



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

SUYANE DE DEUS E MELO

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GASTROPROTETOR DO ÁCIDO LÁURICO

Recife

2025

SUYANE DE DEUS E MELO

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GASTROPROTETOR DO ÁCIDO LÁURICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Bioquímica e Fisiologia.

Orientadora: Dra. Maria Tereza dos Santos Correia

Recife

2025

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Melo, Suyane de Deus e.

Avaliação do potencial gastroprotetor do ácido láurico / Suyane de Deus e Melo. - Recife, 2024.

56f.: il.

Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia, 2024.

Orientação: Dra. Maria Tereza dos Santos Correia.

1. Ácido láurico; 2. Gastroproteção; 3. Lesão gástrica; 4. Camundongos Swiss. I. Correia, Maria Tereza dos Santos. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

SUYANE DE DEUS E MELO

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GASTROPROTETOR DO ÁCIDO LÁURICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Bioquímica e Fisiologia.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Maria Tereza Correia dos Santos (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Wendeo Kennedy Costa (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Luzia Abílio da Silva (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Alisson Macário de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal da Paraíba

Data:16/12/2024

Dedico este trabalho aos meus pais,
Wellinton e Oriana, que, com todo amor
e dedicação, me ofereceram o privilégio
e a liberdade de seguir meus sonhos.
Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Dr.^a Maria Tereza dos Santos Correia**, sou grata pela confiança e pelas oportunidades que transformaram minha experiência acadêmica.

Ao Mestre **Paulo Eloi**, amigo e parceiro de bancada, meu profundo agradecimento pelos ensinamentos, paciência e apoio durante cada passo deste trabalho. Você foi mais que necessário na minha vida e nessa etapa da minha carreira.

Ao **Dr. João Victor**, amigo que conheci no laboratório, seus ensinamentos, incentivos e conselhos foi a bússola que guiou cada passo meu no ambiente acadêmico. Muito obrigada por acreditar em mim.

Aos amigos de laboratório, minha gratidão sincera por estarem presente trazendo alegria no dia a dia e por estarem ao meu lado, contribuindo com conhecimento e apoio nos momentos mais desafiadores do desenvolvimento deste trabalho. Aos IC's (**Hilary, Paulo, João, Tamires, Erica**), agradeço pela disposição para me ajudar com os animais e na bancada durante a pesquisa.

Agradeço ao Departamento de Bioquímica, especialmente ao Laboratório de Produtos Naturais (LPN), pelo espaço e equipamentos que tornaram possíveis as experiências e conquistas desta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) pela bolsa de Mestrado e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo financiamento do projeto, minha mais profunda gratidão. Sem o apoio dessas instituições, a realização deste trabalho seria apenas um sonho distante.

À minha **família**, que sempre esteve ao meu lado, nos momentos felizes e desafiadores, meu eterno amor e gratidão. Vocês foram a força invisível que me sustentou.

À **Vitor Amaral**, namorado e companheiro de vida, obrigada pelo apoio constante, o alívio nas horas difíceis e o estímulo nos momentos de dúvida. Te amo.

E aos queridos amigos, que tornaram esta jornada mais leve e cheia de esperança, obrigado por cada palavra de incentivo e por acreditarem em mim nesta etapa tão significativa da minha vida. Quero destacar duas amigas cientistas. **Poly**, conheci na graduação e agradeço por estar presente nos dois mundos, pessoal e ciência, você foi importante demais nessa etapa da minha vida. E **Adriane**, pessoa crucial que me deu estrutura e calma durante o processo final deste trabalho diante de tanta turbulência na vida pessoal, obrigada por tanto.

"Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido. Agora é hora de entender mais, para que possamos temer menos."
— Marie Curie

RESUMO

O ácido láurico (LA), um ácido graxo de cadeia média, tem demonstrado propriedades bioativas promissoras, incluindo efeitos gastroprotetores. Este estudo avaliou a segurança e a atividade gastroprotetora do LA em modelos *in vitro* e *in vivo*. Inicialmente, a viabilidade de células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs) foi testada após 24 horas de exposição a diferentes concentrações de LA (25–200 µg/mL), sem observação de redução significativa da viabilidade celular, evidenciando baixo potencial citotóxico. Para avaliação da toxicidade aguda, camundongos Swiss receberam doses crescentes de LA (300, 1000 e 2000 mg/kg, via oral) durante 14 dias. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade ou mortalidade. Apesar de redução significativa no consumo de água e ração no grupo de 2000 mg/kg, o peso corporal permaneceu estável, sugerindo compensação energética. O exame de órgãos revelou aumento significativo do coração, rins e baço na dose mais elevada, enquanto fígado, estômago e pulmões apresentaram tendência a elevação. Parâmetros hematológicos indicaram anemia macrocítica e hiperocrômica, associada a leucocitose e alterações leucocitárias apenas na dose de 2000 mg/kg. Alterações bioquímicas hepáticas e renais, incluindo aumento de ALT, AST, ALP, GGT, bilirrubina, ureia e creatinina, foram observadas somente na dose mais alta, reforçando segurança relativa em doses menores. A avaliação da atividade gastroprotetora foi realizada em modelos experimentais de lesão gástrica induzida por etanol acidificado. A administração oral de LA reduziu de forma significativa a área de lesão em uma relação dependente da dose, com proteção máxima observada nas doses de 100 e 200 mg/kg, comparável ao efeito do fármaco padrão lansoprazol. Em contraste, a administração intraperitoneal apresentou efeito protetor limitado, sugerindo que a ação gastroprotetora do LA está associada principalmente a mecanismos locais, incluindo formação de barreira física sobre a mucosa, aumento da produção de muco e possível modulação de respostas antioxidantes e inflamatórias. Em conclusão, o ácido láurico apresenta potente efeito gastroprotetor oral, aliado a baixo potencial citotóxico e perfil de segurança favorável em doses fisiologicamente relevantes. Esses achados indicam que o LA é um candidato promissor para prevenção e tratamento de lesões gástricas induzidas por agentes agressivos, com mecanismos de ação locais e sistêmicos a serem investigados em estudos futuros.

Palavras-chave: ácido láurico; gastroproteção; lesão gástrica; PBMCs; camundongos Swiss; EtHCl.

ABSTRACT

Lauric acid (LA), a medium-chain fatty acid, has demonstrated promising bioactive properties, including gastroprotective effects. This study evaluated the safety and gastroprotective activity of LA in both in vitro and in vivo models. Initially, the viability of human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was assessed after 24 hours of exposure to different concentrations of LA (25–200 µg/mL), with no significant reduction in cell viability observed, indicating low cytotoxic potential. For acute toxicity assessment, Swiss mice received increasing doses of LA (300, 1000, and 2000 mg/kg, orally) for 14 days. No clinical signs of toxicity or mortality were observed. Although a significant reduction in water and food intake occurred in the 2000 mg/kg group, body weight remained stable, suggesting energy compensation. Organ examination revealed significant increases in the heart, kidneys, and spleen at the highest dose, while the liver, stomach, and lungs showed a trend toward elevation. Hematological parameters indicated macrocytic and hyperchromic anemia, associated with leukocytosis and leukocyte profile alterations, only at the 2000 mg/kg dose. Hepatic and renal biochemical alterations, including increased ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, urea, and creatinine, were observed only at the highest dose, supporting relative safety at lower doses. Gastroprotective activity was evaluated using experimental models of gastric injury induced by acidified ethanol. Oral administration of LA significantly reduced lesion area in a dose-dependent manner, with maximal protection observed at doses of 100 and 200 mg/kg, comparable to the standard drug lansoprazole. In contrast, intraperitoneal administration showed limited protective effect, suggesting that LA's gastroprotective action is mainly associated with local mechanisms, including formation of a physical barrier over the mucosa, increased mucus production, and possible modulation of antioxidant and inflammatory responses. In conclusion, lauric acid demonstrates potent oral gastroprotective effects, combined with low cytotoxic potential and a favorable safety profile at physiologically relevant doses. These findings indicate that LA is a promising candidate for the prevention and treatment of gastric lesions induced by aggressive agents, with both local and systemic mechanisms of action to be further investigated in future studies.

Keywords: EtHCl; gastric injury; gastroprotection; lauric acid; PBMCs; Swiss mice.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Avaliação da viabilidade celular de PBMCs humanas expostas ao ácido láurico.	37
Figura 2 –	Resultado do teste de lesão gástrica por etanol acidificado.	43
Figura 3 –	Resultado do Teste de Barreira Absoluta ao Etanol.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Principais Tipos de Células Gástricas e Suas Secreções/Funções	19
Tabela 2 –	Propriedades Físico-Químicas do Ácido Láurico	28

Artigo

Tabela 1 -	Efeito do ácido láurico (LA) sobre o consumo de água (mL), ração (g) e peso corporal (g) de camundongos Swiss tratados oralmente.	39
Tabela 2 -	Efeitos da administração oral ácido láurico (LA) nos pesos relativos de órgãos de animais experimentais.	40
Tabela 3 -	Parâmetros hematológicos de animais tratados com diferentes doses de ácido láurico (LA).	41
Tabela 4 -	Parâmetros bioquímicos de animais tratados com diferentes doses de ácido láurico (LA).	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALI	Área de lesão induzida
AL	Ácido láurico
ALT	Alanina Aminotransferase
ALP	Alkaline Phosphatase (Fosfatase Alcalina)
AST	Aspartato Aminotransferase
AGCL	Ácidos graxos de cadeia longa
AGCM	Ácidos graxos de cadeia média
COX	Ciclooxigenase
cag-PAI	cag Pathogenicity Island (Ilha de patogenicidade cag)
cagA	Gene associado à citotoxina de <i>H. pylori</i>
ECL	Enterochromaffin-like cells (Células semelhantes às enterocromafins)
EMT	Epithelial-Mesenchymal Transition (Transição epitelial-mesenquimal)
ERos	Espécies reativas de oxigênio
EtHCl	Etanol Acidificado (Ethanol Hydrochloride)
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase (Gama-Glutamil Transferase)
GSH	Glutathione
HCl	Ácido clorídrico
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
H ⁺ /K ⁺ ATPase	Bomba de prótons (Hidrogênio/Potássio ATPase)
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
MCV	Mean Corpuscular Volume (Volume Corpuscular Médio)
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (Hemoglobina Corpuscular Média)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média)
MUC5AC	Mucina 5AC (principal mucina gástrica)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (Nível sem Efeito Adverso Observado)
PBMCs	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células mononucleares do sangue periférico)
PGE1	Prostaglandina E1
TGI	Trato gastrointestinal superior
TJs	Tight Junctions (Junções oclusivas)
UE	Úlceras de estresse
vacA	Gene citotoxina vacuolizante A de <i>H. pylori</i>
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide (Peptídeo Intestinal Vasoativo)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	GERAL	16
2.2	ESPECÍFICOS	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	ANATOMIA E FISIOLOGIA DO ESTÔMAGO	17
3.2	ETIOPATOGENIA DAS LESÕES GÁSTRICAS	22
3.3	GASTROPROTEÇÃO: CONCEITOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS	25
3.4	MODELOS EXPERIMENTAIS DE LESÃO GÁSTRICA	27
3.5	ÁCIDO LÁURICO: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DE SUA ESTRUTURA, PROPRIEDADES E EFEITOS TERAPÊUTICOS	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
	Avaliação farmacológica e mecanística do potencial gastroprotetor do ácido láurico em modelo experimental de lesão gástrica	37
5	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal superior, em especial o estômago, desempenha um papel central no processo digestivo e na manutenção da homeostase orgânica. Essa estrutura atua como um reservatório temporário para os alimentos ingeridos, promovendo sua trituração mecânica e mistura com o suco gástrico, o que favorece a degradação inicial das proteínas e a formação do quimo. Anatomicamente, o estômago é dividido em quatro regiões distintas: a cárdia, responsável pela transição entre o esôfago e o estômago; o fundo, que funciona como uma câmara de armazenamento e participa na liberação controlada do conteúdo alimentar; o corpo, considerado a maior porção e principal local de secreção ácido-clorídrica e enzimática; e o antro pilórico, que exerce importante função na regulação do esvaziamento gástrico para o duodeno (Alipour, 2021; Chen et al., 2021; Li et al., 2021).

Do ponto de vista histológico, o estômago apresenta uma parede composta por camadas especializadas – mucosa, submucosa, muscular e serosa – que garantem tanto sua atividade secretora quanto motora. Fisiologicamente, destaca-se a mucosa gástrica, composta por células epiteliais que secretam ácido clorídrico, muco e bicarbonato. Esses componentes atuam sinergicamente na digestão e na manutenção da integridade da parede gástrica. A barreira mucosa, composta principalmente por uma camada viscosa de muco e bicarbonato, constitui a primeira linha de defesa contra o pH ácido luminal, além de proteger contra pepsina e agentes exógenos. Essa barreira é apoiada por diversos fatores endógenos, incluindo prostaglandinas citoprotetoras, adequado fluxo sanguíneo mucoso e sistemas antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase e a catalase (Goldenring & Mills, 2022; Zavros & Merchant, 2022; Xu et al., 2022).

Entretanto, esse equilíbrio pode ser comprometido por diversos agentes agressores, resultando em lesões gástricas. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o etanol, o estresse fisiológico e a infecção por *Helicobacter pylori* estão entre os principais fatores etiopatogênicos que contribuem para a erosão da mucosa e formação de úlceras. Esses agentes promovem a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), reduzem a síntese de muco e bicarbonato, inibem a produção de prostaglandinas e comprometem a microcirculação mucosa (Li et al., 2021; Hijos-Mallada et al., 2022; Liu et al., 2024; Yang et al., 2024; Drnovsek et al., 2024).

Nesse contexto, o conceito de gastroproteção envolve o uso de substâncias

capazes de preservar ou restaurar a integridade da mucosa gástrica, seja por meio da redução de fatores agressivos, seja pelo reforço dos mecanismos de defesa endógenos. Dentre os fármacos tradicionalmente utilizados com esse propósito, destacam-se o omeprazol, inibidor da bomba de prótons; o misoprostol, análogo das prostaglandinas; e o sucralfato, agente que forma uma camada protetora na mucosa. No entanto, a busca por alternativas naturais com menor perfil de efeitos adversos tem impulsionado a investigação de compostos bioativos derivados de plantas e alimentos funcionais (Bordin & Livzan, 2024; Drnovsek et al., 2024; Khazaaleh et al., 2024).

O ácido láurico (ácido dodecanoico) é um ácido graxo saturado de cadeia média (C12), amplamente encontrado em óleos vegetais como o óleo de licuri (*Syagrus coronata*) e o óleo de coco (*Cocos nucifera*). Suas propriedades físico-químicas conferem boa solubilidade e absorção, sendo rapidamente metabolizado no fígado. Diversos estudos têm demonstrado seus potenciais efeitos terapêuticos, incluindo ações antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antioxidantes, que o tornam um candidato promissor à investigação como agente gastroprotetora (McCarty & DiNicolantonio, 2016; Tham et al., 2020; M A et al., 2024; Kim & Lee, 2024).

Diante disso, o ácido láurico pode exercer efeito protetor sobre a mucosa gástrica por meio da neutralização de radicais livres, modulação da resposta inflamatória local, estímulo à produção de muco e prostaglandinas, e possível interferência na colonização de *H. pylori*. Essas propriedades têm sido sugeridas em estudos experimentais in vitro e in vivo, embora os mecanismos moleculares exatos ainda não estejam completamente elucidados. Assim, a avaliação do potencial gastroprotetor do ácido láurico se mostra relevante no contexto da farmacologia experimental e da busca por terapias adjuvantes no manejo das doenças gástricas.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar os efeitos biológicos e a segurança do ácido láurico em modelos celulares e animais, com ênfase em sua toxicidade, citotoxicidade e potencial gastroprotetor frente a lesões gástricas induzidas.

2.2 ESPECÍFICOS

- Investigar a viabilidade celular e o potencial citotóxico do ácido láurico em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs).
- Determinar a toxicidade aguda do ácido láurico em modelo animal, monitorando parâmetros clínicos, comportamentais e fisiológicos.
- Avaliar a capacidade do ácido láurico em prevenir ou reduzir lesões gástricas induzidas por etanol acidificado em modelo animal.
- Examinar o possível efeito de barreira protetora do ácido láurico contra lesões gástricas induzidas por etanol.
- Quantificar a área das lesões gástricas e analisar marcadores inflamatórios no tecido gástrico dos animais experimentais.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO ESTÔMAGO

O trato gastrointestinal superior (TGI) desempenha um papel fundamental na digestão e absorção de nutrientes, com o estômago sendo um órgão central neste processo. O estômago representa a porção mais dilatada do sistema digestório, localizado entre o esôfago e o intestino delgado, e se caracteriza por ser um órgão muscular e oco com uma capacidade considerável, podendo reter entre 2 e 3 litros de alimento. Sua função fisiológica primordial reside na criação de um ambiente ácido que permite a ação segura de enzimas proteolíticas e soluções ácidas, transformando o alimento ingerido em uma mistura semissólida conhecida como quimo (Alipour, 2021; Chen et al., 2021; Li et al., 2021).

Além de sua função digestiva primária, o estômago contribui significativamente para as defesas microbianas do corpo e para a iniciação do reflexo peristáltico, evidenciando seu papel multifacetado na saúde digestória geral. A compreensão detalhada da anatomia e fisiologia gástrica é, portanto, essencial para o manejo eficaz de condições gastrointestinais prevalentes, como úlceras pépticas e câncer gástrico, que são de grande importância clínica devido à sua incidência e potenciais complicações (Kővári et al., 2021; Rugge et al., 2021; Waldum & Fossmark, 2021).

A regulação precisa do esvaziamento gástrico é um processo crucial para a digestão e absorção subsequentes no intestino delgado. Uma desregulação nesse processo pode influenciar a glicemia pós-prandial, estabelecendo uma ligação direta entre a função gástrica e a saúde metabólica mais ampla, incluindo o diabetes mellitus. A capacidade do estômago de controlar o tempo e a taxa de entrega do alimento ao duodeno o posiciona como um "porteiro" essencial para a absorção de nutrientes e as respostas metabólicas subsequentes. Isso implica que a modulação precisa do esvaziamento gástrico poderia oferecer um caminho para controlar respostas sistêmicas, como os picos de açúcar no sangue (Sun et al., 2021; Li et al., 2021; Chen et al., 2021).

A defesa da mucosa gástrica é vital, dada sua exposição contínua a fatores nocivos. O desenvolvimento de terapias emergentes que visam a função estomacal e a redução de lesões gastrointestinais sugere que a manipulação de processos fisiológicos gástricos, como a motilidade ou a proteção da mucosa, pode oferecer estratégias terapêuticas inovadoras não apenas para distúrbios gástricos diretos,

mas também para condições metabólicas e inflamatórias mais amplas, indo além do alívio sintomático tradicional para abordar disfunções fisiológicas subjacentes (Aziz et al., 2022; Goldenring & Mills, 2022; Koga, 2022).

É composto por quatro regiões principais: a cárdia, que é a conexão com o esôfago e o ponto de entrada do alimento; o fundo, uma área bulbosa em forma de cúpula distal à cárdia; o corpo, que constitui a maior porção do órgão; e o piloro, que afunila o alimento para o duodeno, o segmento mais superior do intestino delgado. A superfície interna do estômago é caracterizada por dobras proeminentes chamadas "rugos", que aumentam a área de superfície e permitem uma distensão significativa do órgão quando preenchido com alimento (Kamada et al., 2022; Rao et al., 2022; Xu et al., 2022).

A parede do estômago é composta por quatro camadas distintas de tecido: a mucosa, a submucosa, a muscular externa e a serosa (ou adventícia). A camada mais interna, a mucosa, é revestida por tecido epitelial e contém inúmeras glândulas gástricas, que são invaginações da camada epitelial. A própria camada mucosa é subdividida em epitélio de superfície, lâmina própria (um tecido conjuntivo) e muscular da mucosa (Goldenring & Mills, 2022; Zavros & Merchant, 2022; Xu et al., 2022). As glândulas gástricas são revestidas por células especializadas, cada uma contribuindo com funções únicas para a fisiologia gástrica:

- Células Mucosas de Superfície (Células Foveolares): Revestem predominantemente a mucosa gástrica e são responsáveis pela produção de muco e bicarbonato, formando uma barreira protetora contra o ácido gástrico corrosivo.
- Células Parietais: Localizadas principalmente no fundo gástrico, estas células secretam ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco, uma proteína essencial para a absorção de vitamina B12 no íleo terminal.
- Células Principais (Chief Cells): Encontradas na base das glândulas gástricas no fundo, secretam pepsinogênio, a forma inativa da enzima proteolítica pepsina, que é ativada pelo ácido gástrico para iniciar a digestão de proteínas.
- Células Neuroendócrinas: Incluem: Células Semelhantes às Enterocromafins (ECL-like cells): Principalmente no fundo, produzem e secretam histamina quando estimuladas pela gastrina, o que indiretamente aumenta a produção de HCl ao atuar diretamente nas células parietais. Células G: Localizadas na

região do piloro, produzem gastrina, que estimula direta e indiretamente a produção de HCl. Células D: Também no piloro, secretam somatostatina, uma molécula inibitória ativada quando a acidez do lúmen atinge um certo nível, suprimindo a liberação de gastrina e, conseqüentemente, reduzindo a produção de ácido.

A descrição detalhada de tipos celulares distintos e suas secreções específicas (muco, HCl, pepsinogênio, gastrina, histamina, somatostatina) revela uma arquitetura celular altamente especializada. O fato de algumas células produzirem fatores agressivos (HCl, pepsinogênio) enquanto outras produzem fatores protetores (muco, bicarbonato, somatostatina) e hormônios reguladores (gastrina, histamina) aponta para um sistema coordenado e rigidamente regulado. Isso sugere que a homeostase gástrica é mantida não por um único mecanismo, mas por um equilíbrio delicado e uma interação complexa dessas funções celulares especializadas, onde uma leve desregulação em um tipo de célula pode ter efeitos em cascata em todo o ambiente gástrico (Liu et al., 2024; Shimizu et al., 2024; Drnovsek et al., 2024).

Tabela 1: Principais Tipos de Células Gástricas e Suas Secreções/Funções

Tipo de Célula	Localização Primária	Principais Secreções	Função Primária
Células Foveolares	Cárdia/Mucosa de Superfície	Muco, Bicarbonato	Proteção, Lubrificação
Células Parietais	Fundo	HCl, Fator Intrínseco	Acidificação, Absorção de Vitamina B12
Células Principais	Fundo	Pepsinogênio	Digestão de Proteínas
Células ECL-like	Fundo	Histamina	Potenciação da Secreção de HCl
Células G	Piloro	Gastrina	Estimulação da Secreção de HCl
Células D	Piloro	Somatostatina	Inibição da Secreção

A mucosa gástrica está continuamente exposta a numerosos fatores nocivos. A defesa da mucosa é um sistema multifatorial que permite que a mucosa permaneça intacta, apesar da exposição frequente a substâncias com ampla variação de temperatura, pH e osmolaridade, bem como a substâncias com ações detergentes ou citotóxicas, e produtos bacterianos capazes de causar reações inflamatórias locais e sistêmicas (Lim & Chung, 2023; Iwamuro et al., 2023; Salvatori et al., 2023).

Considerada a principal barreira física identificável entre o lúmen gástrico e a superfície da mucosa. Camada de Muco é uma camada espessa de glicoproteínas de alto peso molecular, fortemente O-glicosiladas, principalmente MUC5AC no estômago. Essas mucinas conferem ao muco suas propriedades de gel e viscoelásticas. A renovação contínua e a natureza resiliente desta camada neutralizam a erosão péptica, garantem suas propriedades viscoelásticas e permissivas, e fornecem um meio para a contenção do ácido luminal difusor pelo bicarbonato da mucosa. Distúrbios, como a diminuição das qualidades viscoelásticas ou a proteólise de mucina (por exemplo, por enzimas de *H. pylori*), prejudicam sua função protetora (Li et al., 2024; Khazaaleh et al., 2024; Soykan et al., 2024).

As células epiteliais de superfície secretam muco e bicarbonato. Elas também possuem uma propriedade intrínseca para reparo rápido (restituição). Junções Oclusivas (Tight Junctions - TJs): São componentes cruciais para a construção de uma barreira constitutiva de células epiteliais, regulando a permeabilidade ao selar firmemente as junções célula-célula. As proteínas das TJs (claudinas, ocludina, moléculas de adesão juncional, zonula occludens) são responsáveis pela função de barreira e pela polaridade das células epiteliais. A disfunção das TJs pode levar a condições inflamatórias crônicas e doenças gastrointestinais progressivas (Bordin & Livzan, 2024; Graham, 2024; Yang et al., 2024).

A descrição da camada de muco como uma barreira física, do bicarbonato como um neutralizador químico e das junções oclusivas como selos celulares revela uma interação sinérgica. O fato de o muco fornecer um "meio para a contenção do ácido luminal difusor pelo bicarbonato da mucosa" sugere a formação de uma

"camada não agitada" ou microambiente na superfície da mucosa. Essa camada cria efetivamente um gradiente de pH, protegendo as células epiteliais do lúmen altamente ácido. Isso indica que a barreira da mucosa gástrica não é uma série de defesas independentes, mas um sistema dinâmico e integrado onde componentes físicos, químicos e celulares trabalham em conjunto. Uma falha em um componente (por exemplo, degradação do muco por *H. pylori*) pode comprometer a eficácia de outros, levando a uma ruptura da barreira geral e à patogênese da doença (Kővári et al., 2021; Li et al., 2021; Waldum & Fossmark, 2021).

O HCl é o principal componente do ácido gástrico, secretado pelas células parietais localizadas predominantemente no fundo gástrico. Os componentes hidrogênio (H⁺) e cloreto (Cl⁻) do HCl são secretados separadamente. A bomba H⁺/K⁺ ATPase transporta ativamente H⁺ para o lúmen gástrico em troca de íons K⁺, enquanto os íons cloreto seguem o gradiente de prótons através dos canais K⁺/Cl⁻, resultando na formação de HCl. O pepsinogênio também é ativado por este ambiente ácido (Alipour, 2021; Rugge et al., 2021; Sun et al., 2021).

A regulação da secreção de HCl envolve vias neurais (acetilcolina), hormonais (gastrina) e parácrinas (histamina, somatostatina). Este sistema de controle em múltiplas camadas indica que a secreção de ácido não é um simples interruptor de liga/desliga, mas um processo finamente ajustado. Essa redundância e complexidade garantem uma homeostase ácida precisa, essencial tanto para a digestão quanto para a defesa contra patógenos. A desregulação em qualquer um desses níveis (por exemplo, o impacto de *H. pylori* na secreção de ácido) pode levar a condições patológicas, sublinhando a importância dessa rede regulatória (Aziz et al., 2022; Koga, 2022; Kamada et al., 2022).

O muco gástrico é secretado pelas células mucosas de superfície (foveolares). É uma camada semelhante a um gel, composta principalmente por mucinas de alto peso molecular, fortemente O-glicosiladas, predominantemente MUC5AC no estômago. Essas mucinas conferem ao muco suas propriedades de gel e viscoelásticas. O muco forma uma barreira física protetora contra a abrasão mecânica e química, impedindo que substâncias nocivas e microrganismos atinjam a superfície epitelial. Ele também atua como um lubrificante. A produção e secreção de mucina são processos dinâmicos, regulados por fatores como micróbios, toxinas e citocinas (Rao et al., 2022; Xu et al., 2022; Zavros & Merchant, 2022).

O bicarbonato (HCO₃⁻) é secretado pelas células epiteliais de superfície na

camada de muco aderente. Esta barreira muco-bicarbonato é uma primeira linha de defesa crucial contra danos causados pelo ácido gástrico e pela pepsina. Ela ajuda a neutralizar o ácido que se difunde do lúmen em direção à superfície da mucosa. Prostaglandinas da classe E e VIP são fatores significativos que controlam a secreção de bicarbonato. Fatores ulcerogênicos (aspirina, AINEs, sais biliares, tabagismo) afetam adversamente a secreção de bicarbonato. Pacientes com úlceras duodenais podem apresentar produção de bicarbonato prejudicada (Lim & Chung, 2023; Salvatori et al., 2023; Iwamuro et al., 2023).

A menção repetida da colaboração entre muco e bicarbonato, e o conceito de que a camada de muco fornece um "meio para a contenção do ácido luminal difusor pelo bicarbonato da mucosa", sugere a formação de uma "camada não agitada" ou microambiente na superfície da mucosa. Essa camada cria efetivamente um gradiente de pH, protegendo as células epiteliais do lúmen altamente ácido. Isso significa que a barreira física (muco) e o tampão químico (bicarbonato) estão intrinsecamente ligados, formando uma unidade funcional que é mais do que a soma de suas partes, proporcionando uma zona de proteção crítica contra a agressão luminal (Li et al., 2024; Shimizu et al., 2024; Khazaaleh et al., 2024).

3.2 ETIOPATOGENIA DAS LESÕES GÁSTRICAS

A patogênese das lesões gástricas não se limita a um único agente, mas envolve uma complexa interação de fatores endógenos e exógenos que, em última instância, comprometem os mecanismos de defesa da mucosa (Bordin & Livzan, 2024; Graham, 2024; Soykan et al., 2024).

3.2.1 Lesões Induzidas por Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)

O uso de AINEs é uma das principais causas de lesões gástricas. A fisiopatologia subjacente a essa toxicidade reside na inibição da enzima ciclooxigenase (COX). A enzima COX existe em duas isoformas principais: a COX-1, que é expressa constitutivamente em muitos tecidos e é crucial para a produção de prostaglandinas citoprotetoras, e a COX-2, que é induzida em resposta a processos inflamatórios. A ação terapêutica dos AINEs no controle da dor e da inflamação é mediada pela inibição da COX-2. No entanto, os AINEs convencionais, que inibem de forma não seletiva ambas as isoformas, comprometem gravemente a função protetora da COX-1 (Tai, McAlindon, 2021; Kim, 2021; Li et al., 2021; Hijos-Mallada

et al., 2022).

A supressão da produção de prostaglandinas via inibição da COX-1 desequilibra criticamente o sistema de defesa da mucosa gástrica. As prostaglandinas são mediadores químicos essenciais para a manutenção da integridade da barreira gástrica, e sua ausência resulta em uma série de eventos deletérios: uma redução na síntese de muco protetor, bicarbonato e mucina, uma diminuição do fluxo sanguíneo local para a mucosa e, concomitantemente, um aumento da secreção de ácido gástrico. A combinação desses fatores cria um ambiente que torna a mucosa vulnerável à autodigestão pelo ácido e pela pepsina, levando ao surgimento de lesões erosivas e, em uso crônico, a úlceras (Li et al., 2021; Tai, McAlindon, 2021; Hijos-Mallada et al., 2022; Laucirica et al., 2023).

Embora a introdução de AINEs seletivos para a COX-2 tenha sido uma tentativa de mitigar essa toxicidade gástrica, o risco de complicações ainda persiste. A persistência de lesões erosivas em pacientes que utilizam essas novas classes de AINEs demonstra que a seletividade não é absoluta e que um "efeito residual sobre a COX-1" continua a ser um fator de risco relevante. Isso sublinha que a proteção gástrica mediada pela COX-1 é tão fundamental que qualquer grau de inibição, mesmo que minimizado, pode ter consequências clínicas significativas (Tai, McAlindon, 2021; Kim, 2021; Hijos-Mallada et al., 2022; Choe et al., 2024).

3.2.2 O Papel de *Helicobacter pylori* na Patogênese

H. pylori é uma bactéria Gram-negativa, flagelada e microaerófila que é a causa mais comum de infecção bacteriana crônica em humanos. A bactéria é capaz de colonizar e sobreviver no ambiente extremamente ácido do estômago, um nicho hostil para a maioria dos microrganismos. Sua notável capacidade de sobrevivência se deve à produção de urease, uma enzima que hidrolisa a ureia presente na mucosa gástrica em amônia e carbamato. A amônia neutraliza o ácido gástrico na vizinhança da bactéria, criando uma "nuvem" protetora que permite sua colonização (Liu et al., 2024; Yang et al., 2024; Drnovsek et al., 2024).

A patogenicidade de *H. pylori* vai além da sua capacidade de sobrevivência e envolve uma série de fatores de virulência que subvertem as respostas celulares do hospedeiro, levando a um estado de inflamação crônica. Entre os mais estudados estão o gene *cagA* (associado a citotoxina) e o gene *vacA* (citotoxina vacuolizante A).⁸ O gene *cagA* é um marcador da ilha de patogenicidade *cag* (*cag*-PAI), um

segmento de DNA que codifica um sistema de secreção do tipo IV. Esse sistema atua como uma "agulha molecular" para injetar a proteína CagA diretamente nas células epiteliais gástricas do hospedeiro. Uma vez no citoplasma, a proteína CagA modula vias de sinalização celular que levam a uma resposta inflamatória exacerbada, incluindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-8 e IL-12. A proteína CagA também induz a transição epitelial-mesenquimal (EMT), um processo celular que contribui para o desenvolvimento de câncer gástrico (Chen et al., 2021; Li et al., 2021; Sun et al., 2021).

O gene *vacA*, presente em todas as cepas de *H. pylori*, produz uma citotoxina que forma vacúolos intracelulares e danifica o epitélio gástrico. A toxina VacA também atua como um imunomodulador, inibindo a proliferação e a atividade de linfócitos T e B, o que permite que a infecção persista por longos períodos. A combinação dos mecanismos de sobrevivência (urease) com os fatores de virulência que causam dano celular e subvertem a resposta imune (CagA e VacA) eleva o entendimento da infecção por *H. pylori* de uma mera lesão gástrica para um processo que pode culminar na malignidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a bactéria como um agente carcinogênico de classe I, e a erradicação da infecção poderia prevenir até 80% dos casos de câncer de estômago (Goldenring & Mills, 2022; Aziz et al., 2022; Kamada et al., 2022).

3.2.3 Dano Gástrico Induzido por Etanol

O etanol é um agente tóxico direto para a mucosa gástrica, capaz de causar gastrite aguda e crônica. No entanto, seu mecanismo de dano vai além do mero efeito citotóxico e está intrinsecamente ligado ao estresse oxidativo. O metabolismo do etanol no organismo leva à produção de radicais livres, que são espécies reativas de oxigênio (EROs) altamente danosas. A geração dessas EROs esgota o sistema de defesa antioxidante endógeno da mucosa, que inclui enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a glutathione (GSH) (Kolgazi et al., 2021; Ren et al., 2021; Zou et al., 2021; Behmanesh et al., 2023).

A depleção desses antioxidantes compromete a capacidade da mucosa de neutralizar os radicais livres, levando a um estado de estresse oxidativo. A consequência fisiológica desse estresse é a degradação da camada de muco que protege as células epiteliais, tornando o epitélio gástrico mais sensível e vulnerável ao ataque do ácido gástrico. Assim, o etanol não causa lesão apenas por sua

toxicidade direta, mas também por desarmar o sistema de defesa natural da mucosa, um mecanismo patogênico que se assemelha ao das úlceras induzidas por AINEs e estresse (Ren et al., 2021; Zou et al., 2021; Behmanesh et al., 2023; Wu et al., 2024).

3.2.4 Úlceras de Estresse Fisiológico

As úlceras de estresse (UE) são lesões da mucosa gástrica que ocorrem em pacientes submetidos a condições de estresse fisiológico extremo, como trauma craniano, queimaduras graves, politraumatismo ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI). A fisiopatologia dessas lesões difere daquelas induzidas por AINEs ou *H. pylori*; seu principal mecanismo não é a hipersecreção ácida, mas sim a redução da capacidade protetora da mucosa gástrica (Koga, 2022; Rao et al., 2022; Xu et al., 2022).

Em situações de estresse severo, a resposta neuroendócrina do corpo, mediada pelo sistema simpatoadrenomedular e pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, é ativada. Isso resulta na liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e glicocorticoides. As catecolaminas induzem uma intensa vasoconstrição periférica como parte da resposta de "luta ou fuga", que, por sua vez, leva à hipoperfusão esplâncnica e a um comprometimento da microcirculação da mucosa gástrica (Lim & Chung, 2023; Iwamuro et al., 2023; Younes et al., 2023).

A redução do fluxo sanguíneo para o estômago compromete a nutrição e oxigenação das células, diminuindo a produção de muco e bicarbonato e prejudicando a capacidade de reparo celular. A barreira de defesa da mucosa é então rompida, deixando-a vulnerável à agressão do ácido e da pepsina residuais, que causam lesões erosivas e úlceras. Este processo demonstra como uma resposta fisiológica sistêmica pode, paradoxalmente, levar a danos localizados em um órgão vital (Liu et al., 2024; Shimizu et al., 2024; Yang et al., 2024).

3.3 GASTROPROTEÇÃO: CONCEITOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O tratamento e a profilaxia das lesões gástricas são guiados por um princípio dual: reduzir os fatores agressivos e aumentar os fatores de defesa da mucosa. A evolução do manejo da doença ulcerosa péptica nas últimas décadas reflete uma compreensão crescente dessa dualidade. O foco se moveu da simples supressão ácida para abordagens que também incluem a erradicação de agentes etiológicos e

o aprimoramento dos mecanismos de defesa (Bordin & Livzan, 2024; Drnovsek et al., 2024; Khazaaleh et al., 2024).

O omeprazol é o protótipo da classe dos inibidores da bomba de prótons. Funciona como um pró-fármaco, sendo ativado no ambiente ácido das células parietais. Sua forma ativada se liga covalentemente e de forma irreversível à enzima H⁺/K⁺-ATPase, a "bomba de prótons". Esta enzima é responsável por bombear íons de hidrogênio (H⁺) para a luz gástrica, a etapa final da produção de ácido. Ao inibir a bomba de prótons, o omeprazol diminui drasticamente a quantidade total de ácido produzido no estômago, independentemente do estímulo (como histamina, acetilcolina ou gastrina). A eficácia do omeprazol reside em sua capacidade de inibir a via final comum da secreção ácida, tornando-o um dos agentes mais potentes na redução dos fatores agressivos (Rudra et al., 2022; Rahimi et al., 2023).

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1). As prostaglandinas endógenas desempenham um papel central na citoproteção gástrica, promovendo a secreção de muco e bicarbonato, mantendo o fluxo sanguíneo local e inibindo a secreção ácida. O misoprostol mimetiza essas ações, agindo como um agente que aumenta os fatores de defesa da mucosa. Apesar de ter sido desenvolvido e aprovado primeiramente para a proteção da mucosa gástrica em pacientes que fazem uso de AINEs, seu uso clínico é mais amplamente conhecido no campo da obstetrícia devido aos seus efeitos uterotônicos. Essa dicotomia de uso ilustra a complexidade da farmacologia, onde um medicamento pode ter múltiplos efeitos e sua aplicação principal ser moldada por outras necessidades clínicas (Gezginci-Oktayoglu et al., 2016; Park, Hahm, 2024).

O sucralfato é um agente citoprotetor que age de forma distinta dos inibidores de ácido. Sua característica poliâniônica permite que, em meio ácido, ele forme um gel viscoso que se liga seletivamente a proteínas de cargas positivas encontradas nas lesões da mucosa gástrica e duodenal. Essa ligação cria uma barreira física que protege a lesão contra o ataque do ácido, da pepsina e dos sais biliares, permitindo a cicatrização. Além de seu papel de barreira, o sucralfato estimula a síntese local de prostaglandinas e a produção de fatores de crescimento epidérmico, o que confere a ele um efeito multifatorial de aumento dos fatores de defesa (Goineau, Castagné, 2017; Teng et al., 2020).

A era moderna do manejo das lesões gástricas expandiu o foco além dos fármacos clássicos. A descoberta de *H. pylori* como agente etiológico central levou

ao desenvolvimento de terapias de erradicação, que visam atacar a causa subjacente da úlcera em vez de apenas seus sintomas. Paralelamente, novas linhas de investigação têm buscado alternativas mais eficazes e inovadoras, entre elas o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos mais inteligentes (Hoft et al., 2025; Graham, 2024; Li et al., 2024).

3.4 MODELOS EXPERIMENTAIS DE LESÃO GÁSTRICA

A compreensão da etiopatogenia das lesões gástricas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas dependem em grande parte de modelos experimentais, que mimetizam as condições patológicas em animais. Esses modelos permitem o estudo detalhado dos mecanismos moleculares envolvidos e a avaliação da eficácia de compostos gastroprotetores. Os modelos mais comuns e classicamente utilizados para indução de úlcera gástrica em roedores (ratos, camundongos) incluem:

- **Úlcera Induzida por Etanol:** Este modelo envolve a administração intragástrica de etanol absoluto ou de uma solução de etanol a 80% em animais submetidos a jejum prévio. A lesão é induzida por uma combinação de dano direto e estresse oxidativo (Kolgazi M et al., 2021; Ren S et al., 2021; Zou Y et al., 2021; Behmanesh MA et al., 2023).
- **Úlcera Induzida por AINEs:** A administração de AINEs, como a indometacina, é usada para mimetizar o dano farmacológico. Este modelo é crucial para testar a eficácia de medicamentos que atuam na proteção da mucosa, como análogos de prostaglandina (Tai, McAlindon, 2021; Kim, 2021; Li et al., 2021; Hijos-Mallada et al., 2022).

3.5 ÁCIDO LÁURICO: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DE SUA ESTRUTURA, PROPRIEDADES E EFEITOS TERAPÊUTICOS

3.5.1 Introdução e Estrutura Química do Ácido Láurico

O ácido láurico (AL), também conhecido pelo seu nome IUPAC, ácido dodecanóico, é um ácido graxo saturado de cadeia média (AGCM) que se destaca por suas propriedades físico-químicas e um metabolismo singular. Embora frequentemente agrupado com outras gorduras saturadas, sua estrutura molecular de 12 átomos de carbono lhe confere características que o distinguem significativamente dos ácidos graxos de cadeia longa mais comuns em nossa dieta,

como o ácido palmítico (C16) e o ácido esteárico (C18) (McCarty & DiNicolantonio, 2016; Wallace, 2019; Tham et al., 2020; Kamoshita et al., 2022).

Quimicamente, o ácido láurico possui a fórmula molecular $C_{12}H_{24}O_2$, que corresponde a uma cadeia de 12 carbonos sem duplas ligações, com um grupo carboxila ($COOH$) em uma das extremidades. A ausência de duplas ligações é a característica definidora de um ácido graxo saturado, conferindo-lhe uma conformação linear. A sua classificação como um AGCM é atribuída ao seu comprimento de cadeia, que se enquadra na faixa de 8 a 12 átomos de carbono (Wallace, 2019; Tham et al., 2020; Takagi et al., 2023; Adamuz-Jiménez et al., 2023).

As propriedades físico-químicas do ácido láurico são diretamente determinadas por sua estrutura de cadeia média e saturada. Em temperatura ambiente, o ácido láurico apresenta-se como um sólido em escamas perolizadas, com um leve odor característico de sabão ou óleo de louro. O ponto de fusão do ácido láurico, que varia ligeiramente entre 43 e 46 °C dependendo da fonte e método de medição, é uma propriedade física crucial. Este ponto de fusão relativamente baixo, quando comparado ao do ácido esteárico (70–71 °C), demonstra que, embora a natureza saturada torne o composto sólido à temperatura ambiente, o comprimento mais curto de sua cadeia de 12 carbonos impede o empacotamento molecular extremamente compacto observado em AGCLs, o que exigiria mais energia para sua fusão. A densidade do ácido láurico é reportada em aproximadamente 0.88 g/cm³ (McCarty & DiNicolantonio, 2016; Tham et al., 2020; M A et al., 2024; Kim & Lee, 2024).

O ácido láurico exibe uma baixíssima solubilidade em água (4.81 mg/L)⁸, uma característica hidrofóbica típica de ácidos graxos. No entanto, é facilmente solúvel em solventes orgânicos como o etanol. As propriedades aqui detalhadas, como o ponto de fusão, a densidade e a solubilidade, são a base para a sua ampla utilização em diversas indústrias, incluindo a de cosméticos e de alimentos, e refletem a consistência e a estabilidade do composto. A seguir, uma tabela que sintetiza as principais propriedades físico-químicas do ácido láurico (Kamoshita et al., 2022; Takagi et al., 2023; Anuar et al., 2023; M A et al., 2024).

Tabela 2: Propriedades Físico-Químicas do Ácido Láurico

Propriedade	Valor
-------------	-------

Fórmula Química	C ₁₂ H ₂₄ O ₂
Nome IUPAC	Ácido Dodecanóico
Massa Molar	200.32 g/mol
Ponto de Fusão	43–46 °C
Ponto de Ebulição	225 °C a 100 mmHg
Densidade	0.88 g/cm ³
Solubilidade em Água	4.81 mg/L

3.5.2 Fontes Naturais e Composição

As principais fontes de gorduras láuricas no mundo e no Brasil são os óleos vegetais de coco, licuri, babaçu e palmiste. A alta concentração de ácido láurico nesses óleos é a razão pela qual são coletivamente denominados de "óleos láuricos". A concentração do ácido láurico varia entre as fontes, mas geralmente é muito elevada. No óleo de coco, o ácido láurico compreende aproximadamente 45,78% de seu perfil de ácidos graxos, enquanto em outras amostras, essa porcentagem pode chegar a 47% ou 50%. Essa prevalência em óleos tropicais é uma característica distintiva e aponta para a importância do ácido láurico na dieta de populações que consomem esses alimentos regularmente (Wallace, 2019; Tham et al., 2020; Kamoshita et al., 2022; Bose et al., 2025).

Além das fontes vegetais, o ácido láurico também é um componente significativo no leite materno humano, onde constitui cerca de 6.2% da gordura total. Essa presença sugere um papel biológico fundamental, atuando no fortalecimento do sistema imunológico do bebê. A ocorrência do ácido láurico tanto em uma fonte alimentar básica quanto em uma fonte de nutrição e proteção imunológica para recém-nascidos estabelece uma conexão direta entre as suas fontes de origem e seus potenciais propriedades bioativas, reforçando a ideia de que o ácido láurico é uma molécula com funções biológicas específicas (McCarty & DiNicolantonio, 2016; Wallace, 2019; Kim & Lee, 2024; Senarath et al., 2025).

3.5.3 Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do ácido láurico é o principal fator que distingue seus efeitos fisiológicos dos ácidos graxos de cadeia longa (AGCLs). A via metabólica dos triglicerídeos de cadeia média (TCMs), grupo ao qual o ácido láurico pertence, é significativamente diferente da via dos triglicerídeos de cadeia longa (TCLs)

(McCarty & DiNicolantonio, 2016; Tham et al., 2020; Takagi et al., 2023; Bose et al., 2025).

A digestão dos TCMs é um processo simplificado, pois eles não necessitam de enzimas pancreáticas ou da presença de bile para serem hidrolisados. Devido ao seu menor tamanho molecular e maior solubilidade, os ácidos graxos de cadeia média são digeridos, absorvidos e transportados de forma mais fácil e rápida do que os de cadeia longa. A absorção ocorre diretamente do intestino para o fígado através da veia porta, sem a necessidade de serem re-esterificados e incorporados em quilomícrons para transporte pelo sistema linfático, como é o caso dos AGCLs (Wallace, 2019; Kamoshita et al., 2022; Adamuz-Jiménez et al., 2023; Senarath et al., 2025).

Essa via de transporte direta tem implicações fisiológicas importantes. No fígado, o ácido láurico e outros TCMs são rapidamente metabolizados, fornecendo energia quase imediata ao corpo e gerando calor, o que é conhecido como um efeito termogênico. Por não serem armazenados como tecido adiposo com a mesma facilidade que os TCLs, os TCMs são uma fonte de energia de rápida disponibilidade. Além disso, essa via metabólica alternativa é o motivo pelo qual o ácido láurico não está associado ao aumento do colesterol LDL, um efeito comum da ingestão de AGCLs (Tham et al., 2020; Takagi et al., 2023; Anuar et al., 2023; M A et al., 2024).

Um ponto central no metabolismo do ácido láurico é sua conversão a um composto bioativo: a monolaurina (ou monolaurato de glicerol). Esta conversão ocorre no corpo, especialmente em ambientes com pH ácido como o estômago, onde o ácido láurico se transforma neste potente agente. A monolaurina é a molécula responsável por muitos dos efeitos terapêuticos atribuídos ao ácido láurico e, conseqüentemente, aos óleos que o contêm (McCarty & DiNicolantonio, 2016; Kamoshita et al., 2022; Kim & Lee, 2024; Bose et al., 2025).

3.5.4 Efeitos Terapêuticos e Atividades Biológicas

As propriedades bioativas do ácido láurico e sua conversão a monolaurina justificam o crescente interesse em seus potenciais efeitos terapêuticos, que abrangem diversas áreas da saúde humana.

O principal mecanismo de ação antimicrobiana do ácido láurico é mediado por sua conversão em monolaurina. O ácido láurico atua destruindo a membrana lipídica

que envolve muitos vírus, bactérias e protozoários. A molécula solubiliza os lipídios e fosfolipídios do envelope protetor do patógeno, causando sua desintegração e exposição ao sistema imunológico do hospedeiro. Essa ação é eficaz contra uma ampla gama de patógenos. Pesquisas demonstraram a atividade antimicrobiana do ácido láurico contra bactérias gram-positivas e gram-negativas e, notavelmente, contra vírus envelopados, incluindo o vírus da herpes simples (HSV), o vírus da influenza e, em estudos preliminares, o HIV. O mecanismo de ação do ácido láurico não induz resistência em microrganismos, o que a torna um agente de interesse em um cenário de crescente resistência antimicrobiana (Matsue et al., 2019; Chantadee et al., 2020; Borrelli et al., 2021; M et al., 2023).

O ácido láurico e seus derivados exibem uma atividade anti-inflamatória e imunomoduladora notável. A ação anti-inflamatória ocorre, em parte, pela inibição da síntese de substâncias pró-inflamatórias, como as prostaglandinas (PGE2) e a interleucina 6 (IL-6). Essa inibição sugere um papel potencial na atenuação de quadros inflamatórios, como artrites e inflamações musculares. Além disso, estudos indicam que os TCMs presentes no óleo de coco, que inclui o ácido láurico, podem modular a resposta imune. Eles demonstraram ser capazes de diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-9) e aumentar os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10. Essa capacidade de modulação do sistema imune é corroborada pela sua presença no leite materno, onde contribui para a defesa do recém-nascido (M et al., 2023; Mustafa et al., 2023; Kisioglu et al., 2024; Tang et al., 2025).

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que o ácido láurico possui um efeito antioxidante significativo, contribuindo para a proteção do organismo contra o estresse oxidativo. Pesquisas revelaram que a administração de ácido láurico pode reduzir os níveis de malondialdeído (MDA), um biomarcador de dano lipídico oxidativo, e restaurar os níveis de glutathione, um dos principais antioxidantes endógenos do corpo. Essa ação antioxidante é intrinsecamente ligada às suas propriedades anti-inflamatórias, uma vez que o estresse oxidativo e a inflamação frequentemente coexistem e se reforçam mutuamente em muitas patologias (M et al., 2023; Anuar et al., 2023; Shaheryar et al., 2023; Zhan et al., 2024; Thangavel et al., 2025).

O ácido láurico também tem sido investigado por outros efeitos terapêuticos. Estudos pré-clínicos recentes sugerem um potencial neuroprotetor e um efeito do tipo antidepressivo. Em modelos animais, a administração de ácido láurico

demonstrou melhorar as habilidades cognitivas e exploratórias, e esses efeitos foram parcialmente justificados por suas ações antioxidantes e neurotróficas no cérebro. Esses resultados são considerados inéditos e abrem caminho para futuras pesquisas sobre seu uso em distúrbios neuropsiquiátricos (Shaheryar et al., 2023).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação farmacológica e mecanística do potencial gastroprotetor do ácido láurico em modelo experimental de lesão gástrica

Suyane de Deus e Melo¹, Paulo Henrique Eloi Fernandes¹, João Victor de Oliveira Alves¹, Wendeo Kennedy Costa¹, Alisson Macário de Oliveira², Georon Ferreira De Sousa³, Marcia Vanusa da Silva¹, Maria Tereza dos Santos Correia¹.

¹ Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, 50670-901, Brasil

² Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba

³ Laboratório de Análises Imunológicas e Antitumorais, Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, 50670-901, Brasil

Resumo

1. Introdução

O ácido láurico é um ácido graxo saturado de cadeia média encontrado majoritariamente no óleo de coco e no leite materno, representando cerca de 50% do perfil lipídico do óleo de coco. Esse composto desempenha papel essencial na maturação e no funcionamento do sistema imunológico neonatal (Dayrit, 2014). Nas últimas décadas, além de sua reconhecida importância nutricional, tem despertado crescente interesse científico devido às suas múltiplas atividades biológicas, destacando-se propriedades antimicrobianas, antivirais e anti-inflamatórias. Mais recentemente, estudos têm sugerido seu potencial como agente gastroprotetor, posicionando-o como uma alternativa promissora para a prevenção e o tratamento de lesões da mucosa gástrica induzidas por fatores químicos ou infecciosos. Entre esses fatores, sobressaem-se o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a infecção por *Helicobacter pylori*, ambos fortemente associados ao desenvolvimento de úlceras gástricas e a outras desordens do trato gastrointestinal (Bergsson et al., 2001; Zhao et al., 2017).

A mucosa gástrica constitui uma barreira dinâmica e altamente especializada

que protege o estômago contra a acidez luminal, as enzimas digestivas e a colonização microbiana. A manutenção dessa barreira depende de mecanismos de defesa integrados, como a secreção de muco e bicarbonato, a integridade das junções celulares, a adequada perfusão sanguínea local e a ação de prostaglandinas citoprotetoras. O comprometimento desses processos culmina em danos teciduais que podem variar de gastrite superficial até úlceras pépticas profundas. Entre os principais agressores, destacam-se os AINEs, que reduzem a síntese de prostaglandinas, o consumo abusivo de etanol, que promove estresse oxidativo, e a infecção por *H. pylori*, capaz de lesionar diretamente as células epiteliais e desencadear intensas respostas inflamatórias (Laine et al., 2008).

Nesse cenário, o ácido láurico tem se mostrado uma molécula de interesse particular devido a seus efeitos gastroprotetores multifatoriais. Sua atividade antimicrobiana contra *H. pylori* é amplamente relatada, sugerindo um papel na redução da adesão e colonização bacteriana, e, conseqüentemente, na mitigação da progressão de lesões gástricas (Bergsson et al., 2001; Khare et al., 2016). Além disso, há evidências de que o composto atue na modulação da resposta inflamatória ao reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), ambas determinantes na patogênese da injúria gástrica. De forma complementar, seu potencial antioxidante contribui para a neutralização de espécies reativas de oxigênio (EROs), preservando a integridade celular e limitando danos oxidativos (Yin et al., 2017).

Modelos experimentais em animais reforçam esse conjunto de evidências, demonstrando que a suplementação com ácidos graxos de cadeia média, incluindo o ácido láurico, pode preservar a arquitetura histológica da mucosa gástrica, aumentar a secreção de muco e reduzir significativamente a incidência de lesões induzidas por AINEs ou álcool. Embora ainda escassos, estudos clínicos preliminares também apontam efeitos benéficos associados à ingestão de dietas ou suplementos ricos nesse ácido graxo, sugerindo relevância translacional no contexto da saúde humana (Zhao et al., 2017).

2. Materiais e Métodos

2.1. Produtos Químicos

O ácido láurico (AL; LOTE STBC5197V, pureza 98%) foi adquirido da Sigma-Aldrich. O Tween-20 (LOTE 864654, CAS 9005-64-5, pureza 96%) foi obtido da

Dinâmica Química Contemporânea Ltda. Outros reagentes incluíram Cloreto de Sódio (LOTE 10660, CAS 7647-14-5, pureza 99,5%, Química Moderna), Ácido Clorídrico 37% (LOTE 54135/18, Cromoline Química Fina), Lansoprazol 30 mg (LOTE L22A51S, Prati-Donaduzzi), Formaldeído 37% (LOTE 126280, CAS 50-00-0, Dinâmica Química Contemporânea Ltda), Cloridrato de Cetamina 10% (LOTE 032/23, Syntec), Cloridrato de Xilazina 2% (LOTE 002/21, Syntec) e Etanol 95% (LOTE 266666, Synth). A solução de ácido clorídrico/etanol (EtOH/HCl) foi preparada misturando 60% de etanol com 0,3 M de ácido clorídrico. O ácido láurico foi dissolvido em uma mistura 1:2 de Tween 20 e solução salina 0,9% para obtenção das doses experimentais desejadas, conforme Alves et al. (2017).

2.2. Ensaio de Viabilidade Celular

i) Cultura e Estimulação de PBMCs

O sangue periférico (8 mL) foi coletado de quatro voluntários saudáveis em tubos com EDTA, após aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (protocolo nº 1.870.360/2016). As células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram isoladas utilizando gradiente de densidade com Ficoll (Ficoll 1,077 g/mL, GE Healthcare®) a 300 × g por 30 min a 26 °C. As células isoladas foram lavadas duas vezes com PBS 1×, ressuspensas em meio Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Invitrogen®) e contadas em contador automático Countess 3 (Thermo Fisher®). As PBMCs foram cultivadas em DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino (Gibco®), 1% de L-glutamina (Sigma®) e antibióticos. Para o ensaio de viabilidade, as células foram plaqueadas em placas de 48 poços, na densidade de 10⁶ células por poço, sob diferentes condições experimentais.

ii) Teste de Citotoxicidade

As PBMCs foram expostas ao ácido láurico em concentrações de 6,25 a 200 µg/mL por 24 horas. A citotoxicidade foi avaliada por centrifugação das células, coloração com iodeto de propídio (50 µM) e análise de 10.000 eventos por amostra por citometria de fluxo (Accuri BD®). Os dados foram processados no software Accuri e representados no GraphPad Prism v.8.0®.

2.3. Animais Experimentais

Os animais foram mantidos no biotério do Departamento de Bioquímica da

UFPE, sob temperatura controlada (22 ± 2 °C) e ciclos claro/escuro de 12 horas. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPE, protocolo nº 0040/2023) e conduzidos de acordo com os Princípios Orientadores Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Animais (CIOMS/ICLAS) e o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Os animais foram monitorados regularmente quanto ao estado de saúde e bem-estar ao longo do experimento.

2.4. Avaliação da Toxicidade Aguda

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em grupos e tratados por via oral com ácido láurico nas doses de 300, 1000 e 2000 mg/kg. As observações pós-administração foram registradas em 15 min, 30 min, periodicamente nas primeiras 24 h (com maior atenção às primeiras 4 h) e diariamente por 14 dias. Foram monitorados peso corporal, consumo alimentar e sinais de toxicidade como tremores, convulsões, salivação, piloereção, sangramentos, diarreia, letargia ou coma. A dose letal mediana (DL50) foi calculada de acordo com a diretriz OECD 425 (2022), utilizando o software LC50 Modem System.

2.5. Avaliação das Lesões Gástricas Induzidas por Etanol Acidificado

As lesões gástricas foram induzidas conforme Robert et al. (1979), com modificações. Animais submetidos a jejum de 18 h, com livre acesso à água, foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos: controle negativo (solução salina 0,9%), controle positivo (lansoprazol 30 mg/kg, via oral) e ácido láurico nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg (via oral). Uma hora após o tratamento, todos os animais receberam etanol acidificado (1 mL/150 g de peso corporal; HCl 0,3 M em etanol) para indução das lesões gástricas. Uma hora depois, os animais foram eutanasiados, estômagos foram removidos, lavados com PBS frio (pH 7,4), abertos ao longo da curvatura maior, prensados entre placas de vidro para melhor visualização e fotografados para análise das lesões. As áreas lesionadas foram quantificadas em mm² e expressas como porcentagem da área total do corpo gástrico, utilizando o software ImageJ. Porções do tecido gástrico foram homogeneizadas para análise de citocinas.

2.6. Teste de Barreira da Mucosa

Para avaliar se o ácido láurico forma uma barreira física protetora contra lesões induzidas por etanol, o teste de barreira foi realizado conforme descrito por Vidal et al. (2017). Os grupos experimentais incluíram: nativo (não tratado), controle negativo (solução salina 0,9%) e grupos tratados com ácido láurico (200 mg/kg por via oral, 2 mg/kg por via intraperitoneal). Uma hora após a administração oral ou 30 min após a administração intraperitoneal, os animais receberam etanol absoluto (1 mL/150 g de peso corporal) por via oral. Após 1 hora, os animais foram eutanasiados, estômagos foram coletados, lavados, abertos ao longo da curvatura maior, prensados entre placas de vidro e fotografados para avaliação das lesões.

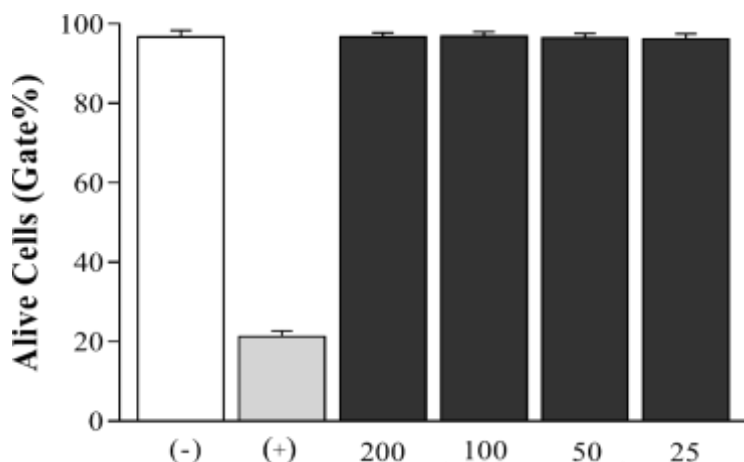
2.7. Análise Estatística

Os resultados dos experimentos in vivo foram expressos como média \pm desvio padrão (DP). Os dados foram analisados no GraphPad Prism (EUA) e avaliados por ANOVA unidirecional ou bidirecional, seguida de testes pós-hoc de Tukey ou Bonferroni, conforme o desenho experimental. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

3. Resultados

A viabilidade celular de PBMCs humanas expostas ao ácido láurico foi avaliada após 24 horas de incubação em diferentes concentrações (25–200 $\mu\text{g/mL}$). Conforme mostrado na Figura 1, não foram observadas reduções significativas na porcentagem de células viáveis em nenhum dos grupos tratados, mantendo valores próximos a 100%, semelhantes ao controle negativo. Em contraste, o controle positivo apresentou acentuada diminuição da viabilidade celular confirmando a sensibilidade do ensaio em detectar efeitos citotóxicos.

Figura 1: Avaliação da viabilidade celular de PBMCs humanas expostas ao ácido láurico.



Porcentagem de células viáveis após 24 h de incubação de PBMCs humanas com ácido láurico (25–200 µg/mL). O controle negativo (-) correspondeu a células não tratadas, enquanto o controle positivo (+) consistiu em tratamento com agente citotóxico. Dados expressos como média \pm DP de quatro experimentos independentes.

Esses resultados indicam que o ácido láurico não exerce efeito citotóxico mensurável sobre PBMCs humanas nas concentrações testadas. Tais achados corroboram estudos prévios que descrevem o perfil de segurança de ácidos graxos de cadeia média, os quais, em geral, são bem tolerados por células humanas e apresentam baixa toxicidade em concentrações fisiologicamente relevantes. Além disso, a ausência de efeitos citotóxicos é um ponto favorável para o prosseguimento dos testes *in vivo*, uma vez que a manutenção da integridade celular em modelos primários, como PBMCs, sugere potencial aplicabilidade do ácido láurico em contextos terapêuticos sem risco imediato de toxicidade.

No ensaio de toxicidade aguda realizado com camundongos Swiss, doses crescentes de ácido láurico (300, 1000 e 2000 mg/kg, via oral) foram administradas para avaliar potenciais efeitos adversos. Durante o período de observação (14 dias), não foram observados sinais comportamentais ou fisiológicos de toxicidade, nem ocorrência de mortalidade, mesmo na maior dose testada (2000 mg/kg). Esses achados sugerem que o ácido láurico apresenta um perfil de segurança relativamente elevado, pelo menos no curto prazo.

O tratamento com ácido láurico promoveu alterações no padrão de ingestão hídrica e alimentar dos animais (Tabela 1). Observou-se que, no grupo tratado com 2000 mg/kg, o consumo de água reduziu significativamente ($21,78 \pm 4,64$ mL; $p < 0,05$) em comparação ao grupo controle ($38,64 \pm 7,72$ mL). Já nos grupos tratados com 1000 e 300 mg/kg, o consumo hídrico não apresentou diferenças significativas.

De forma semelhante, o consumo de ração foi menor nos animais tratados com ácido láurico, em especial no grupo de 2000 mg/kg ($18,29 \pm 5,90$ g) em relação ao controle ($42,75 \pm 9,69$ g). Nos grupos de 1000 mg/kg e 300 mg/kg, também houve tendência de redução, embora sem significância estatística marcada. Apesar dessas alterações no consumo, o peso corporal dos animais não foi negativamente afetado, sendo observada até uma discreta elevação nos grupos tratados ($35,17 \pm 1,00$ g no grupo 2000 mg/kg versus $30,59 \pm 1,9$ g no controle).

Tabela 1. Efeito do ácido láurico (LA) sobre o consumo de água (mL), ração (g) e peso corporal (g) de camundongos Swiss tratados oralmente.

Parameter	Control	2000 mg/kg	1000 mg/kg	300 mg/kg
Water consumption (mL)	$38,64 \pm 7,72$	$21,78 \pm 4,64^*$	$31,42 \pm 9,26$	$40 \pm 16,07$
Food consumption (g)	$42,75 \pm 9,69$	$18,29 \pm 5,90$	$23,23 \pm 5,76$	$26,86 \pm 8,73$
Body weight (g)	$30,59 \pm 1,9$	$35,17 \pm 1,00$	$32,03 \pm 1,43$	$32,02 \pm 1,07$

Os dados estão expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). As diferenças entre grupos foram analisadas por ANOVA de uma via seguida de teste pós-hoc apropriado. $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

A redução significativa do consumo de água e ração no grupo tratado com a dose mais alta (2000 mg/kg) sugere que o ácido láurico pode exercer algum efeito gastrointestinal ou metabólico que leva a menor ingestão voluntária. Esse efeito, no entanto, não se traduziu em perda ponderal, indicando que os animais mantiveram um balanço energético adequado, possivelmente em função da elevada densidade calórica dos lipídios, que pode compensar a menor ingestão de alimentos.

A análise do peso relativo dos órgãos demonstrou que a administração da substância em diferentes doses promoveu alterações significativas principalmente no grupo tratado com 2000 mg/kg. Nessa dose, observou-se aumento estatisticamente significativo no peso do coração, rins e baço quando comparados ao grupo controle, sugerindo que esses órgãos são potenciais alvos da toxicidade em altas concentrações. Além disso, verificou-se uma elevação acentuada no peso do estômago e dos pulmões, embora sem diferença estatística em relação ao controle, o que pode indicar tendência a efeitos tóxicos gastrointestinais e respiratórios.

No fígado, todos os grupos tratados apresentaram incremento no peso relativo

em comparação ao controle, evidenciando um possível processo de hepatomegalia induzida pela substância, ainda que não tenha sido detectada significância estatística. De modo semelhante, nos grupos tratados com 1000 mg/kg e 300 mg/kg, as alterações observadas não diferiram estatisticamente do controle, indicando que os efeitos tóxicos estão mais associados às doses mais elevadas.

De forma geral, os resultados sugerem que a exposição à dose de 2000 mg/kg está relacionada a alterações relevantes no peso de órgãos vitais, como coração, rins e baço, além de tendência de alterações em fígado, estômago e pulmões. Em contrapartida, a ausência de alterações significativas nas doses mais baixas indica um perfil de segurança relativo em 300 mg/kg, que pode ser considerado o nível sem efeito adverso observado (NOAEL) neste modelo experimental.

Tabela 2: Efeitos da administração oral ácido láurico (LA) nos pesos relativos de órgãos de animais experimentais.

Parameter	Control	2000 mg/kg	1000 mg/kg	300 mg/kg
Heart	137,64 ± 12,34	163,7 ± 7,16*	159,54 ± 26,45	135,32 ± 14,32
Kidneys	361,62 ± 40,64	541,1 ± 38,06*	421,72 ± 57,63	406,94 ± 58,4
Liver	1535,16 ± 135,01	1898,6 ± 124,87	1808,98 ± 278,38	1608,26 ± 227,64
Estomach	290,2 ± 30,95	484,16 ± 14,33	329,08 ± 56,39	335,62 ± 64,54
Spleen	145,94 ± 14,53	218,1 ± 20,43*	192,04 ± 56,36	147,7 ± 24,76
Pulmão (2)	192,02 ± 16,49	338,9 ± 57,88	284,24 ± 24,25	274,38 ± 36,53

Valores expressos como média ± desvio-padrão (mg/100 g de peso corporal). *p < 0,05 em relação ao grupo controle. Observa-se que a dose de 2000 mg/kg promoveu aumento significativo nos pesos relativos de coração, rins e baço, além de tendência de elevação em fígado, estômago e pulmões.

A avaliação hematológica revelou alterações significativas nos animais tratados com a dose mais elevada (2000 mg/kg). Observou-se redução expressiva na contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina em comparação ao grupo controle, sugerindo um quadro de anemia. Esse achado foi acompanhado pelo aumento nos índices hematimétricos (VCM, HCM e MCHC), compatível com um perfil de anemia macrocítica e hiperocrômica. Nos grupos tratados com 1000 e 300 mg/kg, não foram detectadas alterações estatisticamente significativas nesses parâmetros, indicando que o efeito anêmico está associado ao uso da dose mais alta.

No leucograma, os animais tratados com 2000 mg/kg apresentaram

leucocitose, evidenciada pelo aumento da contagem total de leucócitos, em associação a neutrofilia relativa (elevação no percentual de células segmentadas), linfopenia e monocitopenia. Esse padrão é indicativo de uma resposta inflamatória sistêmica ou de estresse induzido pela substância em altas doses. Por outro lado, nos grupos de 1000 e 300 mg/kg, não foram observadas alterações significativas em comparação ao controle, reforçando a ausência de toxicidade hematológica relevante em doses mais baixas.

De modo geral, os resultados demonstram que a administração de 2000 mg/kg da substância promove alterações consistentes nos parâmetros hematológicos, caracterizadas por anemia e modificações no perfil leucocitário, compatíveis com um quadro de toxicidade hematopoiética e inflamatória. Em contraste, doses iguais ou inferiores a 1000 mg/kg não induziram efeitos hematológicos expressivos, sugerindo que os efeitos adversos sobre o sistema sanguíneo apresentam relação direta com a exposição à dose mais elevada.

Tabela 3: Parâmetros hematológicos de animais tratados com diferentes doses de ácido láurico (LA).

Parameter	Control			
		2000 mg/kg	1000 mg/kg	300 mg/kg
Red blood cells ($10^6/\text{mm}^3$)	9,12 \pm 0,51	6,17 \pm 0,85*	8,95 \pm 0,52	8,77 \pm 0,47
Hematocrit (%)	43,20 \pm 1,10	35,45 \pm 0,93*	41,85 \pm 1,70	41,17 \pm 1,01
Hemoglobin (g/dL)	14,80 \pm 0,50	10,54 \pm 0,72*	14,30 \pm 0,70	13,96 \pm 0,83
MCV (fL)	47,37 \pm 1,00	57,46 \pm 0,34*	46,77 \pm 1,10	46,97 \pm 0,93
MCH (pg)	16,23 \pm 0,55	17,08 \pm 0,47	15,97 \pm 0,65	15,91 \pm 1,07
MCHC (g/dL)	34,26 \pm 0,60	29,73 \pm 0,21*	34,17 \pm 0,70	33,88 \pm 1,12
White blood cells ($10^3/\text{mm}^3$)	8,80 \pm 0,85	11,76 \pm 0,52*	9,30 \pm 1,10	8,65 \pm 0,72
Segmented (%)	51,00 \pm 2,20	62,83 \pm 1,76*	49,30 \pm 2,10	52,33 \pm 3,17
Lymphocytes (%)	37,17 \pm 1,70	32,61 \pm 0,58*	38,10 \pm 1,00	38,41 \pm 1,76
Monocytes (%)	11,83 \pm 1,20	4,56 \pm 0,37*	12,60 \pm 1,10	9,26 \pm 1,19

Os valores estão expressos como média \pm erro padrão da média. Foi utilizada análise de variância de uma via (ANOVA), seguida de comparação com o grupo controle. *p < 0,05 em relação ao grupo controle.

A análise bioquímica sérica evidenciou alterações significativas nos animais tratados com as doses mais elevadas da substância. No grupo exposto a 2000 mg/kg, verificou-se redução nos níveis de albumina e proteínas totais, associada ao

aumento expressivo das enzimas hepáticas ALT, AST, ALP e GGT, indicando comprometimento da função hepática e possível lesão hepatocelular. Além disso, esse grupo apresentou elevação nos níveis séricos de bilirrubina, reforçando a ocorrência de disfunção hepática e prejuízo no metabolismo da bile.

No que se refere à função renal, observou-se aumento significativo nos níveis de ureia e creatinina em animais tratados com 2000 mg/kg, sugerindo nefrotoxicidade. Já nos grupos tratados com 1000 mg/kg, as alterações foram menos acentuadas, mas ainda significativas para ALT, AST, ALP e GGT, apontando para uma lesão hepática moderada. Por outro lado, os animais tratados com 300 mg/kg não apresentaram alterações relevantes em comparação ao controle, exceto por uma discreta elevação da AST.

De forma geral, os resultados demonstram que a administração de 2000 mg/kg da substância comprometeu de maneira marcante a função hepática e renal, evidenciada por alterações nos marcadores bioquímicos clássicos. A dose de 1000 mg/kg promoveu efeitos intermediários, enquanto a menor dose testada (300 mg/kg) não induziu toxicidade bioquímica relevante. Esses achados reforçam que os efeitos adversos sistêmicos são dependentes da dose, e que o nível sem efeito adverso observado (NOAEL) situa-se em torno de 300 mg/kg neste modelo experimental.

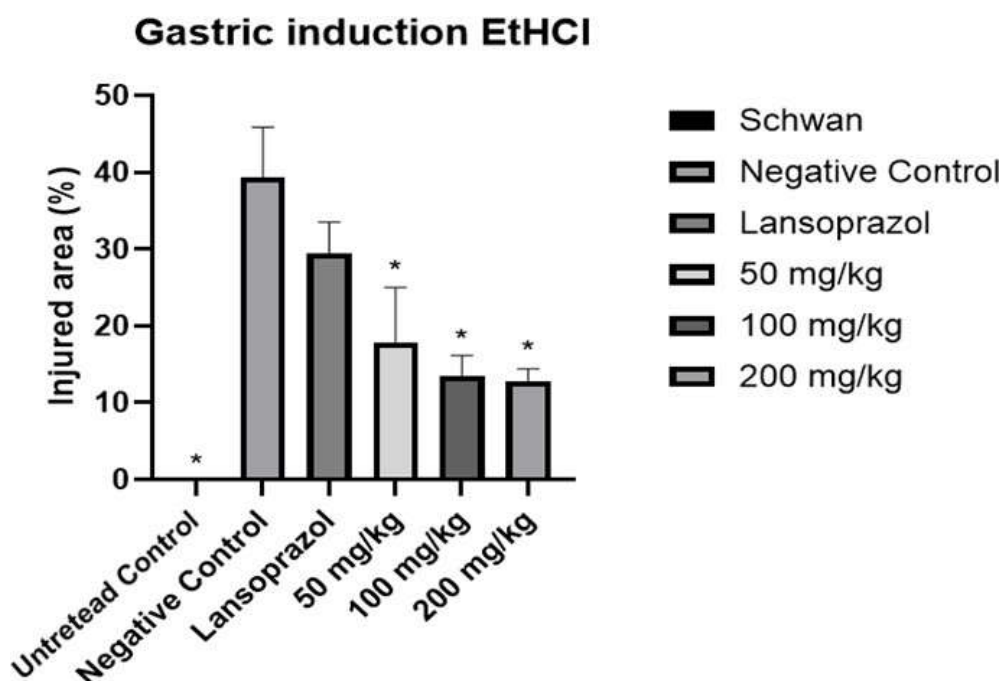
Tabela 4: Parâmetros bioquímicos de animais tratados com diferentes doses de ácido láurico (LA).

Parameter	Control	2000 mg/kg	1000 mg/kg	300 mg/kg
Albumin (g/dL)	4.60±0.25	3.53±0.46 *	4.56±0.53	4.82 ±0.41
ALT (U/L)	69.94±2.42	120,74±5.44*	80,23±0.61*	68,33±0.48
AST (U/L)	102.11±2.71	180,55±3.92*	115,51±2.73*	102,32 ±3.66*
ALP (U/L)	13.25±0.56	25,18±1.51 *	15,27±1.44	13,48 ±1.44
GGT (U/L)	11.19±1.12	30,13±1.41*	15,45±0.72*	10,74 ±1.72
Total protein (g/dL)	8.08±0.70	4.02±0.29*	5.01±0.53	8.22 ±0.21
Blood urea nitrogen (mg/dL)	36.12±0.48	50,13±0.76 *	37,56±0.81	36,95 ±0.45
Creatinine (mg/dL)	0.29±0.11	1.90±0.17 *	0.40±0.03	0.30 ±0.03
Bilirubin (mg/dL)	0.16±0.01	1.25±0.13 *	0.20±0.02	0.17 ±0.02

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média. Foi utilizada análise de variância de uma via (ANOVA), seguida de comparação com o grupo controle. *p < 0,05 em relação ao grupo controle.

O grupo controle não tratado apresentou ausência de lesões, confirmando a integridade gástrica sem indução. Já o controle negativo exibiu a maior área de lesão (aproximadamente 38–40%), validando o modelo de indução ulcerogênica. O grupo tratado com lansoprazol (padrão terapêutico) apresentou redução das lesões gástricas, embora ainda significativa em relação ao controle negativo, demonstrando o efeito protetor esperado. Nos animais tratados com ácido láurico, observou-se um efeito protetor dependente da dose. A dose de 50 mg/kg reduziu a área de lesão para aproximadamente 25%, enquanto as doses de 100 mg/kg e 200 mg/kg promoveram reduções ainda mais acentuadas (em torno de 15–12%), alcançando resultados estatisticamente significativos em relação ao grupo controle negativo ($p < 0,05$).

Figura 02: Resultado do teste de lesão gástrica por etanol acidificado.



Os resultados são expressos como média \pm erro padrão da média. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey. * Resultado significativamente diferente do controle negativo ($p < 0,05$).

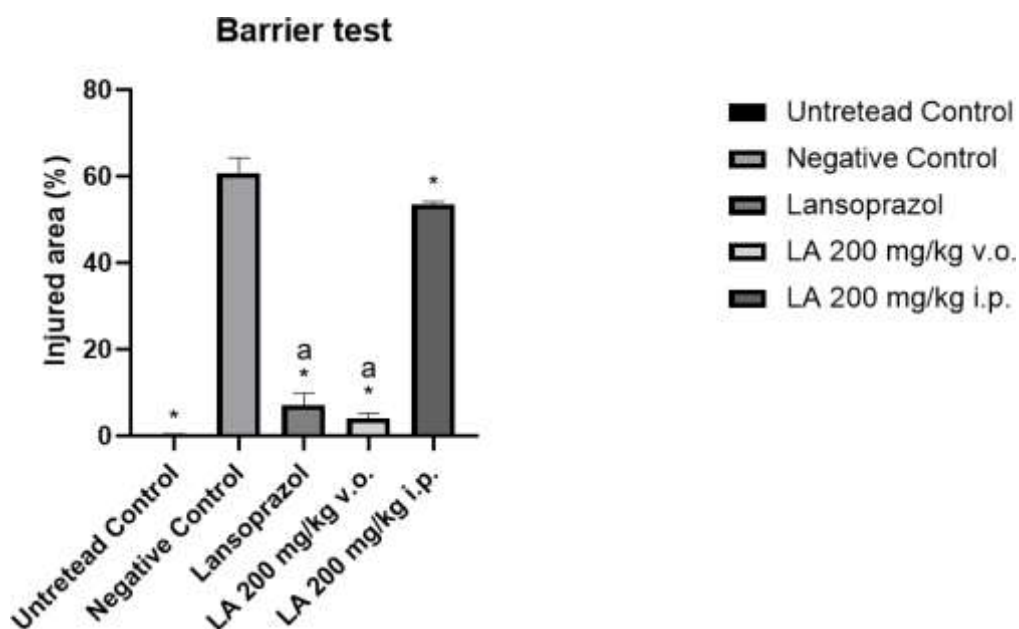
Esses achados indicam que a substância apresenta atividade gastroprotetora significativa contra lesões induzidas por EtHCl, com efeito comparável ou até superior ao lansoprazol em doses mais elevadas (100 e 200 mg/kg). O efeito

protetor pode estar associado a mecanismos antioxidantes, aumento da produção de muco ou modulação da resposta inflamatória, aspectos que devem ser discutidos em maior detalhe.

O teste de barreira gástrica demonstrou que a administração de etanol absoluto induziu extensas lesões na mucosa do grupo controle negativo (aproximadamente 60% de área lesionada), confirmando a efetividade do modelo experimental. O grupo tratado com lansoprazol (controle positivo) apresentou redução significativa da área lesionada, validando o ensaio.

O pré-tratamento com LA na dose de 200 mg/kg por via oral reduziu de forma expressiva as lesões gástricas, com uma taxa de proteção de 93,36% em comparação ao controle negativo. Este efeito foi estatisticamente significativo e não apresentou diferença em relação ao grupo tratado com lansoprazol, sugerindo que o mecanismo de ação por via oral pode envolver a formação de uma barreira física protetora direta sobre a mucosa gástrica, além da possível modulação de fatores gastroprotetores.

Figura 03: Resultado do Teste de Barreira Absoluta ao Etanol.



Os resultados são expressos como média \pm erro padrão da média. Foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) unidirecional seguida do teste de Bonferroni. * Resultado significativamente diferente do controle negativo ($p < 0,05$) e "a" não estatisticamente significativo em comparação ao lansoprazol (controle positivo).

Por outro lado, a administração de LA na mesma dose por via intraperitoneal resultou em uma redução menos pronunciada das lesões (11,85% em relação ao controle negativo), ainda que estatisticamente significativa. Esse resultado indica que, quando administrado sistemicamente, o composto apresenta efeito protetor limitado, reforçando a hipótese de que a ação gastroprotetora mais relevante ocorre por mecanismos locais associados ao contato direto com a mucosa gástrica.

Em conjunto, os dados sugerem que a administração oral de LA exerce potente efeito gastroprotetor contra lesões induzidas por etanol absoluto, com eficácia comparável à do fármaco padrão lansoprazol, enquanto a administração intraperitoneal não reproduz a mesma magnitude de efeito.

4. Discussão

A avaliação da citotoxicidade utilizando coloração com iodeto de propídio (PI) confirmou a segurança do ácido láurico (AL) em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs). O PI é um marcador padrão-ouro que se intercala ao DNA quando a integridade da membrana celular está comprometida, permitindo a quantificação precisa da morte celular por citometria de fluxo. Neste estudo, não foi observado aumento significativo na incorporação de PI, indicando que o AL não induziu ruptura da membrana nem efeitos citotóxicos nas condições avaliadas.

Esse achado é consistente com evidências anteriores que demonstram a biocompatibilidade dos ácidos graxos de cadeia média (MCFAs). O ácido láurico, em particular, tem sido relatado por exercer benefícios farmacológicos sem comprometer a viabilidade celular. Por exemplo, Jia et al. (2020) demonstraram o papel protetor do AL em células epiteliais gástricas, enquanto Huang et al. (2021) reforçaram sua ação gastroprotetora sem citotoxicidade. Coletivamente, esses dados sustentam a hipótese de que o AL pode ser considerado um composto seguro, mesmo em concentrações relevantes para uso terapêutico.

Os ensaios de toxicidade in vivo reforçaram o perfil de baixa toxicidade do AL. Camundongos tratados com doses de 300, 1000 e 2000 mg/kg não apresentaram mortalidade, alterações comportamentais ou comprometimentos fisiológicos durante o período de observação de 14 dias. O consumo de alimento e água, assim como o peso corporal, permaneceram estáveis, sugerindo que o AL não interferiu no equilíbrio metabólico. Esses resultados estão alinhados com a diretriz 425 da OECD

(2001), que classifica substâncias com perfis semelhantes como compostos de baixa toxicidade.

A análise macroscópica dos órgãos vitais envolvidos no metabolismo e excreção (fígado, rins e baço) não revelou alterações morfológicas evidentes, fortalecendo a evidência de que o AL não exerce toxicidade estrutural aparente. Estudos prévios com óleos ricos em ácidos graxos essenciais apresentaram resultados semelhantes (Lima et al., 2017), sugerindo que os MCFAs podem ser metabolizados com segurança em condições fisiológicas.

No entanto, alterações sutis em marcadores hematológicos e bioquímicos sugerem possíveis efeitos subclínicos. Uma leve redução na produção de glóbulos vermelhos e aumento de leucócitos pode refletir estresse discreto da medula óssea, enquanto o aumento observado de enzimas hepáticas (ALT e AST) nas doses testadas indica possível sobrecarga metabólica em hepatócitos. Achados semelhantes foram relatados por Ateufack et al. (2015) com outros compostos lipídicos, sugerindo que o metabolismo excessivo de ácidos graxos pode levar a estresse hepático. Embora essas alterações não tenham se traduzido em toxicidade clínica neste estudo, elas ressaltam a importância de investigar a segurança do AL sob administração crônica e em doses mais elevadas.

O efeito gastroprotetor do AL foi evidenciado no modelo de lesão gástrica induzida por etanol, método bem estabelecido para mimetizar processos ulcerogênicos humanos desencadeados por estresse oxidativo e lesão química. O etanol causa dano direto à mucosa por fragmentação do DNA, depleção de glutathione e peroxidação lipídica, levando a necrose, edema e aumento da permeabilidade mucosa (Araújo et al., 2020; Sreeja et al., 2018).

O pré-tratamento com AL nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg atenuou significativamente a formação de lesões de forma dose-dependente. A dose de 200 mg/kg apresentou o efeito protetor mais pronunciado, reduzindo a área lesada em 56,50% em relação ao lansoprazol (controle positivo) e em 67,39% em relação ao controle negativo. Esse achado destaca que o AL não apenas demonstra atividade gastroprotetora substancial, mas pode, sob condições específicas, ser mais eficaz que um fármaco antiúlcera de referência.

A proteção observada pode estar associada às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do AL. Os MCFAs têm sido descritos como moduladores de mediadores inflamatórios, capazes de reduzir a expressão de citocinas e estresse

oxidativo, além de promover reparo tecidual (Dayrin et al., 2020). Esses efeitos são comparáveis aos observados em estudos com outros agentes gastroprotetores naturais, como extratos de *Thymus vulgaris* (Plos One, 2023), que também preservam a arquitetura da mucosa gástrica frente ao desafio com etanol.

Entretanto, a necessidade de doses mais altas neste modelo agressivo sugere que a eficácia gastroprotetora do AL pode depender tanto da concentração quanto da gravidade da lesão. Efeitos dependentes da dose foram relatados para outros óleos naturais ricos em ácidos graxos (Ateufack et al., 2015), reforçando a hipótese de que a gastroproteção do AL envolve interações complexas entre defesa antioxidante, manutenção do fluxo sanguíneo gástrico e reforço da barreira mucosa.

O teste de barreira forneceu evidências complementares do papel protetor do AL ao simular agressão gástrica extrema com etanol absoluto. O pré-tratamento oral com AL (200 mg/kg) resultou em uma redução marcante de 93,36% na área gástrica lesionada em comparação ao controle negativo, indicando preservação quase completa da integridade mucosa. Em contraste, a administração intraperitoneal da mesma dose reduziu a área lesada em apenas 11,85%, destacando mecanismos distintos de proteção dependendo da via de administração.

A maior eficácia da administração oral sugere que o AL atua localmente como uma barreira lipídica, estabilizando a mucosa gástrica e reduzindo a permeabilidade. Lesões induzidas por etanol estão associadas à ruptura da defesa mucosa e hemorragia subepitelial (Vidal et al., 2017), processos que o AL parece mitigar por meio do reforço da camada lipídica e estabilização das células epiteliais. Além disso, compostos lipídicos são conhecidos por estimular mediadores gastroprotetores, como prostaglandinas e óxido nítrico (Hsiao-Ting Yang et al., 2018), o que pode explicar ainda mais os efeitos protetores do AL.

A eficácia modesta da administração intraperitoneal sugere atividade sistêmica em vez de local, possivelmente por meio da modulação de mediadores inflamatórios. Esses achados são consistentes com relatos anteriores que enfatizam o papel crítico das interações lipídio-mucosa locais na obtenção de gastroproteção (Hsiao-Ting Yang et al., 2018). Portanto, embora o AL exerça efeitos sistêmicos, sua ação protetora máxima parece depender do contato direto com a mucosa gástrica, reforçando seu potencial uso como agente terapêutico administrado por via oral.

5. Conclusões

O ácido láurico demonstrou segurança *in vitro* e *in vivo*, sem induzir citotoxicidade mortalidade nos animais no ensaio de toxicidade aguda. Alterações hematológicas e hepáticas leves em doses elevadas não comprometeram sua segurança. Apresentou significativa atividade gastroprotetora, especialmente por via oral, associada a propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e à formação de barreira lipídica na mucosa gástrica. Esses resultados indicam que o ácido láurico é um composto promissor para aplicações terapêuticas gastroprotetoras.

Referências

ALVES, N. F. et al. Acute treatment with lauric acid reduces blood pressure and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 120, n. 4, p. 348-353, 2017. DOI: 10.1111/bcpt.12700.

ATEUFACK, G. et al. Acute and sub-chronic toxicity studies of *Eremomastax speciosa* leaves in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 163, p. 25–36, 2015.

BERGSSON, G.; ARNFINNSSON, J.; STEINGRÍMSSON, Ó.; THORMAR, H. In vitro killing of *Candida albicans* by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 45, n. 11, p. 3209-3212, 2001.

DAYRIT, C. S. The properties of lauric acid and their significance in coconut oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, v. 92, n. 1, p. 1-15, 2015.

HUANG, L.; GAO, L.; CHEN, C. Role of medium-chain fatty acids in healthy metabolism: a clinical perspective. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 32, n. 6, p. 351-366, 2021.

JIA, M.; ZHANG, Y.; GAO, Y.; MA, X. Effects of medium chain fatty acids on intestinal health of monogastric animals. *Current Protein & Peptide Science*, v. 21, n. 8, p. 777-784, 2020. DOI: 10.2174/1389203721666191231145901.

KHAN, H. U. et al. Food additive "lauric acid" possess non-toxic profile on biochemical, haematological and histopathological studies in female Sprague Dawley rats. *PeerJ*, v. 8, e8805, 2020. DOI: 10.7717/peerj.8805.

KHARE, V. K. et al. Gastroprotective effect of medium-chain fatty acids: A potential dietary approach for preventing gastric ulcer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 19, p. 4460-4471, 2016.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, v. 135, n. 1, p. 41-60, 2008.

LIMA, T. F. et al. Evaluation of the acute and subchronic toxicity of the fruit pulp

oil from *Attalea phalerata*. *Food and Chemical Toxicology*, v. 109, p. 985–992, 2017.

LOPES, N. M. D. Análise dos padrões de morte celular induzida pela metformina em células de câncer de mama humano MCF-7. 2024. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UEL_4559e184488cfc84b0f95388f66e6470.

Acesso em: 17 set. 2025.

OECD. Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*, Section 4. Paris: OECD Publishing, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>. Acesso em: 17 set. 2025.

ROBERT, A. et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology*, v. 77, n. 3, p. 433–443, 1979.

VIDAL, C. S. et al. Gastroprotective effect and mechanism of action of *Croton rhamnifolioides* essential oil in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 89, p. 47–55, 2017.

VIDAL, R. et al. Evaluation of gastric protection mechanisms in acute ethanol-induced gastric ulcer model. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 206, p. 12–20, 2017.

YIN, J. et al. Medium-chain fatty acids inhibit the virulence of pathogenic *Escherichia coli* strains. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 8, n. 1, p. 1–8, 2017.

ZHAO, L. et al. Gastroprotective effects of medium-chain fatty acids against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Journal of Medicinal Food*, v. 20, n. 10, p. 1000–1006, 2017.

5 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que o ácido láurico (AL) apresenta um perfil de segurança favorável, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, não induzindo citotoxicidade significativa em células mononucleares do sangue periférico nem efeitos adversos agudos em camundongos. Além disso, o AL evidenciou expressiva atividade gastroprotetora, especialmente quando administrado por via oral, reduzindo de forma significativa a área de lesão gástrica induzida por etanol. Esses efeitos parecem estar relacionados às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como à capacidade de formar uma barreira lipídica que protege a mucosa gástrica.

Embora alterações sutis em parâmetros hematológicos e hepáticos tenham sido observadas em doses mais elevadas, elas não comprometeram a segurança geral, indicando que o AL é promissor como agente terapêutico. Futuras investigações devem explorar a administração crônica, mecanismos moleculares envolvidos em sua gastroproteção e possíveis efeitos sinérgicos com medicamentos antiúlcera convencionais. Em síntese, o ácido láurico se apresenta como um composto seguro, eficaz e potencialmente útil no desenvolvimento de estratégias gastroprotetoras.

REFERÊNCIAS

- Adamuz-Jiménez A, Manzano-Moreno FJ, Vallecillo C. Regeneration Membranes Loaded with Non-Antibiotic Anti-2 Microbials: A Review. *Polymers (Basel)*. 2023 Dec 28;16(1):95. doi: 10.3390/polym16010095. PMID: 38201760; PMCID: PMC10781067.
- Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar;52(1):23-30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926335; PMCID: PMC7487264.
- Anuar NS, Shafie SA, Maznan MAF, Zin NSNM, Azmi NAS, Raoof RA, 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. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023 Jul 1;470:116558. doi: 10.1016/j.taap.2023.116558. Epub 2023 May 19. PMID: 37211320.
- Aziz S, Rasheed F, Akhter TS, Zahra R, König S. Microbial Proteins in Stomach Biopsies Associated with Gastritis, Ulcer, and Gastric Cancer. *Molecules*. 2022 Aug 24;27(17):5410. doi: 10.3390/molecules27175410. PMID: 36080177; PMCID: PMC9458002.
- Behmanesh MA, Rasekhian A, Kiani F, Dehghandoost M, Dezfuli DA, Ghorbanzadeh B. The nitric oxide-cyclic GMP-KATP channels pathway contributes to the effects of montelukast against gastric damage induced by ethanol. *Alcohol*. 2023 Dec;113:33-40. doi: 10.1016/j.alcohol.2023.05.008. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37295565.
- Bordin D, Livzan M. History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. *World J Gastroenterol*. 2024 Apr 7;30(13):1851-1858. doi: 10.3748/wjg.v30.i13.1851. PMID: 38659477; PMCID: PMC11036504.
- Borrelli L, Varriale L, Dipineto L, Pace A, Menna LF, Fioretti A. Insect Derived Lauric Acid as Promising Alternative Strategy to Antibiotics in the Antimicrobial Resistance Scenario. *Front Microbiol*. 2021 Feb 26;12:620798. doi: 10.3389/fmicb.2021.620798. PMID: 33717009; PMCID: PMC7952302.
- Bose D, Olorunlana A, Abdel-Latif R, Famurewa AC, Othman EM. Virgin Coconut Oil and Its Lauric Acid, Between Anticancer Activity and Modulation of Chemotherapy Toxicity: A Review. *J Xenobiot*. 2025 Aug 5;15(4):126. doi: 10.3390/jox15040126. PMID: 40863333; PMCID: PMC12387313.
- Chantadee T, Sawangsri P, Santimaleeworagun W, Phaechamud T. Vancomycin hydrochloride-loaded stearic acid/lauric acid in situ forming matrix for antimicrobial inhibition in patients with joint infection after total knee arthroplasty. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 Oct;115:110761. doi: 10.1016/j.msec.2020.110761. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32600673.
- Chen CC, Liou JM, Lee YC, Hong TC, El-Omar EM, Wu MS. The interplay between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1-22. doi: 10.1080/19490976.2021.1909459. PMID: 33938378; PMCID: PMC8096336.
- Choe Y, Park JM, Kim JS, Cho YK, Kim BW, Choi MG, Kim NJ. Drugs Effective for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs or Aspirin-induced Small Bowel Injuries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2024 Nov-Dec 01;58(10):1003-1010. doi: 10.1097/MCG.0000000000001975. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39008569.
- Drnovsek J, Homan M, Zidar N, Smid LM. Pathogenesis and potential reversibility of

- intestinal metaplasia - a milestone in gastric carcinogenesis. *Radiol Oncol*. 2024 Apr 21;58(2):186-195. doi: 10.2478/raon-2024-0028. PMID: 38643513; PMCID: PMC11165985.
- Gezginci-Oktayoglu S, Orhan N, Bolkent S. Prostaglandin-E1 has a protective effect on renal ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation mediated gastric damage in rats. *Int Immunopharmacol*. 2016 Jul;36:142-150. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.021. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27135545.
- Goineau S, Castagné V. Complementarity of in vitro and in vivo models for the evaluation of gastro-protective effects of pharmacological substances. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017 Apr;31(2):155-164. doi: 10.1111/fcp.12248. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27739140.
- Goldenring JR, Mills JC. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. *Gastroenterology*. 2022 Feb;162(2):415-430. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.036. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34728185; PMCID: PMC8792220.
- Graham DY. *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2024;445:127-154. doi: 10.1007/82_2021_235. PMID: 34224014.
- Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;45(3):215-222. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.06.003. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34157367.
- Hoft SG, Brennan M, Carrero JA, Jackson NM, Pretorius CA, Bigley TM, Sáenz JB, DiPaolo RJ. Unveiling Cancer-Related Metaplastic Cells in Both *Helicobacter pylori* Infection and Autoimmune Gastritis. *Gastroenterology*. 2025 Jan;168(1):53-67. doi: 10.1053/j.gastro.2024.08.032. Epub 2024 Sep 3. PMID: 39236896; PMCID: PMC11663102.
- Iwamuro M, Tanaka T, Hamada K, Kono Y, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, Okada H. Scattered Tiny Whitish Protrusions in the Stomach Are a Clue to the Diagnosis of Autoimmune Gastritis. *Acta Med Okayama*. 2023 Feb;77(1):75-80. doi: 10.18926/AMO/64365. PMID: 36849149.
- Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc*. 2022 May;34(4):700-713. doi: 10.1111/den.14175. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34674318.
- Kamoshita K, Tsugane H, Ishii KA, Takayama H, Yao X, Abuduwaili H, Tanida R, Taniguchi Y, Oo HK, Gafiyatullina G, Kaneko S, Matsugo S, Takamura T. Lauric acid impairs insulin-induced Akt phosphorylation by upregulating SELENOP expression via HNF4 α induction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022 May 2. doi: 10.1152/ajpendo.00163.2021. Epub ahead of print. PMID: 35499234.
- Khazaaleh S, Alomari M, Rashid MU, Castaneda D, Castro FJ. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleve Clin J Med*. 2024 Jan 2;91(1):33-39. doi: 10.3949/ccjm.91a.23015. PMID: 38167394.
- Kim GH. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver*. 2021 Sep 15;15(5):646-652. doi: 10.5009/gnl20036. PMID: 32327613; PMCID: PMC8444106.
- Kim NY, Lee SI. Lauric acid reduces apoptosis by inhibiting FOXO3a-signaling in deoxynivalenol-treated IPEC-J2 cells. *J Anim Sci Technol*. 2024 Sep;66(5):1010-1020. doi: 10.5187/jast.2023.e92. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39398305; PMCID: PMC11466732.
- Kisioglu B, Onal E, Karabulut D, Onbasilar I, Akyol A. Neuroprotective Roles of Lauric

- Acid and Resveratrol: Shared Benefits in Neuroinflammation and Anxiety, Distinct Effects on Memory Enhancement. *Food Sci Nutr*. 2024 Oct 23;12(11):9735-9748. doi: 10.1002/fsn3.4520. PMID: 39619979; PMCID: PMC11606837.
- Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 2022 Dec 21;28(47):6702-6715. doi: 10.3748/wjg.v28.i47.6702. PMID: 36620346; PMCID: PMC9813937.
- Kolgazi M, Cilingir S, Yilmaz O, Gemici M, Yazar H, Ozer S, Acikel-Elmas M, Arbak S, Suyen GG. Caffeic acid attenuates gastric mucosal damage induced by ethanol in rats via nitric oxide modulation. *Chem Biol Interact*. 2021 Jan 25;334:109351. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109351. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33301711.
- Kővári B, Kim BH, Lauwers GY. The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts. *Histopathology*. 2021 Jan;78(1):106-124. doi: 10.1111/his.14275. PMID: 33382489.
- Laucirica I, García Iglesias P, Calvet X. Peptic ulcer. *Med Clin (Barc)*. 2023 Sep 29;161(6):260-266. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.05.008. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37365037.
- Li B, Cheung KS, Wong IY, Leung WK, Law S. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric cancer risk after *Helicobacter pylori* eradication: A territory-wide study. *Cancer*. 2021 Jun 1;127(11):1805-1815. doi: 10.1002/cncr.33412. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471380.
- Li K, Ma X, Li Z, Liu Y, Shen G, Luo Z, Wang D, Xia L, Wang Z, Tian M, Liu H, Geng F, Li B. A Natural Peptide from A Traditional Chinese Medicine Has the Potential to Treat Chronic Atrophic Gastritis by Activating Gastric Stem Cells. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 May;11(20):e2304326. doi: 10.1002/advs.202304326. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38544338; PMCID: PMC11132046.
- Li L, Jing J, Gao H, Zhang C, Lou H, Pan W. Regular arrangement of collecting venules under endoscopy for predicting a *Helicobacter pylori*-negative stomach: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;44(4):286-292. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.08.003. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33097281.
- Lim NR, Chung WC. *Helicobacter pylori*-associated Chronic Atrophic Gastritis and Progression of Gastric Carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol*. 2023 Oct 25;82(4):171-179. doi: 10.4166/kjg.2023.097. PMID: 37876256.
- Liu W, Jin Y, Wilde PJ, Hou Y, Wang Y, Han J. Mechanisms, physiology, and recent research progress of gastric emptying. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(16):2742-2755. doi: 10.1080/10408398.2020.1784841. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32602780.
- Liu X, Fletcher DF, Bornhorst GM. A review of the use of numerical analysis in stomach modeling. *J Food Sci*. 2024 Jul;89(7):3894-3916. doi: 10.1111/1750-3841.17157. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38865250.
- Lv F, Wang J, Mao L, Zhou X, Zhang T, Zhou S. Whether long-term use of proton pump inhibitor increases the risk of precancerous lesions in the stomach: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 22;102(38):e35062. doi: 10.1097/MD.00000000000035062. PMID: 37747015; PMCID: PMC10519510.
- M A, I MA, Ramalingam K, Shanmugam R. Biomedical Applications of Lauric Acid: A Narrative Review. *Cureus*. 2024 Jun 20;16(6):e62770. doi: 10.7759/cureus.62770. PMID: 39036266; PMCID: PMC11260118.

- Matsue M, Mori Y, Nagase S, Sugiyama Y, Hirano R, Ogai K, Ogura K, Kurihara S, Okamoto S. Measuring the Antimicrobial Activity of Lauric Acid against Various Bacteria in Human Gut Microbiota Using a New Method. *Cell Transplant*. 2019 Dec;28(12):1528-1541. doi: 10.1177/0963689719881366. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31665909; PMCID: PMC6923562.
- McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limited pathogenicity. *Open Heart*. 2016 Jul 27;3(2):e000467. doi: 10.1136/openhrt-2016-000467. PMID: 27547436; PMCID: PMC4975867.
- Mustafa A, Arumugham Indiran M, Shanmugham R, Ramalingam K. Anti-inflammatory activity of lauric acid, thiocolchicoside and thiocolchicoside-lauric acid formulation. *Bioinformation*. 2023 Nov 30;19(11):1075-1080. doi: 10.6026/973206300191075. PMID: 38046516; PMCID: PMC10692977.
- Park JM, Hahm KB. Dietary Walnuts Prevented Indomethacin-Induced Gastric Damage via AP-1 Transcribed 15-PGDH, Nrf2-Mediated HO-1, and n-3 PUFA-Derived Resolvin E1. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 30;25(13):7239. doi: 10.3390/ijms25137239. PMID: 39000345; PMCID: PMC11242660.
- Rahimi K, Shirvani N, Sanaie P, Javadi A, Khademi M. The effects of alpha-pinene on the Nrf2-HO1 signaling pathway in gastric damage in rats. *Mol Biol Rep*. 2023 Oct;50(10):8615-8622. doi: 10.1007/s11033-023-08765-y. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37648947.
- Rao X, Zhang C, Luo H, Zhang J, Zhuang Z, Liang Z, Wu X. Targeting Gastric Cancer Stem Cells to Enhance Treatment Response. *Cells*. 2022 Sep 10;11(18):2828. doi: 10.3390/cells11182828. PMID: 36139403; PMCID: PMC9496718.
- Ren S, Chen B, Ma Z, Hu H, Xie Y. Polygonum hydropiper extract attenuates ethanol-induced gastric damage through antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Braz J Med Biol Res*. 2021 May 24;54(8):e10841. doi: 10.1590/1414-431X2020e10841. PMID: 34037095; PMCID: PMC8148888.
- Rudra DS, Pal U, Chowdhury N, Maiti NC, Bagchi A, Swarnakar S. Omeprazole prevents stress induced gastric ulcer by direct inhibition of MMP-2/TIMP-3 interactions. *Free Radic Biol Med*. 2022 Mar;181:221-234. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.007. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35150824.
- Rugge M, Savarino E, Sbaraglia M, Bricca L, Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis*. 2021 Oct;53(10):1237-1246. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.007. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33785282.
- Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 2;24(3):2895. doi: 10.3390/ijms24032895. PMID: 36769214; PMCID: PMC9917787.
- Senarath RMUS, Oikari LE, Bharadwaj P, Jayasena V, Martins RN, Fernando WMADB. The Therapeutic Potential of Butyrate and Lauric Acid in Modulating Glial and Neuronal Activity in Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2025 Jul 10;17(14):2286. doi: 10.3390/nu17142286. PMID: 40732911; PMCID: PMC12298293.
- Shaheryar ZA, Khan MA, Hameed H, Zaidi SAA, Anjum I, Rahman MSU. Lauric acid provides neuroprotection against oxidative stress in mouse model of hyperglycaemic stroke. *Eur J Pharmacol*. 2023 Oct 5;956:175990. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175990. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37572940.
- Shimizu S, Hara H, Muto Y, Kido T, Miyata R. Gastritis cystica profunda in an

- unoperated stomach mimicking a pyloric submucosal tumor and causing anorexia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 29;103(13):e37652. doi: 10.1097/MD.00000000000037652. PMID: 38552036; PMCID: PMC10977580.
- Soykan İ, Er RE, Baykara Y, Kalkan C. Unraveling the Mysteries of Autoimmune Gastritis. *Turk J Gastroenterol*. 2024 Nov 25;36(3):135-144. doi: 10.5152/tjg.2024.24563. PMID: 39632655; PMCID: PMC11899966.
- Sun Y, Zhang Z, Zheng CQ, Sang LX. Mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis: A review. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 14;27(22):2963-2978. doi: 10.3748/wjg.v27.i22.2963. PMID: 34168401; PMCID: PMC8192286.
- Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):131-134. doi: 10.7861/clinmed.2021-0039. PMID: 33762373; PMCID: PMC8002800.
- Takagi T, Fujiwara-Tani R, Mori S, Kishi S, Nishiguchi Y, Sasaki T, Ogata R, Ikemoto A, Sasaki R, Ohmori H, Luo Y, Bhawal UK, Sho M, Kuniyasu H. Lauric Acid Overcomes Hypoxia-Induced Gemcitabine Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 19;24(8):7506. doi: 10.3390/ijms24087506. PMID: 37108667; PMCID: PMC10139117.
- Tang Y, Shen Y, Lai W, Yao C, Sui C, Hao T, Du J, Li Y, Mai K, Ai Q. Lauric acid ameliorates excessive linoleic acid induced macrophage inflammatory response and oxidative stress in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2025 Aug;1870(6):159635. doi: 10.1016/j.bbalip.2025.159635. Epub 2025 May 16. PMID: 40383251.
- Teng G, Liu Y, Wu T, Wang W, Wang H, Hu F. Efficacy of Sucralfate-Combined Quadruple Therapy on Gastric Mucosal Injury Induced by *Helicobacter pylori* and Its Effect on Gastrointestinal Flora. *Biomed Res Int*. 2020 Aug 31;2020:4936318. doi: 10.1155/2020/4936318. PMID: 32934960; PMCID: PMC7479470.
- Tham YY, Choo QC, Muhammad TST, Chew CH. Lauric acid alleviates insulin resistance by improving mitochondrial biogenesis in THP-1 macrophages. *Mol Biol Rep*. 2020 Dec;47(12):9595-9607. doi: 10.1007/s11033-020-06019-9. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33259010.
- Thangavel P, Saravanakumar I, Sundaram MK, Balavigneswaran CK, Balamurugan R, Muthuvijayan V. Lauric acid-loaded biomimetic, biocompatible, and antioxidant jelly fig (*Ficus awkeotsang* Makino) pectin hydrogel accelerates wound healing in diabetic rats. *Int J Biol Macromol*. 2025 Mar;294:139484. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.139484. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756728.
- Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 18;22(12):6548. doi: 10.3390/ijms22126548. PMID: 34207192; PMCID: PMC8234857.
- Wallace TC. Health Effects of Coconut Oil-A Narrative Review of Current Evidence. *J Am Coll Nutr*. 2019 Feb;38(2):97-107. doi: 10.1080/07315724.2018.1497562. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30395784.
- Wu T, Zhang H, Jin Y, Zhang M, Zhao Q, Li H, Wang S, Lu Y, Chen S, Du H, Liu T, Guo W, Liu W. The active components and potential mechanisms of Wuji Wan in the treatment of ethanol-induced gastric ulcer: An integrated metabolomics, network pharmacology and experimental validation. *J Ethnopharmacol*. 2024 May 23;326:117901. doi: 10.1016/j.jep.2024.117901. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38341112.

- Xu W, Li B, Xu M, Yang T, Hao X. Traditional Chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022 Feb;146:112542. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112542. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34929576.
- Yang YY, Li KM, Xu GF, Wang CD, Xiong H, Wang XZ, Wang CH, Zhang BY, Jiang HX, Sun J, Xu Y, Zhang LJ, Zheng HX, Xing XB, Wang LJ, Zuo XL, Ding SG, Lin R, Chen CX, Wang XW, Li JN. Clinical manifestation, lifestyle, and treatment patterns of chronic erosive gastritis: A multicenter real-world study in China. *World J Gastroenterol*. 2024 Mar 7;30(9):1108-1120. doi: 10.3748/wjg.v30.i9.1108. PMID: 38577179; PMCID: PMC10989489.
- Younes M, Arora A, DuPont AW, Cash BD, Ertan A. Incomplete Intestinal Metaplasia of the Stomach Is more Related to Bile Reflux than Chronic Gastritis. *Ann Clin Lab Sci*. 2023 Sep;53(5):696-700. PMID: 37945016.
- Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;19(7):451-467. doi: 10.1038/s41575-022-00591-0. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288702; PMCID: PMC9809534.
- Zeng R, Gou H, Lau HCH, Yu J. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications. *Gut*. 2024 Nov 11;73(12):2062-2073. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332815. PMID: 38886045; PMCID: PMC11672014.
- Zhan W, Peng H, Xie S, Deng Y, Zhu T, Cui Y, Cao H, Tang Z, Jin M, Zhou Q. Dietary lauric acid promoted antioxidant and immune capacity by improving intestinal structure and microbial population of swimming crab (*Portunus trituberculatus*). *Fish Shellfish Immunol*. 2024 Aug;151:109739. doi: 10.1016/j.fsi.2024.109739. Epub 2024 Jul 2. PMID: 38960108.
- Zheng SY, Zhu L, Wu LY, Liu HR, Ma XP, Li Q, Wu MD, Wang WJ, Li J, Wu HG. *Helicobacter pylori*-positive chronic atrophic gastritis and cellular senescence. *Helicobacter*. 2023 Feb;28(1):e12944. doi: 10.1111/hel.12944. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36539375.
- Zou Y, Cui X, Xiang Q, Guo M, Liang Y, Qu Y, Yang X. Protective effect of against ethanol-induced gastric ulcer and its mechanism. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021 Oct 25;50(5):561-567. English. doi: 10.3724/zdxbyxb-2021-0055. PMID: 34986535; PMCID: PMC8732257