

POTENCIAL BIOATIVO DO β -SITOSTEROL NO CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

BIOACTIVE POTENTIAL OF β -SITOSTEROL IN CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v13.e4.a2026.id2520

Recebido em: 26.11.2024 | Aceito em: 10.11.2025

Sabrina Almondes Teixeira^{a}, Flávia Vitória Pereira de Moura^a, Lorrane Ribeiro de Mesquita^b,
Deigiane de Lima Rocha^a, Sintia Andrea Barbosa Gomes^a, Ellaine Santana de Oliveira^a,
Joilane Alves Pereira-Freire^a, Stella Regina Arcanjo Medeiros^a*

*Universidade Federal do Piauí – UFPI, Teresina – PI, Brasil^a
Instituto Federal do Piauí – IFPI, Uruçuí – PI, Brasil^b
E-mail: sabrina.almondes@hotmail.com

RESUMO

O presente artigo busca a realização de uma revisão sistemática da literatura sobre o efeito terapêutico do β -sitosterol no câncer. Tomou-se a estratégia PICO para elaboração da questão norteadora, abrangendo estudos in silico, in vitro e in vivo nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde e ScienceDirect, com descritores "beta sitosterol" e "câncer" combinados pelo operador booleano "AND", selecionando publicações dos últimos cinco anos (2019-2024), em adequação com a escala STROBE, com registro na Plataforma PROSPERO e seguindo as recomendações PRISMA. Dez artigos foram eleitos para o estudo e todos relataram sobre o potencial bioativo e os mecanismos biológicos do β -sitosterol em diferentes tipos de cânceres, dosagem experimental de β -sitosterol, rota metabólica e resultados de interesse. O β -sitosterol demonstrou fortes evidências do seu potencial anticarcinogênico, atuando em vias metabólicas ligadas a vários tipos de câncer, com relação negativa com a progressão das células dos cânceres de cólon, fígado, pâncreas, boca, laringe, ovário, próstata e mama. Porém, em ensaios in vitro e in vivo, o β -sitosterol não mostrou qualquer evidência de toxicidade para células saudáveis. Ainda assim, ensaios clínicos randomizados se fazem necessários para subsidiar a utilização deste fitoativo na prevenção e tratamento do câncer.

Palavras-chave: Fitosterol; Neoplasia; Tratamento.

ABSTRACT

This article seeks to carry out a systematic review of the literature on the therapeutic effect of β -sitosterol on cancer. The PICO strategy was used to prepare the guiding question, covering in silico, in vitro and in vivo studies in the Pubmed, Virtual Health Library and Sci-enceDirect databases, with descriptors "beta sitosterol" and "cancer" combined by the Boolean operator "AND", selecting publications from the last five years (2019-2024), in compliance with the STROBE scale, registered on the PROSPERO Platform and following PRISMA recommendations. Ten articles were chosen for the study and all talked about the bioactive potential and biological mechanisms of β -sitosterol in different types of cancer, experimental dosage of β -sitosterol, metabolic route and results of interest. β -sitosterol has demonstrated strong evidence of its anticarcinogenic potential, occurring in metabolic pathways linked to several types of cancer, with a negative relationship with the progression of colon, liver, pancreas, mouth, larynx, ovarian, prostate and mammary cancer cells. However, in in vitro and in vivo assays, β -sitosterol did not show any evidence of toxicity to healthy cells. Still, planned clinical trials are necessary to support the use of this phytoactive in the prevention and treatment of cancer.

Keywords: Phytosterol; Neoplasia; Treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células anormais de forma exponencial, de modo a atingir outras células, tecidos e órgãos, processo denominado metástase, este representa a principal causa de mortes por câncer (OPA/OMS, 2020). Esta patologia representa o principal problema de saúde pública do mundo com alta morbidade e mortalidade, sendo configurada em alguns países como a primeira ou segunda causa de mortes antes dos 70 anos de idade (BRAY *et al.*, 2018).

No Brasil, para o ano de 2023, De Oliveira Santos *et al.* (2023) estimaram 704 mil novos casos de câncer. Sung *et al.* (2021) vem complementar a epidemiologia, trazendo projeções para o ano de 2040, evidenciando um aumento de 47%, totalizando 28,4 milhões de novos diagnósticos de câncer. Apesar dessa acentuada incidência, vale ressaltar que muitos cânceres têm uma grande chance de serem curados se detectados precocemente e tratados adequadamente (OPA/OMS, 2020).

Alguns compostos bioativos dos alimentos, também denominados de fitoquímicos, apresentam propriedades funcionais que influenciam nas respostas biológicas em tecidos vivos, incluindo a expressão gênica, podem servir como sinalizadores moleculares, que se comunicam com as células, transmitindo informações sobre o meio ambiente e influenciando o estado de saúde, principalmente no que se refere à quimioprevenção e ao tratamento das doenças crônicas não transmissíveis, dentre essas o câncer (DEBUSK, 2018).

Nessa perspectiva, a busca por agentes terapêuticos eficazes e acessíveis para prevenir e tratar o câncer tem motivado a investigação de vários compostos bioativos naturais. Compostos derivados de fontes vegetais, têm despertado interesse devido à sua capacidade potencial de modular processos biológicos cruciais envolvidos no desenvolvimento e progressão do câncer (LEITE; DE OLIVEIRA FILHO, 2014). Entre essas substâncias naturais, estudos relataram que a ingestão de dietas ricas em fitoesteróis pode reduzir o risco de câncer até certo ponto, sendo o β -Sitosterol, o fitoesterol mais abundante e presente em quase todos os alimentos vegetais (WANG *et al.*, 2023).

O β -sitosterol, é um fitosterol encontrado no componente estrutural das membranas celulares de plantas e se assemelham ao colesterol em estrutura e função, tem despertado interesse devido às suas propriedades anti-inflamatórias (LIAO *et al.*, 2018), antidiabéticas (BABU; JAYARAMAN, 2020), antioxidantes (WANG *et al.*, 2023), analgésicas (NIRMAL *et al.*, 2012) e imunomoduladoras (MARAHATHA *et al.*, 2021).

As principais fontes de β -sitosterol são encontradas em produtos alimentares ricos em lipídios, como nozes, legumes, sementes e azeite extra-virgem (DURRANI *et al.*, 2024). O abacate é uma grande fonte de β -sitosterol entre as frutas (DUESTER, 2001). O amendoim e seus derivados, como óleo de amendoim, manteiga de amendoim e farinha de amendoim também são boas fontes (AWAD; DOWNIE, 2000).

Estudos pré-clínicos e clínicos, têm investigado o potencial papel do β -sitosterol na prevenção e tratamento do câncer, explorando seus impactos sobre a multiplicação celular, a apoptose, angiogênese e progressão metastática (WANG *et al.*, 2023). Além das eficácias demonstradas, a baixa propensão à toxicidade e seu perfil de segurança satisfatório é algo bastante relevante em termos de aplicabilidade (BAO *et al.*, 2022).

Os benéficos do β -sitosterol tornam-se atrativos para diversas aplicações na indústria de alimentos, devido às suas propriedades funcionais. Como estratégia para a ampliação da aplicabilidade, nanoestruturas de β -sitosterol já são desenvolvidas e estudadas a fim de viabilizar sua inclusão em uma ampla variedade de produtos, como lácteos, bebidas, cereais e barras de cereais (SATO, 2022).

Neste contexto, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática de literatura sobre o efeito terapêutico do β -sitosterol no câncer, com a finalidade de avaliar os efeitos desse composto bioativo em diferentes tipos de neoplasias, seus mecanismos, rotas metabólicas e atividade antitumoral.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos *in silico* e de intervenção *in vitro* e *in vivo*, dispostos na literatura científica. Está tendo seu protocolo registrado na Plataforma PROSPERO do National Institute for Health Research (NIHR), sob registro CRD42024534741.

Esse estudo foi composto por seis etapas, sendo elas: (1º) identificação da temática, (2º) definição dos critérios de inclusão e exclusão, (3º) seleção dos estudos, (4º) categorização e avaliação dos estudos, (5º) análise e interpretação dos resultados e (6º) apresentação da revisão (BOTELHO *et al.*, 2011).

Para definição da temática, tomou-se a estratégia PICO para elaborar a questão norteadora da revisão, sendo esta: “Quais os benefícios e vias metabólicas do β -sitosterol no câncer?”, processo este disposto na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia PICO para formulação da questão norteadora dos estudos.

ABREVIACÃO	DEFINIÇÕES	PERGUNTA COMPONENTE	AO
P	População	Células cancerígenas	
I	Intervenção	Suplementação com β -sitosterol	
C	Comparação	A não suplementação com β -sitosterol	
O	Desfecho	Eliminação ou redução de células cancerígenas	

A busca sistemática dos estudos foi realizada no mês de abril de 2024, nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e ScienceDirect, tendo com critérios de inclusão, estudos sobre o papel do β -sitosterol na prevenção e tratamento do câncer; pesquisas originais publicadas em periódicos revisados por pares, realizadas em todo o mundo, no entanto estando disponíveis nos idiomas inglês, espanhol ou português, considerando somente as publicações dos últimos cinco anos (2019-2024).

A estratégia de busca teve como base os descritores “beta sitosterol” e “câncer”, ambos cadastrados nas plataformas DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings). Os descritores foram combinados através do operador booleano “AND” e a busca desenvolvida no idioma da respectiva base de dados.

A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes, por meio da leitura do título e resumo, excluindo aqueles considerados irrelevantes, realizando o mesmo procedimento na leitura do texto completo. Desacordos entre os revisores foram resolvidos por um terceiro pesquisador.

Os artigos selecionados passaram pela avaliação do desenho do estudo, através da aplicação do instrumento

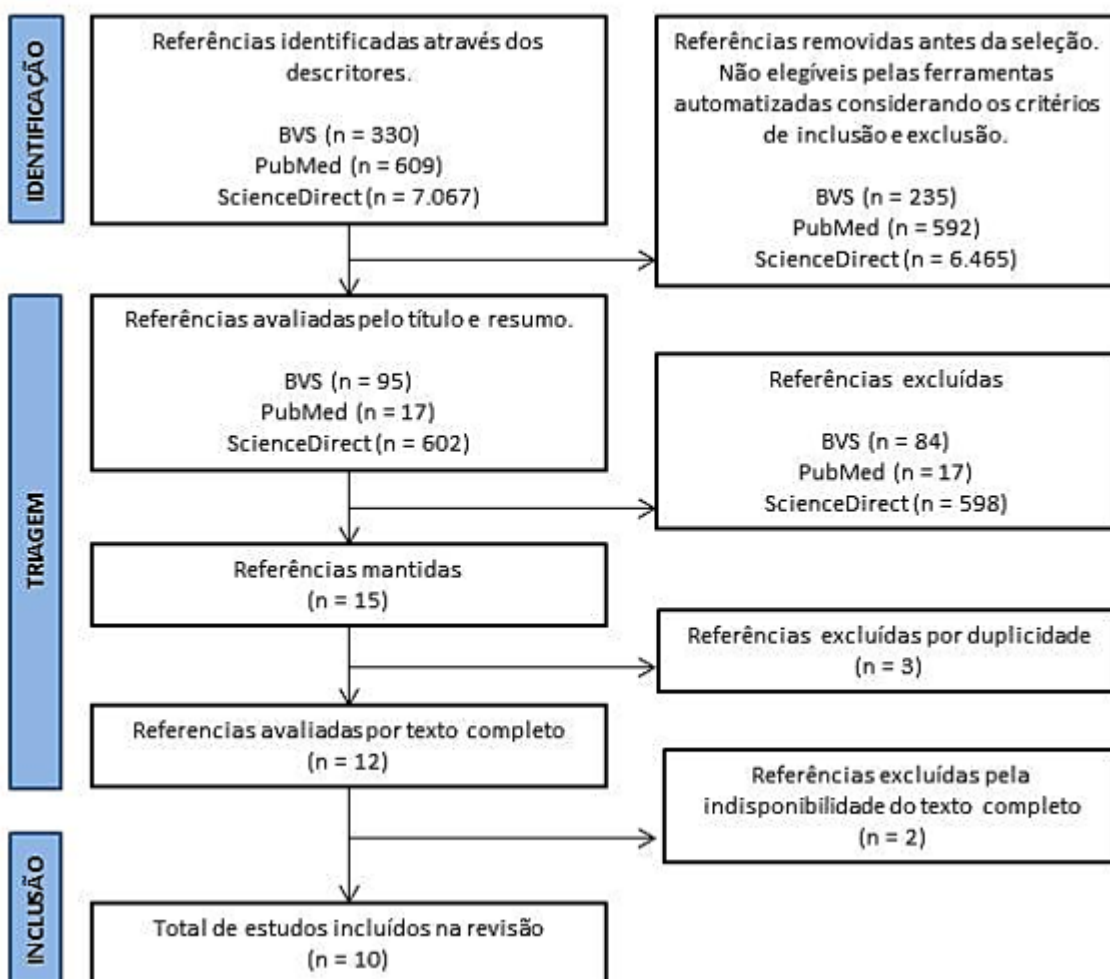
Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), direcionado a relatórios de estudo de caso-controle, considerando aptos os estudos com pontuação ≥ 17 pontos de adequação ($\geq 77,3\%$) (PACHECO *et al.*, 2017).

As recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses) foram adotadas neste estudo, de forma a compilar os resultados através de quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, além de demonstrar o número de estudos excluídos e os que foram selecionados após cada fase (PRISMA, 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na busca inicial foram encontrados um total de 8006 artigos nas bases de dados (330 na BVS, 609 na PubMed e 7067 na ScienceDirect), no entanto, após triagem PRISMA, apenas 10 destes foram eleitos e utilizados no estudo, como mostrado na Figura 1. Os artigos incluídos foram publicados entre os anos de 2022 a 2024, e todos relataram sobre o potencial bioativo e os mecanismos biológicos do β -sitosterol em diferentes tipos de cânceres.

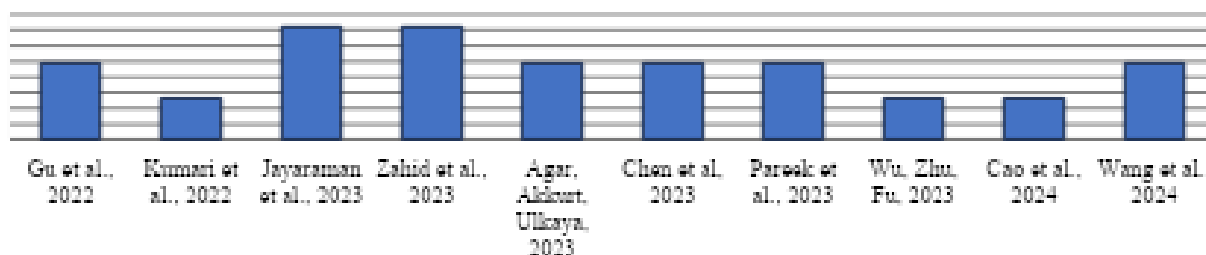
Figura 1. Fluxograma de triagem PRISMA.



Após a aplicação do *checklist* STROBE, todos os estudos estavam aptos, dessa forma compondo a amostra final desta revisão sistemática. No Gráfico 1 estão

dispostos os percentuais de adequação e suas respectivas referências.

Gráfico 1. Triagem da qualidade metodológica dos estudos utilizados nesta revisão sistemática, com base na escala STROBE para estudos caso-controle.



Com a análise dos estudos selecionados foi possível ter uma visão sobre o efeito e as rotas metabólicas do β -sitosterol frente a diversos tipos de câncer. Assim, no Quadro 1, estão dispostos os artigos que compuseram esta

revisão, com suas respectivas características: referência, tipo de estudo, tipo de câncer, dosagem experimental do β -sitosterol, rota metabólica e resultados de interesse.

Quadro 1. Extração de dados relevantes dos estudos selecionados.

Ref.	Tipo de Estudo	Tipo de Câncer	Dosagem de β -sitosterol	Rota Metabólica	Resultados de Interesse
Gu et al., 2022	<i>In vitro</i>	Câncer de cólon	70 e 140 μ M/ml	O β -sitosterol suprimiu eficazmente a proliferação e a capacidade conogênica de células HCT116. O β -sitosterol regulou negativamente a expressão do gene e da proteína LEF-1 e interrompeu a transmissão da via Wnt/ β -catenina em células HCT116, inibindo a sinalização e a transcrição proteica de HCT16.	O β -sitosterol pode ser usado para tratar o CC, que pode fornecer atividade antitumoral visando o LEF-1.
Kumari et al., 2022	<i>In vitro</i>	Câncer de ovário, de mama e de próstata		Ação apoptótica do β -sitosterol em células de câncer.	O β -sitosterol apresentou expressiva atividade citotóxica em todas as células cancerígenas testadas. No entanto, mais estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> são necessários para entender os mecanismos de ação.
Jayaraman et al., 2023	<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	Câncer de boca		O β -sitosterol pode desempenhar um papel significativo no direcionamento de vias apoptóticas em células KB.	O β -sitosterol com potencial terapêutico significativo contra células cancerígenas orais, e sugerem uma potencial opção de tratamento para o cancro oral para ensaios clínicos.
Zahid et al., 2023	<i>In silico</i> <i>In vivo</i>	Câncer de cólon	2,5 mg/ml/kg	No fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o inibidor da metaloproteinase-9 da matriz (MMP9)	Os três fitocompostos β -sitosterol, β -amirina e epiafzelequina são importantes

Ref.	Tipo de Estudo	Tipo de Câncer	Dosagem de β -sitosterol	Rota Metabólica	Resultados de Interesse
				e a abordagem de acoplamento molecular da interleucina-10 (IL-10).	agentes anticancerígenos que podem ter como alvo os biomarcadores cancerígenos e serem utilizados em breve como uma melhor abordagem terapêutica contra o cancro do cólon.
Agar, Akkurt, Ulkaya, 2023.	<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	Câncer de pâncreas	277,9 $\mu\text{g/ml}$	O β -sitosterol emerge como um inibidor altamente eficaz do LXR β .	Houve supressão de PDAC avaliando o potencial dos compostos ligantes naturais de Baicaleína, β -sitosterol e Polidatina.
Chen <i>et al.</i> , 2023	<i>In silico</i> <i>In vivo</i> <i>In vitro</i>	Câncer de fígado	64 e 32 $\mu\text{M/ml}$	O β -sitosterol como inibidor do crescimento e metástase do CHC pela regulação negativa do FOXM1 e da inibição da sinalização Wnt/ β -catenina.	Inibição significativa da proliferação, migração e invasão de células HepG2, tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> e <i>in silico</i> , sendo o FOXM1 um alvo potencial para o β -sitosterol no tratamento do CHC.
Pareek <i>et al.</i> , 2023	<i>In silico</i>	Sem especificação	-	$\uparrow$ [β -sitosterol] na <i>N. arbor-tristis</i> = Rf de 0,64 β -sitosterol boa afinidade de ligação com h-DNA Topo I promovendo efeito anticarcinogênico.	Boa concentração de β -sitosterol na <i>N. arbor-tristis</i> . Sugestivo efeito anticarcinogênico do β -sitosterol pela afinidade com a h-DNA Topo I.
Wu, Zhu, Fu, 2023	<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	Câncer de laringe	5, 10 e 20 $\mu\text{g/ml}$	O β -sitosterol $\downarrow$ atividade das células Hep-2 de uma forma dependente da concentração, com uma dose mediana de 12,57 $\mu\text{g/ml}$, e o ensaio RT-qPCR e Western Blot mostraram que os níveis de expressão de mRNA e proteína de TP53, JUN, TNF- α , CDKN1A e IL-2 foram regulados positivamente após o tratamento, enquanto a expressão de mRNA e proteína os níveis de RELA, AKT1, IL-6, IFNG e IL-4 foram regulados negativamente.	O β -sitosterol promoveu a apoptose das células cancerosas da laringe de maneira dependente da concentração.
Cao <i>et al.</i> , 2024	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Câncer de pulmão	200 e 800 $\mu\text{M/ml}$	$\uparrow$ β -sitosterol pode efetivamente $\downarrow$ a expressão de HIF-1 α , AKT1, JUN e RELA em células A549. E <i>in vitro</i> , $\uparrow$ doses de β -sitosterol poderiam inibir	O β -sitosterol, pode $\downarrow$ expressão da via HIF-1 α , AKT1 e $\downarrow$ crescimento de células do câncer de pulmão através da via

Ref.	Tipo de Estudo	Tipo de Câncer	Dosagem de β -sitosterol	Rota Metabólica	Resultados de Interesse
				a via de sinalização PI3K/Akt/HIF-1 α .	de sinalização PI3K/Akt/HIF-1 α .
Wang <i>et al.</i> , 2024	<i>In silico</i> <i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Câncer de ovário	10, 30 e 50 mg/ml/kg	O β -sitosterol visa o ASS1, reforça a interação entre Nrf2 e Keap1, que aumenta a degradação mediada pela ubiquitinação de Nrf2 enquanto suprime a transcrição de genes antioxidantes, assim $\uparrow$ [EROs], levando à inibição da AKT e a consequente interrupção das vias associadas a viabilidade de células CO.	O β -sitosterol combate o câncer de ovário através da modulação do estado Redox, sendo um agente terapêutico eficaz para esse tipo de câncer com destaque para o ASS1 como um novo alvo promissor para essa terapia.

A visibilidade de fitoquímicos aplicados ao tratamento do câncer vem tomando destaque nos últimos tempos. No estudo de Wang *et al.* (2024) foi realizado um ensaio *in silico* a fim de verificar o potencial anticarcinogênico de compostos bioativos presentes em ervas medicinais tradicionais chinesas, resultando em expressiva representatividade do β -sitosterol, este sendo o componente bioativo que apresentou maior recorrência entre as ervas estudadas, sugerindo um potencial agente da atividade anticarcinogênica, em especial aplicado ao câncer de ovário.

Outro estudo sobre a medicina tradicional chinesa foi o de Cao *et al.* (2024), eles avaliaram o efeito *Huangjing* no câncer de pulmão, com foco no β -sitosterol. Evidenciaram que em uma concentração superior a 200 μ M de β -sitosterol, a taxa de sobrevivência celular foi menos de 50%, além de demonstrar que o fitoquímico poderia inibir a proliferação de células de câncer pulmonar. O mesmo estudo, com base na análise *in silico*, sugeriu que o β -sitosterol pode ser o ingrediente ativo da *Huangjing* que exerce efeitos anti-câncer de pulmão, inibindo a via de sinalização PI3K/Akt/HIF-1 α . Além do efeito inibitório significativo na capacidade das células A549 de formar colônias, com o grau de supressão dependendo da dosagem administrada, no qual a uma concentração de 800 μ M, a taxa de apoptose aumentou adicionalmente em 18,35%.

Pareek *et al.* (2023) pesquisaram quantitativamente o β -sitosterol no extrato metanólico das folhas de *Nyctanthes arbor-tristis*, utilizando o método

HPLC, assim observando uma concentração significativa do componente bioativo, com fator de retenção (Rf) de 0,64. No mesmo estudo, com base nas evidências científicas sobre a ação anticarcinogênica do β -sitosterol, conduziram o ensaio *in silico* com intuito de caracterizar a dinâmica molecular frente DNA Topoisomerase I humana (h-DNA Topo I), enzima relacionada ao processo carcinogênico. O β -sitosterol evidenciou três conformações de ancoragem na h-DNA Topo I, assim se caracterizando com boa afinidade de ligação e consequentemente com sugestivo agente anticarcinogênico.

Outro estudo *in silico*, avaliou o comportamento referente ao potencial do β -sitosterol no adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Os pesquisadores identificaram o mecanismo oncológico dos ligantes inibitórios para receptores X do fígado (LXR α e LXR β), que se acredita terem significativo prognóstico no PDAC. Dessa forma, os resultados revelaram que o β -sitosterol emerge como um inibidor altamente eficaz do LXR β , provando que é a estrutura certa para a inibição da proteína que se posiciona e se alinha no sítio ativo de aminoácidos a fim de impedir a proliferação celular em várias formas de câncer, principalmente no câncer de pâncreas (DE AGAR; AKKURT; ULUKAYA, 2023).

Kumari *et al.* (2022) investigaram o perfil fitoquímico de uma outra espécie vegetal, a *Aphanamixis polystachya* e, após isolamento dos componentes, avaliaram o efeito citotóxico *in vitro* destes frente às várias linhagens de células cancerígenas (câncer de ovário, de

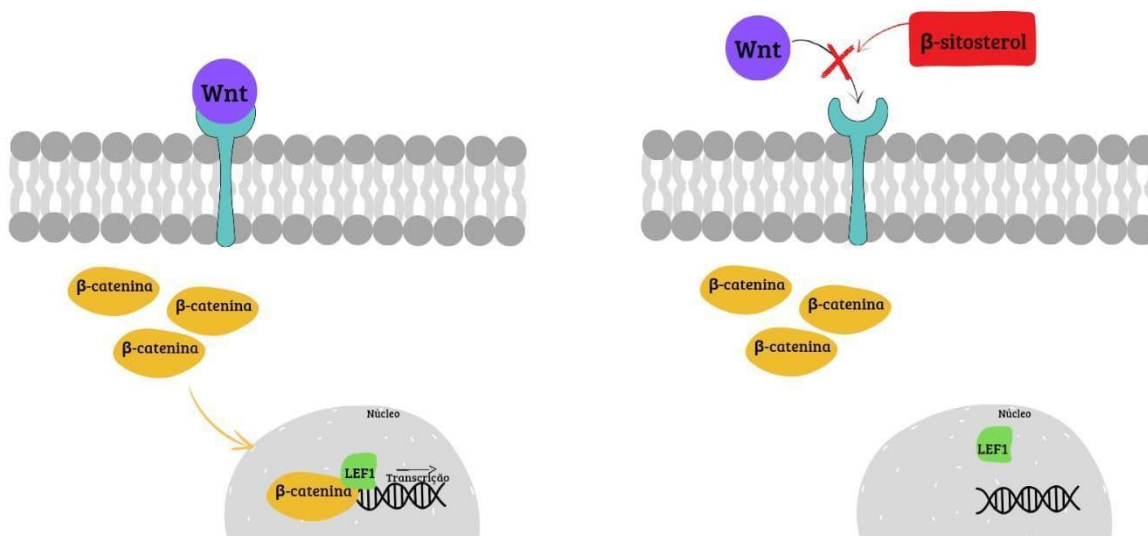
mama e de próstata), utilizando como controle células renais saudáveis. O β -sitosterol estava entre os componentes bioativos identificados na *A. polystachya*, apresentando excelente citotoxicidade para todas as células cancerígenas testadas, ao passo que preservou as células renais, demonstrando boa seletividade celular.

No estudo conduzido por Gu *et al.* (2023) buscaram elucidar a ação metabólica do β -sitosterol na proliferação de células cancerígenas do cólon (CC). Neste ensaio foram utilizadas várias concentrações β -sitosterol, assumindo posteriormente as dosagens de 70 e 140 μ M como padrão de testagem. Nas análises *in vitro*, com células HCT116, pôde observar que β -sitosterol afetou de forma dependente da dose a proliferação celular, atingindo o IC50 na dose de 140 μ M. A capacidade de clonagem (proliferação) foi outra análise deste estudo, demonstrando com seus resultados que o β -sitosterol teve capacidade de

inibir significativamente a capacidade clonogênica das células HCT116, em comparação com o grupo controle, assim sugerindo que o componente bioativo suprime eficientemente o crescimento e a viabilidade das células CC.

Ainda sobre o CC, sabe-se que a expressão da proteína LEF1 está diretamente ligada ao processo carcinogênico, sendo dependente da via Wnt/ β -catenina e assim contribuindo para a proliferação de células HCT116. A supressão de LEF1 e consequentemente da transcrição resulta em uma melhora do quadro oncológico. Tal fato foi observado após intervenção com o β -sitosterol, verificando que este é capaz de suprimir a expressão dos genes ligados à via Wnt/ β -catenina, inibindo a sinalização e a transcrição proteica, assim indicando que β -sitosterol pode exercer uma atividade anticancerígena (Figura 2) (GU *et al.*, 2023).

Figura 2. Ação do β -Sitosterol sobre a via Wnt/ β -catenina.



*A: Via Wnt/ β -catenina ativando a transcrição proteica. B: Via Wnt/ β -catenina sendo bloqueada pela ação do β -sitosterol.

A pesquisa de Chen *et al.* (2024) corrobora com os achados supracitados. Os pesquisadores avaliaram *in vitro* o efeito do β -sitosterol no carcinoma hepatocelular (CHC), observando efeito inibitório no crescimento de hepatócitos normais LO2, a uma concentração de pelo menos 64 μ M durante 48 horas de exposição com o

fitoquímico. Verificaram também nas células de carcinoma hepatocelular que a administração do composto bioativo teve como resultado uma redução significativa da proliferação de células CHC de maneira dependente da dose, onde as doses de melhor desempenho foram de 64 μ M em 48 horas e de 32 μ M em 72 horas.

Nesse experimento o β -sitosterol foi capaz de atuar a progressão e a malignidade do CHC, através da via do FOXM1, mediada pela supressão da ativação da via Wnt/ β -catenina. No teste de confirmação *in vivo*, por meio de xenoenxerto de carcinoma hepatocelular em camundongos, a suplementação de β -sitosterol suprimiu o crescimento e a metástase das células CHC (CHEN *et al.*, 2024).

Com delineamento combinado, Zahid *et al.* (2023) realizaram um estudo objetivando avaliar *in silico* e *in vivo* as características e os efeitos do β -sitosterol, da β -amirina e da epiafzelequina, em diferentes combinações e dosagem, aplicados no CC induzido por níquel. Com base nos resultados *in silico* ficou evidente que o β -sitosterol apresenta uma alta afinidade com o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), -7,2 kcal/mol, e com a interleucina-10 (IL-10), -8,0 kcal/mol. Esses biomarcadores carcinogênicos estão altamente correlacionados, uma vez que a IL-10 induz a expressão do VEGF, assim como o aumento de VEGF também ocasiona o aumento de IL-10. Níveis mais elevados de IL-10 estão associados ao estresse celular e à modificação de macromoléculas.

Para avaliação *in vivo* foram utilizados como modelo experimental ratos albinos machos Wister adultos, estes divididos em dez grupos e tratados por 12 semanas consecutivas. A distribuição dos grupos contemplou o controle (sem câncer), não tratado e tratado com os fitoativos de forma isolada e combinados entre si. Para o β -sitosterol utilizou a dosagem de 2,5 mg/ml/kg de peso corporal. O β -sitosterol isolado apresentou 77% de recuperação em comparação com o grupo não tratado, este resultado se alinha com os resultados das análises *in silico*, ficando evidente a contribuição do β -sitosterol para a redução da carcinogênese no cólon. O estudo ainda destaca o excelente sinergismo entre os fitoativos testados, apresentando em conjunto resultados superiores ao fármaco usualmente utilizada em quimioterapias (Nalgin®), assim podendo ser utilizados como futuras terapias anticâncer ligadas ao CC (ZAHID *et al.*, 2023).

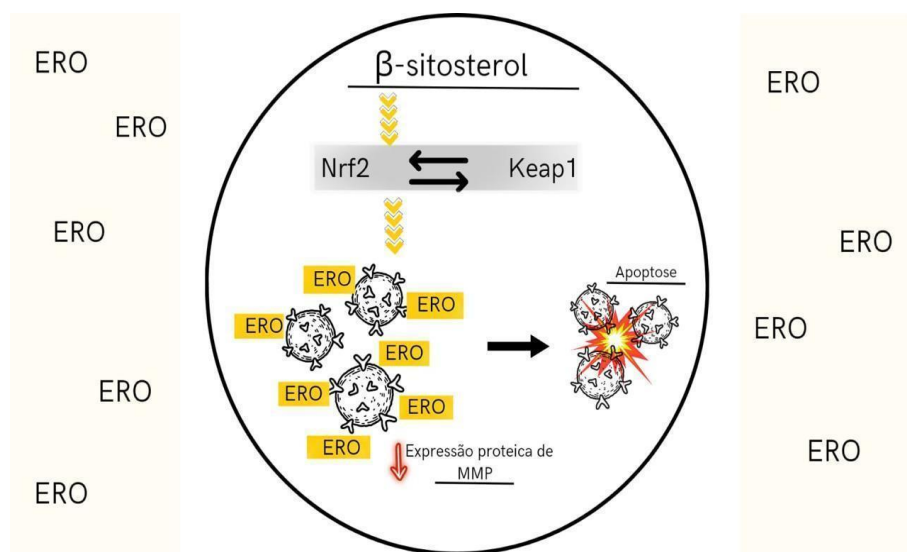
Com foco no potencial de apoptose, em intervenção *in vitro* com células câncer de boca, Jayaraman *et al.* (2023) concluíram que houve notável redução da viabilidade das células KB induzida pelo tratamento com β -sitosterol, destacando o potente efeito deste fitoquímico na indução de morte celular a um corte

de tempo de 48 horas, com uma taxa de apoptose de 22,29%, o que atesta a atividade anticancerígena do β -sitosterol, relacionada às vias de sinalização apoptóticas nessas células, pelo desenvolvimento de ligações H entre o β -sitosterol e os sítios ativos de BAX, BCL-2, MCL-1, P53, P21, MDM2, Caspase3 e Caspase9, com alta energia de ligação, indicando potencial de interação.

Pela mesma via de sinalização das Caspases, Wu, Zhu e Fu (2023) revelaram por meio de ensaio *in vitro* utilizando concentrações de 5, 10 e 20 μ g/ml de β -sitosterol, verificando uma supressão da atividade das células cancerígenas da laringe Hep-2 de uma maneira dependente da concentração, em um corte de tempo de 48 h, onde a concentração inibitória mediana foi de 12,57 μ g/ml. Para combater o câncer, o β -sitosterol pode interromper várias vias de sinalização celular e causar direta ou indiretamente apoptose e ativar P53, por meio da regulação da via PI3K/Akt/Via mTOR, mediando a família de proteínas reguladoras apoptóticas Bcl-2 e gerando BAX e Caspase. Assim, o componente bioativo induziu apoptose em células cancerígenas da laringe de forma dependente da concentração, pela via de sinalização PI3K/Akt, via de sinalização P53 e outras vias podendo desempenhar um papel na redução da resistência aos medicamentos de platina, promovendo atividade apoptótica, reparadora do DNA, antiproliferativa, anti-metástase, reguladora do ciclo celular e da hipóxia.

Estudo recente, desenvolvido por Wang *et al.* (2024), vem elucidando novas rotas metabólicas de atividade anticarcinogênica com base no sistema Redox, aplicada no câncer de ovário (CO). Os autores observaram que as espécies reativas de oxigênio (ERO) ao passo que predispõe o desenvolvimento de tumores, por meio de mutações no DNA, também podem levar à morte celular programada, agindo seletivamente nas células cancerígenas. Nessa perspectiva observaram que o tratamento com β -sitosterol levou a um acúmulo excessivo de ERO nas células CO, mediado pelo aumento da interação entre Nrf2 e Keap1, e consequente redução transcricional dos genes antioxidantes. Dessa forma, o componente bioativo em estudo instiga um elevado acúmulo de ERO direcionado às células CO, levando à inibição da expressão proteica de MMP (promotora de metástase e invasão tumoral) e consequente à apoptose (Figura 3).

Figura 3. Representação do mecanismo de ação do β -Sitosterol por meio das espécies reativas de oxigênio (ERO) sobre células cancerígenas.



Neste mesmo estudo foi avaliado *in vitro* o efeito da dosagem de β -sitosterol e do tempo de exposição em linhagens de células de CO (A2780 e SKOV3) em comparação com células de ovário saudáveis (IOSE80). Na concentração de 50 $\mu\text{g/ml}$, a fração apoptótica de ambas as linhagens de CO atingiram aproximadamente 30%, já nas células saudáveis o β -sitosterol não induziu a apoptose. Associado a este resultado, foi observado que o aumento na concentração de β -sitosterol resultou em um aumento notório da proporção de células na fase G2/M, indicando que o componente bioativo induziu a parada do ciclo celular na respectiva fase, com efeito dose dependente, inibindo assim a proliferação de células A2780 e SKOV3. Estes resultados sugerem que o β -sitosterol pode modular o metabolismo das células CO, inibindo a migração e a invasão, aumentando a apoptose e induzindo a parada do ciclo celular (WANG *et al.*, 2024).

Utilizando as mesmas concentrações testadas *in vitro* (10, 30 e 50 mg/kg) os autores aplicaram o β -sitosterol em camundongos nus fêmeas xenoenxertadas. No modelo *in vivo* pôde observar uma redução dependente da dose no volume e no peso do xenoenxerto após a administração do componente bioativo. Os grupos tratados com β -sitosterol evidenciaram uma redução substancial na expressão de ASS1 (argininosuccinato

sintetase 1), uma proteína super expressa em tecidos e células CO. É importante ressaltar que o uso do β -sitosterol não provocou efeitos adversos no peso corporal, nem causou danos a órgãos vitais, incluindo coração, fígado, baço, pulmões e rins (WANG *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O β -sitosterol, fitoquímico dotado de diversas propriedades bioativas, demonstrou fortes evidências quanto ao seu potencial anticarcinogênico, atuando em diversas vias metabólicas ligadas a vários tipos de câncer, tendo uma relação negativa com a progressão das células dos cânceres de cólon, fígado, pâncreas, boca, laringe, ovário, próstata e mama.

Nos ensaios *in silico* ficaram evidentes possíveis sítios de ligação do β -sitosterol em células de câncer. Em contrapartida, com base em ensaios *in vitro* e *in vivo*, o β -sitosterol não mostrou qualquer evidência de toxicidade para células saudáveis. Apesar das diversas concentrações testadas nos estudos, as quais variaram entre 32 μM a 50 mg de β -sitosterol, todos os resultados anticarcinogênicos foram positivos, com a eficiência dependente da concentração e do tempo de exposição. Assim, as evidências dispostas neste estudo, de caracter pré-clínico,

são capazes de subsidiar futuros estudos experimentais e ensaios clínicos randomizados os quais possam contribuir para a elucidação do metabolismo deste fitoativo na prevenção e tratamento do câncer.

Frente a confirmação da ação anticarcinogênica do β -sitosterol por meio de várias rotas metabólicas, existe

um potencial prospectivo na biotecnologia aplicada nas áreas alimentícia, farmacêutica e cosmética, as quais visam um melhor aproveitamento deste componente nos sítios ativos.

REFERÊNCIAS

AGAR, S.; AKKURT, B; ULUKAYA, E. O mecanismo de inibição do adenocarcinoma ductal pancreático via receptores LXR: uma abordagem multifacetada que integra acoplamento molecular, dinâmica molecular e análise de contato intermolecular pós-MD. **Jornal Asiático-Pacífico de Prevenção do Câncer: APJCP**, v. 12, p. 4103, 2023. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.12.4103>.

AWAD, A. *et al.* Peanuts as a source of beta-sitosterol, a sterol with anticancer properties. **Nutrition and Cancer**, v. 36, n. 2, p. 238-41, 2000. DOI: https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_14.

BABU, S.; JAYARAMAN, S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110702, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110702>.

BOTELHO, L.; CUNHA, C.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 121-136, 2011.

BRAY, F. *et al.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal For Clinicians**, New York, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CAO, W. *et al.* Network pharmacological analysis, integrated experimental verification of molecular docking reveal β -sitosterol as the anti-NSCLC active ingredient of Polygonatum cyrtonema Hua by suppressing PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 117900, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117900>.

CHEN, Y. *et al.* β -Sitosterol suppresses hepatocellular carcinoma growth and metastasis via FOXM1-regulated Wnt/ β -catenin pathway. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 28, n. 3, p. e18072, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.18072>.

DE OLIVEIRA SANTOS, M. *et al.* Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>.

DEBUSK, R. Genômica Nutricional. In Mahan, L K & Raymond, J.L. (Eds), **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**, p. 263-345. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

DURRANI, A. *et al.* Clinical improvement, toxicity and future prospects of β -sitosterol: a review. **CyTA - Journal of Food**, v. 22, n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/19476337.2024.2337886>.

DUESTER, K. Avocado fruit is a rich source of β -sitosterol. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 101, n. 4, p. 404, 2001.

GU, S. *et al.* β -Sitosterol blocks the LEF-1-mediated Wnt/ β -catenin pathway to inhibit proliferation of human colon cancer cells. **Cellular signalling**, v. 104, p. 110585, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110585>.

JAYARAMAN, S. *et al.* Unlocking the potential of beta sitosterol: Augmenting the suppression of oral cancer cells through extrinsic and intrinsic signalling mechanisms. **The Saudi Dental Journal**, v. 35, n. 8, p.

1007-1013, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.08.003>.

DOI: **Dynamics**, v. 42, n. 18, p. 9787-9794, 2024. DOI:
<https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2275171>.

KUMARI, G. *et al.* Identification of phytoconstituents from the aerial parts of *Aphanamixis polystachya* and evaluation of their anticancer activities. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 3, 2022. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100323>.

SATO, N. **Aplicação da nanotecnologia em alimentos: estratégias para aumento da biodisponibilidade de compostos bioativos**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

LEITE, W.L.O.; DE OLIVEIRA FILHO, A.A. Avaliação farmacológica de produtos naturais no combate ao câncer. **Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras**, v. 1, n. 2, 2014.

SUNG, H. *et al.* Estatísticas globais do cancro 2020: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países. **CA: uma revista sobre câncer para clínicos**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

LIAO, P.C. *et al.* Identification of β -sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera*. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 66, n. 41, p. 10748-10759, 2018. DOI:
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04555>.

WANG, H. *et al.* β -Sitosterol as a promising anticancer agent for chemoprevention and chemotherapy: mechanisms of action and future prospects. **Advances in Nutrition**, v. 14, n. 5, p. 1085-1110, 2023. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.05.013>.

MARAHATHA, R. *et al.* Pharmacologic activities of phytosteroids in inflammatory diseases: Mechanism of action and therapeutic potentials. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.7138>.

WANG, H. *et al.* β -Sitosterol targets ASS1 for Nrf2 ubiquitin-dependent degradation, inducing ROS-mediated apoptosis via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in ovarian cancer. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 214, p. 137-157, 2024. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.004>.

NIRMAL, S. *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from *Nyctanthes arbor-tristis* leaves. **Inflammopharmacology**, v. 20, p. 219-224, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0110-8>.

PRISMA. **Welcome to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) website!** 2021. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/>. Acesso em: 02 de abril de 2024.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde. 2020.

WU, Z.; ZHU, Z.; FU, L. Integrating GEO, network pharmacology, and in vitro assays to explore the pharmacological mechanism of *Brucea fructus* against laryngeal cancer. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 397, n. 6, p. 4165-4181, 2024. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s00210-023-02869-9>.

PACHECO, R. *et al.* Guidelines para publicação de estudos científicos. Parte 2: Como publicar estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal). **Diagnóstico e Tratamento**, v. 22, n. 3, p. 121-126, 2017.

ZAHID, S. *et al.* Countenance and implication of β -sitosterol, β -amyrin and epiafzelechin in nickel exposed Rat: in-silico and in-vivo approach. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48772-4>.

