Kim C, Cha YN. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids*. 2014.
38. Sun M, Zhao YM, Gu Y, Xu C. Therapeutic window of taurine against experimental stroke in rats. *Translational Research*. 2012.
39. Qaradaxhi T, Gadanec LK, McSweeney KR, Abraham JR, Apostolopoulos V, Zulli A. The Anti-Inflammatory Effect of Taurine on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2020.
40. Marcinkiewicz J, Grabowska A, Bereta J, Bryniarski K, Nowak B. Taurine chloramine down-regulates the generation of murine neutrophil inflammatory mediators. *Immunopharmacology*. 1998.
41. Suzuki T. Taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the functions of taurine and human mitochondrial diseases. *EMBO J*. 2002.
42. De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA, Botella-Carretero JI, Zamarrón I, Vázquez C. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp*. 2010.
43. Kirino Y, Yasukawa T, Ohta S, Akira S, Ishihara K, Watanabe K, et al. Codon-specific translational defect caused by a wobble modification deficiency in mutant tRNA from a human mitochondrial disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004.

44. Homma K, Toda E, Osada H, Nagai N, Era T, Tsubota K, et al. Taurine rescues mitochondria-related metabolic impairments in the patient-derived induced pluripotent stem cells and epithelial-mesenchymal transition in the retinal pigment epithelium. *Redox Biol.* 2021.
45. Hou X, Sun G, Guo L, Gong Z, Han Y, Bai X. Cardioprotective effect of taurine and β -alanine against cardiac disease in myocardial ischemia and reperfusion-induced rats. *Electronic Journal of Biotechnology.* 2020.
46. Delong C, Sharma S. *Physiology, Peripheral Vascular Resistance.* 2023.
47. Zhou MS, Schulman IH, Rajj L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol.* 2004.
48. Iqbal AM, Jamal SF. *Essential Hypertension.* 2023.
49. Hegde S, Ahmed I, Aeddula NR. *Secondary Hypertension.* 2023.
50. Swiderski J, Sakkal S, Apostolopoulos V, Zulli A, Gadanec LK. Combination of Taurine and Black Pepper Extract as a Treatment for Cardiovascular and Coronary Artery Diseases. *Nutrients.* 2023.
51. Yildiz O, Ulusoy KG. Effects of taurine on vascular tone. *Amino Acids.* 2022.
52. Ulusoy KG, Kaya E, Karabacak K, Seyrek M, Duvan İ, Yildirim V, et al. Taurine relaxes human radial artery through potassium channel opening action. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology.* 2017.
53. Niu LG, Zhang MS, Liu Y, Xue WX, Liu DB, Zhang J, et al. Vasorelaxant effect of taurine is diminished by tetraethylammonium in rat isolated arteries. *Eur J Pharmacol.* 2008.
54. Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, Kelly CJ, Bouchier-Hayes DJ. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers. *Circulation.* 2003.
55. Sun Q, Wang B, Li Y, Sun F, Li P, Xia W, et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension. *Hypertension.* 2016.
56. Brethel S, Locker S, Girens R, Rivera P, Meurs K, Adin D. The effect of taurine supplementation on the renin–angiotensin–aldosterone system of dogs with congestive heart failure. *Sci Rep.* 2023.
57. Lv Q, Yang Q, Cui Y, Yang J, Wu G, Liu M, et al. Effects of Taurine on ACE, ACE2 and HSP70 Expression of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Stress-Induced Hypertensive Rats. In 2017.

58. Murakami S, Fujita M, Nakamura M, Sakono M, Nishizono S, Sato M, et al. Taurine ameliorates cholesterol metabolism by stimulating bile acid production in high-cholesterol-fed rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016.
59. Murakami S, Kondo-Ohta Y, Tomisawa K. Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet. *Life Sci*. 1998.