

## APLICAÇÕES E EFEITOS FISIOLÓGICOS DA ACETILCOLINA

A viscosidade sanguínea é um dos factores determinantes na resistência periférica total, a qual, em conjunto com o débito cardíaco, influenciam a tensão arterial média. A microcirculação controla a resistência vascular e, conseqüentemente, a tensão arterial.

A resposta dos vasos da microcirculação à perfusão com acetilcolina fornece a capacidade de vasodilatação dependente do endotélio. Ao ser perfundido, o nitroprussiato de sódio, sendo um relaxante muscular, induz uma resposta vasomotora independente do endotélio. Ambas as respostas, a dependente e a independente do endotélio, permitem inferir do grau de funcionalidade do endotélio microvascular e podem contribuir para a análise de associação com os dados obtidos da funcionalidade do endotélio na macrocirculação. A correlação positiva, verificada em humanos saudáveis entre a função vascular na micro- e na macrocirculação, apresenta resultados contraditórios quando avaliada em doentes com disfunção vascular, consoante o tipo de estudo, a dimensão da amostra e a metodologia empregue.

A acetilcolina é uma molécula cationica que actua no sistema nervoso central como neuromodulador com efeito anti excitatório e, ainda, no sistema nervoso periférico, com activação do músculo-esquelético e, conseqüentemente, com efeito excitatório. No entanto, o reconhecimen-

to da acetilcolina pelo receptor muscarínico da fibra do músculo cardíaco tem, como efeito, a inibição da contracção com diminuição do batimento cardíaco. A acetilcolina foi o primeiro neurotransmissor a ser descoberto pelos premiados com o Nobel em Fisiologia e Medicina, Otto Loewi e Henry Dale, em 1936. A acetilcolina continua a ser considerada o neurotransmissor preponderante no sistema nervoso autónomo e na medula da supra-renal, onde induz a libertação da epinefrina e norepinefrina.

Todavia, a acetilcolina existe, também, numa variedade de células não neuronais, onde igualmente é sintetizada com a intervenção da isoenzima transferase de acetilcolina, e libertada quando necessária. O seu efeito é reconhecido por um conjunto de receptores e controlado pela isoenzima acetilcolinesterase. Toda esta panóplia de biomoléculas constitui o sistema colinérgico não neuronal (NNCS).

Na placenta, por exemplo, o efluxo da acetilcolina ocorre através do sistema de proteína de membrana” da classe dos canais orgânicos.

Os linfócitos T sintetizam e libertam a acetilcolina que, ao actuar de modo autócrino, induz o aumento de expressão da isoenzima transferase de acetilcolina e do receptor muscarínico M5.

A nível do endotélio íntegro, a acetilcolina actua de modo autócrino

e parácrino, sinalizando a via de síntese de monóxido de azoto (NO) endotelial que, ao passar para a célula do músculo liso, induz vasodilatação. A descoberta da acção vasodilatadora mediada pelo NO na dependência da acetilcolina deve-se a Ferid Murad Robert Furchgott e Louis Ignarro, laureados com o prémio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1998. Tanto os linfócitos T como as células endoteliais contribuem para a concentração sanguínea de acetilcolina, que se situa na ordem do picograma (em condições fisiológicas) no humano, com variações consoante a espécie animal. A activação dos linfócitos T é responsável pelo aumento de concentração da acetilcolina na circulação sanguínea.

A mitose celular e a actividade ciliar são activadas pela acetilcolina.

A acetilcolina, quando interacciona com o eritrócito, forma um complexo enzimático activo com a enzima de membrana, a acetilcolinesterase (AChE), favorece a deformabilidade eritrocitária e o efluxo de NO, controlando a biodisponibilidade do NO eritrocitário. Os complexos inactivos ou menos activos da enzima AChE, resultantes, nomeadamente, da ligação ao maleato de velnacrina ou ao timolol, conservam o NO dentro do eritrócito. A via de sinalização induzida pela acetilcolina que conduz à mobilização do NO envolve a AChE, a proteína banda 3, a proteína Gi e a diminuição da adenosina monofosfato cíclico.

Para além do sistema nervoso colinérgico e do NNCS, ainda existe o sistema colinérgico anti-inflamatório proposto por Tracey e cols. Os nervos aferentes e eferentes do sistema vagal

são componentes de um circuito neural que modula a resposta inata imune. A activação do nervo vagal aferente, por exemplo, por uma endotoxina ou uma citocina inflamatória, estimula no eixo hipotálamo – hipófise - suprarrenal a resposta anti-inflamatória conduzida pelo nervo eferente vagal.

Assim, a activação dos neurónios adrenérgicos no baço libertam norepinefrina na vizinhança dos linfócitos T que, por sua vez, libertam acetilcolina. Este éster de colina, ao interaccionar com os receptores nicotínicos existentes nos macrófagos, suprime a síntese e libertação de citocinas inflamatórias

Temos na Península Ibérica a possibilidade (no Instituto de Bioquímica, na minha unidade do Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa) de efectuar estudos “in vivo” com microscopia intravital. Com esta metodologia aplicada a um modelo animal de inflamação, foi possível demonstrar o efeito anti-inflamatório da acetilcolina pela diminuição do número de leucócitos aderentes e pela diminuta concentração de TNF- alfa em circulação.

Também foi por nós verificado que o próprio acto cirúrgico proporciona uma resposta inflamatória aguda que é protegida pela acetilcolina, por reduzir o número e a velocidade de leucócitos em rolamento e o número de aderentes, sem alterar a concentração de IL-1.

A acetilcolina, para além da sua aplicação no diagnóstico da função vascular, actua no sistema parassimpático, na junção neuromuscular, nos linfócitos T, nos macrófagos, na célula endotelial e nos eritrócitos.

A acetilcolina pertence a três sistemas, nomeadamente o neuronal, o colinérgico não neuronal e o colinérgico anti-inflamatório mas os nossos estudos acima mencionados, efectuados “in vivo”, leva-nos a supor que o sistema colinérgico anti-inflamatório estabelece a ligação com os outros dois.

Esta nota de abertura daria uma imensidade de artigos de revisão e poderia ser um desafio para futuros trabalhos de investigação.

*Carlota Saldanha*  
Presidente da SPHM

## REFERÊNCIAS

- Alam TA, Seifalian AM, Baler D. Eur J Vasc endovasc Surg 2005; 9:269-276
- Takase B, Hamabe A, Satomura k, Akima T, UehtaA, Ohsuzu F, Ishihara M, Kurita A Int J Card 2005;105:58-66
- Wittaker VP Comp Endocr 1963; 2: 182-208
- British J Pharmacol 2001; 134: 951-956
- Kawashima K, Fujii T Life Sciences 2003; 74:675-696.
- Prémio
- Kawashima K, Fujii T, Watanabe, Y, Misawa H Life Sci 1998. 62: 1701-1705.
- Kawashima K, Fujii T Pharmacol & Therap 2000; 86: 29-48.
- Grando SA, Kawashima K, Kirkpatrick CJ, Wessler I Life Sci 2007; 80: 2181-2185.
- Carvalho FA, Lopes de Almeida JP, Freitas-Santos T, Saldanha C J Memb Biol 2009;228:89-97
- Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ Molecular Medicine 2003; 9:125-134.
- Silva-Herdade AS, Saldanha C Clin. Hemorheol. Microcirc 2013; 53:209-216
- Silva-Herdade AS, Saldanha C, Martins e Silva J Clin. Hemorheol. Microcirc 2007; 36: 235-246