



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)**

**1ª CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: BIOQUÍMICA METABÓLICA**

Bolsista: Paulo Gabriel Leandro dos Santos Lopes – Graduando do 3º período

Orientado por: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

**Metabolismo dos ácidos biliares**

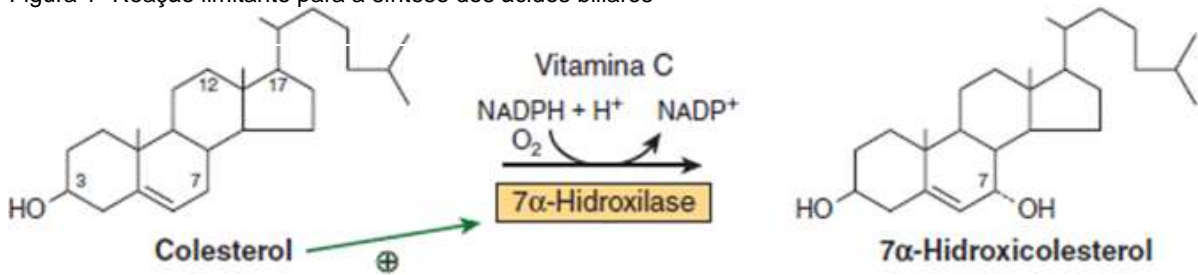
**Introdução**

Os sais biliares são emulsificantes naturais, biomoléculas capazes de aumentar a área de superfície de macromoléculas lipídicas da dieta à pequenas micelas. As micelas são estruturas esféricas microscópicas mais susceptíveis a ação das lipases intestinais que catalisam a conversão de triacilgliceróis em ácidos graxos e glicerol que se difundem facilmente pelos enterócitos (NELSON; COX, 2014).

**Biossíntese e regulação**

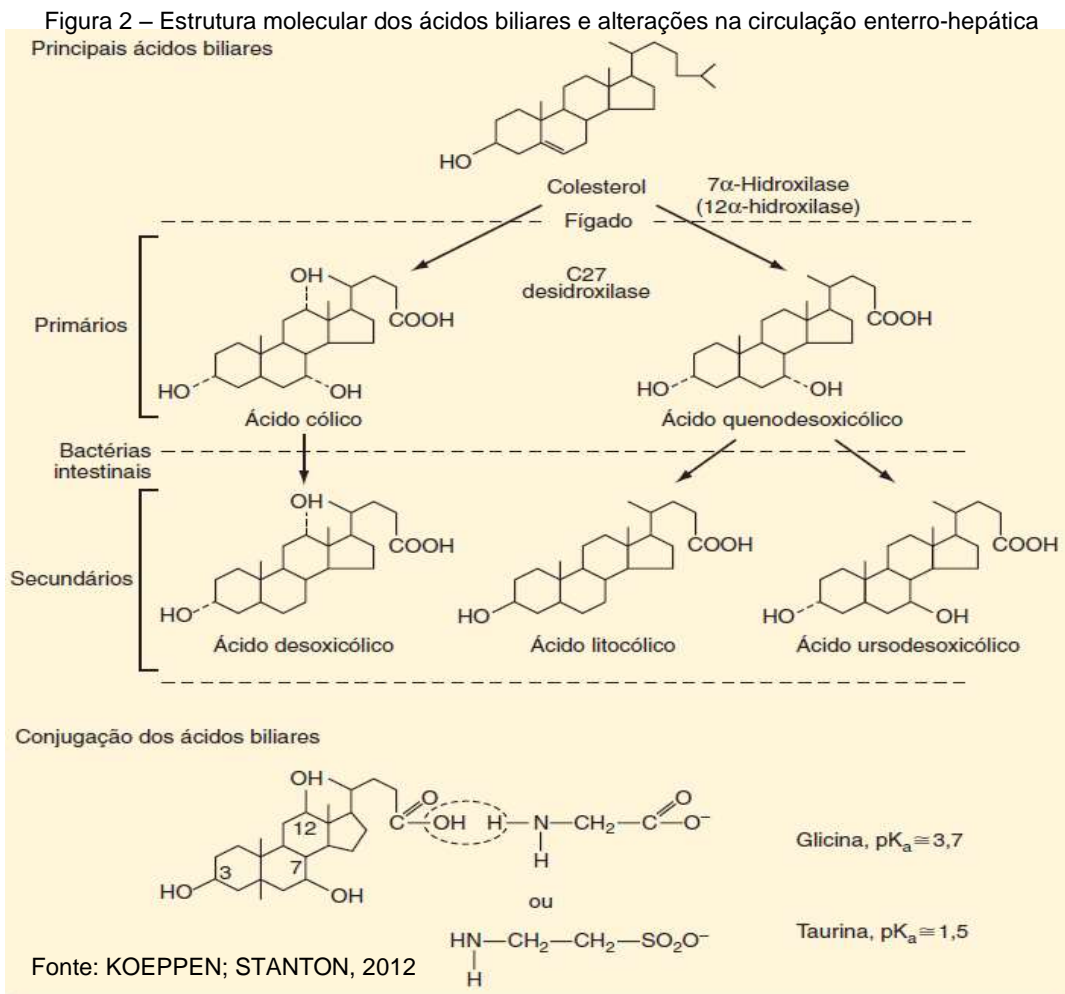
A síntese dos ácidos biliares acontece no fígado e equivale a principal via de excreção do Colesterol. Os eventos que sucedem essa via acontecem inicialmente pela ação do citocromo P450 (retículo endoplasmático) quando a colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase (CYP7A1), adiciona uma hidroxila ao C-7 do colesterol formando o 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol (figura 1) (RODWEEL et al, 2017).

Figura 1- Reação limitante para a síntese dos ácidos biliares



Fonte: RODWEEL et al, 2017)

Esse intermediário sofre reações enzimáticas não elucidadas completamente e que levam as seguintes mudanças na estrutura da molécula: remoção de 3 carbonos da cadeia lateral do 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol que saem da molécula na forma de Propionil-CoA, além da redução da ligação dupla do anel B. Consequente a esses eventos ocorre a formação dos ácidos biliares primários, a saber: o **ácido quenodesoxicólico**, e o **ácido cólico** (figura 2). O ácido cólico é formado quando uma segunda enzima; a 12  $\alpha$ -Hidroxilase; adiciona uma hidroxila ao C-12 do 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol (RODWEEL et al, 2017; CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).



Os ácidos biliares primários são conjugados aos aminoácidos glicina ou taurina (figura 2) nos peroxissomos dos hepatócitos por ação da BAAT (*bile acid*

CoA: *aminoacid N-acyltransferase*), formando os sais biliares primários e coenzima A (RODWEEL et al, 2017).

Os sais biliares primários entram no ducto biliar pela bomba de exportação de sais biliares (BSEP) e se tornam componentes integrantes da bile, um líquido produzido no tecido hepático. Essas moléculas são depositadas na porção duodenal do intestino onde são devidamente efetoras no processo de emulsificação das gorduras da dieta.

## **Circulação entero-hepática e eliminação**

Os sais biliares podem ser reabsorvidos por transporte ativo secundário na porção ílica do intestino delgado através do transportador apical de sais biliares dependente de sódio (ASBT) (KOEPPEN; STANTON, 2012).

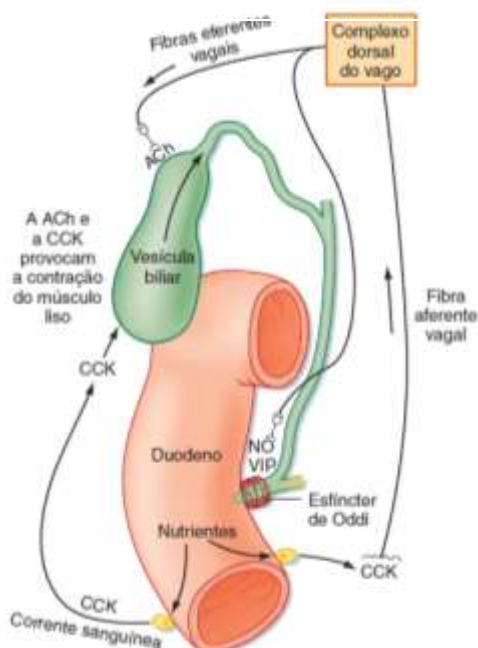
No entanto, os sais biliares que não são reabsorvidos na porção ílica do intestino delgado, são desconjugados pelas bactérias do intestino grosso. Além da desconjugação essas bactérias podem realizar algumas desidroxilações nos ácidos biliares primários formando os ácidos biliares secundários, a saber: **ácido desoxicólico (proveniente do ácido cólico), ácido litocólico e ursodesoxicólico (provenientes do ácido quenodesoxicólico)** (figura 2). Os ácidos biliares secundários; pela perda das hidroxilas, são menos polares e se difundem pelo epitélio desse órgão para a circulação entero-hepática. Contudo, alguns ácidos biliares podem escapar a esses mecanismos de reabsorção e serem eliminados nas fezes (KOEPPEN; STANTON, 2012; RODWEEL et al, 2017).

Os ácidos biliares são recaptados no fígado através do transportador taurocolato dependente de  $\text{Na}^+$  (NTPC), bem como através da proteína de transporte de ânion orgânico (OATP). Uma vez nos hepatócitos, os ácidos biliares podem ser reconjugados ou ácidos biliares secundários podem ser reidroxilados formando ácidos biliares primários. Após esses eventos, essas espécies moleculares são reinseridas na circulação entero-hepática (BERNE et al, 2004).

Nos períodos entre-refeições os ácidos biliares são armazenados na vesícula biliar, pela contração do esfíncter de Oddi. O relaxamento desse esfíncter e a contração da vesícula biliar para a liberação dos sais biliares armazenados são estimulados por fatores químicos como a presença da colecistocinina (CCK), mas

também por participação das vias eferentes vagais (SNC) (figura 3) (KOEPPEN; STANTON, 2012).

Figura 3- Regulação do fluxo da bile



Fonte: KOEPPEN; STANTON, 2012

## Regulação

A principal forma de regulação da biossíntese dos sais biliares se refere a atividade da colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase (CYP7A1) que é controlada pelo receptor farnesoide X (FXR), um receptor nuclear de ligação aos ácidos biliares, dessa forma o aumento da concentração dos ácidos biliares na circulação entero-hepática ativa esse receptor e ele age por suprimir a transcrição da colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase. Ademais, essa enzima tem sua atividade aumentada pelo aumento da concentração do colesterol nos hepatócitos bem como está susceptível a ação da insulina (aumenta a atividade) e do glucagon (diminui a atividade) (RODWEEL et al, 2017).

## Algumas correlações clínicas e farmacológicas

Além dos sais biliares, é possível encontrarmos na bile a pequena concentração de algumas outras substâncias como o colesterol, que em condições fisiológicas deve ter sua passagem pelos ductos biliares acompanhada de moléculas anfipáticas que ajudem a solubiliza-lo na solução da bile. No aumento da proporção colesterol:moléculas anfipáticas, o primeiro pode precipitar e causar a condição da

colelitíase (popularmente, pedras na vesícula) (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

Essa precipitação obstrui a passagem da bile e pode causar dor no hipocôndrio direito, assim como enjojo, vômitos, má absorção de nutrientes, distensão e constipação intestinal (CAMPELO; CHAVES; MENEGOLA, 2015). Afim de melhorar esta condição, a reposição de ácidos biliares, como o ácido ursodesoxicólico, pode solubilizar gradualmente o colesterol precipitado (BRASIL, 2015).

Alguns fármacos podem se ligar aos sais biliares na luz intestinal e diminuir a absorção deles nesse órgão, e dessa forma, sendo excretados nas fezes. Esse mecanismo pode amenizar casos de hipercolesterolemia, visto que a enzima reguladora da via adquire maior atividade perante a diminuição dos sais biliares na circulação entero-hepática, aumentando assim o catabolismo do colesterol. Contudo essa abordagem farmacológica deve ser avaliada em indivíduos com hipertrigliceridemia, pois a maior necessidade hepática de colesterol aumenta a quantidade de VLDL nascente rica em triacilglicerol que o distribui e aumenta os níveis periféricos dessa biomolécula (GOLAN et al, 2014).

Além do tratamento farmacológico, o não farmacológico mais adequado em casos de colelitíase é a abordagem cirúrgica (MAYA et al, 2009). Em condições de hipercolesterolemia, uma alimentação baseada em alimentos pouco calóricos associada a prática regular de exercício e o não-tabagismo são medidas não farmacológicas que potencializam a eficácia terapêutica (XAVIER et al, 2013).

## **Conclusão**

Diante do exposto, pode-se inferir que os sais biliares são produzidos a partir do colesterol, sendo a principal via de excreção desse composto. Os sais biliares são componentes predominantes da bile e agem no intestino delgado como grandes emulsificadores naturais, auxiliando na digestão das gorduras da dieta. Esses sais são reabsorvidos com tamanha eficácia nas porções finais do intestino delgado que apenas uma pequena porcentagem é excretado nas fezes. Outrossim, visto sua relação com o colesterol, esta via bioquímica pode ser usada como um alvo farmacológico para o tratamento de algumas patologias.

## **Referências bibliográficas**

- NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ª Ed. **Artmed**, 2014.
- RODWELL, V. W. et al. Bioquímica Ilustrada de Harper. 30ª Ed. **AMGH**, 2017.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. Bioquímica Ilustrada. 3ª Ed. **Artmed**, 2006.
- CHONG, C. P. K. et al. Bile acid-CoA ligase deficiency—a new inborn error of bile acid metabolism. **Springer**, v. 35, n. 3, p. 521-530, 2012.
- KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. Fisiologia. 6ª Ed. **Elsevier**, 2012.
- BERNE, R. M. et al. Fisiologia. 5ª Ed. **Elsevier**, 2004.
- CAMPELO, M. R. O.; CHAVES, J. P. G.; MENEGOLA, V. M. Íleo biliar: um relato de caso. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 59, n. 1, p. 35-38, 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ursacol®. 2015.
- GOLAN, D. E. et al. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª ed. **Guanabara Koogan**, 2014.
- XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 4, 2013.
- MAYA, M. C. A. et al. Colecistite Aguda: Diagnóstico e Tratamento. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 8, n. 1, 2009.