POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE DERIVADO DE β-SITOSTEROL DE *Trichilia emarginata:* UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Daniel Alves de Paula, João Victor Andrade, Maria Eduarda Dan Macedo, Híllary Ozorio Gobeti Caprini, Ewelin Nunes Martins, Mario Ferreira Conceição Santos

Universidade Federal do Espírito Santo/Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, Departamento de Ciências Biológicas, Alto Universitário, S/N, Guararema - 29500-000 - Alegre-ES, daniel.paula@edu.ufes.br , joaovictorandrade927@gmail.com, mariaeduardadan2003@gmail.com, hillarygcaprini214@gmail.com, ewelin.mell@gmail.com, mariosantos408@gmail.com.

Resumo

As doenças inflamatórias representam um dos principais alvos da pesquisa farmacêutica atual, dado o impacto dos efeitos adversos associados ao uso prolongado de anti-inflamatórios convencionais. Este trabalho apresenta uma revisão crítica sobre o potencial farmacológico de um composto derivado do β-sitosterol isolado de *Trichilia emarginata* (Meliaceae), espécie da Mata Atlântica com baixos registros de investigações farmacológicas. A partir da identificação estrutural por métodos espectroscópicos e de levantamento bibliográfico em bases científicas indexadas, a análise evidenciou que o β-sitosterol atua na modulação de vias de sinalização celular relacionadas à inflamação, ao ciclo celular e à apoptose, além de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Por analogia estrutural, discute-se o potencial farmacológico do composto isolado e apontam-se lacunas na literatura que justificam a realização de ensaios experimentais futuros.

Palavras-chave: β-sitosterol. Anti-inflamatório. Farmacologia. Revisão de literatura. Produtos naturais.

Área do Conhecimento: Ciências exatas e da terra.

Introdução

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão tecidual real ou potencial (Hellebrekers, 2002). A inflamação, por sua vez, corresponde a um processo vascular e celular desencadeado em resposta a essas lesões, estando associada à sensibilização de nociceptores e à geração de dor, e sua forma crônica sistêmica figura entre as principais causas de incapacidade e mortalidade mundial, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença renal crônica e distúrbios autoimunes (Furman *et al.*, 2019). Quando o organismo não controla adequadamente essa resposta, torna-se necessário o uso de fármacos anti-inflamatórios, como os anestésicos locais e os anti-inflamatórios não esteroidais (Malinovisky, 1998). Apesar de eficazes, o uso prolongado desses anti-inflamatórios sintéticos convencionais está associado a limitações relevantes e a efeitos adversos bem documentados, sobretudo de natureza gastrointestinal, o que impulsionou nos últimas anos, uma busca consistente por alternativas terapêuticas com perfil de segurança potencialmente mais favorável (Harvey, 2008).

Nesse cenário, a química de produtos naturais desponta como uma das principais frentes de investigação para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, por meio da bioprospecção de metabólitos secundários, moléculas produzidas por plantas, fungos e demais organismos como consequência de sua interação com o ambiente e que, em função dessa origem biológica, apresentam amplo espectro de aplicações biológicas (Pupo *et al.,* 2006). Diferentemente do uso empírico de extratos brutos ou preparações fitoterápicas, essa abordagem fundamenta-se no isolamento, na purificação e na caracterização estrutural de moléculas específicas, por meio de métodos cromatográficos, como a cromatografia líquida de alta eficiência, e espectroscópicos, como a espectrometria de massas de alta resolução e a ressonância magnética nuclear, permitindo relacionar de forma mais precisa a estrutura química de um composto às suas propriedades farmacológicas (Mathew *et al.,* 2023). Esse movimento é impulsionado ainda pelo histórico de descoberta de

.

medicamentos eficazes de origem vegetal, pela limitação de acesso a fármacos modernos em diversas regiões do mundo e pelos crescentes investimentos da indústria farmacêutica em processos de extração e expansão da pesquisa de produtos naturais para fontes biológicas ainda inexploradas (Harvey, 2008; dias *et al.*, 2018). No brasil, a extensão e a diversidade da flora nacional têm favorecido de forma particular a bioprospecção aliada ao estudo sistemático de produtos naturais, ampliando as perspectivas de descoberta de novas moléculas com potencial terapêutico ainda inexplorado (Pechangou *et al.,* 2023; valério filho *et al.,* 2023).

Entre os compostos vegetais de maior relevância farmacológica documentada está o β-sitosterol, um fitosterol de estrutura química semelhante à do colesterol, amplamente distribuído em plantas como abacate, nozes e sementes, e caracterizado quimicamente por um grupamento etil na posição 24 do anel esteroidal. Estudos indicam que essa molécula compete com o colesterol pelos sítios de absorção intestinal, resultando em menor absorção de colesterol e consequente redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no sangue, popularmente conhecida como "colesterol ruim" e apontada como principal agente causador de aterosclerose em humanos (Jiang *et al.,* 2020; Ambavade *et al.,* 2014). Além dessa atividade hipolipemiante, o β-sitosterol demonstra capacidade de inibir a enzima 5α-redutase, reduzindo a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona, o que confere benefício terapêutico em pacientes com hiperplasia prostática benigna, ao passo que suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes contribuem para a redução de processos inflamatórios e para a proteção contra danos celulares (Gupta, 2020; Khan *et al.,* 2022). Estudos mais recentes ampliam ainda esse panorama ao evidenciar a capacidade do composto de interferir em múltiplas vias de sinalização celular relacionadas à proliferação, ao ciclo celular, à apoptose, à invasão metastática, à angiogênese e à inflamação, sugerindo potencial aplicação em estratégias terapêuticas combinadas no tratamento do câncer (Nandi *et al.,* 2024).

Recentemente, um composto estruturalmente derivado do β-sitosterol foi isolado e caracterizado a partir das folhas da *Trichilia emarginata,* espécie da família Meliaceae nativa da Mata Atlântica que, até então, não possuía nenhum registro de investigação química ou farmacológica na literatura científica (Andrade, 2024). A ausência completa de dados sobre a atividade biológica desse composto específico, associada à ampla e consolidada evidência científica acerca das propriedades farmacológicas do β-sitosterol, motiva a realização do presente estudo. Assim, este trabalho tem como objetivo geral investigar as propriedades anti-inflamatórias dos compostos isolados da espécie vegetal *Trichilia emarginata* e a partir dessas evidências discutir o potencial farmacológico anti-inflamatório do composto isolado.

Metodologia

A presente revisão crítica de literatura partiu da identificação estrutural prévia de um derivado do β-sitosterol isolado das folhas de *Trichilia emarginata*, realizada em etapa anterior do projeto de iniciação científica (Andrade, 2024) por meio de técnicas cromatográficas e de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C, cujos espectros foram obtidos junto à Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). A partir dessa identificação estrutural, o método adotado neste trabalho consistiu no levantamento bibliográfico em bases científicas indexadas, sendo eles; *PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO* e Google Acadêmico, reunindo artigos científicos, livros e capítulos de livros publicados em periódicos nacionais e internacionais, com o objetivo de analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as atividades farmacológicas do β-sitosterol e de seus derivados estruturais.

Os dados extraídos de cada estudo selecionado foram organizados em planilha e posteriormente sistematizados na Tabela 1, o que permitiu a categorização dos trabalhos por mecanismo de ação farmacológica (anti-inflamatório, antioxidante, hipolipemiante e antineoplásico) e por tipo de evidência (estudo *in vitro*, estudo *in vivo* ou revisão de literatura).

Foram selecionados trabalhos publicados entre os anos de 2014 e 2024, período amostral de uma década, sendo incluídas também obras de referência sobre a família Meliaceae e sobre produtos naturais independentemente do ano de publicação, priorizando estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, com ênfase em estudos que abordassem mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória, antioxidante e antineoplásica do β-sitosterol. Foram excluídos da revisão: (i) estudos não indexados nas bases consultadas ou sem revisão por pares; (ii) resumos de eventos científicos e materiais não publicados na íntegra; (iii) artigos que não abordassem, direta ou indiretamente, mecanismos

.

moleculares relacionados às atividades anti-inflamatória, antioxidante ou antineoplásica do β-sitosterol; e (iv) trabalhos duplicados entre as bases de dados consultadas. Os artigos selecionados foram analisados de forma crítica, buscando-se identificar lacunas e perspectivas para estudos futuros com o composto isolado da *Trichilia emarginata*.

Resultados

A revisão da literatura resultou na seleção de sete estudos que atendiam aos critérios estabelecidos, cujas características foram sistematizadas na Tabela 1. Do total de trabalhos analisados, dois consistiram em estudos experimentais *in vivo*, conduzidos em modelo animal (Ambavade *et al.*, 2014; Kaur *et al.*, 2023); dois consistiram em estudos *in vitro* (Jiang *et al.,* 2020; Hadisaputri *et al.,* 2023); e três consistiram em revisões de literatura que compilaram, de forma narrativa, dados pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* (Khan *et al.,* 2022; Nandi *et al.,* 2024) ou dados de suplementação em humanos (Gupta, 2020).

Em relação aos alvos moleculares e às linhagens investigadas, os estudos convergem na identificação das citocinas pró-inflamatórias interleucina-1β (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), além do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), como principais alvos modulados pelo β-sitosterol nos processos inflamatórios (Khan *et al.,* 2022; Ambavade et al., 2014; Kaur *et al.,* 2023). Nos estudos com foco antineoplásico, destacam-se linhagens celulares tumorais empregadas em ensaios in vitro para avaliação de proliferação, apoptose e potencial antiangiogênico (Nandi *et al.,* 2024).

Quanto à relação estrutura-atividade, os trabalhos de Khan *et al.* (2022) e Nandi *et al.* (2024) discutem que modificações na cadeia lateral do núcleo esteroidal podem alterar a afinidade do composto por seus alvos moleculares, influenciando sua potência e seletividade farmacológica. Essa observação é particularmente relevante para o composto isolado da Trichilia emarginata, cuja estrutura apresenta um grupamento ácido carboxílico ausente na molécula do β-sitosterol original, aspecto que será retomado na Discussão para fundamentar a análise por analogia estrutural.

Tabela 1- Estudos sobre a atividade farmacológicas do β-sitosterol e seus derivados.

Autor(es)	Ano	Periódico	o que evidência
KHAN, Z. *et al.*	2022	*Chemico-Biological Interactions*, v. 365, p. 110117	Revisão narrativa (não sistemática) compilando dados *in vitro* e *in vivo* pré-clínicos sobre modulação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF-α) e inibição de NF-κB.
AMBAVADE, S. D. *et al.*	2014	*Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 387, n. 1, p. 1–13	Estudo experimental em modelo animal (roedor), doses supra-fisiológicas administradas por via intraperitoneal/oral em protocolo agudo. Reduz edema e hiperalgesia.
NANDI, S. *et al.*	2024	*Phytotherapy Research*, v. 38, n. 2, p. 592–619	Revisão de literatura sobre atividade anticancerígena, baseada majoritariamente em linhagens celulares *(in vitro*).
JIANG *et al.*	2020	*Food & Function*, v. 11, n. 2, p. 1881–1890	Estudo *in vitro* em células endoteliais expostas a LDL

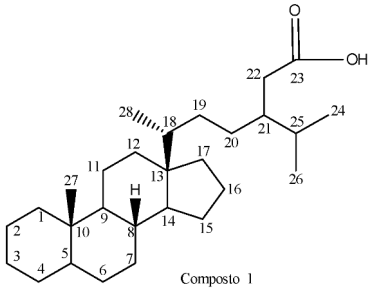
			oxidada; mecanismo de inibição competitiva da absorção intestinal de colesterol.
KAUR, K. *et al.*	2023	*Inflammopharmacology, v. 31, n. 1, p. 517-527*	Estudo experimental *in vivo* (camundongos); mecanismo antinociceptivo via inibição de IL-6 e estresse oxidativo, com aumento de glutationa reduzida (GSH).
HADISAPUTRI, Y. E. et al.	2023	*Metabolites, v. 13, n. 2, p. 217*	Estudo experimental *in vitro/in vivo* sobre atividades anti-inflamatória e antipirética do β-sitosterol.
GUPTA *et al.*	2020	*Innovations in food technology: current perspectives and future goals*, p. 465–477	Capítulo de revisão reduções de LDL de 10–15% referem-se a suplementação alimentar em humanos com fitosteróis em geral.

Fonte: elaborado pelo próprio autor (2024).

Discussão

O β-sitosterol é um fitoesterol, um tipo de esterol vegetal com estrutura química semelhante ao colesterol, caracterizado por um grupo etil na posição 24 do anel de esterol. Quimicamente, é um pó branco e ceroso, hidrofóbico e solúvel em álcoois. Biologicamente, o β-sitosterol é amplamente distribuído em plantas como abacate, nozes e sementes. Além disso, inibe a enzima 5α-redutase, diminuindo a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), o que é benéfico para pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB).

Figura 1 – Esqueleto carbônico do composto 1



Composto 1

Fonte: O autor (2024).

Na atividade anti-inflamatória, o β-sitosterol atua por múltiplos mecanismos moleculares, sendo a principal via a modulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a inibição de interleucinas (IL-1β, IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), compostos centrais na cascata inflamatória (Khan *et al.,* 2022). Adicionalmente, o composto inibe a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), um regulador transcricional-chave de genes pró-inflamatórios, reduzindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos mediadores da inflamação (Ambavade *et al.,* 2014). Estudos in vivo demonstraram que o β-sitosterol reduz significativamente o edema e a hiperalgesia em modelos

animais de inflamação aguda e crônica, com eficácia comparável à de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) convencionais, porém com menor toxicidade gastrintestinal, uma vez que os efeitos adversos gastrintestinais representam a principal limitação do uso crônico dos AINEs tradicionais (Ambavade *et al.,* 2014).

Quanto à atividade hipocolesterolemiante, Jiang *et al.* (2020) descrevem a atuação do β-sitosterol como inibidor competitivo da absorção intestinal de colesterol, competindo pelos mesmos sítios de absorção no epitélio intestinal, o que resulta em redução significativa dos níveis plasmáticos de LDL, principal fator de risco para doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Gupta (2020) demonstrou ainda que o composto é capaz de reduzir os níveis de LDL em até 10–15% em doses terapêuticas adequadas, sem comprometer os níveis de HDL. Adicionalmente, o β-sitosterol inibe a enzima 5α-redutase, diminuindo a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), o que é clinicamente relevante no tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB) e de condições associadas ao excesso androgênico (Gupta, 2020). Essa dupla atuação, cardiovascular e hormonal, amplia consideravelmente o espectro terapêutico do composto e de seus derivados estruturais.

Em relação à atividade anticancerígena e antioxidante, a revisão de Nandi *et al.* (2024) reúne evidências de que o β-sitosterol interfere em vias de sinalização ligadas à proliferação celular, apoptose e angiogênese tumoral, com efeito quimiossensibilizante que aumenta a eficácia de tratamentos quimioterápicos. Esses tratamentos potencializam a eficácia dos tratamentos existentes e permitem o uso de doses menores, reduzindo os efeitos colaterais associados (Nandi *et al.,* 2024). Khan *et al.* (2022) reforçam essas evidências ao sistematizar estudos sobre a aplicação clínica emergente do β-sitosterol, apontando, contudo, que a maioria dos dados disponíveis ainda deriva de modelos pré-clínicos, com escassez de ensaios clínicos controlados que confirmem a eficácia e a segurança do composto em humanos.

A presença do grupamento ácido carboxílico na cadeia lateral do Composto 1, ausente no β-sitosterol original, introduz maior polaridade nessa região e amplia a capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio, o que reduz a lipofilicidade global da molécula (menor logP) e pode modificar seu modo de interação com sítios enzimáticos da cascata inflamatória. Considerando que os mecanismos anti-inflamatórios do β-sitosterol envolvem modulação de vias de sinalização e inibição de citocinas pró-inflamatórias por meio de interações com alvos moleculares específicos (Ambavade *et al.,* 2014; Khan *et al.,* 2022), é plausível que o Composto 1 compartilhe parte desses mecanismos, embora a modificação na cadeia lateral possa alterar sua afinidade, potência ou seletividade farmacológica, reforçando a necessidade de validação experimental específica,

Conclusão

A literatura consultada indica que o β-sitosterol e alguns de seus derivados estruturais têm sido associados a atividades anti-inflamatória, anticancerígena e antioxidante, sustentadas majoritariamente por estudos in vitro e por modelos animais, com participação ainda limitada de ensaios clínicos em humanos e com variação relevante de dose e desenho experimental entre os trabalhos. O composto 1, isolado de *Trichilia emarginata* e identificado como um derivado ácido do β-sitosterol, representa um candidato justificável para futuros estudos de bioatividade em virtude de sua origem estrutural e do perfil metabólico conhecido para a família Meliaceae.

Referências

AMBAVADE, S. D. *et al.* Pharmacological and biochemical evidences of β-sitosterol on antihyperlipidemic activity. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 5, n. 4, p. 219-227, 2014.

ANDRADE, J. V. **Química da espécie *Trichilia emarginata* e anti-inflamatória de seus extratos e substâncias purificadas**. 2024. Relatório final (Programa Institucional de Iniciação Científica, Edital PIIC 2023/2024) – Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2024.

.

DIAS, E. C. M. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Salvador, v. 41, n. 2, 2017/2018.

FURMAN, D. *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, 2019.

GUPTA, E. β-Sitosterol: Predominant phytosterol of therapeutic potential. *In:* **Innovations in food technology**: current perspectives and future goals. [S.l.]: Springer, 2020. p. 465-477.

HADISAPUTRI, Y. E. *et al.* Phytochemical screening, antioxidant, anti-inflammatory and antipyretic activities of β-sitosterol. **Metabolites**, v. 13, n. 2, p. 217, 2023.

HARVEY, A. L. Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 19-20, p. 894-901, 2008.

HELLEBREKERS, L. J. **A dor no animal: controle e tratamento**. São Paulo: Manole, 2002.

JIANG, Y. *et al.* β-Sitosterol regulated microRNAs in endothelial cells against an oxidized low-density lipoprotein. **Food & Function**, v. 11, n. 2, p. 1881-1890, 2020.

KAUR, K. *et al.* β-Sitosterol attenuates inflammatory and nociceptive responses in animal models. **Inflammopharmacology**, v. 31, n. 1, p. 517-527, 2023.

KHAN, Z. *et al.* Multifunctional roles and pharmacological potential of β-sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications. **Chemico-Biological Interactions**, v. 365, p. 110117, 2022.

MALINOVSKY, J. M. Fisiopatologia e tratamento da dor aguda. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 48, n. 5, p. 397-403, 1998.

MATHEW, B. *et al.* Chromatographic and spectroscopic techniques in natural product isolation and characterization. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 13, n. 4, p. 340-355, 2023.

NANDI, S. *et al.* Anticancer activity and other biomedical properties of β-sitosterol: Bridging phytochemistry and current pharmacological evidence for future translational approaches. **Phytotherapy Research**, v. 38, n. 2, p. 592-619, 2024.

PECHANGOU, N. S. *et al.* Bioprospecting of Brazilian flora: Opportunities and challenges for drug discovery. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 301, p. 115820, 2023.

PUPO, M. T. *et al.* Microbial natural products: a promising source of bioactive compounds. *In:* TAFT, C. A. (ed.). **Modern biotechnology in medicinal chemistry and industry**. Kerala: Research Signpost, 2006. p. 51-78.

VALÉRIO FILHO, W. V. *et al.* Produtos naturais da flora brasileira e seu potencial terapêutico. **Química Nova**, v. 46, n. 3, p. 280-291, 2023.

Agradecimentos
À UFES pelo apoio institucional e pela estrutura disponibilizada para a realização desta revisão.

.