



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA – CAV
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA – PPGNAFPF**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

DÉBORAH VICTÓRIA GOMES NASCIMENTO NEVES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LÁURICO SOBRE PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2024



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA – CAV
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA – PPGNAFPF**

DÉBORAH VICTÓRIA GOMES NASCIMENTO NEVES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LÁURICO SOBRE PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico da Vitória, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Nutrição, área de concentração: Bases Experimentais e Clínicas da Plasticidade Fenotípica.

Orientador: Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2024

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Jaciane Freire Santana CRB-4/2018

N518e Neves, Déborah Victória Gomes Nascimento.
Efeito da suplementação com ácido láurico sobre parâmetros cardiovasculares de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) / Déborah Victória Gomes Nascimento Neves. - Vitória de Santo Antão, 2024.
83f.; il.

Orientador: Thyago Moreira de Queiroz.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2024.
Inclui referências e anexo.

1. Hipertensão. 2. Ratos Endogâmicos SHR. 3. Antioxidantes. I. Queiroz, Thyago Moreira de (Orientador). II. Título.

616.132 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE -33/2024

DÉBORAH VICTÓRIA GOMES NASCIMENTO NEVES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LÁURICO SOBRE PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico da Vitória, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Nutrição, área de concentração: Bases Experimentais e Clínicas da Plasticidade Fenotípica.

Aprovada em 29/04/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz (orientador)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Profa. Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge (examinadora externa)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva (examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese de mestrado, com muito carinho e gratidão, à minha família, especialmente aos meus amados avós, **Gilka de Holanda** (*in memorian*), **Severino Ribeiro** (*in memorian*), **Severina Gomes** (*in memorian*) e **Severino Valentim** (*in memorian*). Apesar de não estarem aqui ao meu lado, a presença deles permanece viva dentro do coração. Sinto saudades de seus conselhos, sorrisos e abraços. Cada conquista nesta jornada é um reflexo do amor e do apoio que eles depositaram em mim. Espero que, onde estejam, orgulhem-se por ver o fruto do esforço e do carinho que sempre me dedicaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, por estar comigo em todos os momentos, concedendo sabedoria para a escolha dos melhores caminhos a seguir e por tornar tudo isso possível.

Ao meu orientador, Thyago Queiroz, pela confiança desde o começo da minha caminhada na pesquisa, na iniciação científica, também no meu TCC e agora, com a concretização de mais uma etapa na pós-graduação. Obrigada por estar presente e compartilhar seu conhecimento, contribuindo para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos professores João Henrique da Costa Silva e Roberta Jeane Bezerra Jorge, por prontamente aceitarem o convite de compor a banca examinadora desta tese.

À professora Alice Valença, obrigada pela parceria no laboratório e reuniões científicas, compartilhando seu extenso conhecimento, contribuindo com ideias, questionamentos e reflexões importantes para nosso amadurecimento científico.

À todos os professores do PPGNAFPF e do CAV/UFPE, pela contribuição em minha formação.

À todos os funcionários do CAV/UFPE, pelos serviços prestados.

À CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

À Ceíça Correia, pela impecável dedicação, inspiração pela pesquisa e por ser uma grande amiga. Não tenho palavras para agradecer pela paciência, preocupação e compartilhar o melhor de seu conhecimento comigo. Grande parte desse trabalho se tornou tangível em virtude de sua brilhante dedicação, com a qual jamais hesitou em me ajudar.

Ao Jonnathan Bento, por aceitar trabalhar neste projeto, pela disponibilidade e amizade. Nossa parceria deu muito certo e foi muito importante para a conclusão

desta tese. Meus sinceros agradecimentos. Alegro-me pelas atuais e sei que ainda contemplarei muitas de suas conquistas!

À Mirelly Cunha, por toda ajuda e disposição direcionada a este trabalho nas longas jornadas de experimentos, muitas vezes nos três turnos. Não mede esforços para ajudar. Obrigada pela amizade desde o início da nossa jornada científica e por aceitar este trabalho com total disponibilidade. Desejo muito sucesso em todos os seus projetos!

À Sidiane Barros, por sua generosidade em ajudar neste trabalho. Sua dedicação nos experimentos, amizade, conselhos e incentivo foram inestimáveis. Sua disposição em compartilhar conhecimento foi fundamental para o sucesso deste projeto. Obrigado por tudo!

À Regina Aires pela colaboração nas análises de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes. Sua disposição em compartilhar conhecimento e introduzir novas técnicas enriqueceu nosso laboratório. Agradeço também por suas contribuições nas reuniões científicas, bem como pelos conselhos e amizade. Obrigada!

Aos meus amigos do laboratório LABNAF, por toda cumplicidade, confiança e que ajudaram na elaboração deste trabalho. Em especial a Filipe de Melo, Jivaldo Ferreira e Lizandra Farias. Vocês foram fundamentais nesta trajetória. Agradeço pelos conselhos, pelas descontrações, pelos esclarecimentos técnicos e científicos e, sobretudo, pela amizade ao longo desses anos. Cada um de vocês me ensinou muito e eu levarei para sempre comigo.

Aos meus pais, Conceição Gomes e Gilsemar Cavalcanti, pelo amor incondicional, apoio e zelo para que eu chegasse até aqui, sempre incentivando os meus estudos e vibrando com as minhas conquistas.

Ao meu esposo Joabe Neves, por abraçar meus planos como os seus, pela paciência, pela compreensão, pelo incentivo e pelo amor. Você foi fundamental para a conquista de mais uma etapa.

Ao meu irmão, Gilsemar Filho, e a minha cunhada, Luísa Moreira, por torcerem pelos meus êxitos. Aos meus sobrinhos, Miguel Gomes e Mariana Gomes, que são fonte de alegria e amor.

À Bruna Nogueira, Carla Damasceno, Denise Leão, Fabricya Roberta, Jacicleide Oliveira e Mirelly Nascimento, minha queridas amigas. Obrigada pelos conselhos, carinho, parceria e pela linda e sincera amizade que construímos.

“Sejam fortes e corajosos. Não tenham medo nem fiquem apavorados por causa delas, pois o Senhor, o seu Deus, vai com vocês, nunca os deixará, nunca os abandonará.”

Deuteronômio 31:6

RESUMO

A pressão arterial (PA) elevada é o fator de risco mais importante para doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade. Há uma forte relação entre a hipertensão arterial (HA) e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), gerando uma condição de estresse oxidativo. Diante dos efeitos das EROs na PA, estratégias nutricionais como a terapia antioxidante tem sido empregada. Dentre os alimentos antioxidantes, o óleo de coco (OC) vem sendo bastante utilizado. O seu principal constituinte, o ácido láurico (AL) representa quase 50% dos ácidos graxos de cadeia média do OC. Com isso, o objetivo deste trabalho foi de investigar os efeitos do tratamento com o AL sobre as alterações cardiovasculares de animais espontaneamente hipertensos (SHR). Foram utilizados ratos Wistar e SHR com 16 semanas, com oferta de água e ração *ad libitum*. Os animais foram divididos em quatro grupos: Wistar; Wistar AL; SHR e SHR AL. Os grupos AL foram tratados com uma solução de AL (60 mg/Kg) por via oral durante 14 dias. Foram analisados massa corporal, consumo alimentar e hídrico e pressão arterial por pletismografia de cauda. No 15º dia os animais foram eutanasiados e foi realizada reatividade vascular e coleta do soro e órgãos para análise bioquímica e avaliação do estresse oxidativo. O AL reduziu a massa corporal dos animais Wistar (Wistar AL: $330,3 \pm 9,8$ g; $n = 8$ vs. Wistar: $383,6 \pm 8,4$ g; $n = 8$) e SHR (SHR AL: $222,1 \pm 7,0$ g; $n = 8$ vs. SHR $261,9 \pm 11,0$ g; $n = 8$). O consumo alimentar diário foi reduzido no grupo SHR AL e Wistar AL. O consumo hídrico diário foi reduzido no grupo SHR AL. O grupo SHR apresentou aumento da PA, e o tratamento com AL diminuiu a PA, PAS (SHR AL $167,9 \pm 3,7$ mmHg; $n = 9$; SHR $194,9 \pm 2,9$ mmHg; $n = 9$) e PAD (SHR AL $117,0 \pm 0,9$ mmHg, $n = 9$; SHR $124,4 \pm 0,6$ mmHg; $n = 9$). O tratamento com o AL reverteu a diminuição da contração no grupo Wistar na presença do endotélio (Wistar AL $E_{max} = 92,3 \pm 7,8\%$; $n = 3$ vs. Wistar $E_{max} = 58,2 \pm 3,4\%$; $n = 6$). O grupo SHR apresentou aumento do efeito contrátil em relação ao grupo controle na presença do endotélio (SHR $E_{max} = 106,2 \pm 7,7\%$; $n = 6$ vs. Wistar $E_{max} = 58,2 \pm 3,4\%$; $n = 6$). AL reduziu a resposta contrátil à fenilefrina nos anéis de aorta do grupo Wistar AL na ausência do endotélio em relação ao grupo controle (Wistar AL $E_{max} = 89,9 \pm 2,4\%$; $n = 6$ vs. Wistar $E_{max} = 112,5 \pm 3,6\%$; $n = 6$). Não foram observadas alterações do tratamento com AL quanto às respostas vasorrelaxantes nem com a ACh nem com o NPS. O grupo SHR apresentou aumento de aspartato aminotransferase (AST) (SHR: $174,1 \pm 22,7$ U/L; $n = 2$ vs. Wistar = $118,1 \pm 8,1$ U/L; $n = 7$) e o tratamento com o AL reverteu esse aumento (SHR AL= $121,3 \pm 3,2$ U/L; $n = 5$ vs. SHR= $174,1 \pm 22,7$ U/L; $n = 2$). O tratamento com o AL reduziu os níveis de MDA no tecido hepático de ratos SHR (SHR AL: $0,46 \pm 0,06$ nmol/mg, $n = 5$ vs. SHR: $0,79 \pm 0,05$ nmol/mg, $n = 6$). A atividade SOD no tecido renal do grupo SHR estava aumentada (SHR: $2,39 \pm 0,07$ U/mg/min; $n = 6$ vs. Wistar = $1,91 \pm 0,10$ U/mg/min; $n = 6$). Os dados indicam que o AL representa um potencial benefício para a saúde cardiovascular e pode ser uma estratégia promissora para o tratamento adjuvante da hipertensão mas são necessário mais estudos para entender suas potenciais aplicações terapêuticas e definir a dose e duração ideais para obter benefícios máximos.

Palavras-chave: hipertensão arterial; SHR; ácido láurico; antioxidante.

ABSTRACT

Elevated blood pressure (BP) is the most important risk factor for cardiovascular disease (CVD) and mortality. There is a strong relationship between hypertension and the production of reactive oxygen species (ROS), generating a condition of oxidative stress. Given the effects of ROS on BP, nutritional strategies such as antioxidant therapy have been employed. Among antioxidant foods, coconut oil (CO) has been widely used. Its main constituent, lauric acid (LA) represents almost 50% of the medium-chain fatty acids in OC. Therefore, the aim of the present research was to investigate the effects of treatment with LA on cardiovascular changes in spontaneously hypertensive rats (SHR). Wistar and SHR rats aged 16 weeks were used and they were kept under control, with food and water ad libitum. The animals were divided into four groups: Wistar; Wistar LA; SHR and SHR LA. The LA groups were treated with an LA solution (60 mg/kg) orally for 14 days. Body mass, food and water consumption and blood pressure were analyzed by tail plethysmography. On the 15th day, the animals were euthanized and vascular reactivity was performed accordingly and serum and organs were collected for biochemical analysis and evaluation of oxidative stress. LA reduced the body mass of Wistar (Wistar LA: 330.3 ± 9.8 g; $n = 8$ vs. Wistar: 383.6 ± 8.4 g; $n = 8$) and SHR (SHR LA: 222.1 ± 7.0 g; $n = 8$ vs. SHR: 261.9 ± 11.0 g); Daily food consumption was reduced in the SHR LA and Wistar LA groups. Daily water consumption was reduced in the SHR LA group. The SHR group showed an increase in BP, and treatment with LA decreased BP, SBP: (SHR LA: 167.9 ± 3.7 mmHg; $n = 9$; SHR 194.9 ± 2.9 mmHg; $n = 9$) and DBP: (SHR LA: 117.0 ± 0.9 mmHg, $n = 9$; SHR 124.4 ± 0.6 mmHg; $n = 9$). Treatment with LA reversed the decrease in contraction in the Wistar group in the presence of endothelium (Wistar LA $E_{max} = 92.3 \pm 7.8\%$; $n = 3$ vs. Wistar $E_{max} = 58.2 \pm 3.4\%$; $n = 6$). The SHR group showed an increase in the contractile effect in relation to the control group in the presence of the endothelium (SHR $E_{max} = 106.2 \pm 7.7\%$; $n = 6$ vs. Wistar $E_{max} = 58.2 \pm 3.4\%$; $n = 6$). LA was able to reduce the contractile response to phenylephrine in the aortic rings of the Wistar LA group in the absence of endothelium in relation to the control group (Wistar LA $E_{max} = 89.9 \pm 2.4\%$; $n = 6$ vs. Wistar $E_{max} = 112.5 \pm 3.6\%$; $n = 6$). No changes were observed with LA treatment in terms of vasorelaxant responses with either ACh or NPS. The SHR group showed an increase in aspartate aminotransferase (AST) (SHR = 174.1 ± 22.7 U/L; $n = 2$ vs. Wistar = 118.1 ± 8.1 U/L; $n = 7$) and treatment with LA reversed this increase (SHR LA = 121.3 ± 3.2 U/L; $n = 5$ vs. SHR = 174.1 ± 22.7 U/L; $n = 2$). Treatment with LA reduced MDA levels in the liver tissue of SHR rats (SHR LA: 0.46 ± 0.06 nmol/mg, $n = 5$ vs. SHR: 0.79 ± 0.05 nmol/mg, $n = 6$). SOD activity in the renal tissue of the SHR group was increased (SHR: 2.39 ± 0.07 U/mg/min; $n = 6$ vs. Wistar = 1.91 ± 0.10 U/mg/min; $n = 6$). The data indicate that LA represents a potential benefit for cardiovascular health and may be a promising strategy for the adjuvant treatment of hypertension, but further studies are needed to understand its potential therapeutic applications and define the ideal dose and duration to obtain maximum benefits.

Key words: arterial hypertension; SHR; lauric acid; antioxidant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de contração da célula muscular lisa dependente de Ca^{2+} ..	23
Figura 2 – Mecanismo de relaxamento da célula muscular lisa mediado pelo óxido nítrico	25
Figura 3 – Ação da Angiotensina II (Ang II) na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs).....	31
Figura 4 – Estrutura química do ácido láurico (ácido dodecanoico).....	32
Figura 5 – Caracterização do perfil de ácidos graxos por cromatografia gasosa acoplado ao detector por espectrometria (GC-MS/MS).....	32
Figura 6 – Fluxograma dos grupos experimentais	38
Figura 7 – Massa corporal média dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.....	45
Figura 8 – Ingestões alimentar (A) e hídrica (B) estimadas dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	47
Figura 9 – Pressões arteriais sistólica (A) e diastólica (B) dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	49
Figura 10 – Curvas concentração-resposta cumulativas à fenilefrina em aorta isolada de rato, na presença de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	51
Figura 11 – Curvas concentração-resposta cumulativas à fenilefrina em aorta isolada de rato, na ausência de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	53
Figura 12 – Curvas concentração-resposta cumulativas à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio em aorta isolada de rato, na presença (A) e na ausência (B) de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	55
Figura 13 – Níveis de TBARS, GSH e atividade da SOD em fígado e rim (B, D e dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de massa corporal inicial, final e perda de massa corporal dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	45
Tabela 2 – Valores de PAS dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	50
Tabela 3 – Valores de PAD dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	50
Tabela 4 – Valores de E_{max} e pCE_{50} em aorta isolada de rato, na presença de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	52
Tabela 5 – Valores de E_{max} e pCE_{50} em aorta isolada de rato, na ausência de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	53
Tabela 6 – Valores de E_{max} e pCE_{50} em aorta isolada de rato, na ausência de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	54
Tabela 7 – Valores de parâmetros bioquímicos no soro de ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	acetilcolina
AGCM	ácido graxo de cadeia média
AGCL	ácido graxo de cadeia longa
AL	ácido láurico
Ang II	angiotensina II
ALT	alanina aminotransferase
ANOVA	análise de variância
AST	aspartato aminotransferase
AT₁	receptor AT do tipo 1 da angiotensina II
CaM	calmodulina
Ca_v	canais de cálcio dependente de voltagem
cGMP	monofosfato cíclico de guanosina
CMLV	célula muscular lisa vascular
COX	ciclo-oxigenase
DAG	diacilglicerol
DC	débito cardíaco
DCNT	doença crônica não transmissível
DCV	doenças cardiovasculares
DE	disfunção endotelial
DM	diabetes <i>mellitus</i>
EDHF	fator hiperpolarizante derivado do endotélio
e.p.m.	erro padrão da média
E_{max}	efeito máximo
eNOS	sintase do óxido nítrico endotelial

EO	estresse oxidativo
ERNs	espécies reativas de nitrogênio
EROs	espécies reativas de oxigênio
ET-1	endotelina-1
FC	frequência cardíaca
FEN	fenilefrina
G_{q/11}	proteína G do subtipo q e 11
GIP	peptídeo inibidor gástrico
GPCRs	receptores acoplados a proteína G
GPx	glutathiona peroxidase
GSH	glutathiona reduzida
GSSG	glutathiona oxidada guanosina trifosfato
GTP	guanosina trifosfato
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL	lipoproteína de alta densidade
IL-6	interleucina 6
IP₃	1,4,5-trifosfato de inositol
IP₃R	receptor de IP ₃
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LOOH	hidroperóxidos lipídicos
LOX	lipoxigenase
M₃	receptor muscarínico do subtipo 3
MDA	malondialdeído
MLC₂₀	cadeia leve de miosina
MLCK	cinase da MLC
MLCP	fosfatase da MLC

NADPH	fosfato de dinucleotídio de adenina e nicotinamida
NPS	nitroprussiato de sódio
NO	óxido nítrico
NOS	sintase do óxido nítrico
OC	óleo de coco
pCE₅₀	logaritmo negativo, na base 10, da concentração de uma substância que promove 50% do seu efeito máximo
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína C reativa
PGI₂	prostaciclina I ₂
PIP₂	bisfosfato de fosfatidilinositol
PKC	proteína cinase C
PKG	proteína inase dependente de cGMP
PLCβ1	fosfolipase C do tipo β1
PP	polipeptídio pancreático
PYY	peptídio YY
RS	retículo sarcoplasmático
RVPT	resistência vascular periférica total
RyR	receptor de rianodina
SCV	sistema cardiovascular
SERCA	Ca ²⁺ -ATPase do retículo sarcoplasmático
sGC	ciclase de guanilil solúvel
SHR	rato espontaneamente hipertenso

SOD	superóxido dismutase
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TBARS	ácido tiobarbitúrico
VES	volume de ejeção sistólica
XO	xantina oxidase
WKY	Wistar Kyoto

OBS: as abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	21
2.2 HIPÓTESE OXIDATIVA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	28
2.3 ÁCIDO LÁURICO	32
3 HIPÓTESE	34
4 OBJETIVOS	35
4.1 OBJETIVO GERAL	35
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
5 MATERIAL E MÉTODOS	36
5.1 MATERIAL	36
5.1.1 Animais	36
5.1.2 Substâncias e reagentes	36
5.1.3 Soluções nutritivas	37
5.1.4 Aparelhos	37
5.2 MÉTODOS	38
5.2.1 Grupos experimentais, preparação e administração do ácido láurico	38
5.2.2 Efeito da suplementação oral com ácido láurico sobre as ingestões alimentar e hídrica e a massa corporal em ratos Wistar e SHR	38
5.2.3 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a pressão arterial em ratos Wistar e SHR	39
5.2.4 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular em aorta isolada de ratos Wistar e SHR	40
5.2.4.1 Preparação dos anéis de aorta	40
5.2.4.2 Avaliação da resposta contrátil da fenilefrina e relaxante da acetilcolina e do nitroprussiato de sódio	40
5.2.5 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre parâmetros bioquímicos em ratos Wistar e SHR	41
5.2.6 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre o estresse oxidativo em ratos Wistar e SHR	42
5.2.7 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a atividade da superóxido dismutase em ratos Wistar e SHR	42

5.2.8 Análise estatística	42
6 RESULTADOS	44
6.1 AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO LÁURICO EM RATOS.....	44
6.1.1 Efeito da suplementação oral com ácido láurico sobre a massa corporal em ratos Wistar e SHR.....	44
6.1.2 Efeito da suplementação oral com ácido láurico sobre as ingestões alimentar e hídrica em ratos Wistar e SHR	46
6.1.3 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a pressão arterial em ratos Wistar e SHR.....	48
6.1.4 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular contrátil em aorta isolada de ratos Wistar e SHR, na presença de endotélio funcional.....	51
6.1.5 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular contrátil em aorta isolada de ratos Wistar e SHR, na ausência de endotélio funcional.....	52
6.1.6 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular relaxante em aorta isolada de ratos Wistar e SHR	53
6.1.7 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre parâmetros bioquímicos em ratos Wistar e SHR	56
6.1.8 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre o estresse oxidativo em ratos Wistar e SHR.....	56
6.1.9 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a atividade da superóxido dismutase em ratos Wistar e SHR	57
7 DISCUSSÃO	59
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
REFERÊNCIAS	68
ANEXO A	83

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são vistas como uma grande preocupação para a saúde mundial e têm sido a principal causa de mortalidade global (Amini; Zayeri; Salehi, 2021). No Brasil, o "cardiômetro", indicador do número de óbitos por DCV, revela que mais de 110 mil mortes ligadas a essas condições foram registradas em 2024 e estima-se que, ao final deste ano, cerca de 400 mil brasileiros morrerão por doenças do coração e da circulação (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2024).

A pressão arterial (PA) elevada é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade (Campbell *et al.*, 2022). A hipertensão arterial (HA) é uma condição multifatorial caracterizada por uma elevação persistente dos níveis de PA, resultado de um desequilíbrio em diversos mecanismos reguladores, o que pode levar a danos nas artérias e no coração, além de afetar órgãos vitais como cérebro e rins, que recebem o maior fluxo sanguíneo (Picon, 2017; Barroso *et al.*, 2021). Assim, sabe-se que a regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas do corpo, envolvendo ações integradas, a curto e longo prazo, dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino (Pereira *et al.*, 2009).

O endotélio vascular é responsável pela preservação da integridade da parede vascular e modulação do tônus em todo o sistema vascular (Le Brocq *et al.*, 2008; Verma *et al.*, 2003), e a regulação do tônus muscular é determinada pelo equilíbrio entre fatores vasoconstritores liberados pelo endotélio, destacando-se endotelina-1 (ET-1), tromboxano A₂, angiotensina II (Ang II) e espécies reativas de oxigênio (EROs) e os fatores vasorrelaxantes como o óxido nítrico (NO), prostaciclina I₂ (PGI₂) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (Batlouni, 2001). Há uma forte relação entre a HAS e a produção das EROs, gerando uma condição de estresse oxidativo (EO) que leva ao desequilíbrio na produção de substâncias antioxidantes e a de EROs, prevalecendo uma ação deletéria sobre órgãos, tecidos e células (Patel *et al.*, 2011).

Logo, diante dos efeitos das EROs na PA, as estratégias nutricionais como a terapia antioxidante tem sido empregada (Costa *et al.*, 2009). Alimentos como a linhaça, a semente de chia, as frutas vermelhas e o óleo de coco (OC) vêm sendo bastante utilizados. O OC apresenta altas concentrações de vitamina E e polifenóis. Foi observado que estes compostos contribuem para o aumento dos níveis de

atividade de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GPx) (Arunima; Rajamohan, 2013; Nevin; Rajamohan, 2009). Também foi visto que o consumo desse óleo é associado a redução dos níveis de colesterol e triglicerídios. É importante ressaltar que esses efeitos têm sido atribuídos ao seu principal constituinte, o ácido láurico (AL) (Arumina; Rajahoman, 2013; Hayatullina *et al.*, 2012).

O AL representa quase 50% dos ácidos graxos de cadeia média do OC, e também pode ser encontrado em óleo de palma, frutas e sementes, além de ser o principal componente do leite materno (Dayrit, 2015; Silberstein *et al.*, 2013). Por ser um ácido graxo saturado, gera questionamentos de que o seu consumo poderia trazer malefícios, porém há décadas foi relatado que o consumo de OC que é rico nesse composto, aumenta a lipoproteína de alta densidade (HDL), esse aumento pode ser benéfico pois contribui para a proteção do leito vascular contra a aterogênese e leva a uma melhora do perfil lipídico (Chinwong; Chinwong; Mangklabruks, 2017).

Foi observado que os efeitos da suplementação oral com OC de forma aguda sobre os parâmetros cardiovasculares de ratos, induziu uma resposta anti-hipertensiva em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), com uma melhora da resposta do barorreflexo e atenuação do EO. Além disso, a infusão aguda com o AL induziu vasorrelaxamento em anéis pré-contraídos de artéria mesentérica cranial isolada de ratos SHR, tanto na presença quanto na ausência de endotélio funcional (Alves *et al.*, 2015; 2017; Kamisah *et al.*, 2015). Como há uma forte associação entre as EROs e a HAS, a terapia antioxidante é fundamental, e os antioxidantes dietéticos atuam como moléculas que ajudam a neutralizar a ação deletéria causadas por esse desequilíbrio. Com isso, torna-se pertinente estudar os efeitos da suplementação de um importante ácido graxo com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes sobre os parâmetros cardiovasculares de SHR.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

O sistema cardiovascular é composto pelo coração, vasos sanguíneos e sangue, desempenhando como função primordial fornecer e manter o fluxo sanguíneo, levar nutrientes aos diversos tecidos do corpo e remover as toxinas resultantes do metabolismo celular (Santana *et al.*, 2019).

Esse sistema tem papel fundamental na homeostase por realizar o transporte das substâncias por todo o corpo e, assim, permitir a manutenção e regulação do líquido extracelular que atende às demandas celulares. A regulação da composição do líquido extracelular depende da passagem de sangue através dos capilares e das trocas com o tecido suprindo as necessidades metabólicas e removendo os resíduos do metabolismo local (Guyton; Hall; Hall, 2021; Mohrman; Heller, 2017). É o principal sistema responsável pelo controle e manutenção da PA, sendo uma das funções fisiológicas mais complexas do sistema biológico (Campagnole-Santos; Haibara, 2001).

A PA é definida pela força exercida pelo sangue por unidade de superfície da parede vascular, refletindo a interação do débito cardíaco (DC) com a resistência vascular periférica total (RVPT) (Brooks; Fahey; White, 1996). A PA é representada pelas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD). A PAS representa a mais alta pressão nas artérias, estando intimamente associada à sístole ventricular cardíaca. A PAD representa a menor pressão nas artérias ocasionada pela diástole ventricular cardíaca, quando o sangue está preenchendo as cavidades ventriculares (Polito; Farinatti, 2003). A pressão arterial média (PAM) reflete a pressão média nas artérias durante um ciclo cardíaco completo. Esta medida é crucial para avaliar a perfusão e oxigenação dos órgãos vitais (Silva; Garrido; Assunção, 2001). A pressão de pulso é o resultado da diferença entre PAS e PAD que reflete o volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo durante cada batimento cardíaco (Porth, 2010).

Para a regulação da PA, é necessário o controle de duas variáveis hemodinâmicas fundamentais: o DC e a RVPT. A interação destas variáveis determina a seguinte equação $PA = DC \times RVPT$. Esta pode ser influenciada pela ação de fármacos ou modulações fisiológicas sobre um ou ambos os parâmetros. O

DC é definido como a quantidade de sangue bombeado pelo coração a cada minuto, sendo descrito como o produto do volume de ejeção sistólica (VES) pela frequência cardíaca (FC), expresso na equação $DC = VES \times FC$. A RVPT é influenciada por modificações tensionais no músculo liso vascular e está diretamente envolvida no controle da PA (Oastes; Brown, 2003).

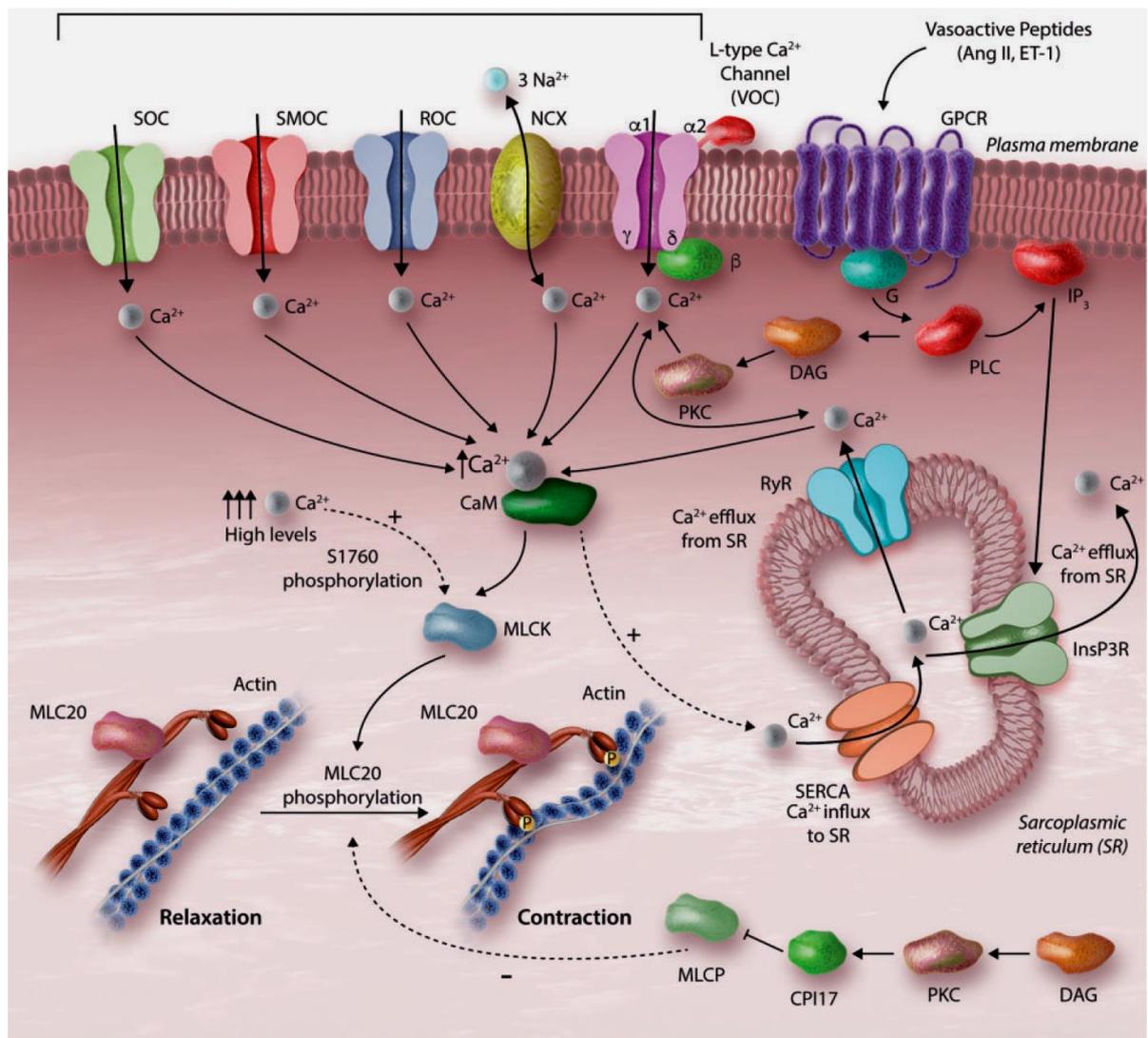
O controle da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino (Page, 1987). Em condições normais, a PA deve ser mantida em uma determinada faixa de variação, permitindo uma adequada perfusão dos órgãos e tecidos (Dantas; Roncalli, 2019). A regulação da PA também é dependente das CMLV, pois elas promovem a integridade estrutural do vaso e a regulação do tônus vascular através de seu estado contrátil (Werner; Ledoux, 2014). Pode sofrer influência de hormônios, fatores derivados do endotélio, neurotransmissores, sinais elétricos e/ou mecânicos. Logo, levando a liberação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, regulando a atividade contrátil ou relaxante e influência sobre o diâmetro do vaso (Jackson, 2000). Sendo assim, qualquer alteração na contratilidade das artérias de resistência leva a mudanças na RVPT e, conseqüentemente, na PA (Jackson, 2005; Mulvany, 2012).

O tônus vascular adequado é obtido por meio do equilíbrio dinâmico preciso entre contração e relaxamento dos vasos sanguíneos. Este balanço dá-se a partir da produção e liberação de agentes vasoconstritores e vasodilatadores pelo endotélio vascular (Furchgott; Vanhoutte, 1989; Furchgott; Zawadzki, 1980; Kim *et al.*, 2011). O endotélio é uma monocamada de células presente no revestimento interno dos vasos sanguíneos, linfáticos e valvas cardíacas. Atua como uma barreira física entre o sangue e os tecidos, na síntese, metabolismo e liberação de diversas substâncias vasoativas que atuam no tônus vascular, PA e fluxo sanguíneo local. (Su, 2015). É responsável pela homeostase vascular local, controle da permeabilidade vascular e da contratilidade da célula muscular lisa vascular (CMLV) (Brutsaert, 2003; Fèlétou; Vanhoutte, 2006).

A contração da célula muscular lisa pode ser desencadeada pela despolarização da membrana ou por diversos agonistas contráteis, como a fenilefrina. Esse mecanismos aumentam, em comum, a concentração intracelular de Ca^{2+} (Laporte; Hui; Laher, 2004; Blaustein; Hamlyn, 2010). O Ca^{2+} se liga à calmodulina (CaM), formando o complexo Ca^{2+} -CaM, que provoca uma mudança

conformacional na CaM, permitindo a interação com a cinase de cadeia leve da miosina (MLCK), expondo o sítio catalítico da enzima. Como resultado, a MLCK fosforila a cadeia leve da miosina (MLC₂₀), facilitando a interação entre os miofilamentos de actina e miosina, resultando na contração muscular (Figura 1) (Stull *et al.*, 1991; Kim *et al.*, 2008).

Figura 1 – Mecanismo de contração da célula muscular lisa dependente de Ca²⁺.



Esquemática da contração na célula muscular lisa dependente de Ca²⁺. Vasoconstritores induzem a contração das células musculares lisas vasculares (CMLV) ao aumentar o Ca²⁺ intracelular. Angiotensina II (Ang II) ativa receptores acoplados à proteína G (GPCRs), que estimulam a fosfolipase C (PLC) para produzir trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ ativa seus receptores (IP₃R) e libera Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático (RS), que ativa os receptores de rianodina (RyR). O Ca²⁺ juntamente com o DAG ativam a proteína cinase C (PKC). A PKC fosforila canais para Ca²⁺, aumentando o influxo desse íon. O Ca²⁺ se liga à calmodulina (CaM) e ativa a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK), que fosforila a cadeia leve de miosina (MLC₂₀), promovendo a contração do músculo liso vascular. + = ativação e - = inibição. Fonte: Touyz *et al.* (2018).

A contração da musculatura lisa também pode ser modulada pelo aumento da

sensibilidade do aparato contrátil ao Ca^{2+} , ou seja, pelo aumento da afinidade dos miofilamentos contráteis ao Ca^{2+} baseado no nível de fosforilação da MLC_{20} . A fosforilação da MLC_{20} intensifica a força gerada pelo ciclo das pontes cruzadas, regulado pela fosfatase de cadeia leve da miosina (MLCP). A via de sinalização RhoA/Rho-cinase aumenta a sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{2+} ao inibir a atividade da MLCP, prevenindo assim a desfosforilação da cadeia leve da miosina. Por outro lado, a remoção do Ca^{2+} do citosol e a ativação da MLCP promovem o relaxamento do músculo liso vascular (Weeb, 2003).

Em contrapartida, o relaxamento é iniciado quando a concentração citosólica de Ca^{2+} é diminuída. Essa redução nos níveis de Ca^{2+} pode ocorrer em resposta a um estímulo vasodilatador ou pela remoção do estímulo contrátil (Morgado *et al*, 2012; Webb, 2003).

É bem relatado na literatura a presença de diversas substâncias capazes de promover vasodilatação. O endotélio exerce um importante papel na manutenção do tônus vascular por sintetizar diversas substâncias que atuam diretamente no MLV, como por exemplo os fatores relaxantes derivados do endotélio (FRDE). Dentre os FRDE estão o NO e as PGI_2 . (Huynh; Heo, 2019; Stankevičius *et al*, 2003; Su, 2015).

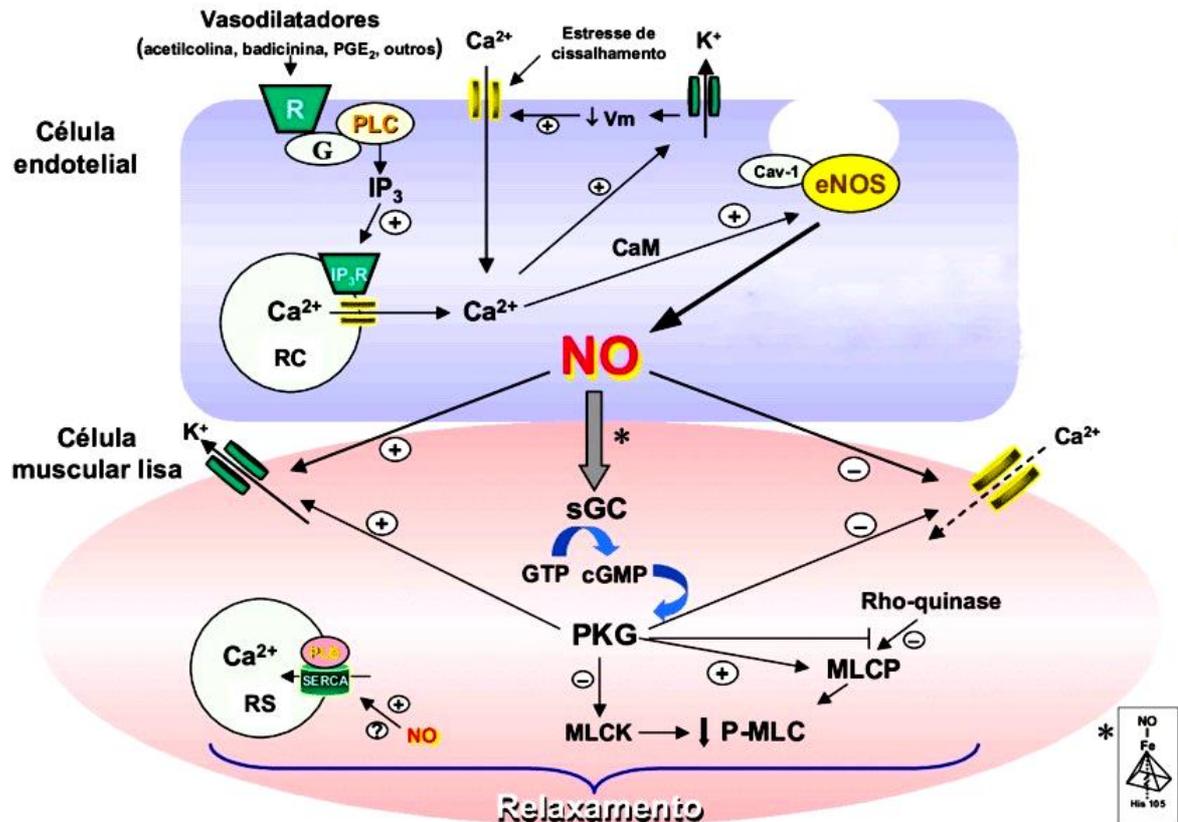
O relaxamento vascular mediado pelo NO é iniciado quando a ACh se liga aos receptores muscarínicos M_3 presentes nas células endoteliais. A ativação desses receptores acoplados à proteína Gq leva à ativação da fosfolipase C (PLC), que por sua vez hidrolisa o PIP_2 para formar IP_3 e DAG. O IP_3 então se liga aos receptores no retículo endoplasmático, resultando na liberação de Ca^{2+} para o citoplasma. O aumento do cálcio intracelular permite que esses íons se liguem à calmodulina, uma proteína que atua como sensor de cálcio. O complexo cálcio-calmodulina ativa a sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS), que catalisa a conversão de L-arginina em NO e L-citrulina, utilizando NADPH e O_2 como cofatores (Blatter, 2017; Webb, 2003).

O NO, um gás lipofílico, difunde-se rapidamente das células endoteliais para as células musculares lisas na camada média do vaso sanguíneo. Dentro das células musculares lisas, o NO se liga à ciclase de guanilil solúvel (sGC), ativando-a e levando à conversão do trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (Friebe; Koesling, 2009). O aumento dos níveis de cGMP ativa a proteína cinase dependente de cGMP (PKG), que fosforila diversas proteínas alvo, resultando na diminuição dos níveis de cálcio intracelular e na desfosforilação da

cadeia leve de miosina. Essas mudanças impedem a interação da miosina com a actina, promovendo o relaxamento das células musculares lisas (Gibb *et al.*, 2003; Lucas *et al.*, 2000; Sager *et al.*, 2004).

Figura 2 – Mecanismo de relaxamento da célula muscular lisa mediado pelo óxido nítrico.

Representação esquemática da ação de vasodilatadores que induzem a formação de óxido nítrico



(NO) no endotélio. A ativação da proteína G estimula a fosfolipase C (PLC), que gera trifosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O IP_3 libera Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, e o cálcio ativa a calmodulina (CaM) e a sintase do NO endotelial (eNOS), resultando na produção de NO. O NO se difunde para as células musculares lisas, ativando a ciclase de guanilil solúvel (sGC) e convertendo trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). O cGMP ativa a proteína cinase dependente de cGMP (PKG), promovendo relaxamento vascular ao aumentar a atividade da Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA) e diminuir a fosforilação da miosina pela MLCK, enquanto ativa a fosfatase da cadeia leve de miosina (MLCP). + = ativação e - = inibição.

Fonte: Dias, 2007.

Sob condições fisiológicas, o endotélio exerce efeitos que comandam a dilatação dos vasos, impedem sua excessiva permeabilidade, regulam o transporte de substâncias através da parede vascular, a coagulação sanguínea (ação antiagregante plaquetário e anticoagulante) e fibrinólise, além de modular a cascata de eventos envolvidos na migração e transporte de leucócitos (Cibor, 2016).

Agressões ao endotélio provenientes da hipercolesterolemia, tabagismo, HAS, diabetes *mellitus* (DM), agentes virais e imunológicos geram uma resposta inflamatória, com atuação de diversos tipos celulares, levando a um quadro de disfunção da célula endotelial, enrijecimento da parede vascular e formação da placa de aterosclerose (Favero *et al.*, 2014).

A disfunção endotelial (DE) é caracterizada principalmente pela diminuição da capacidade das células endoteliais liberar NO, determinada pelo EO, adesão de leucócitos, resposta inflamatória, ativação plaquetária e trombose (Sun *et al.*, 2016). A principal característica da DE é o prejuízo na vasodilatação, resultado de um desequilíbrio entre a síntese de NO e a produção de EROs. Alguns estudos mostram marcadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6) e a proteína C reativa (PCR), atuando diretamente no *down regulation* do NO. Dessa maneira, diminuindo a vasodilatação dependente do endotélio, aumentando com isso o processo de DE por meio da diminuição da concentração de NO e do aumento de ET-1 com efeito vasoconstritor (Ramos *et al.*, 2009; Teixeira *et al.*, 2014). Os mecanismos implicados na DE encontrada na HAS são multifatoriais e parecem depender do tipo de hipertensão desenvolvida, da sua duração e do leito vascular estudado (Carvalho *et al.*, 2001).

Apesar da eficiência nos mecanismos da manutenção pressórica, qualquer anormalidade nos níveis desses fatores é capaz de gerar um aumento patológico na PA e culminar no desenvolvimento da HAS (Laterza *et al.*, 2008; Silva, 2014; Won *et al.*, 2014).

A HAS é considerada um processo patológico crônico de etiologia multifatorial devido a interação entre fatores genéticos/epigenéticos, fisiológicos, ambientais e sociais, que pode ocasionar alterações funcionais e/ou estruturais nos sistemas vascular, renal e nervoso (Barroso *et al.*, 2021). É uma doença de alta prevalência, representando um importante fator de risco para DCV caracterizada por elevação crônica da pressão arterial basal, no qual a PAS apresenta valor maior ou igual a 140 mmHg e/ou PAD igual ou superior a 90 mmHg, medida pelo menos em duas ocasiões diferentes e na ausência de medicamentos anti-hipertensivos (Barroso *et al.*, 2021).

A HAS pode ser retratada de duas formas: hipertensão primária ou essencial; e hipertensão secundária ou adquirida. A hipertensão primária, cuja prevalência é de aproximadamente 95%, caracteriza-se por uma elevação da pressão sanguínea,

sem causa aparente, e está associada a vários fatores de risco, como: predisposição genética, estresse, maus hábitos alimentares, fumo, álcool, sedentarismo e obesidade (Malachias *et al.*, 2016). A hipertensão secundária tem uma prevalência de 3-5%, e as causas secundárias mais comuns estão insuficiência renal crônica, hipertensão renovascular, hiperaldosteronismo primário e síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono. É passível ou não de correções, o tratamento da causa pode curar ou melhorar o controle da PA (Malachias *et al.*, 2016).

A HAS é o principal fator de risco para DCV, especialmente doença coronariana e acidente vascular encefálico, mas também para doença renal crônica, insuficiência cardíaca, arritmia e demência. (Organização Pan-Americana de Saúde, 2020). Devido a todos estes problemas decorrentes da hipertensão descritos, foram desenvolvidos modelos para o estudo da hipertensão em animais, com o intuito de elucidar mecanismos e facilitar o controle clínico da HAS. Atualmente, existem modelos de animais hipertensos que foram desenvolvidos com o objetivo de estudar os fatores responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção da hipertensão essencial (Pintérová; Kuneš; Zicha, 2011).

A linhagem isogênica de ratos SHR foi desenvolvida por Okamoto e Aoki (1963), em Kyoto, no Japão, e é o resultado do cruzamento entre irmãos, com pressão elevada, sem modificações na alimentação ou alterações de estímulos ambientais destes animais, resultando em 100% de progênie com hipertensão espontânea, ou seja, ratos naturalmente portadores de hipertensão, em 100% dos descendentes (Okamoto *et al.*, 1966). Desde então esse é um dos modelos experimentais mais utilizados e descritos na literatura devido a sua semelhança com a hipertensão essencial humana (Fazan; Silva; Salgado, 2001).

A HAS em animais SHR evolui de maneira gradual, apresentando similaridades com a hipertensão em seres humanos, como o período pré-hipertensivo, seguido pelas fases de desenvolvimento e de hipertensão sustentada (Bell *et al.*, 2004). As mudanças pressóricas na linhagem de ratos SHR iniciam-se com o avanço da idade. Foi demonstrado que, no estágio inicial da hipertensão em SHR, há aumento do DC, com manutenção dos níveis normais de RVPT. Com o progresso do estado hipertensivo, o DC retorna a valores normais e, posteriormente, ocorre o aumento sustentado da RVPT (Amenta; Tullio; Tomassoni, 2003).

Esses animais começam a desenvolver um aumento nos níveis pressóricos a

partir da 4ª semana de vida, atingindo valores de 180-200 mmHg (Cisternas *et al.*, 2010). Um sustentado tônus simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e função barorreflexa alterada, caracteriza o modelo SHR, fato que contribui com a perpetuação da doença (Lawler *et al.*, 1991). Além disso, os SHRs desenvolvem com a progressão clínica uma hipertrofia cardíaca e vascular e DE. Dessa forma, o SHR é o modelo experimental de hipertensão arterial que mais se assemelha ao desenvolvimento da hipertensão humana (Cesaretti; Kohlmann Junior, 2006; Kundu; Rao, 2008).

2.2 HIPÓTESE OXIDATIVA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS, como a maioria das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), envolve componentes etiológicos, ambientais e hereditários, sendo, portanto, classificada como uma doença poligênica e multifatorial, relacionada a mudanças morfológicas e funcionais no sistema cardiovascular (SCV) e no controle autonômico (Vasconcelos *et al.*, 2007).

No escopo da HAS, o endotélio vascular é local de inúmeros processos de oxidorredução relacionados com a hipótese oxidativa da HAS. Todas as células vasculares: célula endotelial, CMLV e fibroblastos produzem espécies reativas, seja de oxigênio, via enzimas fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH) oxidase associada à membrana, xantina oxidase (XO), lipoxigenase (LOX), ciclo-oxigenase (COX), seja de nitrogênio (ERNs), através da enzima óxido nítrico sintase (NOS) (Laurindo; Souza; Luz, 1998; Touyz; Schiffrin, 2004).

A atuação das EROs e ERNs sobre o SCV envolve a regulação e a diferenciação celular, a modulação de matriz extracelular, a inativação de óxido nítrico (NO•) e a estimulação de muitas cinases. Muitos destes efeitos estão associados com a HAS, que por sua vez possui uma rede complexa e importante de mecanismos relacionados à presença de EROs e ERNs, que reunidos, explicam a hipótese oxidativa da HAS (Sampaio; Santos, 2004; Touyz; Schiffrin, 2004).

Sabe-se que os organismos aeróbicos precisam de oxigênio (O₂) para o desempenho de processos celulares e, com isso, podem ser formadas moléculas de O₂ parcialmente reduzidas, conhecidas como EROs e, ainda, ERNs, como o NO. No entanto, outras EROs podem não ser derivadas do metabolismo do O₂, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (Esterbauer; Eckl; Ortner, 1990).

Na DE da HAS, o papel central reside no impedimento do vasorrelaxamento causado pela menor bioatividade do NO• na parede vascular, devido, inclusive, ao EO, que, como citado anteriormente, resulta do desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, prevalecendo a ação deletéria de EROs ou ERNs sobre células, tecidos e órgãos (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Os processos metabólicos para oxidação de ácidos graxos, também contribuem para o aumento do EO e é denominado de peroxidação lipídica. A peroxidação lipídica gera uma grande diversidade de produtos de oxidação. Os principais produtos primários de peroxidação lipídica são hidroperóxidos lipídicos (LOOH). Outros produtos secundários como o malondialdeído (MDA) vem sendo bastante utilizado para quantificar o nível de peroxidação lipídica. (Esterbauer; Eckl; Ortner, 1990).

A peroxidação lipídica ocorre nas membranas celulares produzindo radical alquila (L•), alcoxila (LO•) e peroxila (LOO•), promovendo danos à estrutura celular e até mesmo apoptose (Yin; Xu; Porter, 2011). Existem, basicamente, duas vias nas quais ocorre este processo: I) uma via enzimática, envolvendo as COX e LOX na oxigenação dos ácidos graxos e II) a via não enzimática, por meio da participação de EROs, ERNs e de metais de transição. Todo o processo de peroxidação lipídica consiste em três etapas: iniciação, propagação e terminação (Girotti, 1998; Yin; Xu; Porter, 2011).

Inicialmente, o ácido graxo sofre ação de pró-oxidantes, como radical hidroxila que abstrai um átomo de hidrogênio, formando um radical carbono. Na fase de propagação, o radical L• reage rapidamente com o oxigênio, para formar um LOO• que abstrai um átomo de hidrogênio de outro ácido graxo, gerando um novo radical lipídico e LOOH. Na terminação, o sistema antioxidante é ativado, e doa um átomo de hidrogênio ao radical LOO• (aniquilação dos radicais formados), originando produtos não radicalares (Yin; Xu; Porter, 2011).

Em situações normais do funcionamento vascular, as EROs desempenham um papel importante na sinalização redox. As sinalizações dependem do local celular de produção das EROs, do tipo de espécies geradas, da proximidade com antioxidantes, da meia vida das espécies, da permeabilidade da membrana celular e da concentração local de EROs (Go; Jones, 2014).

No entanto, tanto a formação exacerbada de EROs quanto ERNs podem promover alterações e/ou danos celulares (Valko *et al.*, 2007). O EO se estabelece e

ocorre um desequilíbrio entre a produção de substâncias antioxidantes e a de EROs, podendo provocar uma ação deletéria (Patel *et al.*, 2011; Ramachandran *et al.*, 2002; Vaziri, 2008).

Sucintamente, as EROs são moléculas que apresentam um ou mais elétrons desemparelhados, sendo altamente reativas, pelo fato de aceitarem facilmente elétrons de outras moléculas e de produzirem outras espécies reativas adicionais (Valko *et al.*, 2007). A formação de EROs já está fortemente relacionada ao desenvolvimento e à manutenção da HAS (Botelho-ono *et al.*, 2011; Braga *et al.*, 2011; Mei *et al.*, 2014), de maneira que quanto maior é a formação de EROs, maiores são os níveis de PA (Dikalov; Ungvari, 2013).

Diante dos efeitos das EROs no aumento da PA, o organismo precisa desempenhar um sistema de balanceamento da produção dessas espécies reativas, para isso existem enzimas endógenas responsáveis pela ação antioxidante, como por exemplo, a SOD, que é uma enzima antioxidante responsável pela dismutação do ânion superóxido em H_2O_2 no citosol (SOD1, Cu-Zn-SOD) e nas mitocôndrias (SOD2) (Deanfield; Halcox; Rabelink, 2007).

O H_2O_2 , que é outro composto reativo que facilmente pode gerar radicais livres, sofre a ação da enzima antioxidante catalase (Dikalov; Ungvari, 2013). O H_2O_2 é estável, permeável à membrana, e tem uma meia vida relativamente longa dentro da célula. Este é citotóxico, mas é considerado um agente de oxidação relativamente fraco (Powers; Jackson, 2008). Outra enzima, a GPx, também desempenha papel de proteção, convertendo a glutathiona reduzida (GSH), produzida no fígado, à glutathiona oxidada (GSSG), removendo o H_2O_2 e formando água (Ferrari *et al.*, 1985).

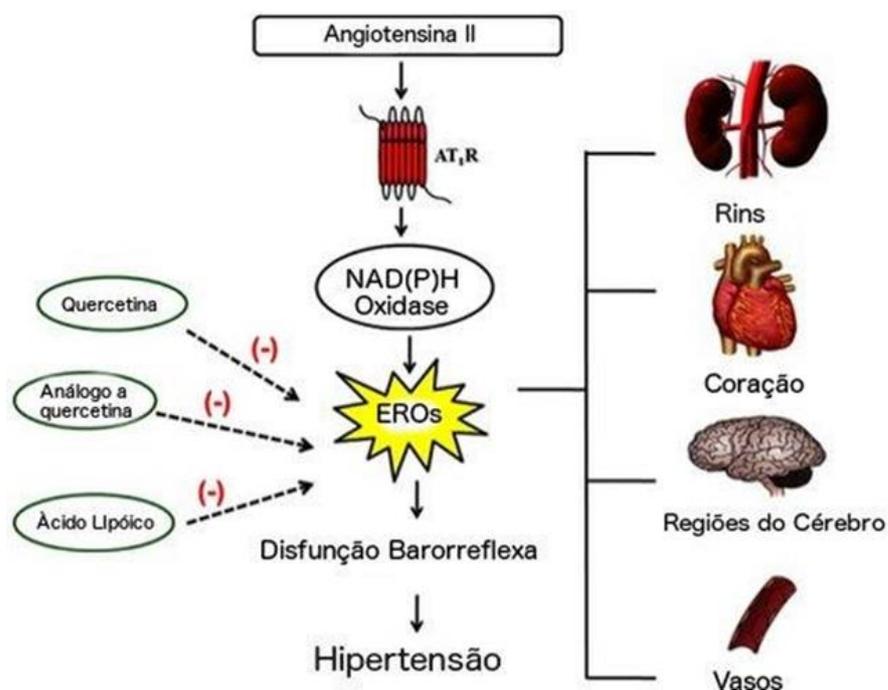
Partindo do princípio que a pressão normal é mantida por uma complexa rede do SCV, entre eles, o balanço de sódio, a vasodilatação e a função renal, destacando-se a atividade da Ang II do SRAA. Já é consolidado na literatura a participação da Ang II na regulação cardiovascular tanto por atuar na célula muscular lisa quanto por sua ação direta no sistema nervoso central (Carmichael; Wainford, 2015; Zhang *et al.*, 2005). Com a ativação do seu receptor AT_1 , a Ang II aumenta a produção de EROs em diferentes tecidos por meio da ativação NADPH oxidase e diminui a biodisponibilidade de $NO\bullet$ por alterar a síntese de NOS. Além disso, ocorre disfunção na sensibilidade dos barorreceptores, desenvolvendo e/ou mantendo o estado de HAS (Burmeister *et al.*, 2011; De Queiroz; Monteiro; Braga,

2013).

Assim, o combate a esse incremento nas EROs, seja por estímulos internos ou externos, poderia reverter a diminuição na sensibilidade barorreflexa e controlar os níveis pressóricos. No entanto, na HAS as enzimas antioxidantes estão superexpressas, dificultando o balanço entre pró e antioxidantes (Brennan; Wedgwood; Black, 2002; Widder *et al.*, 2009). Esse EO induzido pela NADPH oxidase via Ang II pode ser revertido com a adição de substâncias antioxidantes.

Alguns estudos indicam que a suplementação de antioxidantes na dieta, como a rutina (Mendes-Junior *et al.*, 2013), o ácido lipóico (Queiroz, 2014) e a quercetina (Monteiro *et al.*, 2012), levou à redução da PA, além de diminuir o EO e melhorar a sensibilidade do barorreflexo em vários modelos de hipertensão. Logo, torna-se necessário estimular a adoção de estímulos exógenos para agir sobre o estado de EO observado na HAS.

Figura 3 – Ação da Angiotensina II (Ang II) na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs).



A Angiotensina II se liga aos seus receptores (AT₁R) ativadores oxidase NADPH oxidase, que por sua vez aumenta espécies reativas de oxigênio (EROs) em vários tecidos. No cérebro, EROs promove redução na sensibilidade dos barorreceptores, contribuindo para a hipertensão. Produtos naturais, como a quercetina, análogos de quercetina e ácido alfa lipóico, devido à sua capacidade antioxidante, melhoram a função do barorreflexo e, conseqüentemente melhoram a hipertensão arterial.

Fonte: Adaptado de: De Queiroz; Monteiro; Braga (2013).

2.3 ÁCIDO LÁURICO

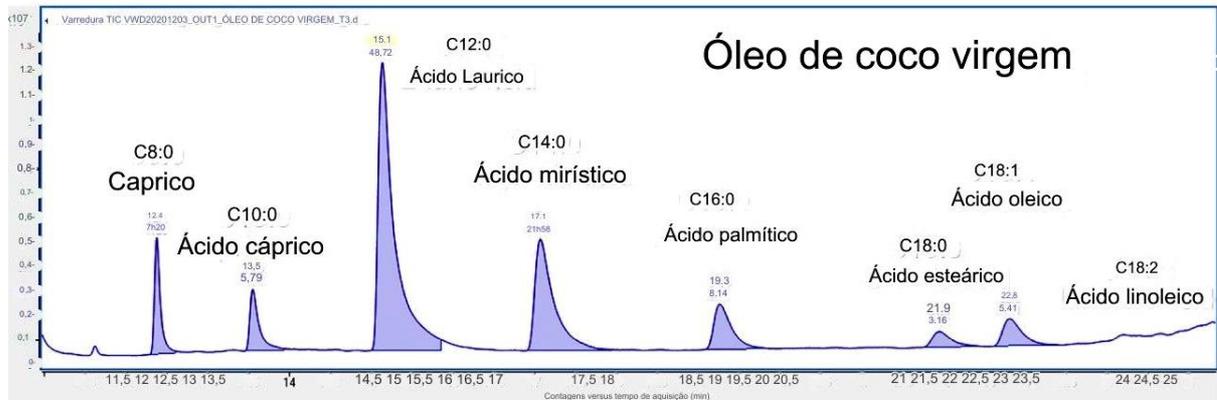
O AL ou dodecanoico é um ácido graxo de cadeia média (AGCM) com fórmula estrutural $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$ (Figura 4). É o ácido principal do leite de coco, OC e do óleo da semente de palma. Tem grande ação anti-inflamatória e também pode ser encontrado no leite humano, de vaca e de cabra. Tem massa molar de 200,3178 g/mol; pontos de fusão de 43,2 °C e de ebulição de 298,9 °C e densidade de 880 kg/m³ (Correia *et al.*, 2014).

Figura 4 – Estrutura química do ácido láurico (ácido dodecanoico).



Fonte: A autora (2024).

Figura 5 – Caracterização do perfil de ácidos graxos por cromatografia gasosa acoplado ao detector por espectrometria (GC-MS/MS).



Cromatograma de íons total do OCV.

Fonte: Adaptado de (Ramya *et al.*, 2022).

Os óleos láuricos possuem fácil absorção e não necessitam de enzimas para sua digestão e metabolismo. Após serem absorvidos pelo intestino, são enviados diretamente para o fígado onde são, na sua maior parte, utilizados como fonte de energia. Por auxiliar na perda de peso, o uso destes óleos tem se tornado comum em dietas de emagrecimento, pois ao ser metabolizado no organismo, não é armazenado sob a forma de gordura (St-onge *et al.*, 2014).

Foi demonstrado que o consumo moderado de AGCM promoveu redução da

massa corporal e melhorou a sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes tipo 2, comparado com dietas adicionadas de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) (Han *et al.*, 2007). Barreto (2020) ao investigar o efeito do AL na prevenção dos sintomas mania-símile em ratos Wistar, observou que a administração de AL causou redução de ganho de peso corporal e até perda de peso nos animais durante o experimento. Além disso, possui baixa toxicidade administrado por via oral em ratos, pois a estimativa da DL 50 foi superior a 5000 mg/kg (Kästner, 1981), sendo considerado de baixa toxicidade de acordo com o método de classes preconizado pela OECD 401 (OECD, 1981).

Estudos indicam que o AL tem vários benefícios para a saúde, incluindo redução de lipídios, antioxidantes e atividade anti-inflamatória (Illam; Narayanankutty; Raghavamenon, 2017). Atua no EO reparando o processo químico de oxidação e com isso o dano importante que está implicado no desenvolvimento de radicais livres, e na etiologia de vários estados patológicos. Esse reparo acontece prevenindo que EROs atuem influenciando na morte celular (Rahim *et al.*, 2017).

Esse ácido apresenta atividade antimicrobiana (Huang *et al.*, 2011; Kelsey *et al.*, 2006; Nobmann *et al.*, 2010) e anti-inflamatória (Huang *et al.*, 2014; Nakatsuji *et al.*, 2009). Apesar da atividade anti-inflamatória já descrita no AL, alguns estudos sugerem que, por ser um ácido graxo saturado, sua alta concentração na dieta poderia promover maior risco de desenvolver doença arterial coronariana (Valente *et al.*, 2018). No entanto, um relevante estudo que envolveu a participação de 38 mulheres obesas, após 38 semanas de consumo de óleo de coco virgem e com consequentes concentrações séricas de AL aumentadas, não tiveram os níveis dos principais marcadores de risco cardiometabólicos aumentados, tais como: lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total (Valente, 2017).

A inclusão desses tipos de ácidos graxos na dieta são extremamente importantes, pois estes ácidos contribuem na composição da membrana celular, na peroxidação, na formação das prostaglandinas e leucotrienos, bem como nos processos de metabolismo celular (Thomson *et al.*, 1993). Com relação ao seu efeito na PA, há poucos estudos que tenham investigado essa vertente. Apenas um trabalho evidenciou que a infusão intravenosa de AL reduziu a PA de ratos (Alves *et al.*, 2017). Sendo assim, a pesquisa pode trazer benefícios para o conhecimento científico, oferecer potenciais novas terapias para a hipertensão e inspirar futuros estudos clínicos em humanos.

3 HIPÓTESE

A suplementação com o ácido láurico em animais espontaneamente hipertensos promoverá um potencial anti-hipertensivo, influência sobre a reatividade vascular e melhora do estresse oxidativo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da suplementação com ácido láurico sobre as alterações cardiovasculares em ratos Wistar e SHR.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os efeitos da suplementação com ácido láurico em ratos Wistar e SHR, sobre o/a(s):
 - Massa corporal;
 - Consumo alimentar e hídrico;
 - Pressão arterial;
 - Reatividade vascular contrátil à fenilefrina e relaxante à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio;
 - Níveis plasmáticos de colesterol total, triglicerídios, glicose, e aspartato e alanina aminotransferase;
 - Estresse oxidativo em fígado e rins.
 - Atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase em fígado e rim.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 MATERIAL

5.1.1 Animais

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) e SHR com 16 semanas de idade, fornecidos pelo Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sendo os SHR, fornecidos pela Universidade Federal de Alagoas e mantidos no Biotério do Centro Acadêmico da Vitória (CAV)/UFPE.

Os animais permaneceram sob condições controladas de temperatura (22 ± 2 °C) e luminosidade (ciclo claro/escuro de 12/12 horas) e tiveram acesso a água filtrada e ração tipo pellets (Nuvilab®) *ad libitum*. Todos os experimentos seguiram os princípios de cuidados com animais, de acordo com o *Guidelines for the ethical use of animals in applied ethology studies* (Sherwin *et al.*, 2003) e com o Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica, do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) (Brasil, 2016). Os protocolos experimentais foram submetidos e aprovados pelo Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/UFPE sob protocolo 0091/2022 (Anexo 1).

5.1.2 Substâncias e reagentes

O cloreto de cálcio di-hidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e o sulfato de magnésio hepta hidratado ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) foram adquiridos da Dinâmica Química Contemporânea Ltda (Brasil). O cloreto de sódio (NaCl) foi adquirido da Química Moderna (Brasil). A glicose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), o bicarbonato de sódio (NaHCO_3), o cloreto de potássio (KCl) e o fosfato de potássio monobásico anidro (KH_2PO_4), o hidróxido de sódio e o ácido clorídrico P.A. foram adquiridos da Neon (Brasil).

A fenilefrina (FEN), o cloridrato de acetilcolina (ACh), o Tween 20®, o nitroprussiato de sódio (NPS) e o ácido láurico (AL) foram adquiridos da Merck (Brasil).

Para obtenção das concentrações adequadas a cada protocolo experimental,

os reagentes ou compostos eram dissolvidos e diluídos, inicialmente em uma solução-estoque (10 e/ou 100 mM) em água destilada e armazenados congelados em um freezer a -20 °C, sendo rediluídas quando necessário e de acordo com o protocolo experimental.

A mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂) foi adquirida da White Martins (Brasil).

5.1.3 Soluções nutritivas

As soluções nutritivas utilizadas durante os experimentos foram a de **Krebs modificado (mmol/L)**: NaCl 130,0; KCl 4,7; KH₂PO₄ 1,2; CaCl₂.2H₂O 1,6; MgSO₄.7H₂O 1,2; NaHCO₃ 14,9 e glicose 5,5 e a de **Krebs modificado despolarizante (KCl 60 mM) (mmol/L)**: NaCl 74,7; KCl 60,0; KH₂PO₄ 1,2; CaCl₂.2H₂O 1,6; MgSO₄.7H₂O 1,2; NaHCO₃ 14,9 e glicose 5,5.

As soluções tinham o pH ajustado para $7,4 \pm 0,02$ (HCl ou NaOH 5 N) e eram gaseificadas com mistura carbogênica.

5.1.4 Aparelhos

Para o registro das contrações isométricas, a aorta era suspensa em cubas de banho para órgãos isolados (10 mL), modelo BOI 04, e conectada a transdutores de força isométricos modelo TIM 100 acoplados a um amplificador modelo AECAD 04F. Esse, por sua vez, era conectado a um sistema de aquisição digital com o *software* AQCAD versão 2.5.2 para aquisição dos dados e ANCAD200 para análise. O sistema contém uma bomba termostática modelo BT 60 que controla a temperatura das cubas. Todos os aparelhos foram adquiridos da AVS Projetos (São Carlos, SP, Brasil).

Para o registro da pressão arterial por pletismografia de cauda, foi utilizado o pletismógrafo de cauda digital com aquecedor de 2 canais com *software* para ratos ou camundongos da Bonther Equipamentos e Tecnologia (Ribeirão Preto, SP, Brasil).

Os valores de pH eram aferidos por um pHmetro digital modelo R TEC 7/2-MP (TECNAL, Piracicaba, SP, Brasil).

As substâncias eram pesadas em balança analítica modelo JA 3003N

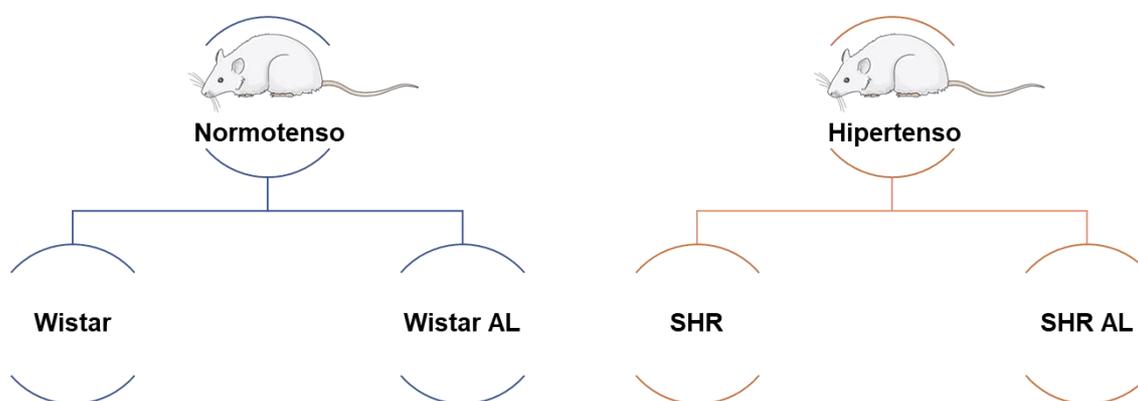
(BIOPRECISA, Curitiba, PR, Brasil) e os animais em balança digital com capacidade de 5 kg e sensibilidade de 1 g (HERCHR, China).

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Grupos experimentais, preparação e administração do ácido láurico

Os animais foram alocados em quatro grupos experimentais (Figura 6) distribuídos e suplementados via oral, diariamente, por 14 dias.

Figura 6 – Fluxograma dos grupos experimentais.



Wistar = grupo normotenso tratado com solução salina (NaCl 0,9%); Wistar AL = grupo normotenso tratado com uma solução de AL (60 mg/kg); SHR = grupo hipertenso tratado com solução salina (NaCl 0,9%); SHR AL = grupo hipertenso tratado com uma solução de AL (60 mg/kg); SHR = rato espontaneamente hipertenso.

Fonte: A autora (2024).

O AL possui baixa hidrofiliabilidade, por isso era dissolvido em Tween 20[®] (2:1), diluído em NaCl 0,9% (Alves *et al.*, 2017) e administrado aos ratos (Wistar AL e SHR AL) na dose de 60 mg/kg baseados em estudos prévios que indicaram o efeito de redução da PA e do EO (Alves *et al.*, 2017; Queiroz, 2014). Os animais dos grupos salinas (Wistar e SHR) recebiam a salina em solução o Tween 20[®], com a finalidade de identificar se o veículo tinha algum efeito.

5.2.2 Efeito da suplementação oral com ácido láurico sobre as ingestões alimentar e hídrica e a massa corporal em ratos Wistar e SHR

A massa corporal dos animais foi mensurada do dia zero até o 14^o dia de suplementação com o intuito de obter o acompanhamento da evolução de massa corporal dos diferentes grupos. A massa (g) foi medida antes da gavagem com o auxílio de uma caixa plástica com tampa vasada e uma balança digital. Durante a suplementação, a ração foi pesada diariamente e ofertada por gaiola. O rejeito de cada dia também foi pesado para a quantificação do consumo alimentar diário. Além disso, o volume da água ofertada nos bebedouros das gaiolas foi medido diariamente com o auxílio de uma proveta graduada para a análise do consumo hídrico diário.

5.2.3 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a pressão arterial em ratos Wistar e SHR

A PA foi registrada por pletismografia de cauda, cujo manuseio do equipamento e *software*, assim como a avaliação dos registros, foram realizados conforme orientações e treinamento do fabricante. O procedimento foi realizado para confirmar a PA dos ratos normotensos, HA dos ratos SHR, considerados hipertensos quando a PAS estava acima de 160 mmHg (Monteiro *et al.*, 2020) e também para o acompanhamento da evolução da PA em todos os animais nos dia 0 (anterior ao início), 4, 8, 12 e 14 da gavagem durante o período claro do ciclo 12 h, em condições visando minimizar o estresse do animal e melhorar a confiabilidade de aferição.

Para isso, os registros foram obtidos em uma área tranquila designada (22 °C) e escura, sempre pelo mesmo manipulador e sob monitoramento contínuo. Além disso, os animais foram aclimatados por dois dias consecutivos às condições experimentais por um período de 15 minutos no primeiro e segundo dia antes do início dos experimentos como forma de adaptação ao experimento posterior.

Os animais foram aclimatados e acondicionados em um contensor cilíndrico de acrílico com tamanho apropriado, aquecidos por 10 minutos na temperatura 2 sobre uma almofada térmica (SILFAB, AL91-GR, Buenos Aires, Argentina) para provocar a vasodilatação da artéria caudal e permitir a captação do sinal. Em seguida, o animal foi transferido para a base aquecida do pletismógrafo e o sensor do transdutor de pulso infravermelho foi posicionado diretamente abaixo da cauda, seguido do manguito que envolve a cauda do animal. Quando inflado promoveu a

compressão da artéria caudal e possibilitou a medição da pressão arterial pelo aparelho e registro no *software* do computador. Para cada registro, 5 ciclos de inflação e deflação foram realizados, sendo 2 de aclimação, que não são registrados, e os 3 valores válidos obtidos com êxito foram utilizados para realizar a média da PAS e PAD de cada animal.

5.2.4 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular em aorta isolada de ratos Wistar e SHR

5.2.4.1 Preparação dos anéis de aorta

Ao final da suplementação, no 15^o dia, os animais foram anestesiados com cetamina (80 mg/kg i.p.) e xilazina (10 mg/kg i.p.) e eutanasiados por decapitação em guilhotina. Por meio de uma incisão na região ventral, a aorta torácica foi identificada, removida e imediatamente posta em solução de Krebs para dissecação e secção dos vasos em anéis (3-4 mm de comprimento). Cada anel foi imerso em cubas de banho para órgãos isolados (10 mL), suspenso verticalmente por hastes de aço inoxidável e fixadas a um transdutor de força isométrico. Os tecidos foram mantidos em solução de Krebs a 37 °C, pH 7,38-7,42 e aerados com uma mistura carbogênica de 95% de O₂ e 5% de CO₂. Todos os anéis foram submetidos a uma tensão basal de aproximadamente 1,5 g, por um período de estabilização de 60 minutos, trocando a solução do banho a cada 15 minutos.

Em todos os protocolos, após o período de estabilização, foi realizada uma contração com FEN (0,1 μM), um agonista dos receptores adrenérgicos α₁, presentes no músculo liso vascular, com a finalidade de verificar a viabilidade do tecido. Em seguida, a ACh (1 μM), um agonista dos receptores muscarínicos expressos no endotélio vascular, foi adicionada à cuba com o intuito de avaliar a integridade destas células. Os anéis com relaxamento superior a 80% foram considerados com endotélio funcional, os com relaxamento inferior a 20% foram considerados sem endotélio e entre 20 e 80% foram descartados. A preparação foi lavada até o estabelecimento da tensão basal. O relaxamento foi calculado como porcentagem da contração máxima induzida pela FEN (Furchgott; Zawadzki, 1980).

5.2.4.2 Avaliação da resposta contrátil da fenilefrina e relaxante da acetilcolina

e do nitroprussiato de sódio

Após o período de estabilização e verificação da presença ou ausência do endotélio funcional, a solução da cuba foi trocada pela solução despolarizante, KCl 60 mM. O princípio deste protocolo baseia-se no bloqueio ao efluxo de íons K^+ , capaz de gerar despolarização, ativando os canais de cálcio dependentes de voltagem e levando ao influxo de cálcio nas células musculares lisas das artérias. Esse aumento do cálcio intracelular é fundamental para desencadear a contração muscular. Ao induzir contração da artéria com o KCl 60 mM antes de utilizar um agente contrátil como a FEN, pode-se garantir que as células musculares lisas da parede arterial estejam em um estado ativo e pronto para responder ao estímulo contrátil (Kravtsov *et al.*, 2003; Magnon 1998; Van hove *et al.*, 2009).

Após a contração induzida pela solução despolarizante de KCl 60 mM, a solução da cuba foi trocada pela solução de Krebs e aguardou um período de estabilização de 30 minutos até o estabelecimento da tensão basal. Após isso, foi induzida uma contração cumulativa com FEN (10^{-10} – 10^{-5} M) em preparações de aorta, na presença e ausência do endotélio funcional, com a finalidade de avaliar as respostas contráteis. Para avaliação das respostas relaxantes, foram utilizados agentes vasodilatadores sobre a curva da FEN, como a ACh (10^{-10} – 10^{-5} M) em preparações de artérias com endotélio funcional ou NPS (10^{-10} – 3×10^{-5} M) em anéis sem endotélio vascular. A partir das curvas concentração-resposta obtidas, foram calculados o efeito máximo (E_{max}), que representa o máximo efeito produzido por uma substância em determinado tecido; e o logaritmo negativo, na base dez, da concentração de uma substância que promove 50% do seu efeito (pCE_{50}) (Neubig *et al.*, 2003). Esses parâmetros foram comparados entre os diferentes grupos.

5.2.5 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre parâmetros bioquímicos em ratos Wistar e SHR

A análise foi realizada a partir do soro, coletado via plexo retro-orbital anestesiados por cetamina (80 mg/kg i.p.) e xilazina (10 mg/kg i.p.) após um jejum de 8 horas ao final da suplementação, no 15º dia. As amostras de sangue foram condicionadas em tubos sem anticoagulante, centrifugadas a 3500 rpm por 10 minutos para obtenção do soro. O sobrenadante foi coletado com auxílio de pipeta e transferido para um tubo *Eppendorf*, e encaminhado para análise do conteúdo sérico

de colesterol total, triglicerídios, glicose, AST e ALT utilizando seus respectivos reagentes (BIOTÉCNICA, MG, Brasil).

5.2.6 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre o estresse oxidativo em ratos Wistar e SHR

A avaliação do estresse oxidativo compreendeu a mensuração da peroxidação lipídica e dos níveis de GSH em fígado e rim. A peroxidação lipídica foi avaliada através da dosagem de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em homogenato de tecido, de acordo com o método de Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979). O mesmo homogenato foi utilizado para determinação dos níveis de GSH através da dosagem de grupamentos sulfidrilas não proteicos (Sedlak; Lindsay, 1968). Os níveis de TBARS e GSH foram corrigidos pelo conteúdo proteico na amostra (Bradford, 1976).

5.2.7 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a atividade da superóxido dismutase em ratos Wistar e SHR

A atividade da SOD em fígado e rins foi estimada pela capacidade da amostra em reduzir a formação do cromóforo róseo, o adrenocromo, a partir da oxidação da epinefrina (Misra; Fridovich, 1972). A amostra (10 mg de proteína/mL) foi adicionada a uma solução contendo glicina 50 mM, pH 10,0. Em seguida, a solução foi suplementada com epinefrina 1,5 mM. A velocidade de formação do adrenocromo foi estimada pela mensuração da absorbância em intervalos de 15 segundos durante 2 minutos. Os valores da SOD são expressos em U SOD g⁻¹, onde uma unidade de SOD é definida como a quantidade de enzima necessária para diminuir à metade a velocidade espontânea de formação do adrenocromo.

5.2.8 Análise estatística

Os valores foram expressos como a média e erro padrão da média (e.p.m.). Os resultados foram analisados estatisticamente empregando-se a análise de variância (ANOVA) *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. Diferenças foram

consideradas significativas quando $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o GraphPad Prism® versão 8.0 (*GraphPad Software Corporation*, San Diego CA, EUA).

6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO LÁURICO EM RATOS

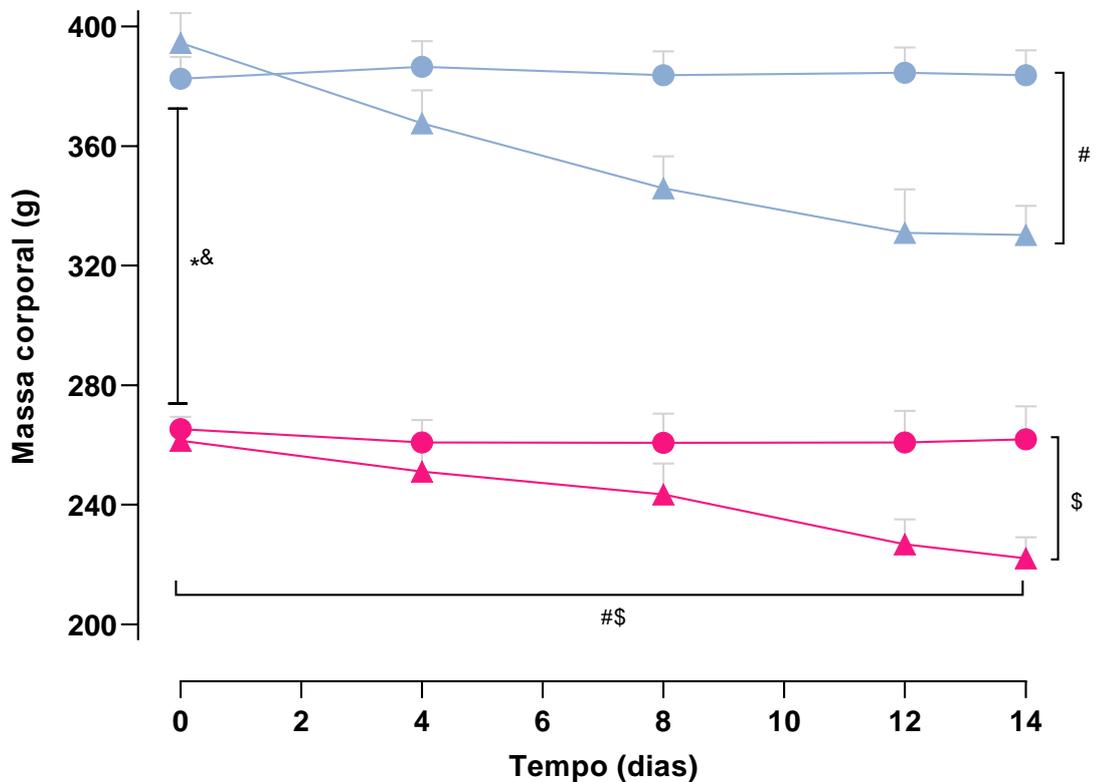
6.1.1 *Efeito da suplementação oral com ácido láurico sobre a massa corporal em ratos Wistar e SHR*

É possível observar uma redução significativa na massa corporal após 14 dias de tratamento com o AL em comparação com a massa corporal final do grupo controle. O AL reduziu a massa corporal dos animais Wistar (Wistar AL = $330,3 \pm 9,8$ g; Wistar = $383,6 \pm 8,4$ g, n = 8) e SHR (SHR AL = $222,1 \pm 7,0$ g; SHR = $261,9 \pm 11,0$ g, n = 8).

Assim como se observou uma redução da massa corporal ao final em relação ao início do tratamento com AL em ambos os grupos Wistar e SHR.

Além disso, foi observado que os SHR tem uma massa corporal menor quando comparados aos ratos Wistar (Figura 7 e Tabela 1).

Figura 7 – Massa corporal média dos ratos dos grupos Wistar (●), Wistar AL (▲), SHR (●) e SHR AL (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente (n = 8). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), # $p < 0,05$ (Wistar AL vs. Wistar), & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL), \$ $p < 0,05$ (SHR AL vs. SHR). SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

Tabela 1 – Valores de massa corporal inicial, final e perda de massa corporal dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Grupos	Massa corporal inicial (g)	Massa corporal final (g)	Perda de massa corporal (g)
Wistar	382,5 ± 7,3	383,6 ± 8,4	0
Wistar AL	394,5 ± 10,0	330,3 ± 9,8 [#]	64,2 ± 6,4 [@]
SHR	265,3 ± 4,1 [*]	261,9 ± 11,0 [*]	3,4 ± 8,1
SHR AL	261,4 ± 4,7 ^{&}	222,1 ± 7,0 ^{&\$}	39,2 ± 4,0 [£]

ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), # $p < 0,05$ (Wistar AL MCF vs. Wistar MCF e Wistar AL MCI), & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL), \$ $p < 0,05$ (SHR AL MCF vs. SHR MCF e SHR AL MCI), @ $p < 0,05$ (Wistar AL vs. Wistar) e £ $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar, Wistar AL e SHR), n = 8. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico; MCI = massa corporal inicial; MCF = massa corporal final.

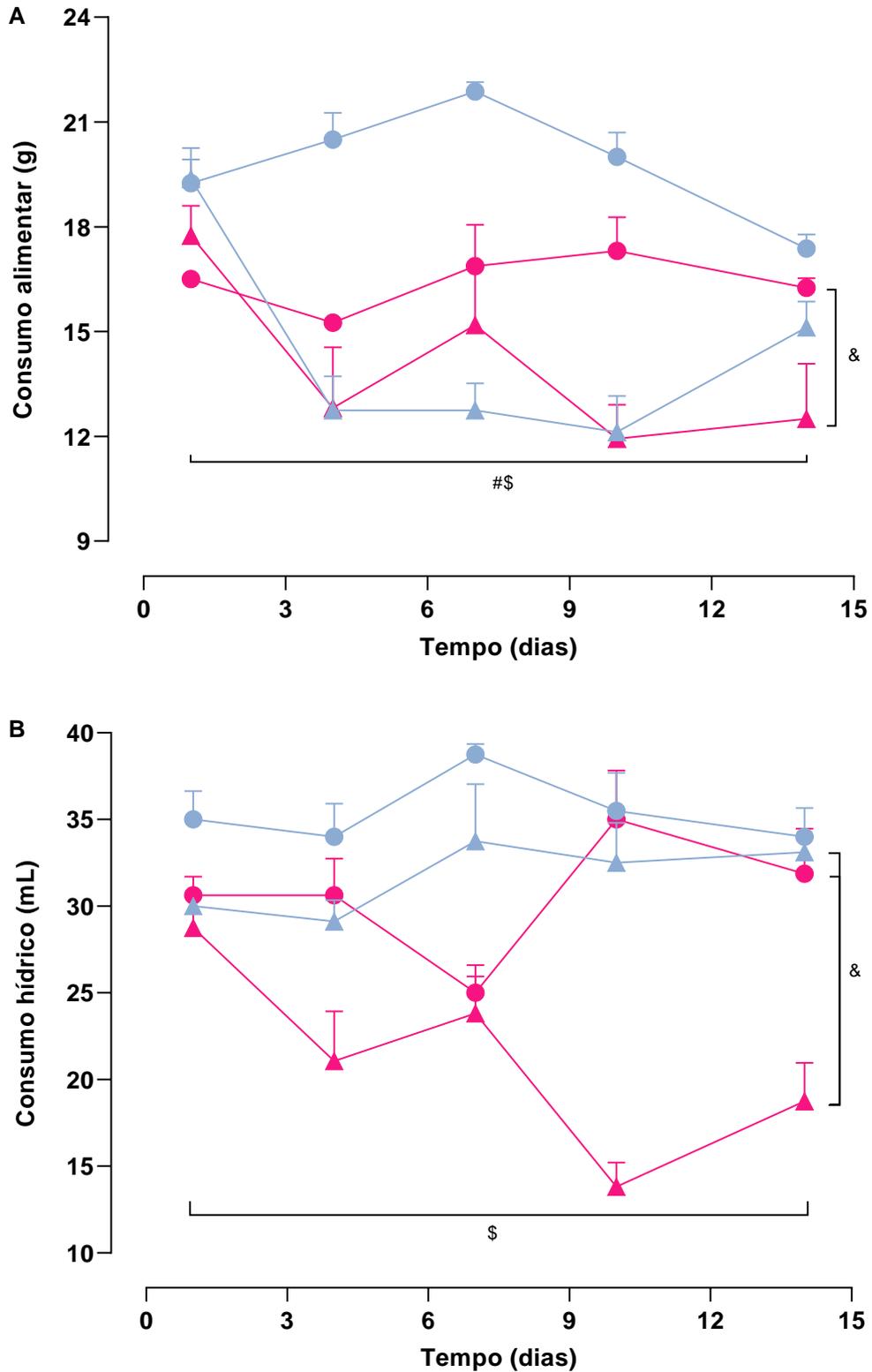
Fonte: A autora (2024).

6.1.2 Efeito da suplementação oral com ácido láurico sobre as ingestões alimentar e hídrica em ratos Wistar e SHR

O consumo alimentar diário foi reduzido após os 14 dias de tratamento com o AL em comparação com o consumo alimentar inicial no grupo Wistar AL e SHR AL. Wistar AL (Wistar AL final: $15,1 \pm 0,7$ g; n = 8; Wistar AL inicial: $19,4 \pm 0,9$ g; n = 8) e SHR AL (SHR AL final: $12,5 \pm 1,6$ g; n = 8; SHR AL inicial: $17,8 \pm 0,8$ g; n = 8) e no grupo SHR AL ao final do tratamento comparado com o grupo controle (SHR AL final: $12,5 \pm 1,6$ g; n = 8; SHR final: $16,2 \pm 0,3$ g; n = 8). Não houve redução do consumo alimentar no grupo controle Wistar e SHR, conforme descrito no Figura 8A.

O consumo hídrico diário foi reduzido após os 14 dias de tratamento com o AL apenas no grupo SHR em comparação com o consumo hídrico inicial (SHR AL final: $18,7 \pm 2,2$ mL; n = 8; SHR AL inicial: $28,7 \pm 2,9$ mL; n = 8) e no grupo SHR AL ao final do tratamento comparado com o grupo controle (SHR AL final: $18,7 \pm 2,2$ mL; n = 8; SHR final: $31,8 \pm 2,6$ mL; n = 8). Não houve redução do consumo hídrico no grupo controle Wistar e SHR, conforme descrito na Figura 8B.

Figura 8 – Ingestões alimentar (A) e hídrica (B) estimadas dos ratos dos grupos Wistar (●), Wistar AL (▲), SHR (●) e SHR AL (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente (n = 8). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. # $p < 0,05$ (Wistar AL dia 14 vs. Wistar AL dia 1), & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL e SHR) e \$ $p < 0,05$ (SHR AL dia 14 vs. SHR AL dia 1). SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

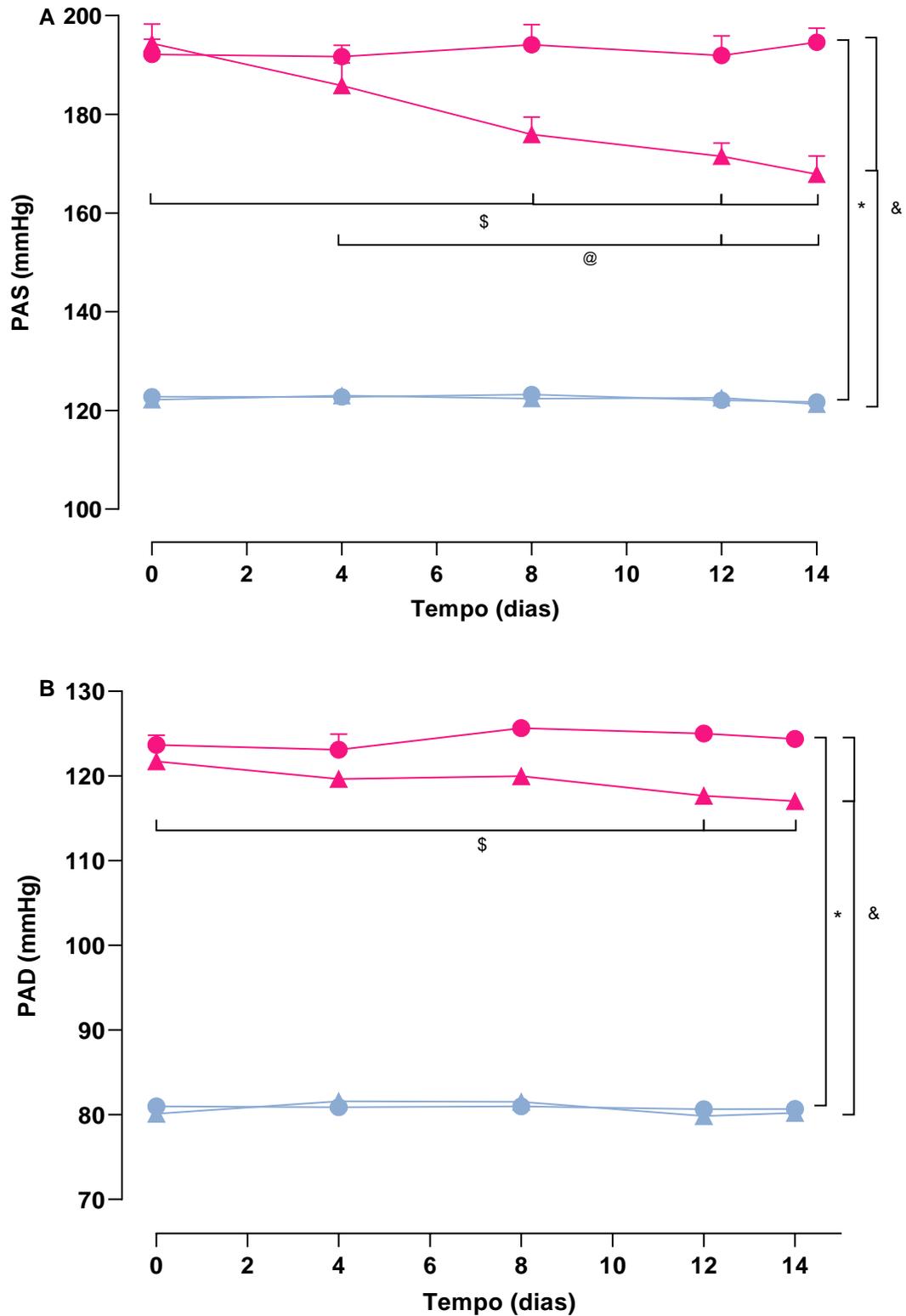
Fonte: A autora (2024).

6.1.3 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a pressão arterial em ratos Wistar e SHR

O tratamento com o AL não promoveu mudanças significativas na PAS e PAD de ratos normotensos quando comparado o grupo que recebeu apenas salina (Figura 9A e B e Tabelas 2 e 3), PAS: (Wistar AL $121,3 \pm 3,0$ mmHg; n = 9; Wistar $121,7 \pm 0,5$ mmHg; n = 9) e PAD: (Wistar AL $80,2 \pm 0,6$ mmHg; n = 9; Wistar $80,7 \pm 0,3$ mmHg; n = 9).

Constatamos que o grupo SHR apresenta PA elevada em comparação com o grupo Wistar, PAS (SHR $194,9 \pm 2,9$ mmHg; n = 9; Wistar $121,7 \pm 0,5$ mmHg; n = 9) e PAD (SHR $124,4 \pm 0,6$ mmHg; n = 9; Wistar $80,7 \pm 0,3$ mmHg; n = 9). Observamos o efeito da administração do AL nos ratos hipertensos. A suplementação do AL reduziu a PA em SHR. O grupo SHR AL apresentou PA menor em comparação com o SHR, PAS: (SHR AL $167,9 \pm 3,7$ mmHg; n = 9; SHR $194,9 \pm 2,9$ mmHg; n = 9) e PAD (SHR AL $117,0 \pm 0,9$ mmHg, n = 9; SHR $124,4 \pm 0,6$ mmHg; n = 9), mostrados nas Figuras A e B e Tabelas 2 e 3.

Figura 9 – Pressões arteriais sistólica (A) e diastólica (B) dos ratos dos grupos Wistar (●), Wistar AL (▲), SHR (●) e SHR AL (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente (n = 9). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), & $p < 0,05$ (SHR AL vs. SHR e Wistar AL), § $p < 0,05$ (SHR AL dia 0 vs. SHR AL dias 8, 12 e 14) e @ $p < 0,05$ (SHR AL dia 4 vs. SHR AL dias 12 e 14). SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

Tabela 2 – Valores de PAS dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Dias \ Grupos	PAS (mmHg)			
	Wistar	Wistar AL	SHR	SHR AL
0	122,8 ± 0,7	122,2 ± 0,6	192,1 ± 3,0*	194,4 ± 3,9 [#]
4	122,7 ± 0,7	123,0 ± 0,6	191,7 ± 2,2*	185,8 ± 4,6 [#]
8	123,3 ± 0,6	122,4 ± 0,4	194,1 ± 4,1*	175,9 ± 3,6 ^{#&\$}
12	122,1 ± 0,4	122,6 ± 0,6	191,9 ± 4,0*	171,5 ± 2,7 ^{#&\$@}
14	121,7 ± 0,5	121,3 ± 3,0	194,9 ± 2,9*	167,9 ± 3,7 ^{#&\$@}

ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), [#] $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar e Wistar AL), [&] $p < 0,05$ (SHR AL vs. SHR – dias 8, 12 e 14), ^{\$} $p < 0,05$ (SHR AL – dias 8, 12 e 14 vs. SHR AL – dia 0) e [@] $p < 0,05$ (SHR AL – dias 12 e 14 vs. SHR AL dia 4), n = 9. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico; PAS = pressão arterial sistólica.

Fonte: A autora (2024).

Tabela 3 – Valores de PAD dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Dias \ Grupos	PAD (mmHg)			
	Wistar	Wistar AL	SHR	SHR AL
0	81,0 ± 0,3	80,1 ± 0,7	123,7 ± 1,2*	121,7 ± 0,6 [#]
4	80,9 ± 0,3	81,6 ± 0,4	123,1 ± 1,9*	119,7 ± 0,5 [#]
8	81,0 ± 0,5	81,5 ± 0,4	125,7 ± 0,8*	120,0 ± 0,9 ^{#&}
12	80,1 ± 0,4	79,8 ± 0,4	125,0 ± 0,7*	117,7 ± 0,8 ^{#&\$}
14	80,7 ± 0,3	80,2 ± 0,6	124,4 ± 0,6*	117,0 ± 0,9 ^{#&\$}

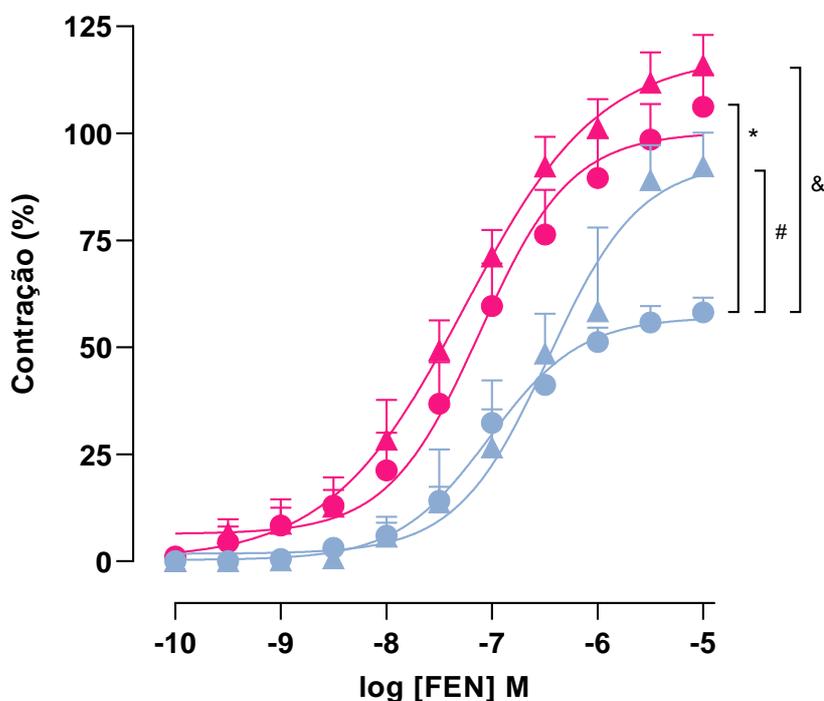
ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), [#] $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar e Wistar AL), [&] $p < 0,05$ (SHR AL vs. SHR – dias 8, 12 e 14) e ^{\$} $p < 0,05$ (SHR AL – dias 12 e 14 vs. SHR AL – dia 0), n = 9. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico; PAD = pressão arterial diastólica.

Fonte: A autora (2024).

6.1.4 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular contrátil em aorta isolada de ratos Wistar e SHR, na presença de endotélio funcional

Por meio da realização das curvas concentração-resposta da FEN, foi observado que o tratamento com o AL reverteu a diminuição da contração no grupo Wistar na presença do endotélio (Wistar AL $E_{max} = 92,3 \pm 7,8\%$; $n = 3$; Wistar $E_{max} = 58,2 \pm 3,4\%$; $n = 6$). O grupo SHR apresentou aumento do efeito contrátil em relação ao grupo controle na presença do endotélio (SHR $E_{max} = 106,2 \pm 7,7\%$; $n = 6$; Wistar $E_{max} = 58,2 \pm 3,4\%$; $n = 6$) (Figura 10 e Tabela 4).

Figura 10 – Curvas concentração-resposta cumulativas à fenilefrina em aorta isolada de rato, na presença de endotélio funcional, dos grupos Wistar (●), Wistar AL (▲), SHR (●) e SHR AL (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente ($n = 3-6$). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), # $p < 0,05$ (Wistar AL vs. Wistar) e & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar). SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

Tabela 4 – Valores de E_{max} e pCE_{50} em aorta isolada de rato, na presença de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Grupos	E_{max} (%)	pCE_{50}
Wistar	58,2 ± 3,4	7,06 ± 0,15
Wistar AL	92,3 ± 7,8 [#]	6,50 ± 0,27
SHR	106,2 ± 7,7 [*]	7,12 ± 0,21
SHR AL	115,9 ± 7,1 ^{&}	7,33 ± 0,13

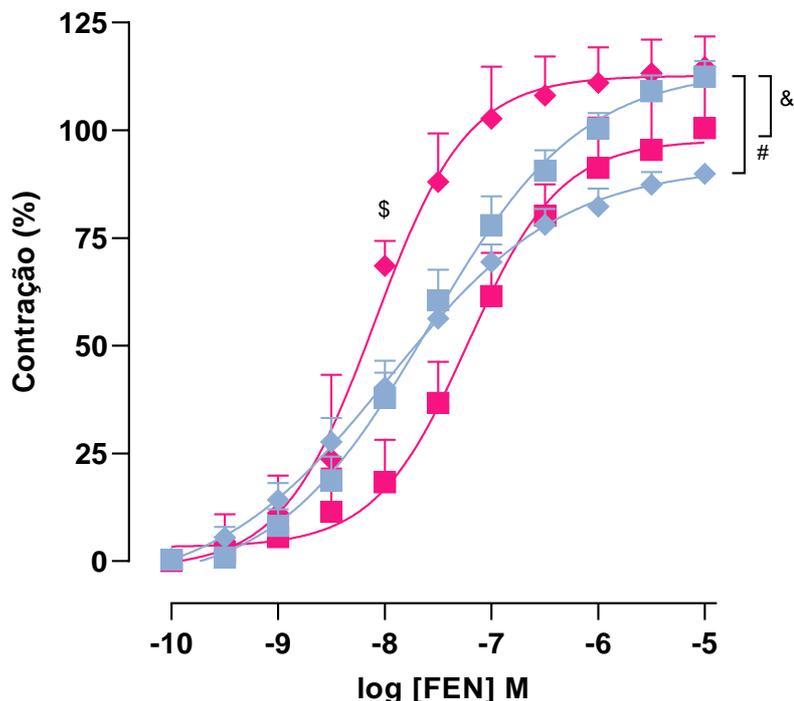
ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. ^{*} $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar), [#] $p < 0,05$ (Wistar AL vs. Wistar) e [&] $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar), $n = 3-6$. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

6.1.5 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular contrátil em aorta isolada de ratos Wistar e SHR, na ausência de endotélio funcional

Mediante a realização das curvas concentração-resposta desenvolvidas com a FEN, foi observado que o tratamento com o AL reduziu a resposta contrátil nos anéis de aorta do grupo Wistar AL na ausência do endotélio em relação ao grupo controle (Wistar AL $E_{max} = 89,9 \pm 2,4\%$; $n = 6$; Wistar $E_{max} = 112,5 \pm 3,6\%$; $n = 6$). Também, foi observado que os ratos hipertensos tratados com AL apresentaram maior responsividade contrátil à fenilefrina, em comparação com o Wistar tratado com o AL (SHR AL $E_{max} = 114,7 \pm 2,9\%$; $n = 6$; Wistar AL $E_{max} = 89,9 \pm 2,4\%$; $n = 6$). Além disso, potência de contração à FEN foi aumentada no grupo hipertenso tratado quando comparado ao controle (SHR AL $pCE_{50} = 8,06 \pm 0,02$; SHR $pCE_{50} = 7,24 \pm 0,08$) (Figura 11 e Tabela 5).

Figura 11 – Curvas concentração-resposta cumulativas à fenilefrina em aorta isolada de rato, na ausência de endotélio funcional, dos grupos Wistar (■), Wistar AL (◆), SHR (■) e SHR AL (◆).



Os símbolos e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente (n = 5-7). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. # $p < 0,05$ (Wistar AL vs. Wistar), & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL) e \$ $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL e SHR). SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

Tabela 5 – Valores de E_{max} e pCE_{50} em aorta isolada de rato, na ausência de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Grupos	E_{max} (%)	pCE_{50}
Wistar	112,5 ± 3,6	7,53 ± 0,15
Wistar AL	89,9 ± 2,4 [#]	7,83 ± 0,17
SHR	100,5 ± 5,8	7,24 ± 0,08
SHR AL	114,7 ± 2,9 ^{&}	8,06 ± 0,02 ^{\$}

ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. # $p < 0,05$ (Wistar AL vs. Wistar), & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL) e \$ $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar AL e SHR), n = 5-7. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

6.1.6 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a reatividade vascular relaxante em aorta isolada de ratos Wistar e SHR

Após o desenvolvimento das curvas concentração-resposta à FEN e em seguida à ACh e ao NPS, as artérias aortas de ratos normotensos e hipertensos não apresentaram diferença no relaxamento dependente e independente do endotélio (Figuras 12A e B e Tabela 6).

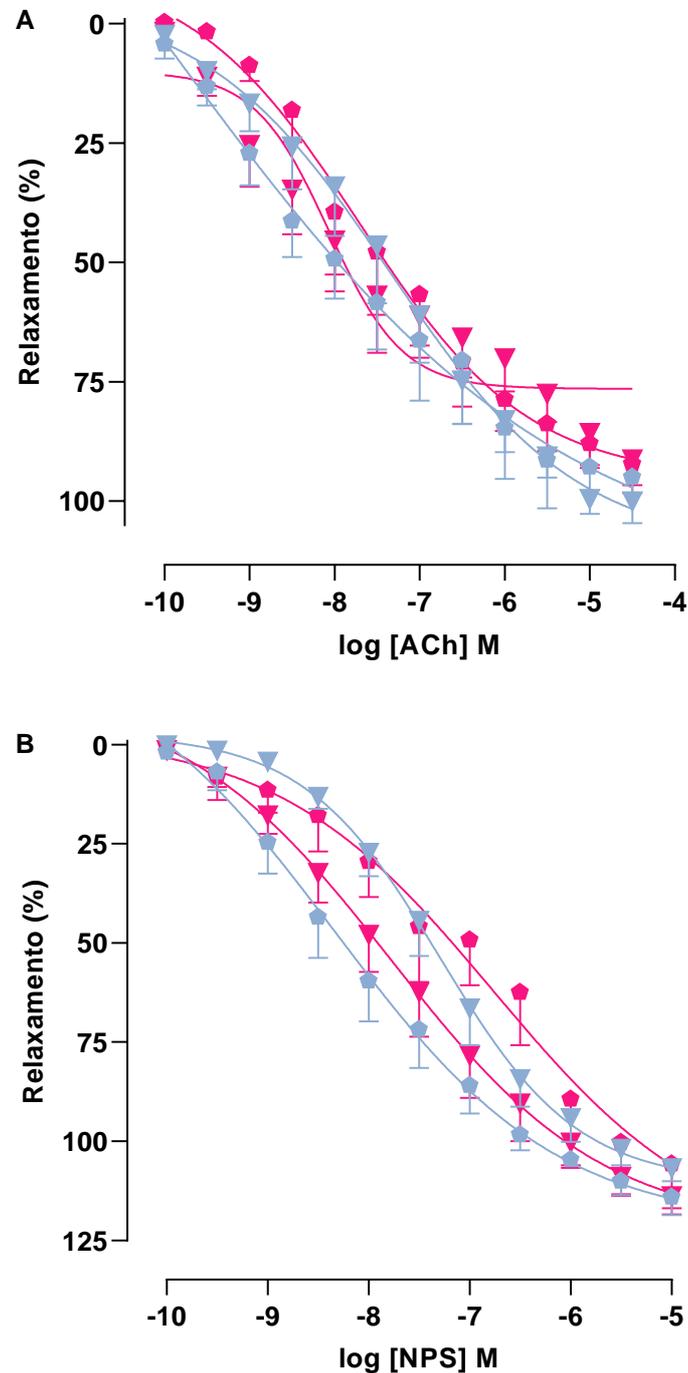
Tabela 6 – Valores de E_{max} e pCE_{50} em aorta isolada de rato, na ausência de endotélio funcional, dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Grupos	Acetilcolina (e+)		Nitroprussiato de sódio (e-)	
	E_{max} (%)	pCE_{50}	E_{max} (%)	pCE_{50}
Wistar	100,0 ± 2,1	7,38 ± 0,30	109,6 ± 3,8	7,24 ± 0,22
Wistar AL	95,2 ± 9,4	7,87 ± 0,26	117,5 ± 5,4	7,87 ± 0,18
SHR	94,8 ± 7,2	7,97 ± 0,20	115,5 ± 3,6	7,58 ± 0,25
SHR AL	92,4 ± 4,3	7,47 ± 0,32	110,0 ± 9,8	6,98 ± 0,29

ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*, n = 4-8. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico; e+ = presença de endotélio; e- = ausência de endotélio.

Fonte: A autora (2024).

Figura 12 – Curvas concentração-resposta cumulativas à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio em aorta isolada de rato, na presença (A) e na ausência (B) de endotélio funcional, dos grupos Wistar (▼), Wistar AL (◆), SHR (▼) e SHR AL (◆).



Os símbolos e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente (n = 4-8). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

6.1.7 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre parâmetros bioquímicos em ratos Wistar e SHR

Os animais do grupo SHR apresentaram aumento dos níveis plasmáticos de AST em relação ao grupo controle (SHR = $174,1 \pm 22,7$ U/L; n = 2; Wistar = $118,1 \pm 8,1$ U/L; n = 7) e o tratamento com o AL reverteu esse aumento (SHR AL= $121,3 \pm 3,2$ U/L; n = 5; SHR= $174,1 \pm 22,7$ U/L; n = 2) (Tabela 7). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à análise bioquímica de colesterol total, triglicerídeos, glicose e ALT, assim como mostrado na Tabela 7.

Tabela 7 – Valores de parâmetros bioquímicos no soro de ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.

Grupos	Colesterol total (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Wistar	$75,9 \pm 2,2$	$90,3 \pm 2,0$	$146,4 \pm 13,4$	$50,4 \pm 9,1$	$118,1 \pm 8,1$
Wistar AL	$86,5 \pm 4,9$	$98,1 \pm 4,6$	$130,3 \pm 8,4$	$39,3 \pm 2,3$	$107,3 \pm 8,3$
SHR	$73,2 \pm 3,4$	$85,6 \pm 3,0$	$106,0 \pm 7,8$	$57,6 \pm 4,3$	$174,1 \pm 22,7^*$
SHR AL	$74,3 \pm 4,6$	$89,1 \pm 2,0$	$143,0 \pm 10,2$	$54,0 \pm 5,6$	$121,3 \pm 3,2^{\&}$

ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar) e $\&p < 0,05$ (SHR AL vs. SHR), n = 2-7. SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico.

Fonte: A autora (2024).

6.1.8 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre o estresse oxidativo em ratos Wistar e SHR

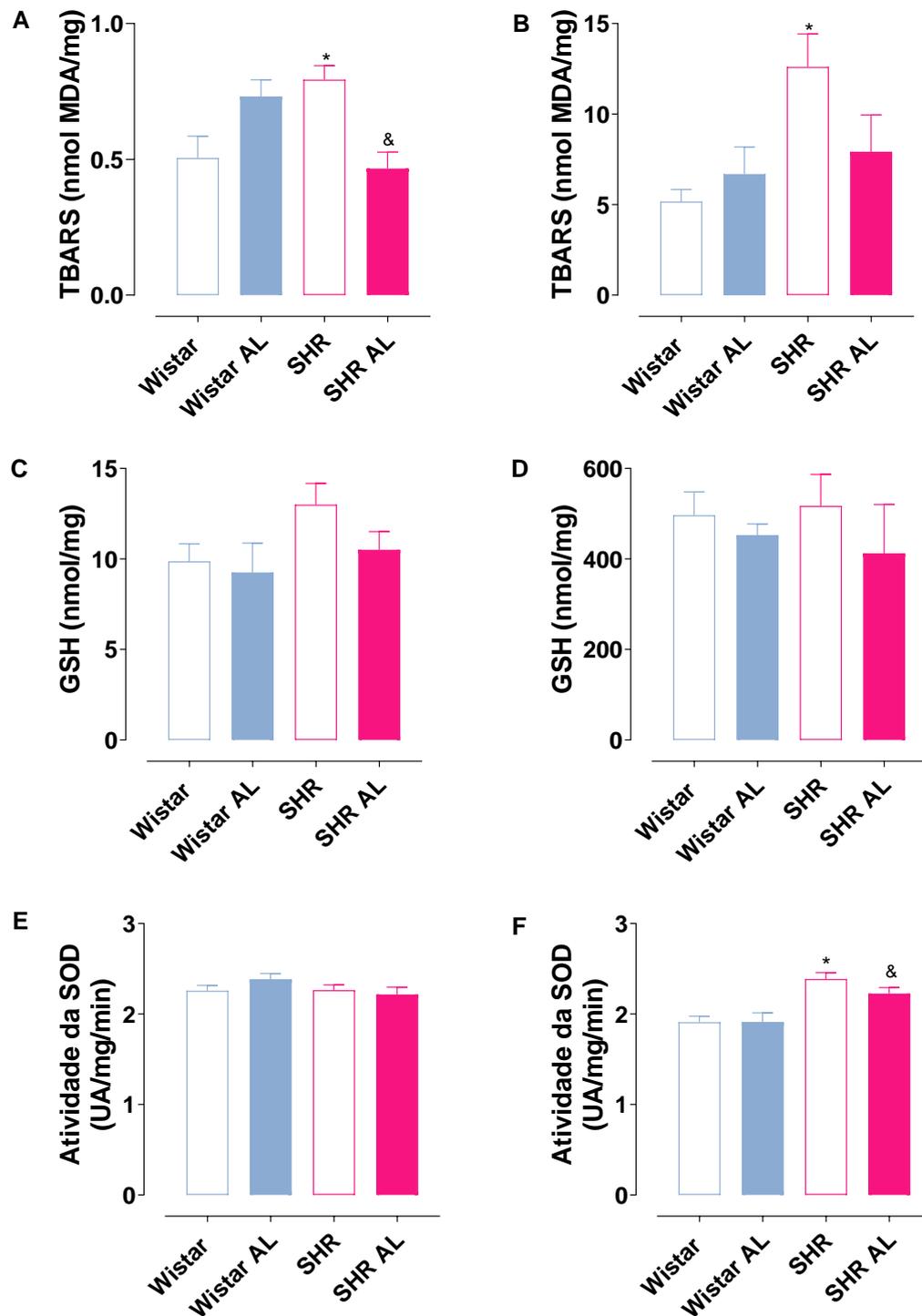
Em relação aos valores hepáticos dos marcadores do estresse oxidativo, observamos que os animais SHR apresentaram diferença estatística significativa em relação ao grupo controle, quando analisado MDA, e o tratamento com o AL reduziu os níveis de MDA (Figura 13A). Em relação a análise de GSH, não houve diferença estatística entre os grupos (Figura 13C).

Também, foi observado nos valores renais dos marcadores do estresse oxidativo que os animais SHR apresentaram diferença estatística significativa em relação ao grupo controle, quando analisado MDA, e o tratamento com o AL não reduziu os níveis de MDA nesse grupo (Figura 13B). Em relação a análise de GSH, não houve diferença estatística entre os grupos (Figura 13D).

6.1.9 Efeito da suplementação com ácido láurico sobre a atividade da superóxido dismutase em ratos Wistar e SHR

Em relação aos valores hepáticos da atividade da SOD, observamos que não houve diferença estatística entre os grupos (Figura 13E). Já em relação aos valores renais da atividade da SOD, os animais SHR apresentaram diferença estatística significativa em relação ao grupo controle (Figura 13F).

Figura 13 – Níveis de TBARS, GSH e atividade da SOD em fígado (A, C e E) e rim (B, D e F) dos ratos dos grupos Wistar, Wistar AL, SHR e SHR AL.



As colunas e as barras verticais representam à média e o e.p.m., respectivamente (n = 5-6). ANOVA *one-way*, seguido do pós-teste de *Tukey*. * $p < 0,05$ (SHR vs. Wistar) e & $p < 0,05$ (SHR AL vs. Wistar, Wistar AL e SHR). SHR = ratos espontaneamente hipertensos; AL = ácido láurico; TBARS = ácido tiobarbitúrico; GSH = glutathiona reduzida; SOD = superóxido dismutase.

Fonte: A autora (2024).

7 DISCUSSÃO

Neste trabalho, observou-se que o tratamento com o AL diminuiu a massa corporal e o consumo alimentar nos animais Wistar e SHR e reduziu a PA no SHR. Observou-se, também, que a suplementação teve influência na resposta contrátil à FEN. Os animais SHR apresentaram aumento dos níveis plasmáticos de AST, revertido pelo tratamento com o AL. O grupo SHR apresentou níveis elevados de MDA no tecido hepático e renal, e o AL reduziu esses níveis no tecido hepático. Além disso, o AL não alterou a atividade da SOD no tecido hepático e renal dos grupos, mas os animais SHR tiveram aumento da atividade renal da enzima.

Ao avaliar a massa corporal, os dados mostram que o tratamento com o AL reduziu a massa corporal dos animais. Esse resultado condiz com uma revisão da literatura que identificou 26 artigos e 5 livros-textos publicados entre 2006 e 2016, evidenciando que a dieta rica em gordura saturada é estratégia confirmada e eficiente para induzir perda de peso e alterações benéficas do perfil do metabolismo corpóreo em humanos (Gomes, 2017). Alves *et al.* (2015) também constatou que 30 dias de suplementação com o OC reduziu o ganho de massa corporal em ratos Wistar Kyoto (WKY) e SHR. Mais recentemente, foi verificado que a administração de AL na alimentação de ratos Wistar durante 14 dias culminou com redução do ganho de peso ou até levou a perda de peso (Barreto, 2020).

Sabe-se que o OC, rico em AGCM, passou a ser usado no tratamento da obesidade (Cardoso *et al.*, 2015). O controle e a redução da massa corporal a partir de determinados tipos de dietas ricas em alguns tipos de gorduras foi verificado em estudos acadêmicos e já é reconhecido que os AGCM são altamente propensos ao metabolismo oxidativo (Bach; Ingenbleek; Frey, 1996). Uma vez ingeridos, são absorvidos de forma mais eficiente potencializando o transporte intracelular mitocondrial e oxidados. São armazenados de forma menos eficiente no tecido adiposo do que outros ácidos graxos, tende a desencadear a termogênese, oxidação de gordura com consequente perda de massa gorda, potencialmente auxiliando no estímulo à perda de peso (Mumme; Stonehouse, 2015). Esse resultado pode ser justificado pelo fato de que o OC reduz a adiposidade abdominal (Oliveira-de-Lira *et al.*, 2018).

Estudos em roedores e humanos indicam que, quando as dietas são fornecidas com quantidades comparáveis de AGCM ou gorduras de cadeia mais

longa, as dietas com AGCM são menos obesogênicas. Portanto, foi proposto que esse tipo de gordura deveria ser usado como fonte de óleo por pessoas que estão tentando controlar seu peso (McCarty; DiNicolantonio, 2016)

Foi observado que o consumo alimentar e hídrico foi reduzido nos animais tratados com o AL. Na literatura é descrito que o acesso hepático direto e o aumento da capacidade oxidativa dos AGCM encontrados no OC funcionam como um mecanismo que leva à saciedade precoce com conseqüente decréscimo da ingestão de ração semanal (Friedman, 1999; St-onge, 2005). Nos estudos é descrito que a maior saciedade fornecida pelo OC está correlacionada com a estimulação dos hormônios colecistocinina (CCK), peptídeo YY (PYY), peptídeo inibidor gástrico (GIP), neurotensina e polipeptídeo pancreático (PP) (St-onge; Jones, 2002). Uma pesquisa realizada em homens com sobrepeso avaliou o impacto do consumo dos AGCM no apetite. Ao final do estudo constatou-se uma redução do apetite com aumento dos hormônios da saciedade, como o PYY e a leptina (St-onge; Shechter, 2014).

No que diz respeito à PA, o tratamento de 14 dias com o AL reduziu os níveis pressóricos nos animais hipertensos, sem alterar a PA dos ratos Wistar. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Alves *et al.* (2015) que realizaram o tratamento com o OC (2 mL/kg), rico em AL, por 30 dias em ratos SHR e WKY. O OC reduziu a PA nos animais SHR sem alterar a PA do grupo controle, melhorou a sensibilidade barorreflexa comprometida durante a HAS e relacionada ao EO nos animais. Em estudo subsequente, foi evidenciado que a infusão intravenosa de AL (1, 3, 4, 8 e 10 mg/kg) reduziu a PA, de maneira dependente de dose, tanto nos ratos SHR como nos WKY (Alves *et al.*, 2017).

Além disso, dois estudos, que utilizaram uma dieta com óleo de palma aquecido em ratos normotensos da linhagem *Sprague-Dawley*, mostraram que esse tipo de dieta eleva significativamente os níveis de PA e que, quando se fez a associação com OC (1,42 mL/kg), durante 16 semanas, o aumento dos níveis pressóricos desses animais foi prevenido, constatando o efeito cardioprotetor do OC. O principal mecanismo subjacente à redução na pressão sanguínea induzida pelo OC, rico em AL, pode ser atribuído à sua atividade antioxidante (Kamisah *et al.*, 2015; Nurul-iman *et al.*, 2013; Yeap *et al.*, 2015), associada à diminuição do EO e à melhora da sensibilidade do barorreflexo em diferentes modelos de hipertensão (Alves *et al.*, 2017; Arunima; Rajamohan, 2013).

O modelo experimental de HAS utilizado, o SHR, apresenta características

intrínsecas responsáveis por alterações estruturais, mecânicas e funcionais, prévias ao aumento da PA, as quais muito possivelmente resultam em aumento da RVPT levando ao desenvolvimento e à manutenção da HAS (Okamoto *et al.*, 1966). Sabe-se que a hipertensão é multifatorial e se destaca pela disfunção endotelial, resultando principalmente na redução da biodisponibilidade de NO devido a menor produção deste gás e/ou aumento da sua degradação associado à produção de $O_2^{\bullet-}$ (Tang; Vanhoutte, 2010). Portanto, a consequência pode ser aumento das respostas contráteis e/ou diminuição das respostas vasodilatadoras.

No presente estudo, a resposta contrátil à FEN na presença do endotélio, foi verificado que o tratamento com o AL reverteu a diminuição da resposta contrátil a FEN na aorta do grupo normotenso. O grupo SHR apresentou aumento do efeito contrátil em relação ao grupo controle na presença do endotélio. Além disso, observou-se que o tratamento com o AL afetou a resposta contrátil em aorta de ratos normotensos na ausência do endotélio, confirmada pela diminuição da resposta contrátil após curvas concentração-resposta à FEN. Porém o AL não reduziu a resposta contrátil na aorta de ratos hipertensos na ausência do endotélio e elevou a potência à FEN em relação ao grupo controle.

Os estudos de reatividade vascular com o AL são escassos, porém dois estudos encontrados na literatura diferiram dos resultados desse estudo. O primeiro, ao avaliar os efeitos do AL em ratos normotensos *Sprague-Dawley* sobre as contrações induzidas pela FEN no músculo liso do ducto deferente, foi observado que a adição de AL (50 $\mu\text{g/mL}$) ao banho de órgãos inibiu significativamente as contrações induzidas pela FEN (Arruzazabala *et al.*, 2011). Além disso, um segundo estudo constatou que ao suplementar ratos *Sprague-Dawley* com PA elevada por 16 semanas com o OC e avaliar a resposta contrátil à FEN na aorta, houve diminuição da resposta contrátil à FEN nos anéis com endotélio do grupo hipertenso tratado com o OC (Nurul-iman *et al.*, 2013).

Os conflitos entre os resultados do efeito contrátil à FEN encontrados nesse estudo e na literatura, abrem margem para testar o AL por um período de tratamento maior ou testar diferentes doses do AL para observar respostas mais consistentes nos animais hipertensos. Uma vez que o AL reduziu a vasoconstrição no grupo normotenso e as alterações provenientes da HAS possam exigir uma exposição crônica ao tratamento com o AL.

Para avaliar a modulação do tônus vascular diante do tratamento com AL, as

respostas vasorrelaxantes dependente e independente do endotélio por meio de curvas concentração-resposta à ACh e ao NPS foram investigadas. Foram observados que os relaxamentos não foram alterados entre os grupos experimentais. Estes resultados sugerem que o tratamento com AL não alterou a produção de NO estimulada pela ACh e não modificou a capacidade de relaxamento do músculo liso vascular. Resultado semelhante foi encontrado na literatura, em que ratos normotensos da linhagem *Sprague-Dawley* utilizaram uma dieta com óleo de palma aquecido e tiveram elevação da PA, quando se fez a associação com o OC (1,42 mL/kg) durante 16 semanas e investigou as respostas vasorrelaxantes na aorta, não houve diferença no relaxamento induzido pela ACh e pelo NPS em relação ao grupo controle (Nurul-iman *et al.*, 2013).

Alterações subsequentes da DE nos processos hipertensivos são multifatoriais e em muitos casos, parecem depender do tipo de hipertensão desenvolvida, de sua duração e do leito vascular estudado. As células endoteliais são importantes reguladores do tônus vascular através da produção de agentes vasoativos, como NO, EROs e prostanoídes (Forstermann, 1986). Há controvérsias na literatura em relação ao relaxamento vascular dependente do endotélio na HAS, podendo estar diminuído, inalterado ou até mesmo aumentado (Angus; Cocks, 1989; Briones *et al.*, 1999; Lee; Shirasaki; Nickols, 1987; Luscher; Raij; Vanhoutte, 1987; Taddei *et al.*, 1997).

No que concerne aos parâmetros bioquímicos dos grupos tratados com o AL, não houve alteração significativa entre os valores após os 14 dias de tratamento nas concentrações séricas de colesterol total, triglicerídios, glicose e ALT em relação ao grupo controle. Um achado importante foi que nesse estudo, a suplementação com o AL não se relacionou com aumento nos níveis séricos de colesterol total e triglicerídios.

Sedik *et al.* (2024), ao administrarem o AL (250 e 500 mg/kg) via oral por oito semanas em ratos *Sprague-Dawley* que receberam dieta hiperlipídica, observaram que o AL melhorou os níveis séricos de colesterol total e triglicerídios. Oliveira Júnior (2019) verificou no estudo placebo-controlado, que a suplementação com OC não se relacionou com aumento nos níveis séricos de colesterol total e triglicerídios, com 30 dias de suplementação com 10 mL de OC em pacientes com HAS de estágio 1. Essa resposta é justificada, novamente, devido o AL ser um AGCM, que são prontamente absorvidos pela circulação sanguínea portal e também são hidrolisados

mais rapidamente pelas lipases (Dayrit, 2014).

O AL difunde-se livremente para mitocôndria, sem a ajuda da carnitina-acil-transferase, na membrana mitocondrial e, portanto, fica mais disponível para produção de energia através da β -oxidação (Pehowich; Gomes; Barnes, 2000), não são depositado nos tecidos adiposos, fornecendo uma forma disponível de energia (Beermann *et al.*, 2003). Recentemente um estudo utilizando como modelo ratos saudáveis avaliou os efeitos da suplementação de OC de 10 e 15% em dietas suplementadas, durante 5 semanas. O perfil lipídico dos animais suplementados mostrou redução significativa nos níveis de colesterol total, triglicerídios, LDL e aumento dos níveis de HDL, sugerindo um efeito benéfico do OC no perfil lipídico (Famurewa *et al.*, 2018). Considerando que o AL também pode aumentar o colesterol da HDL-C e diminuir a proporção de colesterol total em relação a HDL-C, pode estar associado à redução do risco de DCV (Dayrit, 2015).

Apesar de no presente estudo não ter evidenciado alterações nos parâmetros de perfil glicêmico, o AL é conhecido por suas propriedades antidiabéticas. Em ratos wistar diabéticos, as doses de AL (125, 250 e 500 mg/kg) diminuiu significativamente o nível de glicemia em jejum após três semanas de tratamento e não houve diferença significativa entre o grupo normoglicêmico que recebeu 125 mg/kg de AL (Alex *et al.*, 2020), assim como Sedik *et al.* (2024) observaram melhora nos níveis séricos de glicose e insulina em seu estudo. Resultados semelhantes também foram evidenciados em modelo animal de resistência à insulina associado ao tratamento com AL (25, 50 e 100 mg/kg), administrado por via oral durante oito semanas, em ratos *Sprague-Dawley*. A administração do AL melhorou significativamente os níveis de glicemia de jejum, a tolerância à glicose e restaurou a homeostase da insulina e da glicose, o que é atribuído à regeneração do dano tecidual e a estimulação direta ou indireta da secreção de insulina (Anuar *et al.*, 2023).

Transaminases com a ALT e a AST são enzimas frequentemente dosadas para a avaliação de marcadores de lesão hepatocelular aguda e crônica e doenças cardíacas (Pinto, 2010). A ALT é a enzima mais específica para a avaliação de dano hepático, pois o conteúdo desta enzima no fígado excede, em muito, a concentração em outros tecidos, já a AST é uma enzima encontrada principalmente no fígado, nos eritrócitos e nos músculos esquelético e cardíaco (Radostits; Blood; Gay, 2002).

No presente trabalho, os níveis de ALT no soro dos grupos tratados com o AL não apresentaram alterações significantes em relação ao grupo controle. No

entanto, os níveis de AST dos animais hipertensos foram aumentados em relação ao grupo controle e o tratamento com o AL promoveu a redução dos seus níveis. Assim como em outros parâmetros, Sedik *et al.* (2024) também observaram melhora nos níveis séricos de ALT e AST. Em estudo utilizando OC em coelhos intoxicados com tetracloreto de carbono, o óleo de coco (200 mL/kg) reduziu significativamente os níveis séricos elevados de ALT e AST quando comparado a coelhos controle, indicando uma alternativa hepatoprotetora. (Ahmad *et al.*, 2022). Famurewa *et al.* (2018) investigaram os efeitos de uma dieta suplementada 10 e 15% com OC virgem por 5 semanas em ratos saudáveis e constataram que o OC virgem modulou significativamente ALT e AST em comparação ao controle.

Quanto aos marcadores do estresse oxidativo, os ratos hipertensos apresentaram maiores níveis de MDA no tecido hepático e renal, que representam uma maior peroxidação lipídica e, conseqüentemente, o estado de estresse oxidativo nesses animais. Quando os SHR foram tratados com AL apresentaram menores níveis de MDA no tecido hepático comparados com os animais tratados com salina. Dando alicerce a essa teoria, Sedik *et al.* (2024) observaram que o AL reduziu os níveis de MDA no tecido hepático de ratos *Sprague-Dawley*. Resultados semelhantes também foram evidenciados em modelo animal de resistência à insulina associado ao tratamento com AL (25, 50 e 100 mg/kg), administrado por via oral durante oito semanas em ratos *Sprague-Dawley*. Observou-se, que o AL melhorou significativamente os níveis de MDA no soro e alguns órgãos (Anuar *et al.*, 2023). Também, foi observado em outro estudo que animais SHR apresentaram maiores níveis de MDA no soro e o tratamento com o OC virgem (2 mL/dia) durante 30 dias em ratos hipertensos resultou em menores níveis de MDA no soro, promovido pela redução do EO (Alves *et al.*, 2015).

A GSH é um tripeptídeo antioxidante não enzimático intracelular essencial, regulando as reações de oxidação e redução em todos os tecidos (Wilhelm Filho *et al.*, 2000). Está bem estabelecido que esta substância desempenha um papel crítico na proteção celular. É o principal substrato da enzima GPx atuando para prevenir danos oxidativos causados pelas EROs, ERNs e na neutralização de toxinas e metabólitos reativos, além de contribuir para a modulação do ciclo celular da ativação de receptores e da transdução de sinais (Kulak *et al.*, 2013). Níveis baixos de GSH são frequentemente interpretados como um indicativo de EO (Gutteridge; Halliwell, 1989). Nesse trabalho foi evidenciado que não houve diferença estatística

nos níveis de GSH nos tecidos hepático e renal dos animais SHR em relação ao grupo controle e o tratamento com o AL não alterou os níveis de GSH.

Previamente descrito na literatura, Ren (2007) descreveu que a HAS não afetou significativamente os níveis de GSH em coração e cérebro de ratos SHR de ambos os sexos em relação ao grupo controle. Também, foi observado que os níveis de GSH não se alteraram nos animais SHR em relação ao WKY entre 9 e 10 semanas de idade (Binda *et al.*, 2001). No entanto, outro estudo evidenciou que os níveis de GSH no tecido hepático de ratos SHR são reduzidos em relação ao WKY (Robin *et al.*, 2004). Recentemente, Sedik *et al.* (2024) identificaram que o AL (250 e 500 mg/kg) melhorou os níveis hepáticos de GSH em ratos *Sprague-Dawley*, sugerindo que o AL pode ter efeitos antioxidantes positivos. No entanto, os resultados podem depender da dose, da duração do tratamento e das condições experimentais específicas. Além disso, uma das razões pelas quais as células mantêm GSH em condições normais em determinados órgãos, como o fígado, o coração e os rins em situações de EO, pode ser devido aos fatores compensatórios, mesmo em meio à PA elevada ou outros antioxidantes estejam desempenhando um papel maior para lidar com o EO (Gutteridge; Halliwell, 1989; Nishiki *et al.*, 1976; Oshino; Chance, 1977).

Por outro lado, devido aos danos causados pelas espécies reativas, o organismo recorre aos antioxidantes que podem ser produzidos internamente ou adquiridos por meio da dieta, pois essas moléculas, mesmo em pequenas quantidades, auxiliam na neutralização e reparação dos danos provocados pelo EO (Ribeiro *et al.*, 2005). Neste estudo, os níveis de SOD foram mais altos no rim dos ratos SHR em comparação com o grupo controle. Alguns estudos sugerem que o aumento da atividade das enzimas antioxidantes em determinados tecidos ocorre de forma induzida, ou seja, devido a um aumento na produção de ânion superóxido, o que já foi verificado em outros estudos no desenvolvimento da hipertensão (Touys; Schiffrin, 1999; Usui *et al.*, 1999). Corroborando com esses resultados, alguns estudos evidenciaram um aumento da expressão de SOD no soro, coração e rim de ratos SHR quando comparado ao grupo controle normotenso (Araujo, 2019; Barp, 2002; Horvathova *et al.*, 2015; Valinotti *et al.*, 2007).

No presente estudo, o AL não elevou os níveis da SOD nos grupos após os 14 dias de tratamento. No entanto, recentemente foi observado que o AL aumentou as concentrações de antioxidantes. O tratamento com AL (25, 50 e 100 mg/kg) em

ratos diabéticos *Sprague-Dawley* administrado por via oral durante oito semanas melhorou significativamente o equilíbrio oxidante-antioxidante no soro, nos testículos e no epidídimo em comparação com ratos diabéticos não tratados (Anuar *et al.*, 2023). Em outro estudo, também foi observado que o AL (250 e 500 mg/kg) via oral por oito semanas reduziu os níveis hepáticos de EROs e de MDA e elevou os níveis de SOD, GSH e catalase em ratos *Sprague-Dawley* que receberam dieta hiperlipídica (Sedik *et al.*, 2024). Além disso, já é bem esclarecido na literatura os efeitos antioxidantes do OC, rico em AL. O consumo de OC aumentou a concentração de antioxidantes, como a SOD, e GPx, comparado com outros óleos e, ainda, reduziu os níveis de MDA (Arunima; Rajamohan, 2013; Nevin; Rajamohan, 2006).

Dessa forma, é necessário realizar estudos com diferentes doses de AL e/ou por um período de tratamento mais longo para avaliar seu potencial antioxidante, bem como investigar mais a fundo os mecanismos associados à redução da massa corporal, ao efeito hipotensor em animais hipertensos, à reatividade vascular e à redução do estresse oxidativo. Juntos, esses dados destacam os benefícios da suplementação de AL nos parâmetros cardiovasculares de SHR. Isso abre caminho para uma nova linha de investigação na pesquisa, incluindo estudos clínicos, sobre a suplementação de AL como tratamento adjuvante para hipertensão, promovendo novas pesquisas sobre seus efeitos em humanos hipertensos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação com o AL demonstrou efeitos benéficos nos animais SHR, incluindo redução da pressão arterial, da massa corporal e consumo alimentar, influência da resposta contrátil à fenilefrina nos anéis de aorta, além de reversão do aumento da AST. O AL também diminuiu o estresse oxidativo nos SHR. Juntos, os dados indicam que o AL representa um potencial benefício para a saúde cardiovascular e pode ser uma estratégia promissora para o tratamento adjuvante da hipertensão mas são necessário mais estudos para entender suas potenciais aplicações terapêuticas e definir a dose e duração ideais para obter benefícios máximos.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, B.; KHAN, W.; HAQ, T. U.; AHMAD, S.; ZAHOOR, M.; ALOTAIBI, A.; ULLAH, R. Beneficial effects of coconut oil (*Cocos nucifera*) on hematobiochemical and histopathological markers in CCL4-intoxicated rabbits. **Brazilian Journal of Biology**, São Paulo, v. 84, p. e252555, 2022.
- ALEX, E.; DUBO, A. B.; EJIUGU, D. C.; IYOMO, K. W.; JEROME, K. V.; AISHA, N. D.; DAIKWO, A. O.; YAHAYA, J.; YARO, J. D.; OSIYEMI, R. O. Evaluation of oral administration of lauric acid supplement on fasting blood glucose level and pancreatic histomorphological studies in high fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetic male Wistar rats. **Journal of Diabetes & Metabolism**, Brussels, v. 7, p. 1-7, 2020.
- ALVES, N. F. B.; PORPINO, S. K. P.; MONTEIRO, M. M. O.; GOMES, E. R. M.; BRAGA, V. A. Coconut oil supplementation and physical exercise improves baroreflex sensitivity and oxidative stress in hypertensive rats. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, Ottawa, v. 40, p. 393–400, 2015.
- ALVES, N. F. B.; QUEIROZ, T. M.; TRAVASSOS, R. A.; MAGNANI, M.; BRAGA, V. A. Acute Treatment with Lauric Acid Reduces Blood Pressure and Oxidative Stress in Spontaneously Hypertensive Rats. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, Copenhagen, v. 120, n. 4, 348–353, 2017.
- AMENTA, F.; TULLIO, M. A.; TOMASSONI, D. Arterial hypertension and brain damage-evidence from animal models (review). **Clinical and Experimental Hypertension**, Philadelphia, v. 25, n. 6, p. 359-380, 2003.
- AMINI, M.; ZAYERI, F.; SALEHI, M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: Results from global burden of disease study 2017. **BMC Public Health**, London, v. 21, n. 1, p. 401, 2021.
- ANGUS, J A; COCKS, T M. Endothelium-derived relaxing factor. **Pharmacology & Therapeutics**, United States, v. 41, n. 1–2, p. 303–52, 1989.
- ANUAR, N. S.; SHAFIE, S. A.; MAZNAN, M. A. F.; ZIN, N. S. N. M.; AZMI, N. A. S.; RAOOF, R. A.; MYRZAKOZHA, D.; SAMSULRIZAL, N. Lauric acid improves hormonal profiles, antioxidant properties, sperm quality and histomorphometric changes in testis and epididymis of streptozotocin-induced diabetic infertility rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, United States, v. 470, p. 116558, 2023.
- ARAUJO, Victor Hugo Vieira de Oliveira. **Avaliação dos efeitos do citrato de sildenafil na morfologia e no estresse oxidativo do córtex da glândula adrenal em animais espontaneamente hipertensos**. Orientador: Dr. Jorge Jose de Carvalho. 2019. 69 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Experimental) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.
- ARRUZAZABALA, M. L.; PÉREZ, Y.; RAVELO, Y.; MOLINA, V.; CARBAJAL, D.;

MAS, R.; RODRÍGUEZ, E. Effect of oleic, lauric and myristic acids on phenylephrine-induced contractions of isolated rat vas deferens. **Indian Journal of Experimental Biology**, Indian, v. 49, n. 9, p. 684-688. 2011

ARUNIMA, S.; RAJAMOHAN, T. Effect of virgin coconut oil enriched diet on the antioxidant status and paraoxonase 1 activity in ameliorating the oxidative stress in rats – a comparative study. **Food & Function**, Cambridge, v. 4, n. 9, p. 1402–1409, 2013.

BACH, A. C.; INGENBLEEK, Y.; FREY, A. The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? **Journal of Lipid Research**, Bethesda, v. 37, n. 4, p. 708-726, 1996.

BARP, Jaqueline. **Avaliação do estresse oxidativo no desenvolvimento da hipertensão renovascular: papel protetor dos estrogênios**. Orientadora: Dra. Adriane Belló Klein. 2002. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

BARRETO, Antônio Cláudio Barros. **Prevenção pelo ácido láurico de alterações mania símile em modelo experimental induzido por D-anfetamina**. Orientadora: Dra. Danielle Macêdo Gaspar. 2020. 54 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 116, p. 516-658, 2021.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Ribeirão Preto, v. 8, n. 3, p. 328-338, 2001.

BEERMANN, C.; JELINEK, J.; REINECKER, T.; HAUENSCHILD, A.; BOEHM, G.; KLÖR, H. U. Short term effects of dietary medium-chain fatty acids and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the fat metabolism of healthy volunteers. **Lipids Health Dis**, London, v. 2, p. 10, 2003.

BELL, D.; KELSO, E. J.; ARGENT, C. C.; LEE, G. R.; ALLEN, A. R.; MCDERMOTT, B. J. Temporal characteristics of cardiomyocyte hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. **Cardiovascular Pathology**, Philadelphia, v. 13, n. 2, p. 71-79, 2004;

BINDA, D.; NICOD, L.; VIOLLON-ABADIE, C.; RODRIGUEZ, S.; BERTHALOT, A.; COASSOLO, P.; RICHERT, L. Strain difference (WKY, SPRD) in the hepatic antioxidant status in rat and effect of hypertension (SHR, DOCA). Ex vivo and in vitro data. **Molecular and Cellular Biochemistry**, New York, v. 218, n. 1-2, p. 139–146, 2001.

BLATTER. Tissue Specificity: SOCE: Implications for Ca²⁺ Handling in Endothelial Cells. In: Store-Operated Ca²⁺ Entry (SOCE) Pathways. **Springer International Publishing**, Cham, p. 343–361, 2017.

BLAUSTEIN, M. P.; HAMLIN, J. M. Signaling mechanisms that link salt retention to

hypertension: endogenous ouabain, the Na(+) pump, the Na(+)/Ca(2+) exchanger and TRPC proteins. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1802, n. 12, p. 1219-1229, 2010.

BOTELHO-ONO, M. S.; PINA, H. V.; SOUSA, K. H.; NUNES, F. C.; MEDEIROS, I. A.; BRAGA, V. A. Acute superoxide scavenging restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, Amsterdam, v. 159, n. 1-2, p. 38–44, 2011.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, Amsterdam, v.72, p.248-254, 1976.

BRAGA, V. A.; MEDEIROS, I. A.; RIBEIRO, T. P.; FRANÇA-SILVA, M. S.; BOTELHO-ONO, M. S.; GUIMARÃES, D. D. Angiotensin-II-induced reactive oxygen species along the SFO- PVN-RVLM pathway: implications in neurogenic hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 44, n. 9, p. 871–876, 2011.

BRASIL. [Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC) (2016)]. **Guia brasileiro de produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica**. Brasília: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, [2016]. Disponível em: <https://ceuaics.ufba.br/sites/ceuaics.ufba.br/files/E-book%20-%20fasc%C3%ADculo%201%20%28Introdu%C3%A7%C3%A3o%20geral%29.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2023.

BRENNAN, L. A.; WEDGWOOD, S.; BLACK, S. M. The overexpression catalase reduces NO mediated inhibition of endothelial NO synthase. **IUBMB Life**, Hoboken, v. 54, n. 5, p. 261–265, 2002.

BRIONES, A. M.; ALONSO, M. J.; MARÍN, J.; SALAICES, M. Role of iNOS in the vasodilator responses induced by Larginine in the middle cerebral artery from normotensive and hypertensive rats. **British Journal of Pharmacology**, Oxford, v. 126, n. 1, p. 111–20, 1999.

BROOKS, G. A.; FAHEY, T. D.; WHITE, T. P. **Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1996.

BRUTSAERT, D. L. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 83, n.1, p. 59-115, 2003.

BURMEISTER, M. A.; YOUNG, C. N.; BRAGA, V. A.; BUTLER, S. D.; SHARMA, R. V.; DAVISSON, R. L. *In vivo* bioluminescence imaging reveals redox-regulated activator protein-1 activation in paraventricular nucleus of mice with renovascular hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 57, n. 2, p. 289–297, 2011.

CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. Reflexos cardiovasculares e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Ribeirão Preto, v. 8, p. 30-40, 2001.

CAMPBELL, N. R. C.; BURNENS, M. P.; WHELTON, P. K.; ANGELL, S. Y.; JAFFE, M. G.; COHN, J.; BRITO, A. E.; IRAZOLA, V.; BRETTLER, J. W.; ROCCELLA, E. J.; FIGUEREDO, J. I. M.; ROSENDE, A.; ORDUNEZ, P. Diretrizes de 2021 da Organização Mundial da Saúde sobre o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial: repercussões para as políticas na Região das Américas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 46, p. 1, 2022.

CARDOSO, D. A.; MOREIRA, A. S.; DE OLIVEIRA, G. M.; LUIZ, R. R.; ROSA, G. A. coconut extra virgin oil-rich diet increases hdl cholesterol and decreases waist circumference and body mass in coronary artery disease patients. **Nutricion Hospitalaria**, Madrid v. 32, n. n. 5, p. 2144–2152, 2015.

CARMICHAEL, C. Y.; WAINFORD, R. D. Hypothalamic Signaling Mechanisms in Hypertension. **Current Hypertension Reports**, New York, v. 17, n. 5, 2015.

CARVALHO M. H. C.; NIGRO D.; LEMOS V. S.; TOSTES, R. D. C. A.; FORTES, Z. B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 8, n.1, 2001.

CESARETTI, M. L. R.; KOHLMANN JUNIOR, O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 190-197, 2006.

CHINWONG, S.; CHINWONG, D.; MANGKLABRUKS, A. Daily Consumption of Virgin Coconut Oil Increases High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Trial. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, New York, v. 2017, p. 7251562, 2017.

CIBOR, D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 22, n. 3, p. 1067, 2016.

CISTERNAS, J. R.; VALENTI, V. E.; ALVES, T. B.; FERREIRA, C.; PETENUSSO, M.; BREDAS, J. R.; PIRES, A. C.; TASSI, N.; DE ABREU, L. C. Cardiac baroreflex is already blunted in eight weeks old spontaneously hypertensive rats. **International Archives of Medicine**, Sharjah, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2010.

CORREIA, I. M. S.; ARAÚJO, G.; PAULO, J. B. A.; SOUSA, E. M. B. D. Avaliação das potencialidades e características físico-químicas do óleo de girassol (*helianthus annuus* L.) e coco (*cocos nucifera* L.) produzidos no nordeste brasileiro. **Scientia Plena**, Aracaju, v. 10, n. 3, 2014.

COSTA, C. A.; AMARAL, T. A.; CARVALHO, L. C.; OGNIBENE, D. T.; DA SILVA, A. F.; MOSS, M. B.; VALENÇA, S. S.; DE MOURA, R. S.; RESENDE, Â. C. Antioxidant treatment with tempol and apocynin prevents endothelial dysfunction and development of renovascular hypertension. **American Journal of Hypertension**, Oxford, v. 22, n. 12, 2009.

DANTAS, R. C. O.; RONCALLI, A. G. Protocolo para indivíduos hipertensos assistidos na Atenção Básica em Saúde. **Revista de Ciência e Saúde Coletiva**, Rio

de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 295 – 306, 2019.

DAYRIT, F. M. Lauric Acid is a Medium-Chain Fatty Acid, Coconut Oil is a Medium-Chain Triglyceride. **Philippine Journal of Science**, Manila, 143, n. 2, p. 157-166, 2014.

DAYRIT, F. M. The Properties of Lauric Acid and Their Significance in Coconut Oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, New Jersey, n. 92, p. 1-15, 2015.

DE QUEIROZ, T. M.; MONTEIRO, M. M. O.; BRAGA, V.A. Angiotensin-II-derived reactive oxygen species on baroreflex sensitivity during hypertension: new perspectives. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 4, 2013.

DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. **Circulation**, Dallas, v. 115, n. 10, p. 1285–1295, 13 mar. 2007.

DIKALOV, S. I.; UNGVARI, Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *American Journal of Physiology*. **Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 305, n. 10, p. H1417–1427, 15 2013.

ESTERBAUER, H.; ECKL, P.; ORTNER, A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 238, n. 3, p. 223–233, 1990.

FAMUREWA, A. C.; EKELEME-EGEDIGWE, C. A.; NWALI, S. C.; AGBO, N. N.; OBI, J. N.; EZECHUKWU, G. C. Dietary supplementation with virgin coconut oil improves lipid profile and hepatic antioxidant status and has potential benefits on cardiovascular risk indices in normal rats. **Journal of Dietary Supplements**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 330-342, 2018.

FAVERO, G.; PAGANELLI, C.; BUFFOLI, B.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. **BioMed Research International**, New York, v. 2014, p. 1–28, 2014.

FAZAN, R.; SILVA, V. J. D.; SALGADO, H. C. Modelos de hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Ribeirão Preto, v. 8, n. 1, p. 19-29, 2001.

FÈLÉTOU, M.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, Bethesda, v. 29, n.3, p. 985-1002, 2006.

FERRARI, R.; CECONI, C.; CURELLO, S.; GUARNIERI, C.; CALDARERA, C. M.; ALBERTINI, A.; VISIOLI, O. Oxygen-mediated myocardial damage during ischaemia and reperfusion: role of the cellular defences against oxygen toxicity. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, Amsterdam, v. 17, n. 10, p. 937–945, 1985.

FORSTERMANN, U. Significance of endothelial cells for the regulation of the tone of smooth muscle--formation of an endothelial, relaxing factor. **Zeitschrift fur Kardiologie**, Berlin, v. 75, n. 10, p. 577–83, 1986.

- FRIEBE, Andreas; KOESLING, Doris. The function of NO-sensitive guanylyl cyclase: What we can learn from genetic mouse models. **Nitric Oxide**, Amsterdam, v. 21, n. 3–4, p. 149–156, 2009.
- FRIEDMAN, M.; HARRIS, R; JI, H.; RAMIREZ, I.; TORDOFF, M. Fatty Acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status. **The American Journal Physiology**, Bethesda, v. 276, p. R1046-53, 1999.
- FURCHGOTT, R. F.; VANHOUTTE, P. M., 1989. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. **The FASEB Journal**, Bethesda, v.3, p. 2007-2018, 1989.
- FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. B. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, London, v. 288, p. 373-376, 1980.
- GEWALTIG, M. T.; KOJDA, G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. **Cardiovascular Research**, Oxford, v. 55, p. 250-260, 2002.
- GIBB, Barry J; WYKES, Victoria; GARTHWAITE, John. Properties of NO-activated guanylyl cyclases expressed in cells. **British Journal of Pharmacology**, Chichester, v. 139, n. 5, p. 1032–1040, 2003.
- GIROTTI, A. W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. **Journal of Lipid Research**, Urbana, v. 39, n. 8, p. 1529–1542, 1998.
- GO, Y.-M.; JONES, D. P. Redox biology: interface of the exposome with the proteome, epigenome and genome. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 2, p. 358–360, 2014.
- GOMES, Laís Polyane Assis. **Dieta cetogênica para o emagrecimento: uma revisão da literatura**. Orientadora: Dra. Cybelle Rolim. 2016. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal do Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 2016.
- GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. Iron toxicity and oxygen radicals. **Baillière's Clinical Haematology**, Amsterdam, v. 2, n. 2, p. 195–256, 1989.
- GUYTON, A. C.; HALL, M. E.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021, p. 1121.
- HAN, J. R.; DENG, B.; SUN, J.; CHEN, C. G.; CORKEY, B. E.; KIRKLAND, J. L.; MA, J.; GUO, W. Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensitivity in a group of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects. **Metabolism**, Amsterdam, v. 56, n. 7, p. 985–991, 2007.
- HAYATULLINA, Z.; MUHAMMAD, N.; MOHAMED, N.; SOELAIMAN, I. N. Virgin coconut oil supplementation prevents bone loss in osteoporosis in rat model. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, New York, v. 2012, p. 237236, 2012.

HUYNH; HEO. Therapeutic targets for endothelial dysfunction in vascular diseases. **Archives of Pharmacal Research**, Seoul, v. 42, n. 10, p. 848–861, 2019.

HORVATHOVA, M.; ZITNANOVA, I.; KRALOVICOVA, Z.; BALIS, P.; PUZSEROVA, A.; MUCHOVA, J.; KLUKNAVSKY, M.; DURACKOVA, Z.; BERNATOVA, I. Sex differences in the blood antioxidant defense system in juvenile rats with various genetic predispositions to hypertension. **Hypertension Research**, Tokyo, v. 39, n. 2, p. 64–69, 2015.

HUANG, C. B.; ALIMOVA, Y.; MYERS, T. M.; EBERSOLE, J. L. Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. **Archives of Oral Biology**, Amsterdam, v. 56, n. 7, p. 650–654, 2011.

HUANG, W. C.; TSAI, T. H.; CHUANG, L. T.; LI, Y. Y.; ZOUBOULIS, C. C.; TSAI, P. J. Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of capric acid against *Propionibacterium acnes*: a comparative study with lauric acid. **Journal of Dermatological Science**, Amsterdam, v. 73, n. 3, p. 232–240, 2014.

ILLAM, S. P.; NARAYANANKUTTY, A.; RAGHAVAMENON, A. C. Polyphenols of virgin coconut oil prevent pro-oxidant mediated cell death. **Toxicology Mechanisms and Methods**, London, v. 27, n. 6, p. 442–450, 2017.

JACKSON, W. F. Ion channels and vascular tone. **Hypertension**, Dallas, n. 35, p.173-178, 2000.

JACKSON, W. F. Potassium channels in the peripheral microcirculation. **Microcirculation**, Chichester, v. 12, p.113–127, 2005.

KAMISAH, Y.; PERIYAH, V.; LEE, K. T.; NOOR-IZWAN, N.; NURUL-HAMIZAH, A.; NURUL-IMAN, B. S.; SUBERMANIAM, K.; JAARIN, K.; AZMAN, A.; FAIZAH, O.; QODRIYAH, H. M. S. Cardioprotective effect of virgin coconut oil in heated palm oil diet induced hypertensive rats. **Pharmaceutical Biology**, London, v. 53, p. 1243–9, 2015.

KELSEY, J. A.; BAYLES, K. W.; SHAFII, B.; MCGUIRE, M. A. Fatty acids and monoacylglycerols inhibit growth of *Staphylococcus aureus*. **Lipids**, New York, v. 41, n. 10, p. 951–961, 2006.

KIM, H. Y.; OH, H.; LI, X.; CHO, K. W.; KANGA, D. G.; LEE, H. S. Ethanol extract of seeds of *Oenothera odorata* induces vasorelaxation via endothelium dependent NO-cGMP signaling through activation of Akt-eNOS-sGC pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, Amsterdam, v. 133, p. 315-323, 2011.

KRAVTSOV, G. M.; BRUCE, I. C.; WONG, T. M.; KWAN, C. A new view of K⁺ - induced contraction in rat aorta: the role of Ca²⁺ binding. **European Journal of Physiology**, Berlin, v. 446, p. 529-540, 2003.

KULAK, A.; STEULLET, P.; CABUNGCAL, J. H.; WERGE, T.; INGASON, A.; CUENOD, M.; DO, K. Q. Redox dysregulation in the pathophysiology of schizophrenia and bipolar disorder: insights from animal models. **Antioxidants &**

Redox Signaling, New York, v. 18, n. 12, p. 1428-1443, 2013.

KUNDU, S.; RAO, J. P. The story of spontaneously hypertensive rat (SHR): A Review. **Al Ameen Journal of Medical Science**, Bangalore, v. 1, n. 1, p. 65-66, 2008;

LATERZA, M. C.; AMARO, G.; NEGRÃO, C. E.; RONDON, M. U. P. B. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. 21, p. 320-328, 2008.

LAURINDO F., R., M., SOUZA H. P.; LUZ, P. L. Estresse oxidativo: um denominador comum de condições vasculares patológicas. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 344-55, 1998.

LAWLER, J. E.; SANDERS, B. J.; COX, R. H.; O'CONNOR, E. F. Baroreflex function in chronically stressed borderline hypertensive rats. **Physiology and Behavior**, Amsterdam, v. 49, n. 3, p. 539-542, 1991.

LE BROCCQ, M.; LESLIE, S. J.; MILLIKEN, P.; MEGSON, I. L. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. **Antioxid Redox Signal**, New York, v. 10, n. 9, p. 1631-74, 2008.

LEE, T. J.; SHIRASAKI, Y.; NICKOLS, G. A. Altered endothelial modulation of vascular tone in aging and hypertension. **Blood Vessels**, Basel, v. 24, n. 3, p. 132-6, 1987.

LUCAS, Kimberly A. et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. **Pharmacological reviews**, Baltimore, v. 52, n. 3, p. 375-414, 2000.

LUSCHER, T F; RAIJ, L; VANHOUTTE, P M. Endothelium-dependent vascular responses in normotensive and hypertensive Dahl rats. **Hypertension**, Dallas, v. 9, n. 2, p. 157-63, 1987.

MALACHIAS, M. V. B.; *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.107, n. 3, Supl.3, p. 1-83, 2016.

McCARTY, M. F.; DINICOLANTONIO, J. J. Triglicerídeos de cadeia média ricos em ácido láurico podem substituir outros óleos em aplicações culinárias e podem ter patogenicidade limitada. **Coração Aberto**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. e000467, 2016.

MEI, Y.; THOMPSON, M. D.; COHEN, R. A.; TONG, X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, Amsterdam, v. 1852, n. 2, p. 243-251, 2015.

MENDES-JUNIOR, L. D. G.; MONTEIRO, M. M. D. O.; CARVALHO, A. D. S.; QUEIROZ, T. M. D.; BRAGA, V. D. A. Oral supplementation with the rutin improves cardiovascular baroreflex sensitivity and vascular reactivity in hypertensive rats. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Ottawa, v. 38, n. 11, p. 1099-1106, 2013.

MISRA, H. P., FRIDOVICH, I. "The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase." **The Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 247, n. 10, p. 3170-5, 1972.

MOHRMAN, D. E.; HELLER, L. J. **Fisiologia Cardiovascular**. 6. ed. São Paulo: McGraw Hill Brasil, 2017.

MONTEIRO, B. L., DIAS, A. T., WANDERKOKE, S. C., YOKOTA, R., CASARINI, D. E., LEAL, M. A., NOGUEIRA, B. V.; MEYRELLES, S. S.; CAMPOS-TOIMIL, M.; CAMPAGNARO, B. P.; CAMPOS, R. R.; PEREIRA, T. M. C.; VASQUEZ, E. C. Protective effects of kefir in the angiotensin II-dependent hypertension. **Journal of Functional Foods**, Amsterdam, v. 75, p. 104260, 2020.

MONTEIRO, M. M. O.; FRANÇA-SILVA, M. S.; ALVES, N. F.; PORPINO, S. K.; BRAGA, V. A. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. **Molecules**, Basel, v. 17, n. 11, p. 12997–13008, 2012.

MORGADO, M. *et al.* Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Berlin, v. 69, p. 247-266, 2012.

MULVANY, M. J. Small artery remodelling in hypertension. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, Hoboken, v. 110, n.1, p. 49-55, 2012.

MUMME, K.; STONEHOUSE, W. Efeitos dos triglicerídeos de cadeia média na perda de peso e composição corporal: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Revista da Academia de Nutrição e Dietética**, Amsterdam, v. 115, n. 2, p. 249-263, 2015.

NAKATSUJI, T.; KAO, M. C.; FANG, J. Y.; ZOUBOULIS, C. C.; ZHANG, L.; GALLO, R. L.; HUANG, C. M. Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. **The Journal of Investigative Dermatology**, Amsterdam, v. 129, n. 10, p. 2480–2488, 2009.

NEUBIG, R. R.; SPEDDING, M.; KENAKIN, T.; CHRISTOPOULOS, A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v. 55, n. 4, p. 597-606, 2003.

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Wet and dry extraction of coconut oil: impact on lipid metabolic and antioxidant status in cholesterol coadministered rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 87, n. 8, p. 610–616, 2009.

NISHIKI, K.; JAMIESON, D. A. N. A.; OSHINO, N. O. Z. O. M. U.; CHANCE, B. R. I. T. T. O. N. Oxygen toxicity in the perfused rat liver and lung under hyperbaric conditions. **Biochemical Journal**, London, v. 160, n. 2, p. 343–355, 1976.

NOBMANN, P.; BOURKE, P.; DUNNE, J.; HENEHAN, G. *In vitro* antimicrobial activity and mechanism of action of novel carbohydrate fatty acid derivatives against *Staphylococcus aureus* and MRSA. **Journal of Applied Microbiology**, Hoboken, v.

108, n. 6, p. 2152–2161, 2010.

NURUL-IMAN, B. S.; KAMISAH, Y.; JAARIN, K.; QODRIYAH, H. M. S. Virgin Coconut Oil Prevents Blood Pressure Elevation and Improves Endothelial Functions in Rats Fed with Repeatedly Heated Palm Oil. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 2013, p. e629329, 2013.

OASTES, J. A.; BROWN, N. J. Anti-hipertensivos e terapia farmacológica da hipertensão. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 32, p. 657-678.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, Amsterdam, v. 95, n. 2, p. 351-358, 1979.

OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japanese Circulation Journal**, Tokyo, v. 27, n. 1, p. 282-293, 1963;

OKAMOTO, K.; TABELI, R.; FUKUSHIMA, M.; NOSAKA, S.; YAMORI, Y.; ICHIJIMA, K.; HAEBARA, H.; MATSUMOTO, M.; MARUYAMA, T.; SUZUKI, Y.; TAMEGAI, M.; Further observations of the development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japanese Circulation Journal**, Tokyo, v. 30, n. 6, p. 703-716, 1966;

OLIVEIRA JÚNIOR, Francisco Antônio de. **Efeitos da suplementação com óleo de coco em pacientes com hipertensão arterial de estágio 1**. Orientador: Dr. Valdir de Andrade Braga. 2019. 136 f: Dissertação (Doutorado em Ciências Fisiológicas), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

OLIVEIRA-DE-LIRA, L.; SANTOS, E.; DE SOUZA, R.; MATOS, R. J. B.; SILVA, M. C. D.; OLIVEIRA, L. D. S.; NASCIMENTO, T. G. D.; SCHEMLY, P. A. L. S.; SOUZA, S. L. D. Supplementation-Dependent Effects of Vegetable Oils with Varying Fatty Acid Compositions on Anthropometric and Biochemical Parameters in Obese Women. **Nutrients**, Basel, v. 10, n. 7, p. 932, 2018.

Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. **Dia Mundial da Hipertensão 2020**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/campanhas/dia-mundial-da-hipertensao-2020>. Acesso em: 09 abr. 2024.

OSHINO, N; CHANCE, B. Properties of glutathione release observed during reduction of organic hydroperoxide, demethylation of aminopyrine and oxidation of some substances in perfused rat liver, and their implications for the physiological function of catalase. **Biochemical Journal**, London, v. 162, n. 3, p. 509–525, 1977.

PAGE, I. H. **Hypertension Mechanims**. Orlando: Grune and Stratton, 1987.
 PATEL, R. S.; AL MHEID, I.; MORRIS, A. A.; AHMED, Y.; KAVTARADZE, N.; ALI, S.; DABHADKAR, K.; BRIGHAM, K.; HOOPER, W. C.; ALEXANDER, R. W.; JONES, D. P.; QUYYUMI, A. A. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v.218, n. 1, p. 90-95, 2011.

PEHOWICH, D. J.; GOMES, A. V.; BARNES, J. A. Fatty acid composition and possible health effects of coconut constituents. **West Indian Medical Journal**, Kingston, v. 49, n. 2, p. 128-133, 2000.

PEREIRA, M.; LUNET, N.; AZEVEDO, A.; BARROS, H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **Journal of the Hypertensive**, London, v. 27, n. 5, p. 963-75, 2009.

PICON, R. V.; DIAS-DA-COSTA, J. S.; FUCHS, F. D.; OLINTO, M. T. A.; CHOUDHRY, N. K.; FUCHS, S. C. Hypertension Management in Brazil: Usual Practice in Primary Care. A Meta-Analysis. **International Journal of Hypertension**, London, v. 2017, 2017.

PINTÉROVÁ, M.; KUNEŠ, J.; ZICHA, J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension. **Physiological Research**, Brno, v. 60, n. 3, p. 381-402, 2011

PINTO, Samantha Bueno. **Comparação entre as dosagens de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) em presença e na ausência de piridoxal fosfato**. Orientadora: Andréia Buffon. 2010. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

POLITO, M. D.; FARINATTI, P. T. V. Respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto ao exercício contra-resistência: uma revisão da literatura. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, Lisboa, v. 2003, n. 1, p. 79–91, 2003.

PORTH, C. **Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. **Physiological Reviews**, Philadelphia, v. 88, n. 4, p. 1243–1276, 1 out. 2008.

QUEIROZ, Thyago Moreira de. **O mecanismo hipotensor do ácido α -lipóico em modelos de hipertensão arterial dependentes de angiotensina II envolve a inibição da ADAM17**. Orientador: Dr. Valdir de Andrade Braga. 2014. 93 f. Tese (Doutorado em Farmacologia de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

RADOSTITS, O. M., BLOOD D. C.; GAY, C. C. **Clínica Veterinária. Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1737 p. 2002.

RAHIM, N. S.; LIM, S. M.; MANI, V.; MAJEED, A. B. A.; RAMASAMY, K. Enhanced memory in wistar rats by virgin coconut oil is associated with increased antioxidative, cholinergic activities and reduced oxidative stress. **Pharmaceutical Biology**, Abingdon, v. 55, n. 1, p. 825–832, 2017.

RAMACHANDRAN, A.; LEVONEN, A. L.; BROOKES, P. S.; CEASER, E.; SHIVA, S.; BARONE, M. C.; DARLEY-USMAR, V. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. **Free Radical Biology & Medicine**, Orlando, v. 33, n. 11, p. 1465–1474, 2002.

RAMOS, A. M.; PELLANDA, L. C.; GUS, I.; PORTAL, V. L. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 92, n. 3, p. 233–240, 2009.

RATTMMAN, Yanna Dantas. **Mecanismos Endoteliais Envolvidos nos Efeitos Vasculares da *Dicksonia sellowiana* (PRESL.) Hook**. Orientador: Dr. Adair Roberto Soares dos Santos. 2009. 167 f. Tese (Doutorado em Farmacologia), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

REN, Jun. Influence of gender on oxidative stress, lipid peroxidation, protein damage and apoptosis in hearts and brains from spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, United Kingdom, v. 34, n. 5–6, p. 432–438, 2007.

RIBEIRO, S. M. R.; QUEIROZ, J. H. D.; PELUZIO, M. C. G.; COSTA, N. M. B.; MATTA, S. L. P. D.; e QUEIROZ, M. E. L. R. D. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 21, n. 3, p. 133-149, 2005.

ROBIN, S.; COURDEROT-MASUYER, C.; NICOD, L.; JACQUESON, A.; RICHERT, L. BERTHELOT, A. Opposite effect of methionine-supplemented diet, a model of hyperhomocysteinemia, on plasma and liver antioxidant status in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Winston-Salem, v. 15, n. 2, p. 80–89, 2004.

SAMPAIO, W. O.; SANTOS, R. A. S. Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Sistema renina-angiotensina: bases fisiopatológicas. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 67-70, 2004.

SAGER, Georg. Cyclic GMP transporters. **Neurochemistry international**, v. 45, n. 6, p. 865-873, 2004.

SANTANA, B. DE S.; RODRIGUES, B. S.; STIVAL, M. M.; VOLPE, C. R. G. Arterial hypertension in the elderly accompanied in primary care: profile and associated factors. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, 2019.

SEDIK, A. A.; ELGOHARY, R.; KHALIFA, E.; KHALIL, W. K. B.; SHAFEY, H. I.; SHALABY, M. B.; GOUIDA, M. S. O.; TAG, Y. M. Lauric acid attenuates hepato-metabolic complications and molecular alterations in high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. **Toxicology Mechanisms and Methods**, Washington, v. 34, p. 454-467, 2024.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical Biochemistry**. New

York, v. 25, p. 1, 192-205, 1968.

SHERWIN, C. M.; CHRISTIANSEN, S. B.; DUNCAN, I. J.; ERHARD, H. W.; LAY, D. C.; MENCH, J. A.; O'CONNOR, C. E.; PETHERICK, J. C. Guidelines for the ethical use of animals in applied ethology studies. **Applied Animal Behaviour Science**, [s. l.], v. 81, n. 3, p. 291-305, 2003.

SILBERSTEIN, T.; BURG, A., BLUMENFELD, J.; SHEIZAF, B.; TZUR, T.; SAPHIER, O. Saturated fatty acid composition of human milk in Israel: a comparison between Jewish and Bedouin women. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ**, Israel, v. 15, n. 4, p. 156–159, 2013.

SILVA, E.; GARRIDO, A. G.; ASSUNÇÃO, M. S. C. Avaliação da perfusão tecidual no choque. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 27–35, 2001.

SILVA, Martapolyana Torres Menezes da. **Estudo do mecanismo de ação do p-cimeno em aorta isolada de rato e traqueia isolada de cobaia**. Orientador: Dr. Luciano Augusto de Araújo Ribeiro. 2014. 130 f: Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais do Semiárido) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, 2014.

Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC. **Cardiômetro: mortes por doenças cardiovasculares no Brasil**. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/>. Acesso em: 09 abr. 2024.

STANKEVIČIUS *et al.* Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. **Medicina**, Kaunas, v. 39, n. 4, p. 333-41, 2003.

ST-ONGE, M. B.; MAYRSOHN, B.; O'KEEFFE, M.; KISSILEFF, H. R.; CHOUDHURY, A. R.; LAFERRÈRE, B. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 68, n. 10, p. 1134–1140, 2014.

ST-ONGE, M. P. Relationship between body composition changes and changes in physical function and metabolic risk factors in aging. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, Brussels, v. 8, n. 5, p. 523–528, 2005.

ST-ONGE, M. P.; JONES, P. J. H. Physiological Effects of Medium-Chain Triglycerides: Potential Agents in the Prevention of Obesity. **The Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 132, n. 3, p. 329–332, 2002.

ST-ONGE, M. P.; SHECHTER, A. Sleep disturbances, body fat distribution, food intake and/or energy expenditure: pathophysiological aspects. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, Heidelberg, v. 17, n. 1, p. 29–37, 2014.

SU, J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. **World Journal of Cardiology**, Hong Kong, v. 7, n. 11, p. 719, 2015.

SUN, H.-J.; HOU, B.; WANG, X.; ZHU, X. X.; LI, K. X.; QIU, L. Y. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs. **Life Sciences**, San Diego, v. 167, p. 6–11, 2016.

TADDEI, S.; VIRDIS, A.; GHIADONI, L.; MAGAGNA, A.; SALVETTI, A. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 29, n. 1, p. 274–279, 1997.

TANG, E. H. C.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, Heidelberg, v. 459, n. 6, p. 995–1004, 2010.

TEIXEIRA, B. C.; LOPES, A. L.; MACEDO, R. C. O.; CORREA, C. S.; RAMIS, T. R.; RIBEIRO, J. L.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 108–115, 2014.

THOMSON, A. B.; SCHOELLER, C.; KEELAN, M.; SMITH, L.; CLANDININ, M. T. Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 71, n. 8, p. 531-555, 1993.

TOUYZ, R. M. *et al.* Vascular smooth muscle contraction in hypertension. **Cardiovascular Research**, Oxford, v. 114, n. 4, p. 529–539, 2018.

TOUYS, R. M.; SCHIFFRIN, E. L. Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells. **Hypertension**, Dallas, v. 34, n. 2, p. 976-982, 1999.

TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN, E. L. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochemistry and Cell Biology**, Heidelberg, v. 122, n. 4, p. 339-352, 2004.

USUI, M.; EGASHIRA, K.; KITAMOTO, S.; KOYANAGI, M.; KATOH, M.; KATAOKA, C.; SHIMOKAWA, H.; TAKESHITA, A. Pathogenic role of oxidative stress in vascular angiotensin-converting enzyme activation in long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. **Hypertension**, Dallas, v. 34, p. 546-551, 1999.

VALENTE, F. X.; CÂNDIDO, F. G.; LOPES, L. L.; DIAS, D. M.; CARVALHO, S. D. L.; PEREIRA, P. F.; BRESSAN, J. Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetitive responses in women with excess body fat. **European Journal of Nutrition**, Heidelberg, v. 57, n. 4, p. 1627–1637, 2018.

VALENTE, Flávia Xavier. **Efeitos do consumo do óleo de coco virgem no controle da obesidade e de marcadores cardiometabólicos em mulheres.** Orientadora: Dra. Maria do Carmo Gouveia Peluzio. 2017. 114 f: Tese (Doutorado em Ciência da Nutrição) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2017.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T.; MAZUR, M.; TELSER, J.

Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Oxford, v. 39, n. 1, p. 44–84, 2007.

VASCONCELOS, S. M. L.; GOULART, M. O. F.; SILVA, M. A. M.; GOMES, A. C. M. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma mini-revisão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 269-74, 2007.

VAZIRI, N. D. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, Teerã, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2008

VERMA, S, BUCHANAN MR, ANDERSON TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. **Circulation**, Washington, v. 108, n. 17, p. 2054-9, 2003.

WEBB, R. Clinton. Smooth muscle contraction and relaxation. **Advances in Physiology Education**, Bethesda, v. 27, n. 4, p. 201–206, 2003.

WERNER, M.; LEDOUX, J. K⁺ channels in biological processes: vascular K⁺ channels in the regulation of blood pressure. **Journal of Receptor, Ligand and Channel Research**, New York, v. 7, p. 51-60, 2014.

WIDDER, J. D.; FRACCAROLLO, D.; GALUPPO, P.; HANSEN, J. M.; JONES, D. P.; ERTL, G.; BAUERSACHS, J. Attenuation of angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension by overexpression of Thioredoxin 2. **Hypertension**, Dallas, v. 54, n. 2, p. 338-344, 2009.

WILHELM FILHO, D.; TORRES, M. A.; MARCON, J. L.; FRAGA, C. G.; BOVERIS, A. Comparative antioxidant defenses in vertebrates-emphasis on fish and mammals. **Trends in Comparative Biochemistry & Physiology**, Sídney, v. 7, p. 33-45, 2000.

WON, K. J.; JUNG, S. H.; JUNG, S. H.; LEE, K. P.; LEE, H. M.; LEE, D.; PARK, E.; KIM, J.; KIM, B. DJ-1/park7 modulates vasorelaxation and blood pressure via epigenetic modification of endothelial nitric oxide synthase. **Cardiovascular Research**, Oxford, v. 101, p. 473-81, 2014.

YEAP, S. K.; BEH, B. K.; ALI, N. M.; YUSOF, H. M.; HO, W. Y.; KOH, S. P.; ALITHEEN, N. B.; LONG, K. Antistress and antioxidant effects of virgin coconut oil *in vivo*. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Hong Kong, v. 9, n. 1, p. 39–42, 2015.

YIN, H.; XU, L.; PORTER, N. A. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. **Chemical Reviews**, Washington, v. 111, n. 10, p. 5944–5972, 2011.

ZHANG, Y.; GRIENDLING, K. K.; DIKALOVA, A.; OWENS, G. K.; TAYLOR, W. R. Vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension is mediated by vascular smooth muscle cell-derived H₂O₂. **Hypertension**, Dallas, v. 46, n. 4, p. 732–737, 2005.

ANEXO A - CÓPIA DA CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DO PROJETO JUNTO À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 08 de fevereiro de 2023

Ofício nº 06/23

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: Prof. Thyago Moreira de Queiroz
Departamento de Núcleo de nutrição/farmacologia
Centro Acadêmico de Vitória
Processo nº0091/2022

Certificamos que a proposta intitulada **“Avaliação dos efeitos cardiovasculares induzidos pelo tratamento com ácido láurico em ratos.”** Registrado como **nº0091/2022** sob a responsabilidade do **Prof Thyago Moreira de Queiroz** Que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 07/02/2023

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/03/2023 a 01/03/2024
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico (<i>Rattus norvegicus albinus/Wistar</i>)
Nº de animais	42 animais
Peso/Idade	250 -300 g / 90-120 dias
Sexo	(42) Macho
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério do Centro Acadêmico de Vitória/UFPE

Atenciosamente


 Prof. Sebastião R. F. Silva
 Presidente CEUA/UFPE
 SIAPE 2345691