

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 37

ÁCIDOS BILIARES ALÉM DA DIGESTÃO: SINALIZAÇÃO, MICROBIOTA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

MARIA FERNANDA SALLES PIBERNAT¹
MANUELLA REFFATTI CIOCCA¹
EDUARDA PALAORO OLIBONI¹
PAULO EDUARDO HOFMEISTER BADE WOLF¹
JÚLIA DUTRA HELDT¹
RAFAELA KEISERMAN DO NASCIMENTO¹
MARINA FAÉ EBERT¹
LEONARDO SCHREINER¹
ASHLEY YOO¹
LUÍSA DE BARROS QUIJANO¹
LAURA SCHMITT JURUENA SASSEN¹
RAÍSA PLENTZ VENTURELLA¹
MIRELLA BOHRER FRANTZ¹
ANA LAURA STENZEL PETRUCCI¹

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras-chave: Ácidos Biliares; Microbiota Intestinal; FXR.

INTRODUÇÃO

Os ácidos biliares são moléculas esteroides anfipáticas sintetizadas no fígado a partir do colesterol, constituindo a principal via de eliminação do colesterol do organismo humano e desempenhando papel central na homeostase lipídica (CHIANG, 2013; LI; CHIANG, 2014). Sua função fisiológica mais conhecida está relacionada à digestão e à absorção de lipídios. Em razão de sua estrutura, que apresenta uma face hidrofóbica e outra hidrofílica, os ácidos biliares formam micelas mistas com lipídios da dieta, colesterol e vitaminas lipossolúveis, promovendo a solubilização desses componentes no ambiente aquoso do lúmen intestinal e facilitando sua absorção pelo epitélio do intestino delgado (MARUYAMA *et al.*, 2002; COLLINS *et al.*, 2023; SIMBRUNNER *et al.*, 2021). Durante décadas, portanto, foram predominantemente compreendidos como agentes detergentes fisiológicos, associados à digestão e à absorção de nutrientes (FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

Em 1999, dois trabalhos publicados na *Science* demonstraram que os ácidos biliares são ligantes fisiológicos do receptor farnesoide X (FXR), até então um receptor nuclear órfão (MAKISHIMA *et al.*, 1999; PARKS *et al.*, 1999). Quando ligado ao ácido biliar, o FXR reprime a transcrição do gene do colesterol 7 α -hidroxilase (CYP7A1), enzima limitante da própria síntese, e ativa a expressão da proteína ligadora intestinal de ácidos biliares, estabelecendo um mecanismo de autorregulação da biossíntese e do transporte entero-hepático (MAKISHIMA *et al.*, 1999). Anos depois, a identificação de um receptor de membrana acoplado à proteína G responsivo a ácidos biliares (MBAR, posteriormente denominado TGR5) acrescentou uma via de sinalização não genômica e de resposta rápida (MARUYAMA *et al.*,

2002). A demonstração de que os ácidos biliares aumentam o gasto energético por meio da ativação do TGR5 e da indução da desidrase tipo 2 reforçou a mudança de paradigma, consolidando a compreensão dessas moléculas como mediadores metabólicos, além de sua função digestiva (WATANABE *et al.*, 2006).

O repertório funcional descrito para os ácidos biliares expandiu-se de modo expressivo a partir desses achados. Os ácidos biliares primários, sobretudo o ácido quenodesoxicólico (CDCA) e o ácido cólico (CA), são ativadores importantes do FXR, enquanto os secundários, gerados pela microbiota, como o ácido litocólico (LCA) e o ácido desoxicólico (DCA), também apresentam importante atividade sobre receptores como o TGR5 (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016). Por meio desses receptores, os ácidos biliares participam da regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios, do gasto energético, da homeostase da barreira intestinal e das respostas imunes inata e adaptativa (COLLINS *et al.*, 2023; FLEISHMAN; KUMAR, 2024). Um exemplo dessa integração é o eixo FGF19/FGF15, pelo qual a ativação do FXR ileal sinaliza ao hepatócito para suprimir a síntese hepática *de novo*. Além disso, a relação com a microbiota intestinal é recíproca: as biotransformações microbianas alteram as propriedades sinalizadoras do pool, enquanto os próprios ácidos biliares moldam a composição microbiana (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016; RIDLON; GASKINS, 2024). A demonstração de que camundongos livres de germes acumulam tauro- β -muricólico, antagonista endógeno do FXR, e que a colonização microbiana reduz esse efeito, evidenciou que a microbiota participa ativamente da regulação da sinalização do hospedeiro (SAYIN *et al.*, 2013).

A tradução clínica desse conhecimento já se mostra concreta. No campo infeccioso, a resistência à colonização por *Clostridioides difficile*

depende da produção de ácidos biliares secundários por bactérias capazes de 7 α -desidroxilação, de modo que a reconstituição dirigida do microbioma pode restaurar essa proteção (BUFFIE *et al.*, 2015). No campo farmacológico, o ácido obeticólico (agonista seletivo do FXR derivado do CDCA) reduziu fosfatase alcalina e bilirrubina total em pacientes com colangite biliar primária (NEVENS *et al.*, 2016). Alterações no metabolismo e na sinalização dos ácidos biliares têm sido igualmente relacionadas à doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), à síndrome metabólica e a distúrbios gastrointestinais e neoplásicos (COLLINS *et al.*, 2023; FLEISHMAN; KUMAR, 2024). Ainda assim, a tradução desse conhecimento para estratégias terapêuticas permanece limitada pela complexidade dessas vias e pela diferença entre resultados pré-clínicos e benefícios clínicos demonstrados (FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

O objetivo deste capítulo é revisar o metabolismo e as funções sinalizadoras dos ácidos biliares, enfatizando a sua interação com a microbiota intestinal, a ativação dos receptores FXR e TGR5 e as implicações dessas vias em doenças gastrointestinais, hepáticas e metabólicas, assim como as perspectivas terapêuticas e as lacunas atuais da literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir e discutir evidências sobre o metabolismo dos ácidos biliares, suas funções como moléculas sinalizadoras, sua interação com a microbiota intestinal e suas principais implicações clínicas. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Cochrane Library. Foram utilizados os descritores “*Bile*

Acids and Salts”, “*Gastrointestinal Microbiome*”, “*Enterohepatic Circulation*” e “*Receptor, Farnesoid X-Activated*”, associados aos termos livres “FXR” e “TGR5”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR conforme o eixo temático investigado.

Foram incluídos artigos de revisão e estudos originais, clínicos e pré-clínicos, publicados preferencialmente nos últimos 20 anos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, desde que apresentassem relação direta com os objetivos do capítulo. A seleção contemplou publicações referentes à síntese e ao metabolismo dos ácidos biliares, à circulação entero-hepática, às modificações promovidas pela microbiota intestinal e aos mecanismos de sinalização mediados principalmente pelos receptores FXR e TGR5. Também foram selecionados estudos que abordassem a participação dessas vias na regulação do metabolismo glicídico e lipídico, na homeostase intestinal, nas respostas imunológicas e inflamatórias e em doenças gastrointestinais, hepáticas e metabólicas, além de possíveis aplicações terapêuticas.

A seleção dos estudos foi realizada inicialmente pela análise dos títulos e resumos, seguida da leitura integral das publicações consideradas pertinentes. Além dos trabalhos mais recentes, foram incluídos estudos clássicos considerados relevantes para a compreensão dos mecanismos fisiológicos e moleculares discutidos. Foram excluídos artigos duplicados e publicações sem relação direta com a temática ou com os objetivos do capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Metabolismo e circulação dos ácidos biliares

Síntese e conjugação

A síntese dos ácidos biliares ocorre predominantemente nos hepatócitos e representa a

principal via de eliminação do colesterol do organismo. Existem duas vias principais: a via clássica, responsável pela maior parte da síntese, e a via alternativa, que contribui com uma fração menor (CHIANG, 2013; LI; CHIANG, 2014). A via clássica inicia-se pela hidroxilação do colesterol em C7 α , catalisada pelo colesterol 7 α -hidroxilase (CYP7A1), etapa considerada limitante da síntese. A partir dessa via são formados principalmente o ácido cólico (CA) e o ácido quenodesoxicólico (CDCA), posteriormente classificados como ácidos biliares primários. A proporção entre esses produtos é influenciada pela atividade do esteroide 12 α -hidroxilase (CYP8B1), que direciona o metabolismo para a formação de CA (CHIANG, 2013; LEFEBVRE *et al.*, 2009).

Na via alternativa, a oxidação do colesterol ocorre inicialmente em tecidos extra-hepáticos, com posterior transporte dos intermediários ao fígado. Essa via contribui para a síntese de ácidos biliares, especialmente em situações nas quais a via clássica está reduzida, e apresenta importância adicional em condições fisiológicas e patológicas específicas (LI; CHIANG, 2014; CHIANG, 2013).

Após a síntese, os ácidos biliares são conjugados principalmente à glicina ou à taurina, formando sais biliares mais hidrossolúveis e reduzindo sua reabsorção passiva no intestino delgado. Em seguida, são secretados pelos hepatócitos para os canalículos biliares, juntamente com fosfolípidios, colesterol e outros componentes da bile, sendo armazenados na vesícula biliar ou liberados diretamente no duodeno (CHIANG, 2013; LEFEBVRE *et al.*, 2009).

Circulação entero-hepática

Após a chegada ao duodeno, os sais biliares participam da formação de micelas, facilitando a digestão e a absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis. A maior parte dos ácidos biliares

é posteriormente reabsorvida no íleo terminal por meio do transportador apical de sais biliares (ASBT), retornando ao fígado pela circulação portal. No hepatócito, são captados e novamente secretados na bile, permitindo sua reutilização em múltiplos ciclos antes de serem eliminados nas fezes (CHIANG, 2013; LEFEBVRE *et al.*, 2009).

Esse processo, denominado circulação entero-hepática, permite a conservação do pool de ácidos biliares e reduz a necessidade de síntese *de novo*. Uma pequena fração escapa à reabsorção intestinal e é eliminada nas fezes, constituindo a principal via de perda desses compostos e estimulando sua reposição hepática (CHIANG, 2013).

A circulação entero-hepática também constitui um importante mecanismo de sinalização entre intestino e fígado. A ativação do FXR no íleo estimula a produção do fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF19), que alcança o fígado pela circulação portal e participa da supressão da síntese de novos ácidos biliares.

Transformações pela microbiota intestinal

Uma parcela dos ácidos biliares conjugados que alcança o intestino é modificada pela microbiota. Bactérias intestinais expressam enzimas capazes de desconjugar os ácidos biliares, como as hidrolases de sais biliares (BSH), além de promover outras transformações, incluindo a 7 α -desidroxilação, que converte ácidos biliares primários em secundários. Dessa forma, o ácido cólico pode originar ácido desoxicólico (DCA), enquanto o ácido quenodesoxicólico pode ser convertido em ácido litocólico (LCA) (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016; RIDLON; GASKINS, 2024).

Essas transformações modificam as propriedades físico-químicas e a capacidade dos ácidos biliares de ativar ou inibir diferentes recep-

tores, alterando seu perfil de sinalização. Assim, a microbiota não atua apenas na transformação dos ácidos biliares, mas participa da determinação de seu repertório funcional, estabelecendo uma importante interface entre metabolismo microbiano e fisiologia do hospedeiro (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016).

Ácidos biliares como moléculas sinalizadoras

Receptor farnesoide X (FXR)

O FXR é um receptor nuclear ativado por ácidos biliares e um dos principais reguladores da homeostase desses compostos. É expresso predominantemente no fígado, intestino, rins e glândulas suprarrenais, apresentando funções distintas conforme o tecido em que está localizado (MAKISHIMA *et al.*, 1999; LEFEBVRE *et al.*, 2009). Entre os principais ligantes endógenos do FXR destacam-se o ácido quenodesoxicólico (CDCA), considerado seu agonista fisiológico mais potente, além do ácido cólico (CA) e de alguns ácidos biliares secundários (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016).

A ativação do FXR ocorre após a ligação dos ácidos biliares ao receptor, que forma heterodímeros com o receptor retinoide X (RXR) e se liga a elementos responsivos ao FXR no DNA. A partir dessa interação, ocorre modulação da transcrição de genes envolvidos no metabolismo, transporte e síntese dos ácidos biliares (MAKISHIMA *et al.*, 1999; CHIANG, 2013). No fígado, a ativação do FXR induz a expressão do receptor nuclear pequeno heterodimer partner (SHP), que inibe a atividade de fatores de transcrição envolvidos na expressão da CYP7A1, reduzindo a síntese de ácidos biliares (LEFEBVRE *et al.*, 2009).

No intestino, a ativação do FXR promove a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF19) em humanos, ou FGF15 em camundongos. Após ser liberado na circulação

portal, o FGF19 alcança o fígado e se liga ao complexo formado pelo receptor FGFR4 e seu correceptor β -Klotho, promovendo a supressão da síntese de ácidos biliares por meio da inibição da CYP7A1 (INAGAKI *et al.*, 2005). Esse eixo constitui um importante mecanismo de comunicação entre intestino e fígado e contribui para a manutenção da homeostase do pool de ácidos biliares.

Além da regulação do metabolismo dos ácidos biliares, a ativação do FXR está relacionada ao metabolismo da glicose e dos lipídios. No fígado, sua ativação pode reduzir a lipogênese e modular a oxidação de ácidos graxos, enquanto, no intestino, participa da regulação da homeostase glicêmica e da produção de hormônios envolvidos no metabolismo energético (FLEISHMAN; KUMAR, 2024). O FXR também contribui para a manutenção da integridade da barreira intestinal e para a modulação de respostas inflamatórias e imunes (COLLINS *et al.*, 2023).

A atividade do FXR depende também da composição do pool de ácidos biliares, modulada pela microbiota intestinal (SAYIN *et al.*, 2013).

Receptor de ácidos biliares acoplado à proteína G (TGR5)

O TGR5, também denominado receptor de ácidos biliares acoplado à proteína G 1 (GPBAR1), é um receptor de membrana pertencente à família dos receptores acoplados à proteína G. Diferentemente do FXR, que atua principalmente por meio da regulação da transcrição gênica, o TGR5 desencadeia respostas celulares rápidas por meio da ativação da proteína Gas, estimulando a adenilato ciclase e aumentando os níveis intracelulares de AMPc (MARUYAMA *et al.*, 2002).

O TGR5 é expresso em diferentes tecidos e tipos celulares, incluindo epitélio intestinal, células imunes, fígado, tecido adiposo e sistema

nervoso. Sua ativação depende da estrutura e da concentração dos ácidos biliares, sendo os ácidos biliares secundários, especialmente o ácido litocólico (LCA), considerados ligantes potentes do receptor (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016).

No intestino, a ativação do TGR5 estimula a secreção de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), hormônio que participa da regulação da glicemia, da secreção de insulina e da saciedade. Além disso, a sinalização por TGR5 está relacionada à modulação da motilidade intestinal e da função das células entero-endócrinas (FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

No tecido adiposo marrom e em outros tecidos metabolicamente ativos, a ativação do TGR5 pode aumentar a atividade da desidrase tipo 2 (D2), promovendo a conversão de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) e aumentando a atividade termogênica. Esse mecanismo contribui para o aumento do gasto energético e constitui uma das principais evidências que relacionam os ácidos biliares à regulação do metabolismo energético (WATANABE *et al.*, 2006).

O TGR5 também exerce efeitos sobre o sistema imune. Sua ativação em células imunológicas pode modular a produção de citocinas e reduzir respostas inflamatórias excessivas, contribuindo para a manutenção da homeostase tecidual. No intestino, essa atividade pode estar relacionada à preservação da barreira epitelial e à modulação da resposta inflamatória local (COLLINS *et al.*, 2023).

Dessa forma, enquanto o FXR atua principalmente como regulador transcricional da homeostase dos ácidos biliares e do metabolismo, o TGR5 amplia essas funções por meio de respostas celulares rápidas relacionadas ao metabolismo energético, à função intestinal e à modulação imunológica. A atuação integrada desses receptores permite que alterações na com-

posição e na circulação dos ácidos biliares sejam traduzidas em respostas metabólicas e fisiológicas em diferentes tecidos.

Eixo microbiota-ácidos biliares-intestino-fígado

A microbiota intestinal exerce papel fundamental na modificação do pool de ácidos biliares, enquanto os próprios ácidos biliares influenciam a composição e a atividade das comunidades microbianas. Essa interação bidirecional estabelece uma importante interface entre o metabolismo microbiano e a fisiologia do hospedeiro, com repercussões sobre a sinalização metabólica, a integridade da barreira intestinal e a resposta imune (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016; RIDLON; GASKINS, 2024).

A microbiota como moduladora do pool de ácidos biliares

No intestino, bactérias capazes de produzir hidrolases de sais biliares (BSH) promovem a desconjugação dos ácidos biliares, enquanto outras transformações bacterianas, como a 7 α -desidroxilação, modificam sua estrutura e geram ácidos biliares secundários. Essas alterações modificam a composição do pool e, consequentemente, a capacidade dos diferentes ácidos biliares de ativar ou inibir receptores como FXR e TGR5 (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016; RIDLON; GASKINS, 2024).

A importância dessa modificação foi demonstrada em modelos experimentais nos quais a ausência de microbiota promoveu o acúmulo de tauro- β -muricólico, um antagonista endógeno do FXR. A colonização intestinal reduziu sua concentração e aumentou a atividade do receptor, demonstrando que a microbiota pode regular a sinalização do hospedeiro por meio da modificação do pool de ácidos biliares (SAYIN *et al.*, 2013).

Além das modificações químicas, a composição microbiana determina quais vias metabólicas estarão disponíveis para a transformação dos ácidos biliares. Assim, alterações na diversidade e na composição da microbiota podem modificar qualitativa e quantitativamente o repertório de ácidos biliares presentes no intestino, interferindo nas vias de sinalização dependentes desses metabólitos (RIDLON; GASKINS, 2024).

Ácidos biliares como moduladores da microbiota

A relação entre ácidos biliares e microbiota é igualmente observada no sentido inverso. Por apresentarem propriedades antimicrobianas, os ácidos biliares exercem pressão seletiva sobre as bactérias intestinais, favorecendo microrganismos capazes de tolerar ou modificar esses compostos. Dessa forma, o pool de ácidos biliares contribui para a organização do ecossistema intestinal (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016).

As transformações promovidas pelas bactérias, por sua vez, geram moléculas com diferentes propriedades antimicrobianas e sinalizadoras, estabelecendo um processo contínuo de adaptação entre hospedeiro e microbiota. Esse mecanismo apresenta relevância para a resistência à colonização por patógenos. Um exemplo é a infecção por *Clostridioides difficile*, cuja proliferação é favorecida por alterações na composição do pool de ácidos biliares associadas à disbiose. A presença de ácidos biliares secundários produzidos por determinadas bactérias pode contribuir para a inibição da germinação e do crescimento do patógeno (BUFFIE *et al.*, 2015).

Comunicação microbiota–intestino–fígado

A interação entre microbiota e ácidos biliares constitui um importante mecanismo de co-

municação entre intestino e fígado. A composição do pool intestinal influencia a ativação do FXR ileal e, consequentemente, a produção de FGF19. Após alcançar o fígado pela circulação portal, o FGF19 atua sobre o complexo FGFR4/ β -Klotho e reduz a expressão da CYP7A1, regulando a síntese hepática de ácidos biliares (INAGAKI *et al.*, 2005).

Dessa forma, alterações na microbiota podem modificar a sinalização intestinal do FXR e interferir na comunicação com o fígado. Essa relação conecta a atividade metabólica das bactérias intestinais à regulação sistêmica do metabolismo dos ácidos biliares, estabelecendo um eixo no qual alterações em um dos componentes podem repercutir sobre os demais (WAHLSTRÖM *et al.*, 2016).

Além do FXR, metabólitos derivados dos ácidos biliares podem ativar o TGR5 em células enteroendócrinas e outros tecidos, influenciando a secreção de GLP-1, o metabolismo energético e a resposta inflamatória. Assim, a composição do pool de ácidos biliares pode determinar diferentes padrões de sinalização, dependendo dos receptores ativados e dos tecidos envolvidos (FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

Disbiose e alterações na sinalização dos ácidos biliares

A disbiose intestinal pode alterar a transformação dos ácidos biliares e modificar a composição do pool, com consequências sobre a sinalização mediada por FXR e TGR5. Essas alterações podem comprometer mecanismos relacionados à homeostase metabólica, à integridade da barreira intestinal e à modulação da resposta inflamatória (COLLINS *et al.*, 2023; FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

A alteração desse eixo tem sido associada a diferentes condições metabólicas e gastrointestinais. Em doenças hepáticas e metabólicas, mudanças na composição dos ácidos biliares

podem contribuir para alterações na sinalização metabólica e na inflamação. No intestino, alterações na interação entre microbiota e ácidos biliares podem favorecer perda da homeostase microbiana e maior suscetibilidade a processos inflamatórios e infecciosos.

Portanto, a relação entre microbiota e ácidos biliares não representa apenas uma etapa do metabolismo desses compostos, mas um sistema integrado de comunicação capaz de influenciar a fisiologia intestinal, hepática e metabólica.

Implicações clínicas

As alterações no metabolismo e na sinalização dos ácidos biliares estão associadas a diferentes doenças metabólicas, hepáticas e gastrointestinais. A composição do pool de ácidos biliares, a atividade dos receptores FXR e TGR5 e a interação com a microbiota podem influenciar processos relacionados ao metabolismo energético, à inflamação, à integridade intestinal e à progressão de doenças.

MASLD e síndrome metabólica

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) apresenta estreita relação com alterações no metabolismo dos ácidos biliares e na sinalização de seus receptores. Em indivíduos com obesidade e resistência à insulina, alterações na composição do pool de ácidos biliares podem modificar a ativação de FXR e TGR5, interferindo na homeostase glicídica e lipídica (COLLINS *et al.*, 2023; FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

A sinalização por FXR participa da regulação da síntese e do transporte dos ácidos biliares e também influencia vias relacionadas à lipogênese, à oxidação de ácidos graxos e ao metabolismo da glicose. O TGR5, por sua vez, pode contribuir para o controle metabólico por meio da indução da secreção de GLP-1 e do aumento

do gasto energético (FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

Além disso, alterações na microbiota intestinal observadas na obesidade e em doenças metabólicas podem modificar a transformação dos ácidos biliares e, consequentemente, seu perfil de sinalização. Essa interação pode contribuir para a manutenção de um estado de inflamação metabólica e resistência à insulina.

Doenças gastrointestinais

A interação entre ácidos biliares e microbiota apresenta papel relevante na manutenção da homeostase intestinal. Alterações na composição do pool de ácidos biliares podem modificar a composição microbiana, a integridade da barreira epitelial e a resposta imune local, contribuindo para condições inflamatórias e infecciosas do trato gastrointestinal (COLLINS *et al.*, 2023).

Na infecção por *Clostridioides difficile*, por exemplo, a redução de bactérias produtoras de ácidos biliares secundários pode favorecer a germinação dos esporos e a proliferação do patógeno. A recuperação de uma microbiota capaz de realizar essas transformações está associada à restauração da resistência à colonização, evidenciando a importância funcional do metabolismo dos ácidos biliares na defesa do ecossistema intestinal (BUFFIE *et al.*, 2015).

Nas doenças inflamatórias intestinais, alterações na composição da microbiota e no metabolismo dos ácidos biliares podem estar associadas à disfunção da barreira intestinal e à ativação de respostas inflamatórias. A redução de determinados ácidos biliares secundários e alterações na sinalização por FXR e TGR5 têm sido descritas nesses contextos, embora a extensão em que essas alterações constituem causa ou consequência da inflamação ainda não esteja completamente estabelecida (COLLINS *et al.*, 2023).

Alterações na sinalização dos ácidos biliares também têm sido relacionadas à carcinogênese gastrointestinal. Concentrações elevadas de determinados ácidos biliares secundários, particularmente DCA e LCA, podem promover alterações relacionadas à inflamação, estresse oxidativo e proliferação celular, mecanismos potencialmente envolvidos no desenvolvimento do câncer colorretal. Entretanto, a relação entre ácidos biliares, microbiota e carcinogênese é complexa e depende da composição do pool, da exposição tecidual e do contexto metabólico do hospedeiro.

Doenças hepáticas e colestáticas

A sinalização por ácidos biliares apresenta papel central na fisiopatologia das doenças colestáticas, nas quais alterações na síntese, no transporte e na excreção desses compostos levam ao seu acúmulo no fígado e na circulação sistêmica. O excesso de ácidos biliares potencialmente citotóxicos pode contribuir para lesão hepatocelular, inflamação e progressão da fibrose (LEFEBVRE *et al.*, 2009; FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

Na colangite biliar primária (CBP), a ativação do FXR constitui uma estratégia terapêutica relevante. O ácido obeticólico, agonista seletivo do FXR, demonstrou reduzir marcadores bioquímicos de colestase em pacientes com resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico, embora seu uso esteja associado a limitações relacionadas à tolerabilidade e segurança (NEVENS *et al.*, 2016).

Estudos recentes indicam que os mecanismos moleculares envolvidos na CBP e na CEP não são idênticos. Byun *et al.* (2018) demonstraram comprometimento da sinalização pós-prandial FGF19–Src–FXR em pacientes com CBP, sugerindo que a via de retroalimentação responsável por limitar a síntese de ácidos biliares também está prejudicada na doença. Já na

CEP, Reich *et al.* (2021) identificaram redução da expressão de TGR5 nos colangiócitos, sem alteração equivalente na CBP, sugerindo que a proteção mediada por esse receptor tenha maior relevância nessa condição específica. Mecanismos adicionais de lesão celular também vêm sendo descritos: Zhuang *et al.* (2024) relacionaram a sinalização envolvendo IRF3 e ZBP1 à morte celular, à inflamação e à fibrose em modelos experimentais de colestase, ampliando a compreensão dos processos que conectam o acúmulo de ácidos biliares à progressão da doença hepática.

Na colangite esclerosante primária (CEP), alterações na homeostase dos ácidos biliares também parecem participar da fisiopatologia, e agonistas de FXR têm sido investigados como potenciais estratégias terapêuticas. Entretanto, os resultados clínicos permanecem heterogêneos, reforçando a necessidade de compreender melhor a relação entre composição do pool, sinalização dos receptores e progressão da doença.

De maneira geral, essas evidências demonstram que alterações no metabolismo e na sinalização dos ácidos biliares podem participar de diferentes etapas da fisiopatologia de doenças metabólicas, intestinais e hepáticas. A relevância clínica desse sistema, portanto, não decorre apenas de alterações quantitativas no pool de ácidos biliares, mas também de mudanças em sua composição, nos receptores ativados e na interação com a microbiota.

Implicações terapêuticas e perspectivas futuras

O reconhecimento dos ácidos biliares como moléculas sinalizadoras abriu novas possibilidades terapêuticas baseadas na modulação de seus receptores, do metabolismo e da circulação entero-hepática e da microbiota intestinal. Embora algumas estratégias já tenham alcançado a

prática clínica, outras permanecem em investigação, especialmente para doenças metabólicas e hepáticas.

Modulação farmacológica do FXR

A modulação do FXR é uma das estratégias mais estudadas para o tratamento de doenças hepáticas e metabólicas. O ácido obeticólico (OCA), agonista semissintético do FXR, demonstrou benefício bioquímico em pacientes com colangite biliar primária que apresentavam resposta inadequada ou intolerância ao ácido ursodesoxicólico (NEVENS *et al.*, 2016). Apesar desses resultados, efeitos adversos e limitações de tolerabilidade restringem sua utilização em determinados pacientes.

Outros agonistas seletivos do FXR, como cilofexor e tropifexor, foram desenvolvidos com o objetivo de preservar os efeitos metabólicos e hepáticos da ativação do receptor, buscando reduzir efeitos adversos. Esses compostos vêm sendo investigados principalmente em doenças hepáticas metabólicas e colestáticas, com resultados ainda variáveis quanto à eficácia clínica e segurança (FLEISHMAN; KUMAR, 2024).

Modulação do TGR5

A ativação do TGR5 constitui outra estratégia potencial, especialmente por sua relação com a secreção de GLP-1, o gasto energético e a modulação da resposta inflamatória. Agonistas de TGR5 têm demonstrado efeitos metabólicos favoráveis em modelos experimentais, incluindo melhora da homeostase glicêmica e aumento da termogênese (WATANABE *et al.*, 2006).

Entretanto, a ampla distribuição do TGR5 e a possibilidade de efeitos indesejados em diferentes tecidos representam desafios para o desenvolvimento de agonistas sistêmicos. Por

esse motivo, estratégias que busquem maior seletividade tecidual ou ação predominantemente intestinal permanecem de interesse.

Modulação da circulação e do metabolismo dos ácidos biliares

A interferência na circulação entero-hepática também apresenta potencial terapêutico. Inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (ASBT/IBAT) reduzem a reabsorção intestinal desses compostos, aumentando sua excreção fecal e promovendo alterações compensatórias na síntese hepática. Essa abordagem tem sido investigada principalmente em doenças colestáticas e metabólicas, podendo também modificar a sinalização intestinal associada ao FXR.

Outra possibilidade consiste em modificar diretamente a composição ou a síntese do pool de ácidos biliares. Essas estratégias procuram não apenas alterar a quantidade total de ácidos biliares, mas também favorecer perfis com propriedades sinalizadoras potencialmente mais benéficas.

Modulação da microbiota intestinal

A microbiota representa um alvo terapêutico particularmente interessante porque participa ativamente da transformação dos ácidos biliares e, conseqüentemente, da regulação de FXR e TGR5. Probióticos, prebióticos, simbióticos e estratégias de transplante de microbiota fecal podem modificar a composição do ecossistema intestinal e, potencialmente, seu metabolismo de ácidos biliares.

Na infecção recorrente por *Clostridioides difficile*, por exemplo, a restauração de uma comunidade microbiana capaz de produzir ácidos biliares secundários está relacionada à recuperação da resistência à colonização (BUFFIE *et al.*, 2015). Apesar do potencial dessas abordagens, os efeitos sobre o metabolismo dos ácidos

biliares variam de acordo com a composição inicial da microbiota, a intervenção utilizada e as características individuais do hospedeiro.

Perspectivas futuras

A complexidade da relação entre ácidos biliares, receptores e microbiota indica que estratégias terapêuticas futuras provavelmente dependerão de uma abordagem mais direcionada. A variabilidade individual do pool de ácidos biliares e da composição microbiana pode explicar parte da heterogeneidade observada entre pacientes e representa um desafio para a aplicação clínica dessas intervenções.

Nesse contexto, a identificação de perfis individuais de ácidos biliares e de microbiota poderá contribuir para estratégias de medicina de precisão, permitindo selecionar pacientes com maior probabilidade de responder a determinadas intervenções. Também permanecem relevantes o desenvolvimento de agonistas e moduladores com maior seletividade tecidual, a combinação de diferentes estratégias e a compreensão das consequências de longo prazo da modulação dessas vias.

Apesar dos avanços, ainda existem lacunas importantes entre os resultados obtidos em modelos experimentais e sua tradução para benefícios clínicos consistentes. A definição de quais alterações no pool de ácidos biliares são realmente causais, quais constituem marcadores de doença e como a microbiota pode ser modificada de maneira previsível são questões centrais para o desenvolvimento de novas terapias.

CONCLUSÃO

Os ácidos biliares ultrapassam sua função clássica na digestão e absorção de lipídios, atu-

ando como importantes moléculas sinalizadoras na manutenção da homeostase metabólica, intestinal e imunológica. Sua ação é mediada principalmente pelos receptores FXR e TGR5, que integram informações provenientes do metabolismo hepático, da circulação entero-hepática e do ambiente intestinal.

A microbiota exerce papel central nesse sistema ao modificar a composição e as propriedades dos ácidos biliares, enquanto esses metabólitos, por sua vez, influenciam a composição e a atividade das comunidades microbianas. Essa relação bidirecional estabelece um eixo microbiota-ácidos biliares-intestino-fígado, com repercussões sobre o metabolismo, a integridade da barreira intestinal, a resposta inflamatória e a fisiopatologia de diferentes doenças.

Alterações nesse eixo têm sido associadas a condições como MASLD, doenças inflamatórias e infecciosas intestinais e doenças hepáticas colestáticas, além de apresentarem potencial relação com processos neoplásicos. Paralelamente, a modulação de FXR, TGR5, da circulação entero-hepática e da microbiota vem sendo investigada como estratégia terapêutica, com algumas intervenções já incorporadas à prática clínica e outras ainda em investigação.

Apesar dos avanços, permanecem lacunas importantes quanto à definição dos efeitos causais das alterações do pool de ácidos biliares, à influência da variabilidade individual da microbiota e à tradução de achados experimentais para benefícios clínicos consistentes. O aprofundamento desses mecanismos poderá favorecer o desenvolvimento de intervenções mais seletivas e individualizadas, ampliando o potencial dos ácidos biliares e de sua interação com a microbiota como alvos para a prevenção e o tratamento de doenças metabólicas, gastrointestinais e hepáticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BUFFIE, C.G. *et al.* Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*, v. 517, p. 205, 2015. doi: 10.1038/nature13828.
- BYUN, S. *et al.* Postprandial FGF19-induced phosphorylation by Src is critical for FXR function in bile acid homeostasis. *Nature Communications*, v. 9, 2018. doi: 10.1038/s41467-018-04697-5.
- CHIANG, J.Y.L. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehensive Physiology*, v. 3, p. 1191, 2013. doi: 10.1002/cphy.c120023.
- COLLINS, S.L. *et al.* Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, p. 236, 2023. doi: 10.1038/s41579-022-00805-x.
- FLEISHMAN, J.S.; KUMAR, S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, p. 97, 2024. doi: 10.1038/s41392-024-01811-6.
- INAGAKI, T. *et al.* Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metabolism*, v. 2, p. 217, 2005. doi: 10.1016/j.cmet.2005.09.001.
- LEFEBVRE, P. *et al.* Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological Reviews*, v. 89, p. 147, 2009. doi: 10.1152/physrev.00010.2008.
- LI, T.; CHIANG, J.Y.L. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacological Reviews*, v. 66, p. 948, 2014. doi: 10.1124/pr.113.008201.
- MAKISHIMA, M. *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*, v. 284, p. 1362, 1999. doi: 10.1126/science.284.5418.1362.
- MARUYAMA, T. *et al.* Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 298, p. 714, 2002. doi: 10.1016/S0006-291X(02)02550-0.
- NEVENS, F. *et al.* A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*, v. 375, p. 631, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1509840.
- PARKS, D.J. *et al.* Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science*, v. 284, p. 1365, 1999. doi: 10.1126/science.284.5418.1365.
- REICH, M. *et al.* Downregulation of TGR5 (GPBAR1) in biliary epithelial cells contributes to the pathogenesis of sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*, v. 75, p. 634, 2021. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.029.
- RIDLON, J.M.; GASKINS, H.R. Another renaissance for bile acid gastrointestinal microbiology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 21, p. 348, 2024. doi: 10.1038/s41575-024-00896-2.
- SAYIN, S.I. *et al.* Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metabolism*, v. 17, p. 225, 2013. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003.
- SIMBRUNNER B. *et al.* Review article: therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 54, p. 1243, 2021. doi: 10.1111/apt.16602.
- WAHLSTRÖM, A. *et al.* Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*, v. 24, p. 41, 2016. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
- WATANABE, M. *et al.* Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, v. 439, p. 484, 2006. doi: 10.1038/nature04330.
- ZHUANG, Y. *et al.* Bile acid-induced IRF3 phosphorylation mediates cell death, inflammatory responses, and fibrosis in cholestasis-induced liver and kidney injury via regulation of ZBP1. *Hepatology*, v. 79, p. 752, 2024. doi: 10.1097/HEP.0000000000000611.