



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS SOBRAL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

JORDÂNIA MAGALHÃES DO NASCIMENTO

**EFEITOS DO ÁCIDO LÁURICO NAS ALTERAÇÕES LOCOMOTORAS E
NEUROQUÍMICAS INDUZIDAS PELO HALOPERIDOL EM RATOS**

Sobral

2025

JORDÂNIA MAGALHÃES DO NASCIMENTO

**EFEITOS DO ÁCIDO LÁURICO NAS ALTERAÇÕES
LOCOMOTORAS E NEUROQUÍMICAS INDUZIDAS PELO HALOPERIDOL EM
RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Biotecnologia,
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito final para a obtenção do
título de Mestre em Biotecnologia.
Área de Concentração: Biotecnologia.
Linha de Pesquisa: Neurofarmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Lissiana
Magna Vasconcelos Aguiar
Coorientador: Dra. Cleane Moreira
Gomes

Sobral

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- N195e Nascimento, Jordânia Magalhães do.
Efeitos do ácido láurico nas alterações locomotoras e neuroquímicas induzidas pelo haloperidol em ratos / Jordânia Magalhães do Nascimento. – 2025.
51 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Sobral, 2025.
Orientação: Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.
Coorientação: Profa. Dra. Cleane Gomes Moreira.
1. parkinsonismo . 2. haloperidol. 3. estresse oxidativo. 4. rigidez extrapiramidal. 5. levodopa. I. Título.
CDD 660.6
-

JORDÂNIA MAGALHÃES DO NASCIMENTO

**EFEITOS DO ÁCIDO LÁURICO NAS ALTERAÇÕES
LOCOMOTORAS E NEUROQUÍMICAS INDUZIDAS PELO HALOPERIDOL EM
RATOS.**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Biotecnologia,
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito final para à obtenção do
título de Mestre em Biotecnologia.
Área de Concentração: Biotecnologia.
Linha de Pesquisa: Neurofarmacologia

Aprovada em: 27 / 02 / 2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Cleane Gomes Moreira
(Coorientadora) Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Luiz Vieira Silva Neto (Membro Interno)
Universidade Vale do Acaraú (UVA)

Prof. Dr. Tiago Sousa de Melo (Membro Externo)
Centro Universitário – UNINTA

Dedico este trabalho a Deus;

Aos meus pais, Emanuel e Elzafan, a minha avó Nazaré e ao meu esposo Cosme, que sempre me apoiaram e estiveram presente durante esta trajetória. Com muito amor.

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão primeiramente a Deus, por estar comigo em toda a minha caminhada e por ter colocado o seu cuidado através de pessoas que direta e indiretamente me ajudaram. Por honrar meus sonhos e permitir que esta etapa fosse concluída.

Aos meus pais, que nunca me deram nada de forma fácil, mas sempre me ensinaram que através dos estudos, trabalho e foco eu posso alcançar muitos dos meus objetivos. A minha mãe, Elzafan, por me levar a acreditar que não existe nada grande demais que não possa ser vencido. Ao meu pai, Emanuel, que diante de sua condição de saúde, tornou-se minha maior motivação para buscar respostas na ciência e então trilhar este caminho. A minha avó Nazaré que é um dos meus maiores exemplos de superação e cuidado.

Agradeço ao meu esposo, Cosme, que esteve presente sendo meu suporte. Por todo apoio e compreensão durante os dias que precisei sair ao final da noite do laboratório e dos dias corridos que encontrou um tempinho para preparar minha comida, mas sobretudo, minha gratidão por sonhar junto comigo.

Meus mais sinceros agradecimentos a minha orientadora Dr. Lissiana Magna, a qual sempre tive grande admiração, que só cresceu durante essa caminhada. Por todos os ensinamentos, acolhimento e pelo amor ao ofício. A todo empenho dedicado durante a minha trajetória acadêmica que me fez ver a pós-graduação de forma bonita e engrandecedora.

Meus agradecimentos aos esforços dedicados por meus amigos, que foram necessários para obtenção dos meus resultados e a qual eu não teria conseguido sozinha. Nívea Maria, Lorranna Assêncio, Francisco Ribeiro, Renan e Manoel Carlito por não ter me deixado sozinha nos finais de semana e feriados em que precisávamos finalizar alguns testes.

Aos meus professores, em especial ao querido e estimado professor Luis Vieira, que sempre teve uma boa lição para nos ensinar. A minha co-orientadora, Cleane Moreira, por toda contribuição e por ter se tornado uma amiga para além da bancada.

Aos demais que não foram citados e que foram necessários nesta empreitada, minha mais sincera gratidão. Aos membros da banca Banca Examinadora, que prontamente aceitaram o convite e por fim a CAPES, pelo fomento à bolsa de pesquisa. A Universidade Federal do Ceará e aos laboratórios de Fisiologia, Neurociência e Neurofarmacologia. Minha Gratidão.

“Quando as minhas inquietações
aumentavam no meu íntimo, o teu
consolo trouxe alívio a minha alma”.
SL 94:19

RESUMO

A doença de parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva relacionada com a idade. O tratamento com l-dopa é considerado o tratamento padrão-ouro para DP, no entanto, seu uso em longo prazo está associado a efeitos colaterais significativos. Portanto, há uma busca incessante de novas substâncias capazes de aliviar os sintomas motores e diminuir a progressão da degeneração neuronal. O ácido láurico (AL) é um ácido graxo saturado que tem se mostrado bastante promissor em pesquisas relacionadas a lesão no sistema nervoso central (SNC). Com isso, o presente estudo teve o objetivo de avaliar o efeito neuroprotetor do ácido láurico sozinho (AL) e sua combinação com L-dopa, frente à neurodegeneração causada pelo haloperidol. Foram utilizados ratos Wistar machos, adultos, que receberam o tratamento com o ácido láurico nas doses (5, 10 e 20 mg/kg) sozinho, ou com a associação (AL + l-dopa), ou com salina (controles) por via gavagem, durante 14 dias. A partir do sétimo dia do início do tratamento, os animais receberam haloperidol 1,0 mg/kg/dia via i.p. Após o tratamento os animais foram submetidos aos testes comportamentais (teste da discinesia e da catalepsia). Ao final do tratamento, os animais foram sacrificados e as áreas cerebrais de interesse da pesquisa foram retiradas para as dosagens neuroquímicas (TBARS, nitrito e GSH). Os resultados revelaram que apenas o tratamento com ácido láurico na menor dose (5 mg/kg) foi capaz de reduzir significativamente a catalepsia induzida pelo haloperidol após 15 minutos. O tratamento com AL apenas com a maior dose (20 mg/kg), sozinho ou associado a L-dopa foram capazes de prevenir esse efeito. Os resultados que houve aumento nos níveis de MDA no hipocampo, corpo estriado e córtex pré-frontal causados pelo haloperidol, e o tratamento com AL e L-dopa foram capazes de reverter este aumento, no entanto apenas a maior dose foi eficaz no corpo estriado. O AL e L-dopa sozinhos e em associação foram capazes de reverter o aumento de nitrito nas áreas cerebrais em todas as doses testadas. O tratamento com haloperidol reduziu os níveis de GSh endógeno no hipocampo corpo estriado e córtex pré-frontal, no entanto, apenas o tratamento com AL nas doses 10 e 20 mg/kg foram capazes de reverter esta redução no hipocampo, assim como o tratamento com L-dopa. No corpo estriado e córtex pré-frontal não houve alterações significativas.

Palavras-chave: parkinsonismo; haloperidol; estresse oxidativo; rigidez extrapiramidal; levodopa.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is an age-related progressive neurodegenerative disease. Treatment with l-dopa is considered the gold standard treatment for PD, however, its long-term use is associated with significant side effects. Therefore, there is an incessant search for new substances capable of relieving motor symptoms and decreasing the progression of neuronal degeneration. Lauric acid (AL) is a saturated fatty acid that has proven to be very promising in research related to central nervous system (CNS) injury. Thus, the present study aimed to evaluate the neuroprotective effect of lauric acid alone (AL) and its combination with L-dopa, against the neurodegeneration caused by haloperidol. Male Wistar rats, adults, who received treatment with lauric acid in doses (5, 10 and 20 mg/kg) alone, or with the association (AL + l-dopa), or with saline (controls) by gavage, for 14 days. From the seventh day of the beginning of treatment, the animals received haloperidol 1.0 mg/kg/day via i.p. After treatment, the animals were subjected to behavioral tests (dyskinesia and catalepsy test). At the end of the treatment, the animals were sacrificed and the brain areas of interest to the research were removed for neurochemical assays (TBARS, nitrite and GSH). The results revealed that only treatment with lauric acid at the lowest dose (5 mg/kg) was able to significantly reduce haloperidol-induced catalepsy after 15 minutes. Treatment with LA only with the highest dose (20 mg/kg), alone or associated with L-dopa were able to prevent this effect. The orofacial movements of tongue protusion were significantly reduced with treatment with AL in all doses, and also with treatment with L-dopa alone and associated with LA. The results that there was an increase in MDA levels in the hippocampus, striated body and prefrontal cortex caused by haloperidol, and treatment with AL and L-dopa were able to reverse this increase, however only the highest dose was effective in the striated body. AL and L-dopa alone and in association were able to reverse the increase in nitrite in the brain areas in all doses tested. Treatment with haloperidol reduced endogenous GSH levels in the hippocampus striated body and prefrontal cortex, however, only treatment with AL at doses 10 and 20 mg/kg were able to reverse this reduction in the hippocampus, as well as treatment with L-dopa. In the striated body and prefrontal cortex there were no significant changes.

Keywords: parkinsonism; haloperidol; oxidative stress; extrapyramidal rigidity; levodopa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do procedimento experimental.	23
Figura 2: Efeito do pré-tratamento com LA na catalepsia induzida pelo haloperidol.	30
Figura 3: Efeito do pré-tratamento com LA na discinesia orofacial induzida pelo haloperidol – Movimentos de mastigação vazia.	31
Figura 4 Efeito do pré-tratamento com LA na peroxidação lipídica induzida pelo .haloperidol no hipocampo.	32
Figura 5: Efeito do pré-tratamento com LA na peroxidação lipídica induzida pelo haloperidol no corpo estriado.	33
Figura 6: Efeito do pré-tratamento com LA na peroxidação lipídica induzida pelo haloperidol no córtex pré-frontal.	34
Figura 7: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de nitrito/nitrato no hipocampo.	35
Figura 8: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de nitrito/nitrato no corpo estriado.	36
Figura 9: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de nitrito/nitrato no córtex pré- frontal.	37
Figura 10: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de GSH no hipocampo.	38
Figura 11: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de GSH no corpo estriado.	38
Figura 12: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de GSH no córtex pré-frontal.	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Drogas e dosagens que foram administradas em cada grupo.	23
Quadro 2: Escore de catalepsia.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Ácido Láurico
CAT	Catalase
DP	Doença de Parkinson
GSH	Glutathione Reduzida
GPX	Glutathione Peroxidase
GR	Glutathione Redutase
HAL	Haloperidol
L-dopa	Levodopa
NO	Óxido Nítrico
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SOD	Superóxido Dismutase
SNC	Sistema Nervoso Central
TBARS	Substâncias Reativas Ao Ácido Tiobarbitúrico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Fisiopatologia da Doença de Parkinson.....	16
2.2	Epidemiologia.....	17
2.3	Síndromes Parkinsonianas e a Doença de Parkinson.....	17
2.4	Parkinsonismo induzido por drogas (DIP).....	18
2.5	Ácido láurico como possível alternativa para o tratamento da DP.....	19
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo geral.....	21
3.2	Objetivos específicos.....	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.2	Animais	22
4.3	Drogas	22
4.4	Aspectos éticos.....	22
4.5	Delineamento experimental	22
4.6	Dosagens	23
4.7	Análises Comportamentais	24
4.7.1	Teste do Campo Aberto.....	24
4.7.2	Teste de catalepsia	24
4.7.3	Teste de discinesia orofacial.....	25
4.8	Análises neuroquímicas.....	26
4.8.1	Eutanásia	26
4.8.2	Dissecação das Áreas Cerebrais	26
4.8.3	Determinação da peroxidação lipídica (TBARS).....	26
4.8.4	Determinação da Concentração de Nitrito/Nitrato	27
4.8.5	Determinação da Concentração da Glutathione Reduzida (GSH)	27
4.9	Análises Estatísticas.....	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Análises Comportamentais	29
5.1.1	Teste do Campo Aberto.....	29
5.1.2	Teste da catalepsia	29
5.1.3	Teste de discinesia orofacial.....	30
5.2	Análises Neuroquímicas	31
5.2.1	Determinação da peroxidação lipídica (TBARS).....	31

5.2.2	Determinação da Concentração de Nitrito/Nitrato	34
5.2.3	Determinação da Concentração da Glutathione Reduzida (GSH)	37
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO ANIMAL (CEUA)	50

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é considerada uma síndrome clínica com uma variedade de causas e apresentações clínicas, caracterizada por uma condição neurodegenerativa progressiva; cuja prevalência é crescente em todo o mundo. Estima-se que no ano de 2016 aproximadamente 6,1 milhões de pessoas no mundo foram diagnosticadas com a doença (GBD 2016). As consequências da doença na vida dos pacientes e cuidadores são grandes, afetando a área financeira e principalmente emocional das pessoas envolvidas. (Macchi *et al.*, 2020).

Por não apresentar causa definida a DP é considerada uma doença idiopática e consiste em uma das síndromes parkinsonianas mais importantes. Por ser uma doença neurodegenerativa de caráter progressivo, sua evolução pode durar décadas. Tipicamente caracterizada por uma combinação de sintomas motores (p. ex., bradicinesia e tremor) e uma série de sintomas não motores (p. ex., depressão, declínio cognitivo, dor, constipação e distúrbios do sono); essas características não motoras podem preceder a manifestação da síndrome motora e contribuem substancialmente para a incapacidade dos indivíduos afetados (Balestrino; Schapira, 2020).

O conjunto de características clínicas que envolve os distúrbios do movimento são denominados de parkinsonismo, os mesmos são resultantes da falha nos gânglios da base. Estas características clínicas do comprometimento da função motora são denominadas de síndromes parkinsonianas quando, pelo menos, dois dos quatro sinais cardinais estão presentes: tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e alterações posturais. Dentre as doenças classificadas como Síndromes Parkinsonianas estão: Doença de Parkinson idiopática, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, demência com corpos de Lewy, parkinsonismo induzido por medicamentos e parkinsonismo vascular, compartilham entre si a expressão de vários destes sintomas pertinentes ao parkinsonismo (Faiz; Pihlstrøm, 2017).

O tratamento da DP está restrito basicamente ao alívio dos sintomas, pois em geral, não suprime a evolução da doença. O tratamento pode incluir a levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO B, inibidores da COMT, amantadina e outros. A farmacoterapia dopaminérgica é uma das principais estratégias de tratamento. A droga padrão-ouro ainda é a levodopa, que é um precursor de dopamina. Porém, este medicamento pode causar muitos efeitos colaterais quando em uso prolongado, como as

discinesias, que muitas vezes dificulta seu uso por mais de 5 anos (Aboulghasemia; Jahromy; Ghasemi, 2019).

Além disso, existem variações interindividuais consideráveis em resposta à levodopa, e há um subgrupo de pessoas com DP que se tornam progressivamente resistentes à levodopa ao longo do tempo, apesar de uma resposta inicialmente benéfica. Os agonistas da dopamina estão associados a mais efeitos colaterais (por exemplo, náusea, ortostase e ataques de sono) e são menos tolerados do que a levodopa, especialmente em idosos com DP (Armstrong; Okun, 2020). Portanto, há uma necessidade urgente de tratamentos que possam efetivamente interferir no processo de neurodegeneração, minimizar a progressão da doença, com efeitos colaterais que sejam amplamente tolerados pelos pacientes.

Com o aumento da prevalência das doenças neurodegenerativas, a comunidade científica tem se preocupado em encontrar tratamentos alternativos ou complementares aos farmacológicos utilizados atualmente. Na DP as terapias farmacológicas disponíveis, muitas vezes, apresentam efeitos colaterais em pacientes que fazem uso prolongado dos medicamentos. Que agem no organismo minimizando os sintomas, porém, são incapazes de impedir a progressão da doença e de oferecer ao paciente a esperança de melhora no quadro patológico (Armstrong; Okun, 2020).

O desenvolvimento de medicamentos neuroprotetores eficazes e de baixa toxicidade continua sendo um desafio. Neste contexto, os produtos naturais desempenham um papel essencial no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos. Atualmente, o manejo fitoquímico de doenças tem sido foco de pesquisas recentes (Ullah *et al.*, 2021). Se comprovado for que o ácido láurico (AL) age como neuroprotetor no SNC, reduzindo os níveis de oxidação, neuroinflamação e atenuando os sintomas motores, poderá ser testado futuramente em pesquisas clínicas em associação ao tratamento farmacológico convencional com a finalidade de retardar ou prevenir a progressão da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

Ao discutir as causas da DP, três fatores são relevantes: genética, ambiente e suas interações. Provavelmente há um continuum entre causas, fatores de risco e fatores de proteção que interagem de diferentes formas para convergir em alterações fisiopatológicas. Com relação aos fatores ambientais, diversas toxinas podem produzir um quadro clínico semelhante à DP, como o parkinsonismo resultante da exposição à neurotoxina MPTP. Além dessas causas diretas, outros fatores ambientais e de estilo de vida têm sido avaliados como contribuintes para o risco da DP, embora alguns resultados sejam conflitantes. Um fator de risco bem estabelecido é a exposição a toxinas ambientais, como pesticidas, para os quais há evidências convergentes e consistentes. Outro fator de risco bem estabelecido é o traumatismo craniano (Bloem *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da DP parece resultar da interação complexa de agregação aberrante de α -sinucleína, disfunção de mitocôndrias, lisossomos ou transporte de vesículas, problemas de transporte sináptico, estresse oxidativo e neuroinflamação. Esses mecanismos da doença coletivamente resultam em morte neuronal acelerada de neurônios, principalmente dopaminérgicos da via nigroestriatal, mas a neuropatologia envolve vários outros circuitos motores e não motores. A perda de células de dopamina nigroestriata causa um gradiente de depleção estriatal, produzindo um desequilíbrio entre as vias direta (facilitatória) e indireta (inibitória) através dos gânglios da base, resultando em bradicinesia (Balestrino; Schapira, 2020).

Vale ressaltar que os conhecimentos sobre a fisiopatologia subjacente fornecem novos alvos potenciais para estratégias de diagnóstico e possivelmente de intervenção. No entanto, dada a complexidade da fisiopatologia e sua expressão única em um indivíduo com DP, a modificação do curso da doença, seja qual for a sua apresentação clínica, por uma única intervenção é improvável. Além disso, os processos fisiopatológicos são diferentes durante a fase prodrômica ou sintomática inicial da doença, em comparação com os estágios posteriores, de modo que o tratamento precisa ser cuidadosamente planejado e adaptado aos processos da doença subjacente em curso (Bloem *et al.*, 2021).

2.2 Epidemiologia

A DP é uma doença relacionada à idade, com incidência e prevalência aumentada de forma constante com a idade. No entanto, ela não afeta exclusivamente pessoas mais velhas. A idade de início para quase 25% dos indivíduos afetados é inferior a 65 anos e para 5-10% é inferior a 50 anos. O termo DP de início jovem foi introduzido quando se refere a indivíduos afetados com idade de início menor que 40 anos (talvez até menos de 50 anos). A doença ocorre em todo o mundo, sem diferenças epidemiológicas notáveis. A carga global da DP em termos de mortes e incapacidade mais que dobrou nas últimas duas décadas (Deuschl *et al.*, 2017).

Estudos sugerem que a origem da DP apesar de estar associada a fatores ambientais e genéticos tem maior incidência de casos relacionada ao estilo de vida e a fatores ambientais, enquanto uma parcela de 30% dos casos resultam de condições genéticas. Essas observações foram corroboradas através de um estudo realizado com gêmeos, pelo qual verificaram a estimativa de herdabilidade da doença. É importante ressaltar que os genes mutados que se tornam potencialmente importantes na manifestação da DP, só estão presentes em 5–10% dos casos (Simon; Tanner; Brundin, 2020).

2.3 Síndromes Parkinsonianas e a Doença de Parkinson

É importante salientar que existem várias síndromes parkinsonianas, e a DP é apenas um tipo. Pode ser classificada como esporádica ou genética. Já as outras síndromes parkinsonianas podem incluir o parkinsonismo atípico, que incluía atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal e demência com presença de corpúsculos de Lewy, e as demais, induzida por neurolépticos, parkinsonismo vascular, induzido por intoxicação com monóxido de carbono, MPTP ou a encefalite letárgica (Bloem *et al.*, 2021).

Em termos do processo clínico de diagnóstico, é crucial definir se o parkinsonismo está realmente presente. Para isso, é necessária a presença de bradicinesia, combinada com tremor de repouso, rigidez ou ambos. Em seguida é preciso distinguir a DP de outras causas de parkinsonismo, o que é importante porque o grupo de outras causas inclui condições neurodegenerativas que são conjuntamente referidas como parkinsonismo atípico (Bloem *et al.*, 2021).

Em comparação com DP, essas formas de parkinsonismo atípico geralmente

compartilham um prognóstico muito menos favorável, com progressão mais rápida da doença, resposta menos robusta ou mesmo ausente à medicação dopaminérgica, aparecimento mais rápido de complicações debilitantes, como quedas ou demência, e sobrevivência marcadamente reduzida. Além disso, esse outro grupo inclui causas potencialmente reversíveis de parkinsonismo, inclui o parkinsonismo induzido por drogas (Postuma *et al.*, 2015).

2.4 Parkinsonismo induzido por drogas (DIP)

O parkinsonismo induzido por drogas (DIP) é a segunda etiologia mais prevalente do parkinsonismo em idosos após a DP. Drogas neurolépticas como o haloperidol (HP) são uma das principais razões do Parkinson induzido por drogas em todo o mundo. O HP é um antipsicótico de primeira geração comumente usado no tratamento da esquizofrenia. O uso do HP é limitado pela tendência da droga em apresentar uma série de sintomas extrapiramidais como parkinsonismo e discinesia tardia (Ward 2018).

O haloperidol exerce o seu efeito antagonizando os receptores dopaminérgicos D2 e D1 e bloqueando a neurotransmissão dopaminérgica estriatal. Além disso, provoca disparos anormais nos circuitos dos gânglios basais, que se manifestam sob a forma de rigidez muscular e catalepsia 1 hora após a injeção com doses entre 0,5 a 2 mg/kg, em roedores e primatas, podendo ser utilizado para induzir um modelo de DP. Para além da rigidez e da catalepsia, que envolve a incapacidade de corrigir postura anormalmente imposta, este modelo também mimetiza outras características como a validade facial da DP, por exemplo a acinesia (Pingale; Gupta, 2020).

Ao contrário dos medicamentos antipsicóticos atípicos que possuem afinidade para vários receptores, o haloperidol é um neuroléptico típico de estreito espectro, que possui alta afinidade para os receptores D2 (Kapur; Mamo, 2003). Devido a alta seletividade para os receptores D2 o haloperidol se torna o principal antagonista, levando ao bloqueio de suas funções e comprometimento das áreas envolvidas no movimento. Os principais sintomas extrapiramidais (SEP) que podem ocorrer durante o tratamento com o haloperidol são a distonia, que consiste na presença de torção e contrações musculares repetitivas; o parkinsonismo no qual o paciente apresenta bradicinesia, tremor e rigidez muscular; a discinesia com movimentos involuntários e acatisia (Tyler *et al.*, 2017).

A fisiopatologia exata dos sintomas extrapiramidais induzidos pelo haloperidol ainda não foi devidamente esclarecida. O estresse oxidativo causado por aumento da

produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e uma diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante parecem estar envolvidos como mecanismos fisiopatológicos. O tratamento com HP causa bloqueio do receptor de dopamina provocando aumento da taxa de renovação da dopamina. Isso pode levar à geração de ROS como subprodutos do seu metabolismo. Além da produção de radicais livres, a administração de HP também está associada a uma diminuição dos níveis de glutathione antioxidante (Kabra *et al.*, 2019).

Em estudos com animais, neurotoxinas como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), 6-OHDA e haloperidol são comumente usadas para induzir modelo experimental de DP, mimetizando certos aspectos da doença como anormalidades motoras, onde lentidão de movimento e catalepsia podem ser mensuradas (Saeed *et al.*, 2017). O uso desses modelos animais permite a realização de pesquisas que visam melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DP, descoberta de possíveis marcadores biológicos e novos tratamentos.

2.5 Ácido láurico como possível alternativa para o tratamento da DP

O ácido dodecanóico ou ácido láurico é um ácido graxo saturado com fórmula estrutural $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$. Tem potente ação anti-inflamatória estando presente no leite humano, de vaca e de cabra. É o principal ácido encontrado no leite de coco, óleo de coco e no óleo da semente de palma. Composto cerca de 48,5% do volume do óleo de coco. O ácido láurico é um ácido graxo de cadeia média (MCFA). Uma molécula que se apresenta como uma via alternativa à rota da glicose, ao ser metabolizada pelo fígado é transformada em corpos cetônicos, substância de alto valor energético para o metabolismo cerebral (Fernando, *et al.* 2015; Correia *et al.*, 2014).

Dentre os produtos alimentícios obtidos da planta *Cocos nucifera* existe o óleo de coco, a qual é extraído da polpa da fruta. O óleo de coco virgem (OCV) é amplamente utilizado como um alimento funcional e em diversos segmentos da sociedade, na indústria alimentícia, de bebidas, produtos medicinais e cosméticos, por apresentar benefícios à saúde e se adaptar a estas aplicações sem causar danos a quem o consome. O OCV apresenta em sua composição cerca de 45 a 52% de ácido láurico e é uma das três formas existentes do óleo de coco (Nitbani 2022).

Estudos demonstram que o AL apresenta vários efeitos promissores, incluindo redução de lipídeos, antioxidante e atividade anti-inflamatória (Illam; Narayanankutty; Raghavamenon, 2017). Esse composto pode agir na redução do estresse oxidativo e a

geração de radicais livres que causam danos à componentes celulares importantes, como lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos, e estão envolvidos na etiologia de vários estados patológicos, dentre eles incluem as doenças neurodegenerativas, como a DP. Essa ação antioxidante, portanto, acontece prevenindo que espécies reativas, atuem influenciando na morte celular (Rahim *et al.*, 2017).

Existem também relatos de atividade neuroprotetora com melhora de parâmetros cognitivos e de memória, através da ação moduladora em processos que causam a morte celular, como o de estresse oxidativo e consequentemente também prevenindo o desequilíbrio bioquímico de macromoléculas como no (DNA). Modulando a regulação de processos de viabilidade celular, regulando a expressão de proteínas relacionadas a apoptose (Rahim *et al.*, 2017).

Também há indícios de que o ácido láurico é capaz de diminuir as respostas neuroinflamatórias decorrentes da microglia ativada, através da redução na produção de óxido nítrico (NO), de radicais livres e fosforilação (ativação) de p38-MAPK e JNK, produção de citocinas inflamatórias e fagocitose (Nishimura, *et al.* 2018). A ativação da microglia ocorre por consequência da inflamação crônica decorrente do processo de neurodegeneração da doença, agravando a patologia, pois as citocinas próinflamatórias, tais como IL-1 e IL-6, ao serem liberadas produzem ROS, modificando o potencial neuroquímico natural da barreira hematoencefálica e do espaço cerebral circundante (Heo; Han; Lee, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do ácido láurico sozinho ou associado a L-DOPA em modelo de parkinsonismo induzido por haloperidol em ratos.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos do ácido láurico sozinho ou associado a levodopa nas alterações locomotoras dos animais submetidos ao parkinsonismo induzido por haloperidol através dos testes comportamentais de Catalepsia e Discinesia tardia.
- Analisar o efeito do tratamento com ácido láurico sozinho ou associado a levodopa sobre o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica através das concentrações de nitrito/nitrato e TBARS no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado dos animais.
- Investigar o efeito do tratamento com ácido láurico sozinho ou associado a levodopa sobre o sistema antioxidante endógeno através da determinação dos níveis de glutathiona.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2 Animais

A presente pesquisa utilizou o total de 131 ratos Wistar machos, adultos e com faixa de peso entre 200 - 250g, sendo que 5 foram utilizados previamente para teste piloto. Adquiridos do Biotério Central da UFC. Os animais ficaram acondicionados em número máximo de 6, em caixas de polipropileno, à temperatura média de $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ em ciclos de alternância claro/escuro de 12 horas, recebendo ração padrão e água *ad libitum*.

4.3 Drogas

Foram utilizados na pesquisa o Ácido Láurico, L-dopa e Haloperidol obtidos através de compra na (Sigma®, St Louis, MO, EUA).

4.4 Aspectos éticos

Inicialmente o projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética no uso de animais – CEUA, da Universidade Federal do Ceará, Campus Sobral. As etapas consequentes da execução do projeto foram realizadas após a aprovação do mesmo. Tendo início logo após a liberação do parecer de aprovação do comitê de ética no uso de animais, registrado como Protocolo CEUA UFC Sobral nº 06/22.

4.5 Delineamento experimental

Os animais foram pesados diariamente antes de cada tratamento, em seguida foram divididos em grupos contendo 6 ratos em cada caixa. Posteriormente, foram tratados da seguinte forma: grupo 1: (controle sham) Recebeu Salina 0,9 % (via gavagem, diariamente) por 14 dias e salina 0,9 % i.p. uma vez ao dia por 7 dias, a partir do oitavo dia do protocolo. O grupo 2: (controle halo) Recebeu salina 0,9 % (via gavagem, diariamente) por 14 dias e no oitavo dia recebeu Haloperidol (1 mg / kg, i.p. diariamente durante uma semana). O grupo 3: Recebeu levodopa (30 mg / kg, via gavagem) por 14 dias, sendo que no oitavo dia de protocolo recebeu haloperidol (1 mg / kg i.p.), uma vez por dia durante uma semana). O grupo 4: Recebeu ácido láurico (5 mg / kg via gavagem) por 14 dias e Haloperidol (1 mg / kg i.p.) por uma semana, partindo do oitavo dia do protocolo. O grupo 5: Recebeu ácido láurico (10 mg / kg via gavagem) por 14 dias e Haloperidol (1 mg / kg i.p.) por uma semana. O grupo 6: Recebeu ácido láurico (20 mg / kg via gavagem diariamente) por 14 dias e Haloperidol (1 mg / kg i.p.) durante 7 dias, a contar do oitavo dia do protocolo

e o grupo 7: Recebeu levodopa (30 mg / kg, via gavagem) e ácido láurico na melhor dose testada, por 14 dias, sendo que no oitavo dia de protocolo recebeu haloperidol (1 mg / kg i.p.), uma vez por dia durante uma semana.

Fonte: A autora.

Figura 1: Representação esquemática do procedimento experimental.



4.6 Dosagens

As dosagens de cada grupo foram determinadas previamente a realização do protocolo experimental e estão expressas no (quadro 1) apresentado a seguir. O grupo da melhor dose representa a dose do ácido láurico (5, 10 e 20 ml/kg) que demonstrou melhor efeito quando comparados ao grupo Sham. Foi determinada através dos resultados obtidos das análises neuroquímicas realizadas na pesquisa.

Quadro 1: Drogas e dosagens que foram administradas em cada grupo.

Grupos	Haloperidol (1 mg/kg i.p.)	Ácido láurico	L-DOPA
G1 (Sham)	*	*	-
G2 (Halo)	Sim	*	-
G3 (L-DOPA)	Sim	-	30 mg/Kg
G4 (AL 5)	Sim	5 mg/Kg	-
G5 (AL 10)	Sim	10 mg/Kg	-
G6 (AL 20)	Sim	20 mg/Kg	-
G7 (Halo + AL +L-DOPA 30)	Sim	*melhor dose	30 mg/Kg
* foi administrado salina 09%.			
Obs: As aplicações do Haloperidol e salina foram realizados por via i.p., Ácido láurico e L-DOPA v.o.			

Fonte: A autora.

4.7 Análises Comportamentais

4.7.1 Teste do Campo Aberto

O teste foi realizado baseado na metodologia validada por Sielgel (1946) e Archer (1973), a qual verificou a atividade exploratória do animal. No dia 0, os animais foram submetidos ao campo aberto, no qual foram verificados os seguintes parâmetros comportamentais: cruzamentos e rearing (atividade exploratória vertical). Cada grupo foi separado em caixas de polipropileno, com total de 5 a 6 animais em cada caixa. O teste do campo aberto foi realizado após a separação dos grupos e antes do tratamento ser iniciado, para verificação da sanidade motora e comportamental de cada animal e para continuar na pesquisa.

4.7.2 Teste de catalepsia

A catalepsia induzida por haloperidol foi avaliada em intervalos de 15, 30, 60,90 e 120 minutos em um teste de barra padrão. Para o teste de catalepsia, os animais foram posicionados de forma que suas patas traseiras ficaram apoiadas na bancada, e seus membros anteriores repousados em uma barra horizontal de 1 cm de diâmetro, 6–9 cm acima da bancada. O tempo que os animais se mantiveram nessa posição foi registrado por cronômetro (média de três tentativas consecutivas; intervalo: 1 min). Os animais foram

considerados catalepticos quando se mantiveram nesta posição por 30 s ou mais.

Os animais foram submetidos a estímulos e foram medidos escores de catalepsia, de acordo com Kulkarni *et al.*, 1979. O escore da catalepsia foi medido em diferentes intervalos de tempo (15, 30, 60, 90 e 120 min) em todos os grupos com base na incapacidade do animal em corrigir sua postura imposta externamente (na bancada). A pontuação da Catalepsia foi registrada de acordo com o tempo que o animal segurou a barra sem movimento voluntário com um tempo de corte de 3 min (Kumari *et al.*, 2017). Como apresentado no (Quadro 2) para um único rato o escore máximo possível seria 3,5, representando catatonia total e escores mais baixos representam graus mais leves de catatonia.

Quadro 2: Escore de catalepsia.

Estágio	Característica	Escore
1	Rato se move apenas quando tocado ou levemente Empurrado	0,5
2	Rato colocado em uma bancada com as patas dianteiras colocadas alternadamente em uma barra de 9cm de altura, falhaem corrigir a postura durante 10 segundos, com 1 escore para cada pata. Podendo totalizar até 2 escores.	1
3	Rato colocado em uma bancada com as patas dianteiras colocadas alternadamente em uma barra de 3cm de altura, falhaem corrigir a postura durante 10 segundos, com 0,5 escores para cada pata. Podendo totalizar até 1 escore.	0,5

Fonte: A autora.

4.7.3 Teste de discinesia orofacial

A discinesia orofacial é conhecida como movimentos de mastigação no vácuo ou mastigação vazia (VCM) em roedores. No dia do teste, os ratos foram colocados individualmente em uma pequena caixa rodeada de espelhos (30 × 20 × 30 cm) para avaliação da discinesia oral. Os animais ficaram 10 minutos em adaptação na gaiola de observação antes das avaliações comportamentais. Neste estudo, os movimentos de mastigação no vazio são denominados aberturas unipodais no plano vertical não direcionadas para o material físico. Os movimentos de protrusão da língua e mastigação vazia que ocorreram durante o grooming, não foram considerados. Os espelhos foram posicionados sob o piso e na parede posterior da gaiola para permitir a observação da discinesia oral quando o animal estivesse longe do observador. Os parâmetros comportamentais da discinesia oral foram medidos continuamente durante 5 minutos e

anotadas as quantidades desses movimentos. (Bagewadi h. G; Khan A. 2015).

4.8 Análises neuroquímicas

4.8.1 Eutanásia

Após a administração das drogas e da realização dos testes comportamentais, os animais foram sacrificados por decapitação na guilhotina. Segundo Carvalho (2017), foram mensurados genes de dor expressos durante a realização de cinco métodos de eutanásia diferentes com uma espécie de roedor. A pesquisa apontou que os dois procedimentos que expressaram menos genes de dor foram em primeiro lugar o deslocamento cervical e em segundo lugar a decapitação por guilhotina. O método de decapitação por guilhotina foi o escolhido para o sacrifício dos animais.

4.8.2 Dissecção das Áreas Cerebrais

Após a realização dos testes comportamentais, os animais foram devidamente eutanasiados através de decapitação por guilhotina e logo em seguida, os encéfalos foram retirados rapidamente e colocados sobre papel alumínio numa placa de Petri com gelo. Em seguida, o corpo estriado esquerdo e corpo estriado direito, o córtex pré-frontal e o hipocampo foram isolados das estruturas circunjacentes por divulsionamento com uma tesoura de microdissecção após o rebatimento lateral do córtex. Terminada a dissecção, cada área foi colocada em papel de alumínio, sob gelo, pesada e armazenada a -80 °C para uso posterior. Os tecidos foram considerados como tendo a mesma viabilidade para experimentação até 24h após a dissecção.

4.8.3 Determinação da peroxidação lipídica (TBARS)

O grau de lipoperoxidação em corpo estriado de ratos foi medido através da determinação das concentrações de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS), conforme o método de Draper e Hadley (1990). foram preparados homogenatos das áreas cerebrais a 10% em solução de fosfato de sódio 150 mM, pH 7,4. Um volume de 0,25 mL do homogeneizado foi mantido em banho-maria a 37 °C por 1 hora, seguido por precipitação com 400 µL de ácido perclórico (35%). Após centrifugação (14000 g/15 min/4°C), o sobrenadante foi transferido e, a ele, adicionado 200 µL de solução de ácido tiobarbitúrico (1,2%). Após banho de água fervente (95-100 °C/30 min), o conteúdo de TBARS foi determinado em espectrofotômetro a 532 nm. Os resultados foram expressos

em micromol de MDA por mg de tecido.

4.8.4 Determinação da Concentração de Nitrito/Nitrato

Para a determinação da produção de nitrito/nitrato foram pesados 7 mg de NaNO_2 e dissolvidos em 10 mL de água destilada (estoque-10 mM) feitas diluições em série (10 e 20 x), ficando 1 mM, 100 μM , 10 μM , 5 μM , 2,5 μM , 1,25 μM , 0,625 μM , 0,312 μM .

Assim, foi realizada uma equação da reta para o cálculo das concentrações do teste (Green; Tannembaun; Goldman, 1981). Para a determinação da concentração de nitrito em cada tecido, foram preparados homogenatos das áreas cerebrais a 10% (w/v) em solução de fosfato de sódio 150 mM, pH 7,4, após centrifugação (11000 g/15 min/4°C), os sobrenadantes foram coletados e a produção de (NO) determinada através da reação de Griess. Uma alíquota de 100 μL do sobrenadante foi incubada com 100 μL do reagente de Griess [sulfanilamida 1 % em H_3PO_4 1 % / N-(1-naphthyl) - ethylenediamine 0,1 % / H_3PO_4 1 % / diluído em água (1:1:1:1)] a temperatura ambiente por 10 minutos. A absorbância foi medida em espectrofotômetro a 570 nm. A concentração de nitrito (μM) foi determinada a partir de uma curva padrão de NaNO_2 . Os resultados foram expressos em μM /mg de tecido.

4.8.5 Determinação da Concentração da Glutathiona Reduzida (GSH)

Para a determinação da atividade antioxidante, foi determinada a concentração da GSH, a qual se baseia na reação do reagente de Ellman (5,5'-ditiobis; ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB) com o tiol livre originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. Para a determinação da concentração de GSH, foi construída uma curva padrão a partir da solução padrão de GSH (1 mg/mL), a qual foi preparada em triplicata de soluções a 6,25; 12,5; 25; 50 e 100 $\mu\text{g/mL}$. O branco foi feito com água destilada (4 mL) e a cada tubo das soluções de GSH foi acrescentado 4 mL de tampão Tris HCl 0,4M (pH 8,9). Para a determinação da equação da curva padrão de GSH, foi adicionado ainda a cada tubo 0,1 mL de DTNB (0,01 M), foi feita a leitura da absorbância a 412 nm. Após feito o homogenato a 10% em EDTA 0,02 M foi retirado 400 μL desse homogenato e adicionado 320 μL de água destilada e mais 80 μL de ácido tricloroacético a 50%. O material foi agitado e centrifugado (3000 g/15 min/4 °C). Em seguida foi colhido 400 μL do sobrenadante e acrescido 800 μL de tampão Tris-HCl 0,4 M, pH 8,9 e mais 20 μL de DTNB 0,01 M. Após 1 minuto da reação foi feita a leitura da coloração em 412nm,

através de um espectrofotômetro. A concentração da GSH foi expressa em nanograma de GSH por grama de tecido.

4.9 Análises Estatísticas

Os valores obtidos foram mostrados pela média \pm erro padrão da média (EPM), análise de diferenças estatísticas através da análise de variância (One-way ou Two-way ANOVA), logo após o teste de Comparações Múltiplas de Tukey ou Bonferroni. As análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism, versão 8.0 (San Diego, CA, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Análises Comportamentais

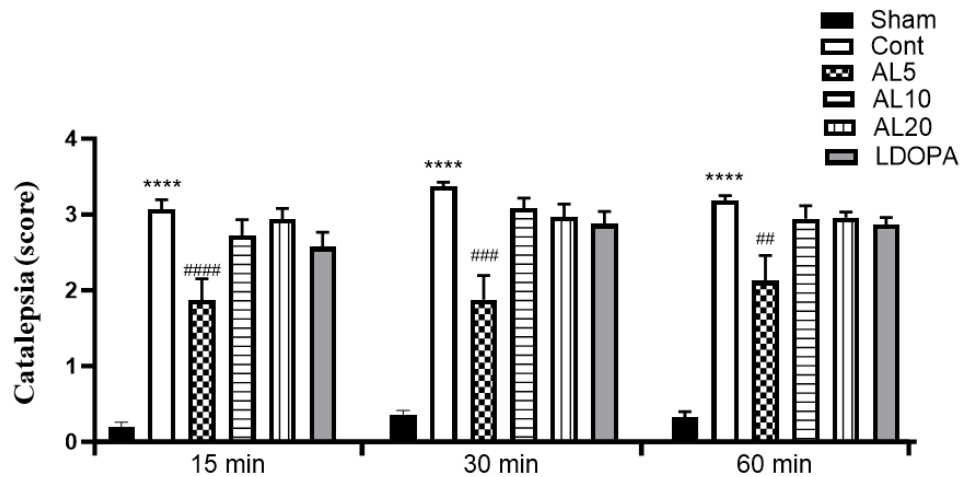
5.1.1 Teste do Campo Aberto

Os parâmetros analisados no campo aberto que medem a função motora e comportamental, foram utilizados como requisito para inclusão dos animais na pesquisa. Os seguintes valores foram obtidos no teste do campo aberto realizado com os 131 animais, analisados antes do início do protocolo experimental. Verificou-se a quantidade mínima de 26 e máxima de 125 cruzamentos realizados na caixa, enquanto no rearing, a quantidade mínima observada foi de 11 e máxima de 48 de atividade locomotora vertical exploratória.

5.1.2 Teste da catalepsia

Em roedores, os sintomas extrapiramidais provocados pelo haloperidol, que caracterizam a indução do modelo se manifestam como rigidez muscular e incapacidade de corrigir a postura anormalmente imposta no teste da catalepsia. Os resultados mostram que no 14º dia do protocolo experimental (após sete dias de tratamento com haloperidol), nos tempos de 15, 30 e 60 minutos após a administração do haloperidol, os animais do grupo controle apresentaram catalepsia quando comparados aos animais do grupo sham ($p < 0,0001$). Apenas o tratamento com ácido láurico na menor dose (5 mg/kg) foi capaz de reduzir significativamente a catalepsia induzida pelo haloperidol após os tempos de 15 ($p < 0,0001$), 30 ($p < 0,0001$) e 60 ($p < 0,01$) minutos quando comparados ao grupo controle, conforme demonstrado na (Figura 2).

Figura 2: Efeito do pré-tratamento com LA na catalepsia induzida pelo haloperidol.

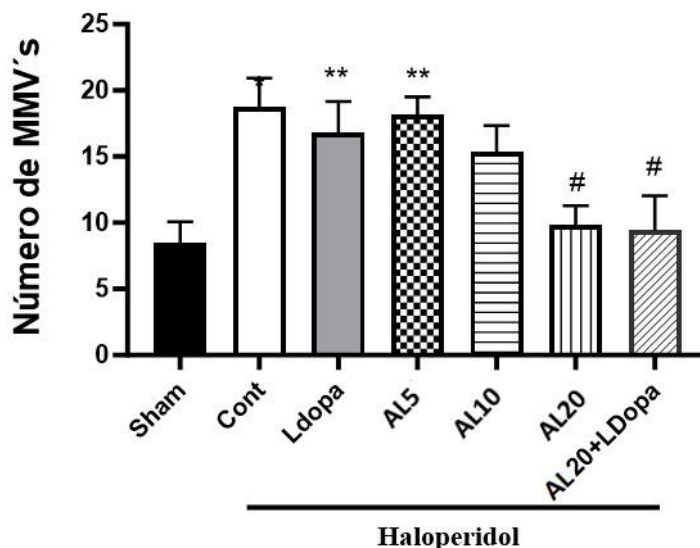


Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg) Dados apresentados como média \pm SEM (n = 12-18 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de post hoc de Bonferroni. Os valores considerados significantes: ****p < 0,0001 cont vs sham; #### p < 0,0001; ### p < 0,001; ## p < 0,01 AL 5 vs Cont.

5.1.3 Teste de discinesia orofacial

Para verificar a discinesia, os animais foram submetidos a avaliação para quantificar os movimentos de mastigação vazia (MMVs) e movimentos de protrusão da língua. Os resultados mostraram que o haloperidol induziu os MMVs quando comparado o grupo controle ao sham ($p < 0,005$), enquanto o pré-tratamento com LA na maior dose (20 mg/kg) sozinho ($p < 0,05$) ou associado a Ldopa ($p < 0,05$) foram capazes de prevenir esse efeito ($p < 0,0001$) conforme apresentado na (Figura 3).

Figura 3: Efeito do pré-tratamento com LA na discinesia orofacial induzida pelo haloperidol – Movimentos de mastigação vazia.



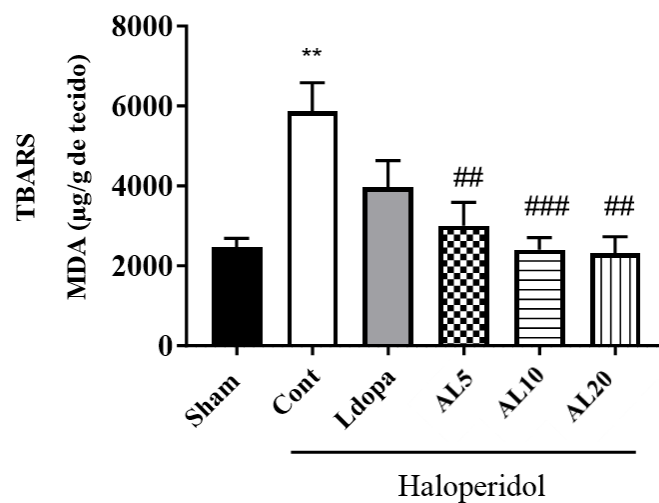
Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg) Dados apresentados como média \pm SEM (n = 12-18 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: **p< 0,005 cont vs sham; #p< 0,05 AL 20 vs Cont.

5.2 Análises Neuroquímicas

5.2.1 Determinação da peroxidação lipídica (TBARS)

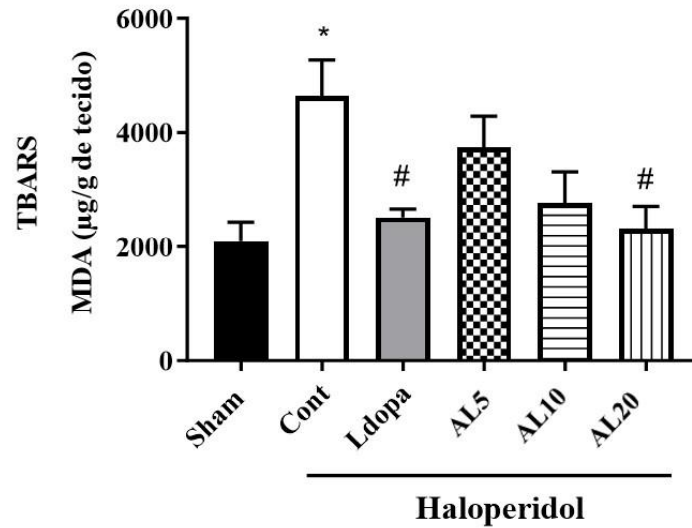
Os resultados da peroxidação lipídica mostraram que o haloperidol aumentou significativamente os níveis de MDA no hipocampo quando comparado ao sham ($p<0,005$) e o tratamento com LA em todas as doses testadas (5mg/kg, $p<0,005$; 10mg/kg, $p<0,001$ e 20mg/kg, $p<0,005$) preveniu esse efeito ($F_{5,33}=6.919$, $p<0,0002$) (Figura 4). No corpo estriado o haloperidol também induziu aumento dos níveis de MDA ($p<0,05$), que foi reduzido com o tratamento com L-dopa ($p<0,05$) e com LA apenas na maior dose ($P<0,05$) ($F_{5,29}=4.318$, $p<0,047$) (Figura 5). No córtex pré-frontal houve aumento dos níveis de MDA nos animais do grupo controle(haloperidol) quando comparado ao sham ($p<0,0001$) e o tratamento com LA em todas as doses 5mg/kg ($p<0,05$), 10mg/kg ($p<0,001$) e 20mg/kg ($p<0,001$) e também com o tratamento com Ldopa sozinho ($p<0,001$) reduziram esses níveis ($F_{5,28}=14.58$, $p<0,0001$) (Figura 6).

Figura 4 : Efeito do pré-tratamento com LA na peroxidação lipídica induzida pelo haloperidol no hipocampo.



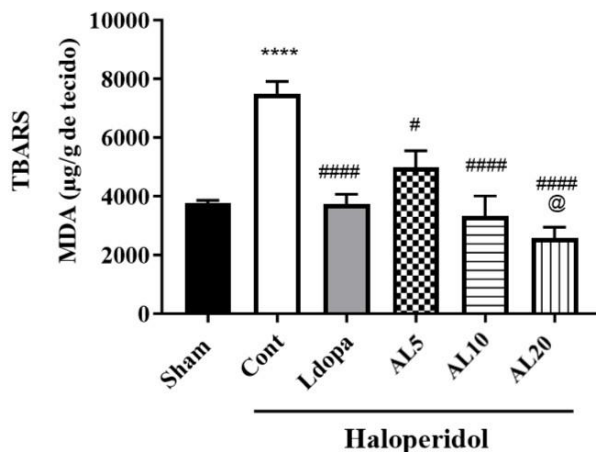
Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM (n = 6-8 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: **p<0,005 cont vs sham; ###p<0,001 AL 10; ##p<0,005 AL 5; ##p<0,005 AL 20 vs Cont.

Figura 5: Efeito do pré-tratamento com LA na peroxidação lipídica induzida pelo haloperidol no corpo estriado.



Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM (n = 6-8 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: *p<0,05 cont vs sham; #p<0,05 LA 20 vs Cont.

Figura 6: Efeito do pré-tratamento com LA na peroxidação lipídica induzida pelo haloperidol no córtex pré-frontal.



Fonte: Autora.

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM (n = 6-8 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: ****p < 0,0001 vs sham; ####p < 0,0001; #p < 0,05 vs Cont; @ p < 0,05 vs LA5.

5.2.2 Determinação da Concentração de Nitrito/Nitrato

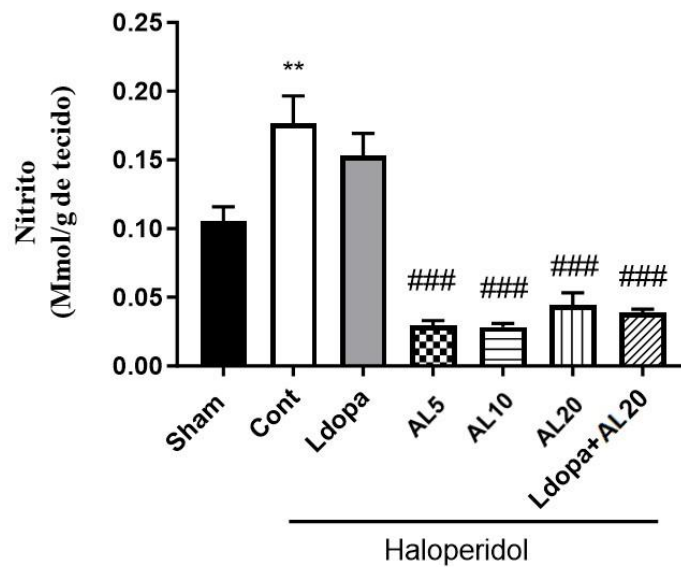
O haloperidol também aumentou o estresse nitrosativo, demonstrado através do aumento dos níveis de nitrito nas áreas cerebrais testadas. No hipocampo ($p < 0,005$) esse aumento foi prevenido com o tratamento com LA em todas as doses testadas (5mg/kg, $p < 0,0001$; 10mg/kg, $p < 0,0001$ e 20mg/kg, $p < 0,0001$) e também na associação com Ldopa ($p < 0,0001$) ($F_{6,31}=31.42$, $p < 0,0001$)(Figura 7).

No corpo estriado ocorreu efeito semelhante, aumento dos níveis nos animais controles($p < 0,0001$), que foi revertido com o tratamento com LA em todas as doses testadas (5mg/kg, $p < 0,0001$; 10mg/kg, $p < 0,0001$ e 20mg/kg, $p < 0,0001$) e também na associação com Ldopa ($p < 0,0001$) ($F_{6,32}=41.23$, $p < 0,0001$), conforme ilustrado na (Figura 8).

Também no córtex pré-frontal foi observado esse efeito, aumento dos níveis nos animaiscontroles ($p < 0,0001$), que foi revertido com o tratamento com LA em todas as

doses testadas (5mg/kg, $p < 0,005$; 10mg/kg, $p < 0,0001$ e 20mg/kg, $p < 0,0001$) e também na associação com Ldopa ($p < 0,0001$) ($F_{6,31}=16.66$, $p < 0,0001$)(Figura 9).

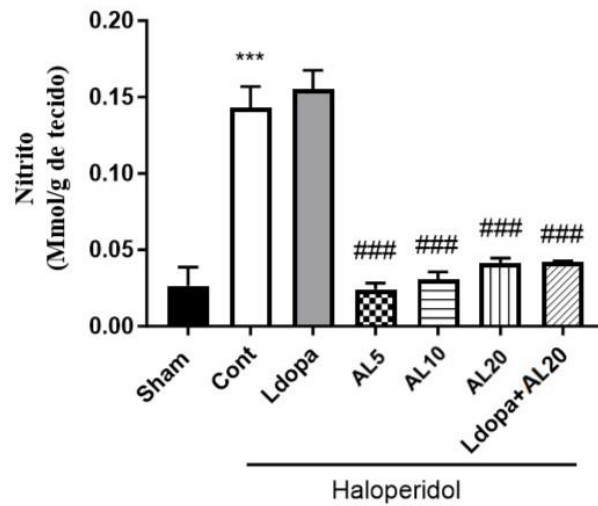
Figura 7: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de nitrito/nitrato no hipocampo.



Fonte: Autora.

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM ($n = 6-8$ animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: sham ** $p < 0,005$ vs sham;### $p < 0,0001$ vs Cont.

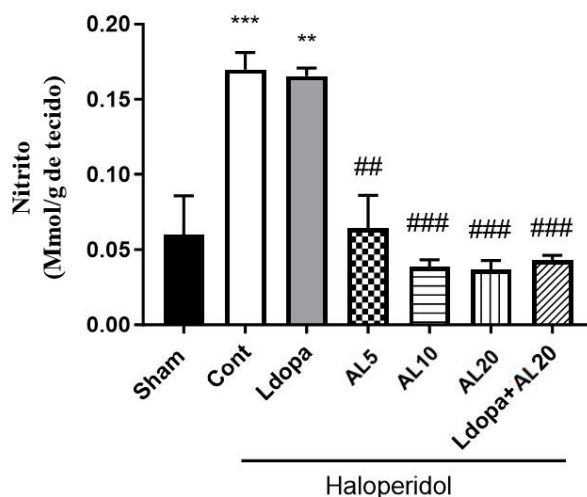
Figura 8: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de nitrito/nitrato no corpo estriado.



Fonte: Autora.

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM (n = 6-8 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: ***p < 0,0001 vs sham; ###p < 0,0001 vs Cont.

Figura 9: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de nitrito/nitrato no córtex pré-frontal.



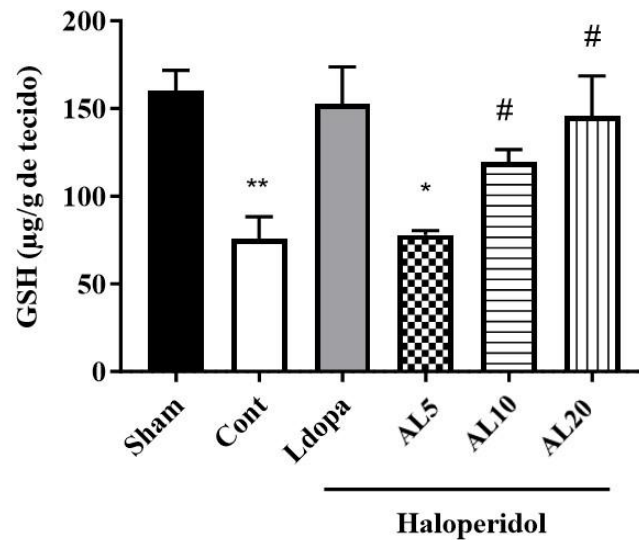
Fonte: Autora.

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM ($n = 6-8$ animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: *** $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$ vs sham; ### $p < 0,0001$; ## $p < 0,005$ vs Cont.

5.2.3 Determinação da Concentração da Glutathiona Reduzida (GSH)

O haloperidol reduziu significativamente os níveis de GSH no hipocampo quando comparado ao grupo sham ($p < 0,005$) e o LA foi capaz de recuperar esses níveis apenas com as doses de 10 ($p < 0,05$) e 20 mg/kg ($p < 0,05$) ($F_{6,106}=52.10$, $p < 0,0001$) (Figura 10). No corpo estriado o haloperidol também provocou redução do GSH ($p < 0,05$), porém nem o LA nem a Ldopa foram capazes de reverter esse efeito ($F_{5,26}=34.49$, $p < 0,0160$) (Figura 11). Já no córtex pré-frontal não foram observadas alterações significativas entre os grupos testados (Figura 12).

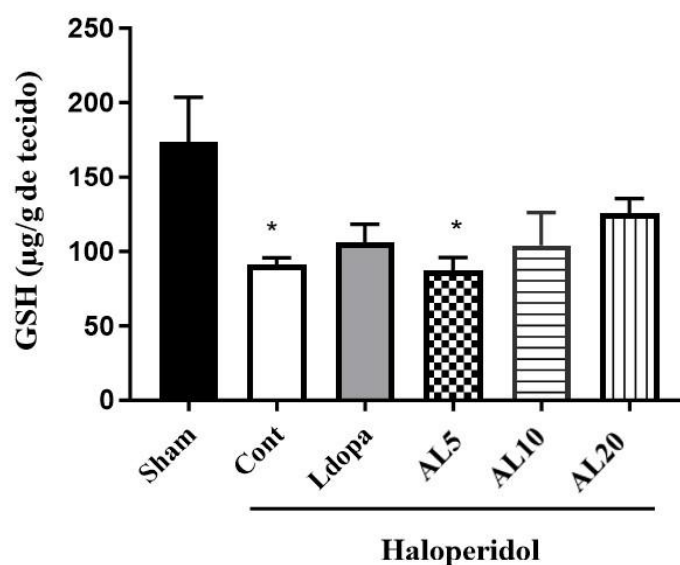
Figura 10: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de GSH no hipocampo.



Fonte: O autor

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM (n = 6-8 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: **p < 0,005; *p < 0,05 vs sham; # p < 0,005 vs Cont.

Figura 11: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de GSH no corpo estriado.

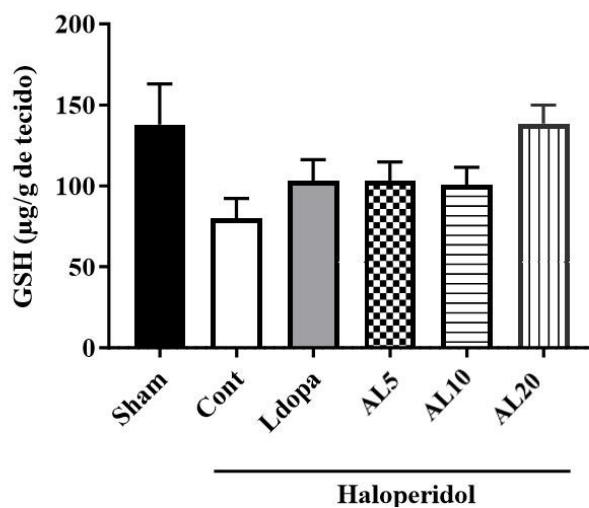


Fonte: Autora.

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM (n = 6-8 animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados

significantes: * $p < 0,05$ vs sham.

Figura 12: Efeito do pré-tratamento com LA nos níveis de GSH no córtex pré-frontal.



Fonte: Autora.

Legenda: Sham: saudável, cont: controle (haloperidol 1 mg/kg), LA: ácido láurico (5, 10 e 20 mg/kg), LDOPA: levodopa (30 mg/kg). Dados apresentados como média \pm SEM ($n = 6-8$ animais/grupo). Para as análises estatísticas foram utilizados testes de One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Os valores considerados significantes: não apresentou significância entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

Segundo Kraeuter e colaboradores (2019), o teste do campo aberto é importante para analisar o comportamento e a atividade locomotora, verificar a saúde física e psicológica do animal, através do aumento do nível de ansiedade e estresse que o camundongo é submetido durante o teste. O autor ressalta que a atividade dentro da área do campo aberto é reduzida conforme os níveis de estresse do animal aumentam. O seguinte aspecto foi considerado para inclusão dos animais na presente pesquisa. Os resultados obtidos de atividade exploratória vertical e de cruzamentos no campo aberto demonstraram que os animais estavam aptos e saudáveis para prosseguirem no protocolo experimental.

Os resultados do presente estudo mostraram que após o tratamento com o haloperidol (1 mg/kg), os animais apresentaram alterações comportamentais manifestadas através dos movimentos orofaciais (movimentos de mastigação vazia (MMV) e catalepsia, compatíveis com a indução do modelo de DP. O tratamento com ácido láurico na maior dose reduziu os movimentos orofaciais, sendo que a dose de 5 mg/kg diminuiu a catalepsia dos animais, mostrando que o LA foi capaz de prevenir e aliviar os efeitos adversos extrapiramidais, como a acinesia e as respostas catatônicas induzidas pelo haloperidol. Esses efeitos foram similares aqueles observados com o tratamento com L dopa, embora a associação do LA com a L-dopa tenha mostrado resultados significativamente melhores nesses parâmetros.

Esses resultados corroboram com aqueles obtidos por Shehata e colaboradores (2020) que, analisando os efeitos do óleo de coco virgem (VCO) contra a neurotoxicidade induzida pela l-dopa em ratos adultos, verificaram que o co-tratamento com óleo de coco virgem minimizou significativamente os efeitos nocivos da L-dopa, através da normalização das atividades comportamentais no teste do campo aberto e redução da agressividade induzidos pela L-dopa. Eles atribuíram esses efeitos às ações antioxidantes e anti-inflamatórias desse óleo, que foi capaz de proteger a microestrutura do cérebro e aumentar a função cerebral, particularmente a neurotransmissão dopaminérgica modular o comportamento social e a agressão.

Recentemente, Belviranlı e Okudan (2024), utilizando um modelo de doença de Alzheimer (DA) induzido por G-galactose (D-GAL) e cloreto de alumínio (AlCl₃) em ratos, demonstraram que o óleo de coco atenuou a redução da atividade locomotora, o comportamento ansioso e a diminuição da aprendizagem e da memória espacial dos animais.

Eles sugeriram que o óleo de coco apresentou efeitos protetores contra comprometimento cognitivo e não cognitivo, marcadores de patologia da DA, através da redução do estresse oxidativo e melhora da transmissão sináptica e função colinérgica. Partindo do princípio de que o componente majoritário do óleo de coco é o ácido láurico, pode-se inferir que esses efeitos podem ser, em grande parte, atribuídos a esse composto, corroborando com os nossos resultados. As alterações comportamentais que ocorrem na DP e em outras formas de parkinsonismo são decorrentes das mudanças neuronais ainda não bem compreendidas, que envolvem a desregulação da transmissão neuronal dopaminérgica, provavelmente decorrentes do aumento da apoptose, neuroinflamação e aumento do estresse oxidativo. Nesse contexto, é geralmente reconhecido que o stress oxidativo desempenha um papel fundamental na vulnerabilidade destes neurónios. Além disso, um conjunto considerável de pesquisas pré-clínicas e clínicas postulou que a geração desregulada de ROS é um mecanismo potencial por trás das consequências letais induzidas pelo haloperidol (Sharma *et al.*, 2018).

A fisiopatologia exata dos sintomas extrapiramidais induzidos pelo haloperidol ainda não foi esclarecida. O stress oxidativo causado pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), do nitrogénio (peroxinitrito) e pela diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante é proposto como um mecanismo patogénico. O tratamento com HP provoca o bloqueio do receptor da dopamina, o que aumenta a taxa de renovação da dopamina. Isto pode levar à produção de ROS como subprodutos do seu metabolismo. Para além da produção de radicais livres, a administração de HP está também associada a uma diminuição significativa dos níveis de glutathione (Kabra *et al.*, 2020).

Em condições fisiológicas, o equilíbrio oxidativo celular é mantido pela maquinaria antioxidante, que envolve uma série de componentes enzimáticos e não enzimáticos responsáveis pela inibição da formação de ROS e/ou pela remoção de radicais livres. Os elementos mais representativos que fazem parte das enzimas antioxidantes são a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathione peroxidase (GPX) e a glutathione redutase (GR), enquanto a albumina, o ácido úrico, o ácido ascórbico (vitamina C), o alfa-tocoferol (vitamina E), a (GSH) e a tioredoxina (TRX) pertencem às moléculas antioxidantes não enzimáticas. Ambos os grupos interagem com ROS e nitrogénio, inibindo a propagação das reações em cadeia dos radicais livres (Caruso *et al.*, 2020).

Dentre os sistemas antioxidantes, destaca-se o tiol citosólico mais abundante, a glutathione (GSH), que existe principalmente na forma reduzida. Ela pode regenerar antioxidantes oxidados, restaurar lipídios danificados por peroxidação e trabalhar com

antioxidantes enzimáticos como a GPx, a GR e a glutathione oxidase (Moussa *et al.*, 2019). Uma descoberta recente sugere que os antipsicóticos típicos, como o haloperidol podem ter efeitos adversos relacionados a diminuição dos níveis de antioxidantes (Caruso *et al.*, 2020). De fato, foi observada uma redução do parâmetro antioxidante de captura de radicais totais no hipocampo de ratos após a administração de haloperidol (Polydoro *et al.*, 2004).

Neste estudo, demonstramos que a injeção i.p. de haloperidol durante 14 dias induziu sintomas de DP e aumento dos níveis de MDA e nitrito. Isto foi relacionado com uma redução substancial dos níveis de GSH. Os presentes resultados indicam o desenvolvimento de um estado de stress oxidativo causado pelo haloperidol. A geração de ROS é conhecida por causar peroxidação lipídica, danos mitocondriais e no DNA (Angelova e Abramov, 2018). Além disso, o cérebro é mais vulnerável ao stress oxidativo devido ao seu alto consumo de oxigênio e ao elevado teor de ácidos graxos poli- insaturados que estão predominantemente expostos ao ataque dos radicais livres (Kim *et al.*, 2015).

Assim, o aumento significativo dos níveis de MDA e nitrito nos animais do grupo controle (haloperidol) pode ser atribuído ao ataque dos radicais livres às células do cérebro, causando peroxidação lipídica e danos neuronais, evidenciados pelas alterações comportamentais. No entanto, o tratamento com ácido láurico, em todas as doses testadas, especialmente a dose de 20 mg/kg, foi capaz de reduzir os níveis de MDA, algumas vezes a níveis semelhantes aos dos animais do grupo sham. Houve redução dos níveis de nitrito em todas as doses do LA e recuperação dos níveis de GSH no hipocampo, com as maiores doses.

Este estudo sugere um possível efeito neuroprotetor do LA, inibindo a peroxidação lipídica induzida pelo haloperidol. A capacidade do LA de restaurar os níveis de GSH, pode explicar, pelo menos em parte, a recuperação dos danos iniciados pela peroxidação lipídica. A redução dos níveis de nitrito, após o tratamento com LA, pode resultar da inibição da NOS, uma vez que a literatura aponta que o NO derivado de células gliais ativadas contribui para a morte neuronal em doenças neurodegenerativas como a DP (Phatnani and Maniatis, 2015). Esses resultados estão de acordo com vários estudos recentes, que utilizando metodologias diversas, demonstraram efeitos antioxidantes do ácido láurico, reduzindo o stress oxidativo e melhorando os sistemas antioxidantes endógenos, como a CAT, SOD e glutathione (Anuar *et al.*, 2023; Namachivayam e Gopalakrishnan, 2023; Khan *et al.*, 2021; Alex *et al.*, 2020). Destaca-se o estudo de Namachivayam e Gopalakrishnan (2023) que investigaram os efeitos do LA na hepatotoxicidade induzida pelo EtOH em ratos e verificaram que o LA preveniu a depleção de enzimas antioxidantes (SOD, GPx e GSH) e reduziu os níveis de MDA. Os danos oxidativos provocados pela sobredosagem de EtOH foram significativamente reduzidos pelo

tratamento com AL. Uma vez que o AL funcionou como um antioxidante natural, limitando a peroxidação lipídica e prevenindo a depleção de antioxidantes, os autores concluíram que o LA protegeu contra o stress oxidativo através da eliminação de radicais livres, inclusive neutralizando diretamente os superóxidos biológicos.

Outro estudo recente, realizado por Shaheryar e colaboradores (2023), utilizando um modelo de acidente vascular cerebral isquêmico com hiperglicemia aguda em ratos, mostraram que o ácido láurico (LA), apresentou efeito neuroprotetor, atenuando o volume do infarto e o edema cerebral. Eles relacionaram esse efeito à redução da peroxidação lipídica (4-HNE) nas estruturas microvasculares, mantendo a integridade da barreira hematoencefálica e ao aumento da expressão de proteínas antioxidantes (MnSOD, EcSOD e Nrf2). Os resultados neuroprotetores associados ao LA foram ainda confirmados por testes comportamentais, em que os resultados funcionais e a coordenação motora melhoraram significativamente.

Em um estudo semelhante a este, Zaidi e colaboradores (2020) avaliaram os efeitos neuroprotetores do ácido láurico (LA) no modelo de DP induzido pelo haloperidol em ratos, utilizando LA nas doses de 0,66 mg/kg ou 1,32 mg/kg durante 35 dias após a indução com haloperidol (1 mg/kg por 14 dias). Demonstraram que o LA atenuou o stress oxidativo, reduzindo os níveis de MDA e NO e recuperando níveis de SOD. Além disso, houve redução dos níveis de TNF α , do NF- κ B, da expressão do RNA da IL-8 e supressão da expressão da IL-4. LA também mostrou melhorias na histopatologia do cérebro dos ratos, melhorou o desempenho motor (teste de caminhada em feixe e rotarod), a ingestão de alimentos, o ganho de peso em comparação com os animais do grupo haloperidol.

7 CONCLUSÃO

O ácido láurico apresentou efeitos benéficos no modelo de DP induzida pelo haloperidol, melhorando as alterações comportamentais e motoras, tendo como possível mecanismo subjacente a supressão do estresse oxidativo. As nossas investigações revelaram que o ácido láurico pode prevenir e aliviar os efeitos adversos extrapiramidais dos medicamentos antipsicóticos em uso clínico. Este composto pode ser um agente potencial para tratar as complicações induzidas por antipsicóticos típicos, como o haloperidol. O efeito benéfico demonstrado pelo LA neste estudo requer continuidade, com mais investigações sobre o seu mecanismo molecular e a possibilidade da sua implicação clínica.

REFERÊNCIAS

- ALFIERI, D. F.; LEHMANN, M. F.; FLAUZINO, T.; ARAÚJO, M. C. M.; PIVOTO, N.; TIROLLA, R.M.; SIMÃO, A.N.C.; MAES, M.; REICHE, E.M.V. Immune-Inflammatory, Metabolic, Oxidative, and Nitrosative Stress Biomarkers Predict Acute Ischemic Stroke and Short-Term Outcome. **Neurotoxicity Research**, [S.L.], v.38, p.330–343. april. 2020.
- ALEX, E.; DUBO, A.; EJIUGU, D.; IYOMO, K.; JEROME, K.; AISHA, N.; DAIKWO, A.; YAHAYA, J.; OSIYEMI, R.; YARO, J. Evaluation of oral administration of lauric acid supplement on fasting blood glucose level and pancreatic histomorphological studies in type 2 diabetic male Wistar rats on a high-fat diet/streptozotocin-induced. **Journal of Diabetes Metabolism**, Kaduna, v.11, n.849. jul. 2020.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behavior**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 205-235, mai. 1973.
- ARMSTRONG, M. J; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **The Journal of the American Medical Association**, [S.L.], v.323, n. 6, p.548-560, fev. 2020.
- ANUAR, N. S.; ASHAFIE, S. H.; MAZNAN, M. A. F.; ZIN, N. S. N. M.; AZMI, N. A. S.; RAOOF, R. A.; MYRZAKOZHA, D.; SAMSULRIZAL, N. Lauric acid improves hormonal profiles, antioxidant properties, sperm quality and histomorphometric changes in testis and epididymis of streptozotocin-induced diabetic infertility rats, **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S.L.], v.470, 2023.
- BAGEWADI, H. G.; KHAN, A. Investigation of antiparkinsonian effect of Aloe vera on haloperidol induced experimental animal model. **Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research**, [S.L.] v.3 n.1, p.108-113, 2015.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, [S.L.] v.27, p. 27–42, 2020.
- BARROSO, C. G. Lesões acidentais em equídeos e expressões de cicloxigenase 2 (cox-2) e toll like receptor 2 (tlr-2) em feridas experimentais tratadas com ácido láurico (*Cocos nucifera* L.) em equinos. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2017.
- CARVALHO, C. X. Análise de transcriptoma post-mortem de cérebro de mus musculussubmetidos aos diferentes tipos de eutanásia preconizados pela comissão de etica no uso animal. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de ciências da saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
- CARUSO, G.; GRASSO, M.; FIDILIO, A.; TASCEDDA, F.; DRAGO, F. CARACI, F. Antioxidant Properties of Second-Generation Antipsychotics: Focus on Microglia. **Pharmaceuticals**, v.13, p. 12:4572020
- CHEN, A. Y.; WILBURN, P.; HAO, X.; TULLY, T. Walking deficits and centrophobia

in an α -synuclein fly model of Parkinson's disease. **Genes, Brain and Behavior**, San Diego, v.13, p.812-820, ago. 2014.

DEUSCHL, G.; BEGHI, E.; FAZEKAS, F.; VARGA T.; CHRISTOFORIDI, K. A.; SIPIDO, E.; BASSETTI, C. L.; VOS T.; FEIGIN V. L. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Public Health**, v.5, n.10, p. 551-567, 2020.

DUBO, A. B.; DAWUD, F. A.; UMAR, I. A.; ALEX, E. A.; BAIYEKUSI, S.; FARRA, U. Ácido láurico alivia a inflamação e as alterações estruturais nos pulmões de ratos Wistar machos diabéticos tipo II. **Journal of African Association of Physiological Sciences**, [S.L.], v.7, n.2, p.88-96. 2019.

DUNHAM, N. W; MIYA, T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficits in rats and mice. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, [S.L.], v. 46, n.3, p. 208, 1957.

FERNANDO, M. et al.; The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action. **British Journal of Nutrition**, [S.L.], v.114, 1, p.1- 14, 2015.

GBD 2016 Neurology Collaborators Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurol**. [S.L.], v.18: 459-480. 2019

GREEN, L. C. TANNEMBAUN, S. R.; GOLDMAN, P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. **Science**, [S.L.], v. 212, p. 56-58, 1981.

HEO, J. H.; HAN, S. W; LEE, S. K. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. **Free Radic Biol Med**. 2005 Jul 1;39(1):51-70.

JIANG, Y.; MULLER, K.; KHAN, MA; ASSMANN, JC; LAMPE, J.; KILAU, K.; RICHTER, M.; KLEINT, M.; RIDDER, D.; HUBNER, N.; A angiogênese cerebral melhora distúrbios patológicos em camundongos deficientes em Nemo com doença de pequenos vasos. **Journal of cerebral blood flow and metabolism**, New York. v. 41, p.219-235, 2021.

KABRA, A. et al. Neuroprotective potential of Myrica esulenta in Haloperidol induced Parkinson's disease. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, [S.L.], v. 11 p.448 - 454, 2020.

KAPUR, S., SEEMAN, P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. **J. Psychiatry Neurosci**. [S.L.], v. 25, p.161-166, 2000.

KAPUR, S., SEEMAN, P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. **Am. J. Psychiatry**. [S.L.], v.158, p. 360-369, 2001.

KAPUR, S., MAMO, D. Half a century of antipsychotics and still a central role for

dopamine D2 receptors. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. [S.L.], v. 27, p. 1081–1090, 2003.

KHAN, H.U.; AMIR, K. A; JUSUF, P.R.; SETHI, G.; SISINTHY, S.P.; GHILDYAL, R.; ARYA, A. Lauric acid ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced liver inflammation by mediating TLR4/MyD88 pathway in Sprague Dawley (SD) rats. **Life Sci.**, [S.L.], v.265, jan. 2021.

KIM, Y. S.; JOO. W. S.; JIN, B. K.; CHO, Y. H.; BAIK, H. H.; PARK, C. W. Melatonin protects against haloperidol-induced neuronal death of nigrostriatal dopaminergic system. **Neuroreport**, [S.L.], v. 9, .10, p. 2387-2390, jul.1998.

KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. O teste de campo aberto para medir a atividade locomotora e o comportamento semelhante à ansiedade. Modelos pré-clínicos. Métodos em Biologia Molecular. **Humana Press**, v. 1916, p. 99-103. 2019.

KUMARI, N.; AGRAWAL, S.; LUTHRA, P. M. Pharmacological assessments of potent A 2A receptor antagonist IDPU (1-(7-imino-3-propyl-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidin-6 (7H) yl) urea) in rodent model of haloperidol induced Parkinson like symptoms. **Neurosci. Lett.** [S.L.], v. 647, p.53–60, abri. 2017.

MACCHI, Z. A., KOLJACK, C. E.; MIYASAKI, J. M.; KATZ, M.; GALIFIANAKIS N; PRIZER, L. P.; SILLAU, S. H.; KLUGER, B. M.; Patient and caregiver characteristics associated with caregiver burden in Parkinson's disease: a palliative care approach. **Ann Palliat Med.** [S.L.], v. 9, p.24-33. 2020.

MENDES M. L. T. Avaliação in vitro da atividade antifúngica do ácido láurico ozonizado contra *candida spp.* 61 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) Universidade federal de Sergipe, Aracaju, 2017.

BELVIRANLI, M; OKUDAN, N. Coconut oil ameliorates behavioral and biochemical alterations induced by D-GAL/AlCl₃ in rats, **Brain Research**, [S.L.], v.1823, 2024,

MOJZER, E. M.; KNEZHRNCIC, M.; SKERGET M, Z.; KNEZ, M.; BREN, U. Polifenóis: métodos de extração, ação antioxidante, biodisponibilidade e efeitos anticarcinogênicos. *Moléculas*; v.21, n. 7, p.1-38. Jul. 2016.

BLOEM, B.R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Doença de Parkinson. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, p. 2284-2303, abr. 2021.

NAMACHIVAYAM, A.; GOPALAKRISHNAN, A. V., Effect of Lauric acid against ethanol-induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress/apoptosis signalling and HNF4 α in Wistar albino rats, **Heliyon**, Vellore, v. 9, n. 11, out. 2023.

NISHIMURA, Y. et al. Lauric Acid Alleviates Neuroinflammatory Responses by Activated Microglia: Involvement of the GPR40-Dependent Pathway. **NeurochemRes**, [S.L.], v.43, p.1723–1735, 2018.

NONAKA, Y; TAKAGI, T.; INAI, M.; NISHIMURA, S.; URASHIMA S., HONDA, K., AOYAMA, T.; TERADA, S. Lauric Acid Stimulates Ketone Body

Production in the KT-5 Astrocyte Cell Line Yudai. **Journal of Oleo Science J. Oleo Sci.** [S.L.], v.65, n.8 p.693-699, 2016.

PAXINOS, G; WATSON, C. The rat brain in the stereotaxic coordinates. **New York:Academic Press**, [S.L.], 1986.

PERFEITO, R; REGO, A. C. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, [S.L.],v.20, p. 273-284, 2012.

POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord.**; v. 30. 1591-1601, 2015.

SAEED, A. Haloperidol induced Parkinson's disease mice model and motor-function modulation with Pyridine-3-carboxylic acid. **Biomedical Research and Therapy**, [S.L.], v.4, p.1305-1317, 2017.

PINGALE, T.; GUPTA, G. L. Classic and evolving animal models in Parkinson's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S.L.], v.199, 2000, 2020.

SHAHERYAR, Z. A.; KHAN, M. A.; HAMEED, H.; MUSHTAQ M. N.; MUHAMMAD

S.; G. A. SHAZLY; IRFAN, A.; JARDAN, Y. A. B. Natural Fatty Acid Guards against Brain Endothelial Cell Death and Microvascular Pathology following Ischemic Insult in the Presence of Acute Hyperglycemia. **Biomedicines**, [S.L.], v.11, P. 1- 15, 2023.

SAVICA, R.; GROSSARDT, B. R.; BOWER, J. H.; AHLSSKOG, E.; MIELKE, M. M.; ROCCA, W. A. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: a 30-year population based study. **Mov Disord**, [S.L.], v. 32 n. 2, p. 227–34, 2017.

SANDHYA, S., TALUKDAR, J., BHAISHYA, D. Propriedades químicas e biológicas de Ácido láurico: uma revisão. **Internacional J. Adv. Res.** [S.L.],v.4 n.7, p.1123–1128, 2016.

SHEHATA, A. M., AHMED-FARID, O. A.; RIZK H. A., SABER S. M., LASHIN F. M., RE, L., Neurochemical, neurobehavioral and histochemical effects of therapeutic dose of l-dopa on striatal neurons in rats: Protective effect of virgincoconut oil, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Giza, v. 130, jun. 2020.

SELGEL P. S. A simple electronic device for the measurement of gross bodily activity of small animals. **J. Psychol.**, [S.L.], v. 21, p. 227-236, 1946.

SPAGNOL, G. P. Principais condutas terapêuticas da farmacologia, fitoterapia e neurocirurgia utilizadas na doença de parkinson: Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of health Review Braz. Revista Curitiba**, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 12535-12553, 2020.

TYLER M. W., JOSEFA ZALDIVAR-DIEZ, STEPHEN J HAGGARTY. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. **ACS Chem. Neurosci.**, [S.L.], v. 8, p. 444–453, 2017.

VASCONCELOS, C. F.M. FERREIRA, N. M. C.; PONTES N. W. L.; REIS, T. D.S.;

SOUZA R. B.; JUNIOR, F. E. A.; AGUIAR, L. M. V.; CUNHA, R. M. S. Eugenol and its Association with Levodopa in 6 hydroxydopamineinduced Hemiparkinsonian Rats: Behavioural and Neurochemical Alterations. **Basic e Clinical Pharmacology e Toxicology**. [S.L.], v. 127 p. 287–302, abr. 2020.

WARD, K. M.; CITROME, L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. Tardive dyskinesia-key differences in pathophysiology and clinical management. **Neurol Ther**, [S.L.], v. 7 p. 233–248, 2018.

YOKOMIZO, G. K.; JÚNIOR, N. J. M.; NETO, J. T. F. Desempenho de progênies de coqueiros no Amapá com base em caracteres vegetativos. **Rev. Cienc. Agrar**, [S.L.], v. 58, n. 4, p.335-341, 2015.

YANG, I. H.; ORTÍ, J. E. L. R.; SABATER, P. S.; CASTILLO, S. S.; ROCHINA, M. J.; RAMÓN, N. M.; CASTILLA, I. M. ACEITE DE COCO: tratamiento alternativo no farmacológico frente a AL enfermedad de Alzheimer. **Nutrición Hospitalari**, [S.L.], v. 32,6 p. 2822–2827. 2015.

SHAHERYAR, Z. A.; KHAN, M. A.; HAMEED, H.; ZAIDI, S. A. A.; ANJUM, I.; RAHMAN, M. S. U. Lauric acid provides neuroprotection against oxidative stress in mouse model of hyperglycaemic stroke, **European Journal of Pharmacology**. [S.L.], v. 956, 2023.

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO ANIMAL (CEUA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Campus de Sobral – Faculdade de Medicina
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado: "**Efeitos do ácido láurico nas alterações locomotoras e neuroquímicas induzidas pelo haloperidol em ratos**", registrado como **Protocolo CEUA UFC Sobral nº 06/22**, sob a responsabilidade da **Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar**, envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino). O projeto encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009 e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sendo aprovado *ad referendum* pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) do Campus da UFC em Sobral, em cumprimento à deliberação registrada na quarta reunião ordinária realizada em 07/06/2022.

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	28/06/2022 até 30/01/2024
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus albinus</i> / Ratos heterogênicos Wistar
Nº de animais	131 (cento e trinta e um) animais
Peso/Idade	200-250 g / 2-3 meses
Sexo	Machos (♂)
Origem	Biotério Central de Fortaleza

Sobral, 28 de junho de 2022.


 Prof. Dr. Igor Iuço Castro da Silva
 Professor de Magistério Superior
 Curso de Odontologia - SAPE 1886173
 UFC - Campus Sobral

Prof. Dr. Igor Iuço Castro da Silva
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA