

Influência da taurina na remodelação cardíaca

Influence of taurine on cardiac remodeling

ABSTRACT

DENIPOTE, F. G.; PAIVA, S. A. R.; ZORNOFF, L. A. M. Influence of taurine on cardiac remodeling. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 34, n. 1, p. 211-223, abr. 2009.

Alteration of ventricular weight, structure, geometry and volume in response to alteration of loading conditions or myocardial injury are viewed as examples of ventricular remodeling. It is well accepted that ventricular remodeling is initially a compensatory process influenced by hemodynamic overload or neurohormonal activation. However, chronic ventricular remodeling is now recognized as a pathological process, which results in progressive ventricular dysfunction and clinical presentation of heart failure or sudden death. Several experimental and clinical studies showed that reduced taurine levels are associated with important cardiovascular alterations. Likewise, taurine supplementation attenuated the cardiac remodeling induced by different injuries. Some theories have been proposed to account for the cardioprotective activity of taurine: role similar to diuretics, since it promotes sodium and water excretion; modulating role on several relevant ions for the normal functioning of the cardiac cell; protection of the liposomal membranes against damages caused by free radicals and antagonistic action to angiotensin II reduction of the salt and fluid load; sodium and calcium modulation; protection against oxidative stress; and attenuation of the angiotensin II actions on ion transport, protein synthesis and angiotensin signaling. Therefore, the evidences suggest that taurine might play a critical role in the cardiac remodeling process.

**Keywords: Taurine.
Remodeling.**

**FABIANA GOUVEIA
DENIPOTE¹; SERGIO
ALBERTO RUPP DE
PAIVA¹; LEONARDO
ANTÔNIO MAMEDE
ZORNOFF¹**

¹Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Contribuição dos autores:

Todos os autores participaram das discussões para a elaboração da revisão, preparação do manuscrito e da revisão bibliográfica.

Endereço para correspondência:

Leonardo A. M. Zornoff
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu
Rubião Júnior s/n,
Botucatu, SP, Brasil
CEP 18618-000
e-mail:
lzornoff@fmb.unesp.br

RESUMEN

La remodelación cardíaca es definida como variaciones moleculares e intersticiales que se manifiestan clínicamente por medio de alteraciones en el tamaño, masa, geometría y función del corazón en respuesta a determinada agresión. La remodelación ventricular tiene como objetivo principal mantener la función cardíaca estable en situaciones de agresión. Sin embargo, crónicamente, con la continuidad o progreso del proceso ocurre disfunción ventricular progresiva y muerte. Diversos estudios experimentales y clínicos han sugerido que la reducción de las concentraciones de taurina resulta en importantes modificaciones cardiovasculares. Otra línea de evidencia sugestiva de la relevancia de la taurina para el corazón es que su suplementación ha atenuado el proceso de remodelación en diferentes situaciones de agresión. En relación con los mecanismos propuestos para explicar los efectos benéficos de la taurina en el proceso de remodelación cardíaca, se destacan: el papel semejante a los diuréticos por promover excreción de sodio y agua; el papel modulador de diversos iones relevantes para el funcionamiento normal de la célula cardíaca; la protección de las membranas liposómicas contra daños causados por radicales libres y, finalmente, la acción antagonista de angiotensina II. Así, las evidencias hasta el momento permiten suponer que la taurina puede desempeñar un papel crítico en la modulación del proceso de remodelación cardíaca.

**Palabras clave: Taurina.
Remodelación cardíaca.**

RESUMO

A remodelação cardíaca é definida como variações moleculares e intersticiais, que se manifestam clinicamente por meio de alterações no tamanho, massa, geometria e na função do coração em resposta à determinada agressão. A princípio, a remodelação ventricular tem como objetivo manter a função cardíaca estável em situações de agressão. Cronicamente, entretanto, com a continuidade e/ou progressão do processo ocorre disfunção ventricular progressiva e morte. Diversos estudos experimentais e clínicos têm sugerido que a redução das concentrações de taurina resulta em importantes modificações cardiovasculares. Do mesmo modo, outra linha de evidência sugestiva da relevância da taurina para o coração é que sua suplementação atenuou o processo de remodelação em diferentes situações de agressão. Em relação aos mecanismos propostos para explicar os efeitos benéficos da taurina no processo de remodelação cardíaca, destacam-se: papel semelhante aos diuréticos, por promover a excreção de sódio e água; papel modulador de diversos íons relevantes para o funcionamento normal da célula cardíaca; proteção das membranas lipossômicas contra danos causados por radicais livres e, finalmente, ação antagonista da angiotensina II. Assim, as evidências até o momento permitem a suposição de que a taurina pode desempenhar papel crítico na modulação do processo da remodelação cardíaca.

**Palavras-chave: Taurina.
Remodelação cardíaca.**

INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo e, concomitantemente, está havendo ascensão da mortalidade atribuída à insuficiência cardíaca (STANLEY; RECCHIA; LOPASCHUK, 2005). Essa síndrome é definida como qualquer desordem estrutural ou funcional do coração prejudicando a habilidade ventricular em acumular ou ejetar o sangue. A insuficiência cardíaca aguda reduz a capacidade física e, usualmente, causa retenção de fluidos e congestão pulmonar. Importante lembrar que se trata de síndrome que depende da etiologia, duração, presença de doença arterial coronariana e de isquemia, disfunção endotelial, e demais complicações como Diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e obesidade (STANLEY; RECCHIA; LOPASCHUK, 2005).

Em relação à fisiopatologia, aceita-se que o quadro de insuficiência cardíaca ocorra em diferentes etapas. Inicialmente, ao reagir à determinada agressão, ocorre o processo de remodelação cardíaca. Posteriormente, ocorre perda assintomática progressiva da função do coração. Finalmente, há o aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte súbita (ZORNOFF et al., 2009).

A remodelação cardíaca é definida como variações moleculares e intersticiais, que se manifestam clinicamente por meio de alterações no tamanho, massa, geometria e na função do coração em resposta a determinada agressão (PFEFFER; PFEFFER; BRAUNWALD, 1985; COHN; FERRARI; SHARPE, 2000). Essas alterações decorrem de determinado estímulo ou injúria, como isquemia, inflamação, alterações genéticas, sobrecarga volumétrica e sobrecarga de pressão. A princípio, a remodelação ventricular tem como objetivo manter a função cardíaca estável em situações de agressão. Cronicamente, entretanto, com a continuidade e/ou progressão do processo ocorre disfunção ventricular progressiva e morte (COHN; FERRARI; SHARPE 2000; ISHII et al., 2008; PFEFFER; PFEFFER; BRAUNWALD; 1985; ZORNOFF et al., 2009).

Outro aspecto a ser considerado é que, além de estar associada a prognóstico ruim, a insuficiência cardíaca pode levar o indivíduo a tornar-se incapacitado e, desse modo, reduzir drasticamente sua qualidade de vida (NEUBAUER, 2007).

NUTRIENTES E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A manutenção de função cardíaca apropriada depende de adequado e contínuo fluxo de nutrientes. Destes fatores nutricionais, fazem parte a tiamina, riboflavina, piridoxina, L-carnitina, coenzima Q10, creatina e a taurina. Contudo, a redução desses fatores pode ser observada em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca (ALLARD; JEEJEEBHOY; SOLE, 2006; SOLE; JEEJEEBHOY, 2000).

As recomendações dietéticas diárias estabelecidas de vitaminas e demais micronutrientes não devem ser as mesmas indicadas para pacientes com insuficiência cardíaca ou demais doenças cardíacas, pois as anormalidades metabólicas e o estresse alteram a habilidade dos nutrientes de manter suas funções (SOLE; JEEJEEBHOY, 2000).

Apesar de as necessidades metabólicas estarem aumentadas em pacientes com insuficiência cardíaca, estudo mostra que a produção de energia nesses indivíduos está diminuída, particularmente naqueles com caquexia. Além disso, apenas dieta rica em energia e proteína não reverte as anormalidades causadas no músculo esquelético de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. É preciso também corrigir as anormalidades metabólicas que interferem na manutenção da estrutura e função desses músculos (SOLE; JEEJEEBHOY, 2000). Nesse sentido, a correção dos fatores nutricionais, como tiamina, L-carnitina e taurina poderia apresentar efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca.

TAURINA

Taurina (ácido 2-aminoetanosulfônico) é um aminoácido livre, abundante no meio intracelular, principalmente no músculo esquelético, no músculo cardíaco e cérebro, e que não é utilizado na síntese de proteínas (BIRDSALL, 1998; SCHULLER-LEVIS, 2003). Ademais, é o aminoácido livre mais abundante no músculo cardíaco, com participação aproximada de 50% (ALLARD; JEEJEEBHOY; SOLE, 2006). As concentrações plasmáticas de taurina são cerca de 50-80 μ mol/L, totalizando pool de aminoácidos livre de 3% (ALLARD; JEEJEEBHOY; SOLE, 2006; BIRDSALL, 1998; BROSNAN; BROSNAN, 2006; SOLE; JEEJEEBHOY, 2000; SCHULLER-LEVIS; PARK, 2003). Já o pool de taurina no fígado, rins, músculos e cérebro corresponde a 25%, 50%, 53% e 19%, respectivamente (BROSNAN; BROSNAN, 2006).

Esse aminoácido possui grupo amino no carbono beta (β) e apresenta o grupo sulfônico (SO_3H) em substituição ao grupo carboxila (COOH) e, por isso, tem comportamento mais ácido que os outros aminoácidos (Figura 1) (HAYES; STURMAN, 1981; REDMOND et al., 1998).

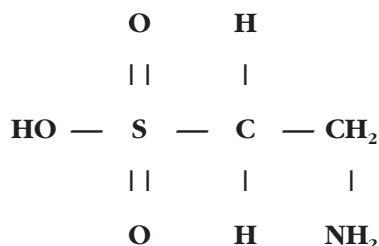


Figura 1 – Estrutura da taurina

A taurina é um aminoácido condicionalmente essencial em humanos, pois suas concentrações plasmáticas diminuem em determinadas situações de estresse metabólico como sepse, traumas e cirurgias (SCHULLER-LEVIS; PARK, 2003). Além disso, os recém-nascidos não são capazes de manter concentrações normais de taurina plasmática e urinária (BIRDSALL, 1998).

Em relação ao aporte de taurina, existem boas fontes alimentares que incluem o leite materno e produtos de origem animal, principalmente peixes, frutos do mar e, em menor quantidade, carne branca e vermelha. As concentrações de taurina não sofrem alterações durante a cocção (EBY; HALCOMB, 2006; HANSEN, 2001).

Considerando seu metabolismo, a taurina não é aminoácido essencial para os humanos, pois é sintetizada a partir da metionina e cisteína (Figura 2). O fígado e o cérebro são os principais locais de sua síntese, destacando-se o fígado como maior órgão produtor e liberador de taurina no sangue, de onde é captada por outros tecidos (MALMEZAT et al., 1998; SOLE; JEEJEEBHOY, 2000; WRIGHT; TALLAN; LIN, 1986).

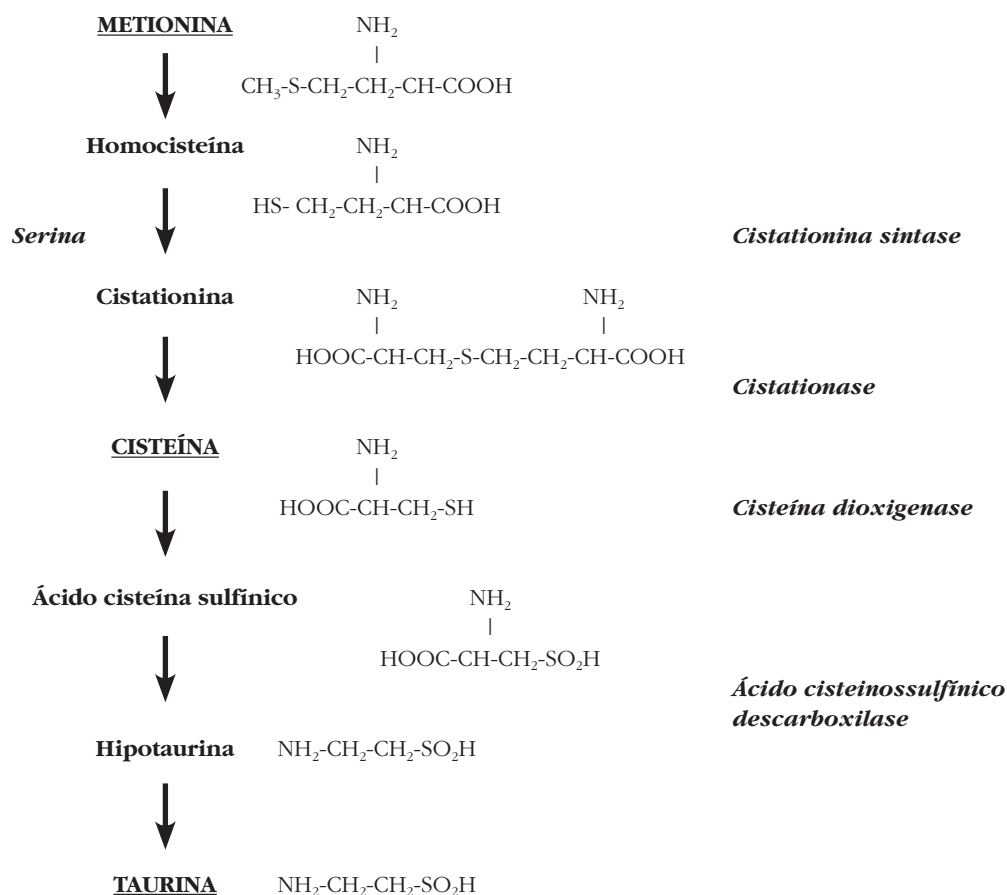


Figura 2 – Metabolismo da taurina

A principal via de biossíntese da taurina inclui a oxidação de cisteína para ácido cisteína sulfínico, com subsequente descarboxilação para hipotaurina e que, por fim, é oxidada à taurina. Cistationina sintase, cistationase e ácido cisteinossulfínico descarboxilase

(CSAD) são as três principais enzimas envolvidas nesse metabolismo, e cada uma requer a vitamina B6 como cofator. Sendo assim, a deficiência de vitamina B6 devido à sua baixa ingestão, assim como a presença de drogas antagonistas ou qualquer alteração em seu metabolismo, levam à redução da síntese endógena de taurina. Além disso, a atividade da enzima CSAD também é influenciada por outros fatores como sexo e idade (LOURENÇO; CAMILO, 2002).

O pool de taurina é controlado pelos rins por meio do transportador de taurina (TauT) em resposta à disponibilidade desse aminoácido (HAN et al., 2006). Ademais, o transporte de taurina para todos os tecidos é modulado pela ativação de duas enzimas sensíveis ao cálcio: proteína quinase C (a qual inibe o transporte) e calmodulina (a qual estimula o transporte) (SOLE; JEJEEBHOY, 2000). Sabe-se que o pH ótimo para a absorção da taurina é de 7,8 e a temperatura é de 37°C (HAN et al., 2006).

O acúmulo de taurina ocorre contra gradiente de concentração sódio e cloro-dependente. Por outro lado, a presença de β -aminoácidos, como a β -alanina podem competir com a taurina pelo seu receptor, resultando em deficiência de taurina (HAN et al., 2006).

Considerando a excreção de taurina, esta acontece através da urina e bile, sendo que o total diário excretado varia de indivíduo para indivíduo, e, em um mesmo indivíduo, podem ocorrer variações diárias. Além disso, é também influenciada por fatores genéticos, idade, sexo, dieta habitual, função renal e condições clínicas (LOURENÇO; CAMILO, 2002).

Em relação às ações gerais, a taurina é responsável por desenvolver inúmeras funções metabólicas como: conjugação de ácidos biliares, desintoxicação, estabilização de membrana, osmorregulação, modulação das concentrações de cálcio celular e neuromodulação do sistema nervoso central. Clinicamente, a taurina pode ser utilizada no tratamento de hipercolesterolemia, epilepsia e outras desordens como degeneração macular, Alzheimer, desordens hepáticas, fibrose cística, depressão, infertilidade masculina e alcoolismo (BIRDSALL, 1998; BROSNAN; BROSNAN, 2006; EBY; HALCOMB, 2006; HANSEN, 2001; HAYES; STURMAN, 1981; LOURENÇO; CAMILO, 2002; MALMEZAT et al., 1998; REDMOND et al., 1998; SCHULLER-LEVIS; PARK, 2003; WRIGHT; TALLAN; LIN, 1986).

MODELOS DE DEFICIÊNCIA DE TAURINA

A deficiência de taurina pode ser produzida dos seguintes modos em animais de experimentação: 1) por restrição alimentar de taurina, como a usada em gatos, cães e raposas (TENAGLIA; CODY, 1988); 2) por competição pelo transporte, como em ratos e camundongos, que sintetizam muita taurina no fígado e, portanto, são resistentes a deficiência de taurina por restrição alimentar. Exemplos deste modo de restrição são os estudos que mostraram que ratos machos Wistar tratados com β -alanina (3%) na água por um mês, apresentaram diminuição de 15% das concentrações de taurina no coração (PARILDAR-KARPUZOGLU et al., 2007) e estudo em ratos Sprague-Dawley com o mesmo protocolo, que observaram diminuição de 30% da concentração de taurina (DAWSON

et al., 2002); 3) por mutação gênica, no modelo de camundongo com mutação do gene *taut-/-*. Neste modelo, resultou em redução de taurina, em aproximadamente, 98% no músculo cardíaco (WARSKULAT et al., 2004); 4) por diminuição da síntese, por exemplo, a infusão de TNF- α em animais experimentais mostrou uma redução da transsulfuração da metionina e cisteína, e, conseqüentemente, diminuição das concentrações de glutathione e taurina (GRIMBLE et al., 2002).

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TAURINA

TAURINA E REMODELAÇÃO CARDÍACA EM DIVERSOS MODELOS EXPERIMENTAIS

Diversos estudos experimentais têm sugerido que a redução das concentrações de taurina resulta em importantes ações cardiovasculares. Assim, no modelo com gatos, a manipulação dietética resultou em diminuição das concentrações de taurina em 13 vezes. Como resultado, os animais desenvolveram alterações características de cardiomiopatia (PION et al., 1987). O mesmo fenômeno foi observado em cães (FASCETTI et al., 2003). No modelo do rato, a indução farmacológica da depleção de taurina levou a alterações eletrocardiográficas (LAKE; ROODE; NATTEL, 1987), de contratilidade no músculo papilar (LAKE et al., 1990) e desordens dos filamentos contrácteis e a perdas miofibrilares na ultraestrutura (LAKE, 1993). Recentemente, ratos transgênicos depletados do transportador de taurina evoluíram com cardiomiopatia (ITO et al., 2008).

SUPLEMENTAÇÃO DE TAURINA E REMODELAÇÃO EM MODELOS EXPERIMENTAIS

Outra linha de evidência sugestiva da relevância da taurina é que sua suplementação diminuiu os efeitos deletérios em diferentes situações de agressão. Assim, na isquemia cardíaca ou sobrecarga de cálcio em ratos, a administração de taurina atenuou as alterações causadas pelos dois modelos de injúria cardíaca (KRAMER; CHOVAN; SCHAFFER, 1981). No mesmo modelo animal, a administração de isoproterenol resultou em dilatação da câmara ventricular esquerda acompanhada de hipertrofia dos miócitos, necrose e fibrose. Nos animais suplementados com taurina, a administração de isoproterenol causou apenas discretas alterações (SHI et al., 2002). Da mesma forma, a administração de taurina diminuiu a intensidade das lesões no modelo de cardiopatia em hamsters de laboratório (AZARI et al., 1980). Em modelos experimentais de ratos com regurgitação aórtica, em que a taurina foi suplementada oralmente, notou-se significativa redução do comprometimento miocárdico, além de aumento da sobrevivência nos animais tratados (TAKIHARA; AZUMA; AWATA, 1986).

Em outro estudo, ratos albinos foram divididos em dois grupos, sendo um recebendo 100mg/kg de taurina e outro com placebo após procedimento cirúrgico produzindo regurgitação aórtica. Os resultados mostraram que aqueles animais com placebo apresentaram 52% de mortalidade, contra 11% daqueles tratados com taurina (AZUMA et al., 1984). Observou-se, também, em dois estudos nos quais ratos foram tratados com

20mM de taurina que esse aminoácido preveniu algumas das ações malélicas causadas pela angiotensina II (RAD; TAO, 1998; TAKIHASHI et al., 1997). Finalmente, o índice de mortalidade de ratos com insuficiência cardíaca foi significativamente reduzido naqueles que mantiveram uma dieta contendo 100mg/kg de taurina (AZUMA et al., 1984; ELIZAROVA; ORLOVA; MEDVEDEVA, 1993; RAO; TAO, 1998; TAKIHASHI et al., 1997).

Portanto, as evidências acumuladas até o momento em diversos modelos experimentais permitem a proposição de que a taurina modula o processo de remodelação cardíaca.

TAURINA E REMODELAÇÃO CARDÍACA EM ESTUDOS CLÍNICOS

Em seres humanos, semelhante ao que ocorre em animais, também existem evidências de que a taurina possa ser importante modulador da função e morfologia cardíaca. Por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva apresentam deficiência de fatores nutricionais, como a taurina, que controlam a manutenção da homeostase de cálcio, o estresse oxidativo e o metabolismo energético-proteico. Sabe-se que a deficiência desses fatores nutricionais é causa primária de cardiomiopatias (ALLARD; JEEJEEBHOY; SOLE, 2006).

Também em humanos, a depleção de taurina aumentou a susceptibilidade do coração à toxicidade por doxorubicina e à isquemia. Adicionalmente, a redução da concentração de taurina está presente na isquemia miocárdica (CRASS, 1977; SCHAFFER et al., 1987). Em outro estudo realizado durante cirurgia com pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca foi realizada uma biópsia que evidenciou significativa redução de nutrientes, inclusive taurina, confirmando sua deficiência em cardiomiopatias (JEEJEEBHOY et al., 2005).

SUPLEMENTAÇÃO DE TAURINA E REMODELAÇÃO EM ESTUDOS CLÍNICOS

Em relação aos efeitos da suplementação de taurina em humanos, os dados são bem mais escassos. Entretanto, estudo observou, em portadores de quadro clínico de insuficiência cardíaca, que os pacientes que mantinham dose oral diária de 4g de taurina melhoraram significativamente os sintomas de congestão, em relação aos pacientes com ingestão mais baixa (AZUMA et al., 1983). Outro estudo mostrou que a ingestão oral, em dose de 1g, três vezes ao dia, foi bem tolerado e melhorou tanto o estado hemodinâmico como a capacidade funcional do coração (SCHULLER-LEVIS; PARK, 2003).

Em estudo realizado por Eby e Halcomb (2006), foram avaliados três pacientes em diferentes faixas etárias, que sofriam de frequentes contrações prematuras atriais e ventriculares. Esses pacientes receberam diferentes doses de taurina e L-arginina. Os resultados obtidos mostram que o paciente que recebeu 20g de taurina por dia apresentou redução das contrações prematuras em 50%. O paciente em uso contínuo de 10g de taurina por dia apresentou remissão completa da ocorrência dessas contrações. Já o indivíduo que ingeriu 4g de taurina, três vezes ao dia, apresentou redução de seu quadro de arritmia cardíaca em 95% a 100% (EBY; HALCOMB, 2006).

Do mesmo modo, a suplementação de vários nutrientes, entre eles a taurina, foi realizada durante 30 dias em 41 pacientes que aguardavam cirurgia para inserção de marcapasso. Os resultados mostraram significativa diminuição do volume diastólico do ventrículo esquerdo nos pacientes suplementados, quando comparados com o grupo controle (WITTE et al., 2005).

Aspecto que merece ser enfatizado refere-se ao fato de que, tanto em estudos com animais quanto em humanos, nenhuma toxicidade foi encontrada com a suplementação de taurina (SOLE; JEEJEEBHOY, 2000).

MECANISMOS DE PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR DA TAURINA

Existem quatro mecanismos propostos para explicar os efeitos benéficos da taurina, no processo de remodelação cardíaca e na insuficiência cardíaca.

Em primeiro lugar, é aceito que a taurina possa desempenhar papel semelhante aos diuréticos, por promover a excreção renal de sódio e água. Esse efeito natriurético é atribuído à sua atividade de osmorregulação renal, além de modulação da secreção do fator natriurético atrial e regulação da liberação de vasopressina. Esses efeitos foram sugeridos pelo fato de que a excreção de taurina resulta em menor reabsorção de sódio e cloro pelo epitélio renal (SCHAFFER; LOMBARDINI; AZUMA, 2000).

Em segundo lugar, a taurina é importante modulador de diversos íons relevantes para o funcionamento normal da célula cardíaca, principalmente o sódio e o cálcio. A insuficiência cardíaca leva ao aumento do cálcio intracelular e mitocondrial, resultando em queda da produção de energia miocárdica e aumento do estresse oxidativo. Por outro lado, a taurina é um aminoácido que exerce papel tanto na regulação do cálcio intracelular quanto na atuação como antioxidante, modulando os efeitos dos radicais livres produzidos na mitocôndria. Por meio da interação com os canais de cálcio e das trocas iônicas no retículo sarcoplasmático e sarcolema, a taurina pode aumentar ou diminuir os níveis de cálcio, mantendo, assim, sua homeostase (ALLARD; JEEJEEBHOY; SOLE, 2006). Do mesmo modo, a taurina modula os níveis de cálcio e sódio por meio da bomba trocadora de sódio-cálcio localizada no sarcolema e da bomba trocadora taurina-sódio (SOLE; JEEJEEBHOY, 2000). Além disso, sabe-se que a taurina controla arritmias cardíacas por meio da regulação dos níveis de potássio, cálcio e sódio no sangue e tecidos, e por regular a atividade dos nervos do sistema simpático e a liberação de epinefrina (EBY; HALCOMB, 2006).

O terceiro potencial mecanismo das ações cardiovasculares da taurina refere-se ao fato de que ela protege as membranas lipossômicas contra danos causados por radicais livres. O estresse oxidativo é um dos principais moduladores do processo de remodelação cardíaca. Entre outros mecanismos fisiopatológicos, uma das principais consequências do estresse oxidativo é a lipoperoxidação. Logo, o estresse oxidativo pode ser indutor de danos celulares que alteram variáveis funcionais e estruturais cardíacas, participando da

fisiopatologia da insuficiência cardíaca secundária a vários estímulos (HORI; NISHIDA, 2009; PENN, 2008; TAKIMOTO; KASS, 2007; TSUTSUI; KINUGAWA; MATSUSHIMA, 2009). A ação antioxidante da taurina seria por meio da eliminação desses componentes e por reforçar tanto as membranas dos miócitos como as terminações nervosas simpáticas do coração (HANNA et al., 2004; YALÇINKAYA et al., 2008). Como exemplo, de acordo com Eby e Halcomb (2006), o aumento da idade poderia levar à redução ou interrupção da síntese hepática de taurina. Esse fato resultaria em estresse oxidativo, comprometendo a produção de energia cardíaca, digestiva e cerebral, ocasionando morte prematura.

Finalmente, a taurina parece ser antagonista da angiotensina II. Aceita-se, atualmente, que a angiotensina II pode afetar a função cardíaca por regular a pressão arterial e o tônus vascular aumentando a retenção de sódio e água, estimulando a biossíntese proteica pelos miócitos, promovendo remodelação ventricular e fibrose cardíaca. Devido às ações da taurina estarem relacionadas à melhora da função cardíaca, como reduzindo o sódio e fluidos circulantes, melhorando a contratilidade cardíaca e antagonizando as ações da angiotensina II, esse aminoácido acaba por exercer o mesmo papel que os inibidores de ECA (enzima conversora de angiotensina). Como a angiotensina II pode levar ao desenvolvimento de hipertrofia do cardiomiócito por meio da estimulação do DNA e da síntese de proteínas, a taurina acaba sendo benéfica por exercer papel contrário a esses efeitos (SCHAFFER; LOMBARDINI; AZUMA, 2000).

Outro fator importante que implica na hipertrofia dos miócitos por meio da angiotensina II refere-se à alteração da homeostase do cálcio. A angiotensina II é responsável por elevar o influxo de cálcio nos cardiomiócitos por meio da ativação do canal de cálcio tipo-L. Contudo, apesar do influxo de cálcio ser estimulado pela angiotensina II, o seu efluxo via bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ é ainda maior, causando perda de cálcio da célula. Sabe-se, então, que a taurina atua como antagonista, pois interfere na habilidade da angiotensina II em estimular os canais de cálcio tipo-L. Sendo assim, esse aminoácido exerce efeito positivo inotrópico em corações hemodinamicamente instáveis por promover melhora da função contrátil. Além disso, a taurina possivelmente influencia as ações tróficas da angiotensina II por modular a fosforilação de proteínas, o volume celular e o status dos receptores celulares sensíveis ao estiramento, localizados na membrana celular (SCHAFFER; LOMBARDINI; AZUMA, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incessante preocupação com a prevenção e o tratamento da insuficiência cardíaca está intimamente relacionada ao aumento da mortalidade consequente às doenças cardiovasculares. Nos últimos anos, evidências experimentais e clínicas sugerem que situações de deficiência de taurina se relacionam com efeitos deletérios na morfologia e na função cardíaca. Do mesmo modo, a suplementação de taurina parece atenuar o dano cardíaco induzido por diversos tipos de agressão. Portanto, a taurina pode desempenhar papel crítico na modulação do processo de remodelação cardíaca.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ALLARD, M. L.; JEEJEEBHOY, K. N.; SOLE, M. J. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure. *Heart Fail Rev.*, v. 11, n. 1, p. 75-82, 2006.
- AZARI, J.; BRUMBAUGH, P.; BARBEAU, A.; HUXTABLE, R. Taurine decreases lesion severity in the hearts of cardiomyopathic Syrian hamsters. *Can. J. Neurol. Sci.*, v. 7, n. 4, p. 435-440, 1980.
- AZUMA, J.; SAWAMURA, A. N.; HASEGAWA, H.; OGURA, K.; HARADA, H.; OHTA, H.; YAMAUCHI, K.; KISHIMOTO, S.; YAMAGAMI, T.; UEDA, E.; ISHIYAMA, T. Double-blind randomized crossover trial of taurine in congestive heart failure. *Curr. Therap. Res.*, v. 34, n. 4, p. 543-557, 1983.
- AZUMA, J.; TAKIHARA, K.; AWATA, N.; OHTA, H.; SAWAMURA, A.; HARADA, H.; KISHIMOTO, S. Beneficial effect of taurine on congestive heart failure induced by chronic aortic regurgitation in rabbits. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm.*, v. 45, n. 2, p. 261-270, 1984.
- BIRDSALL, T. B. Therapeutic applications of taurine. *Alt. Med. Rev.*, v. 3, n. 2, p. 128-136, 1998.
- BROSNAN, J. T.; BROSNAN, M. E. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J. Nutr.*, v. 136, n. 6, p. 1636S-1640S, 2006.
- COHN, J. N.; FERRARI, R.; SHARPE, N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 35, n. 3, p. 569-582, 2000.
- CRASS, M. F. 3rd.; LOMBARDINI, J. B. Loss of cardiac muscle taurine after acute left ventricular ischemia. *Life Sci.*, v. 21, n. 7, p. 951-958, 1977.
- DAWSON, R.; BIASETTI, M.; MESSINA, S.; DOMINY, J. The cytoprotective role of taurine in exercise-induced muscle injury. *Amino Acids*, v. 22, n. 4, p. 309-324, 2002.
- EBY, G.; HALCOMB, W. W. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: Hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node. *Med. Hypotheses*, v. 67, n. 5, p. 1200-1204, 2006.
- ELIZAROVA, E. P.; ORLOVA, T. R.; MEDVEDEVA, N. V. Effects of heart membranes after taurine treatment in rabbits with congestive heart failure. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, v. 43, n. 3, p. 308-312, 1993.
- FASCETTI, A. L.; REED, J. R.; ROGERS, Q. R.; BACKUS, R. C. Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 223, n. 8, p. 1137-1141, 2003.
- GRIMBLE, R. F.; JACKSON, A. A.; PERSAUD, C.; WRIDE, M. J.; DELERS, F.; ENGLER, R. Cysteine and glycine supplementation modulate the metabolic response to tumor necrosis factor alpha in rats fed a low protein diet. *J. Nutr.*, v. 122, n. 11, p. 2066-2073, 1992.
- HAN, X.; PATTERS, A. B.; JONES, D. P.; ZELIKOVIC, I.; CHESNEY, W. The taurine transporter: mechanisms of regulation. *Acta Physiol.*, v. 187, n. 1-2, p. 61-73, 2006.
- HANNA, J.; CHAHINE, R.; AFTIMOS, G.; NADER, M.; MOUNAYAR, A.; ESSEILY, F.; CHAMAT, S. Protective effect of taurine against free radical damage in the rat myocardium. *Exp. Toxicol. Pathol.*, v. 56, n. 3, p. 189-194, 2004.
- HANSEN, S. H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, v. 17, n. 5, p. 330-346, 2001.
- HAYES, K. C.; STURMAN, J. A. Taurine in metabolism. *Ann. Rev. Nutr.*, v. 1, n. 1, p. 401-425, 1981.
- HORI, M.; NISHIDA, K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, v. 81, n. 3, p. 457-464, 2009.

- ISHII, H.; AMANO, T.; MATSUBARA, T.; MUROHARA, T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. *Circulation*, v. 118, n. 25, p. 2710-2718, 2008.
- ITO, T.; KIMURA, Y.; UOZUMI, Y.; TAKAI, M.; MURAOKA, S.; MATSUDA, T.; UEKI, K.; YOSHIYAMA, M.; IKAWA, M.; OKABE, M.; SCHAFFER, S. W.; FUJIO, Y.; AZUMA, J. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, v. 44, n. 5, p. 927-937, 2008.
- JEEJEEBHOY, F.; KEITH, M.; FREEMAN, M.; BARR, A.; MCCALL, M.; KURIAN, R.; MAZER, D.; ERRETT, L. Nutritional supplementation with My-oVive repletes essential cardiac myocyte nutrients and reduces left ventricular size in patients with left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.*, v. 143, n. 6, p. 1092-1100, 2005.
- KRAMER, J. H.; CHOVAN, J. P.; SCHAFFER, S. W. The effect of taurine on calcium paradox and ischemic heart failure. *Am. J. Physiol.*, v. 240, n. 2, p. H238-H246, 1981.
- LAKE, N. Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *Am. J. Physiol.*, v. 264, n. 4, p. H1323-H1326, 1993.
- LAKE, N.; ROODE, M. D.; NATTEL, S. Effects of taurine depletion on rat cardiac electrophysiology: *in vivo* and *in vitro* studies. *Life Sci.*, v. 40, n. 10, p. 997-1005, 1987.
- LAKE, N.; SPLAWINSKI, J.; JUNEAU, C.; ROULEAU, J. L. Effects of taurine depletion on intrinsic contractility of rat ventricular muscles. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, v. 68, n. 7, p. 800-806, 1990.
- LOURENÇO, R.; CAMILO, M. E. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr. Hosp.*, v. 17, n. 6, p. 262-270, 2002.
- MALMEZAT, T.; BREUILÉ, D.; POUYET, C.; MIRNAD, P. P.; OBLED, C. Metabolism of cysteine is modified during the acute phase of sepsis in rats. *J. Nutr.*, v. 128, n. 1, p. 97-105, 1998.
- NEUBAUER, S. M. D. The failing heart – An engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.*, v. 356, n. 11, p. 1140-1151, 2007.
- PARILDAR-KARPUZOGLU, H.; DOGRU-ABBASOGLU, S.; BALKAN, J.; AYKAC-TOKER, G.; UYSAL, M. Decreases in taurine levels induced by β -alanine treatment did not affect the susceptibility of tissues to lipid peroxidation. *Amino Acids.*, v. 32, n. 1, p. 115–119, 2007.
- PENN, M. S. The role of leukocyte-generated oxidants in left ventricular remodeling. *Am. J. Cardiol.*, v. 101, n. 10A, p. 30D-33D, 2008.
- PFEFFER, J. M.; PFEFFER, M. A.; BRAUNWALD, E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ. Res.*, v. 57, n. 1, p. 84-95, 1985.
- PION, P. D.; KITTLESON, M. D.; ROGERS, Q. R.; MORRIS, J. G. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science*, v. 237, n. 4816, p. 764-768, 1987.
- RAO, M. R.; TAO, L. Effects of taurine on signal transduction steps induced during hypertrophy of rat heart myocytes. In: SCHAFFER, S. W.; LOMBARDINI, J. B.; HUXTABLE, R. J. (Ed.). *Taurine 3: celular and regulatory mechanisms*. New York: Plenum Press, 1998. p. 137-143. (Advances in experimental medicine and biology, v. 442).
- REDMOND, H. P.; STAPLETON, P. P.; NEARY, P.; BOUCHIER-HAYES, D. J. Immunonutrition: the role of taurine. *Nutrition*, v. 14, n. 7-8, p. 500-604, 1998.
- SCHAFFER, S. W.; ALLO, S.; HARADA, H.; MOZAFFARI, M. Potentiation of myocardial ischemic injury by drug-induced taurine depletion. In: HUXTABLE, R. J.; FRANCONI, F.; GIOTTI, A. (Ed.). *The biology of taurine*. New York: Plenum Press, 1987. p. 151-158.

- SCHAFFER, S. W.; LOMBARDINI, J. B.; AZUMA, J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II. *Amino Acids*, v. 18, n. 4, p. 305-318, 2000.
- SCHULLER-LEVIS, G.; PARK, E. Taurine: new implications for an old amino acid. *FEMS Microbiol. Lett.*, v. 226, n. 2, p. 195-202, 2003.
- SHI, Y. R.; BU, D. F.; QI, Y. F.; GAO, L.; JIANG, H. F.; PANG, Y. Z.; TANG, C. S.; DU, J. B. Dysfunction of myocardial taurine transport and effect of taurine supplement in rats with isoproterenol-induced myocardial injury. *Acta Pharmacol. Sin.*, v. 23, n. 10, p. 910-918, 2002.
- SOLE, M. J.; JEEJEEBHOY, K. N. Conditioned nutritional requirements and the pathogenesis and treatment of myocardial failure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, v. 3, n. 6, p. 417-424, 2000.
- STANLEY, W. C.; RECCHIA, F. A.; LOPASCHUK, G. D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.*, v. 85, n. 3, p. 1093-1129, 2005.
- TAKIHARA, K.; AZUMA, J.; AWATA, N. Beneficial effect of taurine in rabbits with chronic congestive heart failure. *Am. Heart J.*, v. 112, n. 6, p. 1278-1284, 1986.
- TAKIHASHI, K.; AZUMA, M.; TAIRA, K.; BABA, A.; YAMAMOTO, I.; SCHAFFER, S. W.; AZUMA, J. Effect of taurine on angiotensin II-induced hypertrophy on neonatal rat cardiac cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 30, n. 6, p. 725-730, 1997.
- TAKIMOTO, E.; KASS, D. A. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*, v. 49, n. 2, p. 241-248, 2007.
- TENAGLIA, A.; CODY, R. Evidence for a taurine-deficiency cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, v. 62, v. 1, p. 136-139, 1988.
- TSUTSUI, H.; KINUGAWA, S.; MATSUSHIMA, S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodeling. *Cardiovasc. Res.*, v. 81, n. 3, p. 449-456, 2009.
- WARSKULAT, U.; FLOGEL, U.; JACOBY, C.; HARTWIG, H. G.; THEWISSEN, M.; MERX, M. W.; MOLOJAVYI, A.; HELLER-STILB, B.; SCHRADER, J.; HAUSSINGER, D. Taurine transporter knockout depletes muscle taurine levels and results in severe skeletal muscle impairment but leaves cardiac function uncompromised. *FASEB J.*, v. 18, n. 3, p. 577-579, 2004.
- WITTE, K. K.; NIKITIN, N. P.; PARKER, A. C.; VON HAEHLING, S.; VOLK, H. D.; ANKER, S. D.; CLARK, A. L.; CLELAND, J. G. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, v. 26, n. 21, p. 2238-2244, 2005.
- WRIGHT, C. E.; TALLAN, H. H.; LIN, Y. Y. Taurine: biological update. *Ann. Rev. Biochem.*, v. 55, n. 1, p. 427-453, 1986.
- YALÇINKAYA, S.; UNLÜÇERÇİ, Y.; GIRIŞ, M.; OLGAC, V.; DOĞRU-ABBASOĞLU, S.; UYSAL, M. Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in the liver of rats fed on high methionine diet: Protective effect of taurine. *Nutrition*, v. 25, n. 4, p. 436-444, 2008.
- ZORNOFF, L. A. M.; PAIVA, S. A. R.; DUARTE, D. R.; SPADARO, J. Remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio: conceitos e implicações clínicas. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 92, n. 2, p. 157-164, 2009.

Recebido para publicação em 14/05/08.

Aprovado em 06/02/09.