

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 30/09/2023



CAMPUS DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Efeitos do óleo de coco na hiperplasia prostática benigna induzida pela testosterona em gerbilos da Mongólia (*Meriones unguiculatus*)

Fernanda Costa Jubilato

DOUTORADO



PÓS GRADUAÇÃO
EM BIOLOGIA ANIMAL

Biologia
Estrutural



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Fernanda Costa Jubilato

Efeitos do óleo de coco na hiperplasia prostática benigna induzida pela testosterona em gerbilos da Mongólia (*Meriones unguiculatus*)

São José do Rio Preto
2021

Fernanda Costa Jubilato

Efeitos do óleo de coco na hiperplasia prostática benigna induzida pela testosterona em gerbilos da Mongólia (*Meriones unguiculatus*)

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biologia Animal, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Patricia Simone Leite
Vllamaior

São José do Rio Preto
2021

J91e	Jubilato, Fernanda Costa Efeitos do óleo de coco na hiperplasia prostática benigna induzida pela testosterona em gerbilos da Mongólia (<i>Meriones unguiculatus</i>) / Fernanda Costa Jubilato. -- São José do Rio Preto, 2021 103 f. : tabs., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientadora: Patricia Simone Leite Vilamaior 1. óleo de coco. 2. hiperplasia. 3. próstata. 4. gerbilo. 5. testosterona. I. Título.
------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Fernanda Costa Jubilato

**Efeitos do óleo de coco na hiperplasia prostática benigna
induzida pela testosterona em gerbilos da Mongólia (*Meriones
unguiculatus*)**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biologia Animal, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Comissão Examinadora

Prof^a. Dr^a. Patricia Simone Leite Vilamaior
UNESP – Campus de São José do Rio Preto
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Rejane Maira Góes
UNESP – Campus de São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Girol
UNIFIPA – Centro Universitário Padre Albino

Prof^a. Dr^a. Cleida Aparecida Oliveira
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

Prof^a. Dr^a. Fernanda Cristina Alcantara dos Santos
UFG – Universidade Federal de Goiás

São José do Rio Preto
30 de setembro de 2021

Aos meus pais, que me permitiram vir a esse mundo e
forneceram todas as condições para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Dr^a Patricia Simone Leite Vilamaior, pela oportunidade e pela confiança depositada em mim, me aceitando como “filha científica” no doutorado. Agradeço por toda amizade e aprendizado compartilhado nesses anos. Minha profunda admiração pela pessoa e profissional que é.

Ao Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga por dispor de toda estrutura do Laboratório de Microscopia e Microanálise e por todo conhecimento compartilhado, indispensáveis para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora Prof^a Dr^a Ana Paula Girol, Prof^a Dr^a Cleida Aparecida Oliveira, Prof^a Dr^a Fernanda Cristina Alcântara dos Santos e Prof^a Dr^a Rejane Maira Goés por aceitarem prontamente o convite e pela dedicação e interesse em contribuir para a melhoria desse trabalho.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Prof^a Dr^a Eliana Morielle Versute e Prof^a Dr^a Silvana Gisele Pegorin de Campos pelas contribuições.

À minha amiga e parceira de laboratório Nayara, agradeço pelo auxílio indispensável em todas as etapas desse trabalho, por todos finais de semana e feriados no biotério, pelos momentos de ansiedade na revelação das técnicas experimentais, e pelas diversas risadas e desabafos ao longo de todos esses anos.

Ao Luiz, meu amigo de longa data, que me acompanha desde o primeiro ano de faculdade e dividiu comigo tantos momentos e conquistas ao longo desses anos. Obrigada por toda ajuda, paciência e sugestões, que contribuíram imensamente no desenvolvimento desse trabalho.

À minha amiga, Prof^a Dr^a Ellen Leonel, que nos ensinou e auxiliou com sua enorme paciência nos procedimentos do blotting e contribuiu com sua imensa experiência para a realização dessas análises.

A todos os amigos do laboratório que fizeram parte desse período Nayara, Luiz, Ellen, Carol, Mariele, Gustavo, Simone, Thalles, Alana, Ágata, Luana, Mariana, Simone, Thalles, Vitor, Vanessa, Leonardo, Guilherme, Julia, Juliana e Bruno, obrigada por tanta ajuda e por tornarem o dia a dia mais animado e enriquecedor.

Ao técnico do Laboratório de Microscopia e Microanálise, Luiz Roberto Falleiros Jr., por todo auxílio e por alegrar o ambiente de trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Rejane Maira Goés por disponibilizar o uso do biofreezer para armazenamento das amostras.

À Prof^a. Dr^a. Paula Rahal e Prof^a. Dra. Marília de Freitas Calmon Saiki por disponibilizar o uso do laboratório para a realização da técnica de western blotting.

À Profa. Dra. Eliane Gonçalves de Freitas por gentilmente ceder o espaço e o leitor de microplacas para realização do ELISA e à amiga Dr^a Ana Carolina Gauy por auxiliar e acompanhar durante.

À Profa. Dra. Mary Massumi Itoyama por disponibilizar o uso do Laboratório de Citogenética e Molecular de Insetos para realização de algumas análises e estudos.

Ao Prof. Dr. Stanislaw Bogusz Junior e a MSc. Letícia Aparecida Marques pela parceria e por gentilmente realizar a análise de cromatografia gasosa no óleo de coco e contribuir para o enriquecimento do nosso trabalho.

Ao programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, ao departamento de Biologia e à Seção Técnica de Pós-Graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Ao IBILCE, por ter sido minha segunda casa por tantos anos, e possibilitado tanto crescimento profissional e pessoal através das experiências vivenciadas.

A todos os professores que tive na vida, meus mais sinceros agradecimentos, todos foram muito importantes para minha formação e serviram de inspiração para que eu me tornasse quem sou hoje. Minha eterna gratidão e admiração por essa profissão.

Aos meus avós, Manoel e Ivandir, por serem minha inspiração de esforço, luta e persistência para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, Luiz e Valéria, por nunca medirem esforços para que eu tivesse as melhores oportunidades possíveis. Obrigada por todo amor, dedicação e por sempre me incentivarem nos estudos, sem vocês nada disso seria possível.

Ao meu amor e companheiro de vida, Celso, meu porto seguro em todos os momentos. Obrigada por compreender minhas ausências e por todo apoio e paciência, sem seu amor e colaboração essa etapa teria sido muito mais difícil.

E a Deus que me ilumina e me dá forças, sempre mostrando o melhor caminho a seguir.

“Estou entre aqueles que acham que a ciência tem uma grande beleza.”

Marie Curie

RESUMO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é o crescimento benigno e não controlado da próstata e alguns fatores que contribuem para essa condição são as alterações dos hormônios esteroides e a variação na expressão dos seus receptores, assim como a inflamação crônica. Essa doença acomete mais que 40% dos homens acima de 40 anos, causando diversos sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Os medicamentos para HPB causam diversos efeitos colaterais e por isso, compostos naturais são investigados como tratamentos alternativos. O óleo de coco (CO) possui em sua composição, ácidos graxos como ácido láurico e cáprico, que apresentaram efeitos benéficos para o tratamento da HPB. No entanto, os efeitos desse óleo sobre a próstata ainda são pouco conhecidos. O gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*) é um roedor muito utilizado em estudos da próstata e a administração de testosterona é capaz de induzir a HPB, o que favorece a utilização dessa espécie como modelo para estudos dessa natureza. Assim, esse trabalho investigou os efeitos do CO sobre a hiperplasia prostática induzida pela testosterona em gerbilos adultos. Dividimos os animais em três grupos experimentais: controle intacto (IC) formado por animais que não receberam nenhum tratamento; hiperplasia induzida (HI), animais que receberam injeções subcutâneas de testosterona (3mg/Kg) em dias alternados por 30 dias e o grupo hiperplasia mais óleo de coco (HCO) em que os animais receberam injeções subcutâneas de testosterona em dias alternados por 30 dias e em seguida CO (Copra) (1 ml/Kg) via gavagem, diariamente, por 30 dias. Verificamos que o tratamento com CO na próstata hiperplásica não alterou o peso da próstata ventral em comparação ao grupo hiperplásico, porém causou alterações na morfologia, reduzindo a altura e a frequência do epitélio e do estroma muscular, a área nuclear, assim como a frequência das fibras colágenas. Observamos redução da imunomarcagem dos receptores de andrógeno (ARs) e de estrógeno (ER α e ER β) e observamos a mesma tendência no western blot, embora não significativo. A proliferação celular foi maior no grupo HCO, porém também verificamos aumento da morte celular por apoptose nesse grupo. Houve a redução da expressão das enzimas 5 α redutase, ciclooxigenase 2 (COX-2), metaloproteinases de matriz 2 e 9 (MMP2 e MMP9). Observamos a redução dos focos inflamatórios subepiteliais e

periductais, como também a redução de células positivas para marcadores de macrófagos F4/80 no estroma e CD68 e CD163 no epitélio do grupo HCO. O nível sérico de testosterona aumentou nos grupos HI e HCO. Esses resultados demonstram que o óleo de coco possui efeito pro-apoptótico e anti-inflamatório, como também altera a expressão dos ARs e ERs, minimizando os efeitos hiperplásicos, indicando que este óleo pode ser benéfico e auxiliar no tratamento da HPB.

Palavras-chave: Óleo de coco. Hiperplasia. Testosterona. Próstata. Gerbilos.

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the benign and uncontrolled growth of the prostate, and some factors that contribute to this condition are changes in steroid hormones and variation in the expression of their receptors, as well as chronic inflammation. This disease affects more than 40% of men over the age of 40, causing various symptoms that affect the quality of life of patients. Medications for BPH cause several side effects and therefore natural compounds are investigated as alternative treatments. Coconut oil (CO) has in its composition, fatty acids such as lauric and capric acid that have shown beneficial effects for the treatment of BPH. However, the effects of this oil on the prostate are still poorly known. The Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) is a rodent widely used in studies of the prostate and the administration of testosterone can induce BPH, which favors the use of this species as a model for studies of this nature. Thus, this work investigated the effects of CO on testosterone-induced prostatic hyperplasia in adult gerbils. We divided the animals into three experimental groups: intact control (IC) formed by animals that received no treatment; induced hyperplasia (HI), animals that received subcutaneous injections of testosterone (3mg/Kg) every other day for 30 days and the group hyperplasia plus coconut oil (HCO) in which the animals received subcutaneous injections of testosterone every other day for 30 days and then CO (Copra) (1 ml/Kg) via gavage, daily, for 30 days. We found that treatment with CO in the hyperplastic prostate did not change the weight of the ventral prostate compared to the hyperplastic group, but caused changes in morphology, reducing the height and frequency of the epithelium and muscle stroma, nuclear area, as well as the frequency of collagen fibers. We observed reduced immunolabeling of androgen receptors (ARs) and estrogen receptors (ER α and ER β) and observed the same trend in western blot, although not significant. Cell proliferation was higher in the HCO group, but we also observed increased cell death by apoptosis in this group. There was a reduction in the expression of enzymes 5 α reductase, cyclooxygenase 2 (COX-2), matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP2 and MMP9). We observed a reduction in subepithelial and periductal inflammatory foci, as well as a reduction in positive cells for macrophage markers F4/80 in the stroma and CD68 and CD163 in the epithelium of the CO group. The serum testosterone level increased

in the HI and HCO groups. These results show that coconut oil has pro-apoptotic and anti-inflammatory effects, as well as changes the expression of ARs and ERs, minimizing hyperplastic effects, indicating that this oil may be beneficial and assist in the treatment of BPH.

Keywords: Coconut oil. Hyperplasia. Testosterone. Prostate. Gerbil.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Introdução

Figura 1 - Morfologia do complexo prostático de gerbilos	20
Figura 2 - Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-testicular-adrenal.....	21
Figura 3 - Variação da expressão dos receptores de estrógeno.....	22
Figura 4 - Esquema dos fatores envolvidos na manutenção da homeostase na próstata.....	24

Manuscrito 1

Figura 1. Análises morfológicas dos diferentes grupos experimentais da próstata ventral do gerbilo da Mongólia corados com Picrossirius	57
Figura 2. Imunomarcacão da enzima 5 α -redutase, do receptor de andrógeno e densidade relativa das proteínas desse receptor na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	58
Figura 3. Análise das células em proliferação e morte na próstata ventral dos diferentes grupos experimentais dos gerbilos da Mongólia	58
Figura 4. Análise da incidência e multiplicidade das lesões da próstata ventral dos gerbilos da Mongólia nos diferentes grupos experimentais	59

Manuscrito 2

Figura 1. Análises histológicas dos diferentes grupos experimentais da próstata ventral do gerbilo da Mongólia corados com Picrossirius e reticulina de Gomori.....	81
Figura 2. Focos inflamatórios nos diferentes grupos experimentais na próstata ventral de gerbilos	81
Figura 3. Imunomarcacão das enzimas ciclo-oxigenase 2 e metaloproteinases de matriz 2 e 9 na próstata ventral dos grupos experimentais dos gerbilos	82
Figura 4. Imunomarcacão dos macrófagos F4/80, CD163 e CD68 dos diferentes grupos experimentais da próstata ventral do gerbilo da Mongólia.....	83
Figura 5. Imunomarcacão e densidade relativa dos receptores de estrógeno tipo α na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais.....	84
Figura 6. Imunomarcacão e densidade relativa dos receptores de estrógeno tipo β na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	85

LISTA DE TABELAS

Manuscrito 1

Tabela 1. Parâmetros biométricos e hormonais de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	56
Tabela 2. Parâmetros morfométricos e estereológicos da próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	56
Tabela 3. Composição de ácidos graxos no óleo de coco.....	57

Manuscrito 2

Tabela 1. Descrição dos anticorpos utilizados nas análises imuno-histoquímicas.....	80
Tabela 2. Parâmetros estereológicos da próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	80
Tabela 3. Análise de Incidência e multiplicidade dos focos inflamatórios presentes na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5αR	5 α -redutase
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AR	receptor de andrógenos
BL	bexiga urinária (do inglês <i>bladder</i>)
CML	células musculares lisas
CO	óleo de coco (do inglês <i>coconut oil</i>)
DHT	di-hidrotestosterona
DL	lobo dorsal (do inglês <i>dorsal lobe</i>)
DLL	lobo dorsolateral (do inglês <i>dorsolateral lobe</i>)
EGF	fator de crescimento epidérmico
ER-α	receptor de estrógeno tipo α
ER-β	receptor de estrógeno tipo β
CG	glândula coaguladora ou lobo anterior (do inglês <i>coagulating gland</i>)
HPB	hiperplasia prostática benigna
IGFs	fatores de crescimento tipo insulina
KGF	fator de crescimento de queratinócitos
LH	hormônio luteinizante
LHRH	hormônio luteinizante liberador de hormônio
LUTS	sintomas do trato urinário inferior (do inglês <i>lower urinary tract symptoms</i>)
MEC	matriz extracelular
PIN	neoplasia intraepitelial (do inglês <i>prostatic intraepithelial neoplasia</i>)
PSA	antígeno prostático específico
PUFA	ácidos graxos poli-insaturados (do inglês <i>polyunsaturated fatty acids</i>)
SV	vesícula seminal (do inglês <i>seminal vesicle</i>)
T	testosterona
TGF-β	fator de crescimento de transformação β
UR	uretra
VL	lobo ventral (do inglês <i>ventral lobe</i>)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Próstata.....	17
1.2. Modelo experimental.....	19
1.3. Fisiologia da próstata	20
1.4. Hiperplasia Prostática Benigna.....	22
1.5. Tratamentos para HPB.....	24
1.6. Óleo de coco.....	25
2. JUSTIFICATIVA.....	28
3. HIPÓTESE	29
4. OBJETIVOS.....	30
4.1. Objetivo geral	30
4.2. Objetivos específicos.....	30
5. RESULTADOS.....	32
5.1. Coconut oil restores morphology, androgen receptors and apoptosis in an experimental model for prostate hyperplasia	33
5.2. Coconut oil: friend or foe in benign prostatic hyperplasia?	60

6. CONCLUSÕES FINAIS	86
REFERÊNCIAS.....	87
ANEXO A - CERTIFICADO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL.....	103

1. INTRODUÇÃO

1.1. Próstata

A próstata é a maior glândula acessória do aparelho genital masculino e está localizada na base da bexiga, rodeando a porção proximal da uretra (ALSHAHRANI; MCGILL; AGARWAL, 2013). Ela produz um fluido alcalino que compõe a maior parte do líquido seminal e tem a função de proteger e nutrir os espermatozoides (ALSHAHRANI; MCGILL; AGARWAL, 2013; VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016).

Ilustrações anatômicas da próstata foram publicadas desde meados do século XVI, quando Andreas Vesalius, em 1543, publicou as suas observações sobre as glândulas acessórias masculinas (AARON; FRANCO; HAYWARD, 2016; SAUNDERS; O'MALLEY, 2013). Em 1912, Lowsley utilizou o termo "lóbulos" para descrever as regiões da próstata, que foram designados o lóbulo médio, dois laterais, posterior, e lóbulos ventrais. Em humanos adultos, os lóbulos que descreveu são fundidos e não podem ser separados (HUTCH; RAMBO, 1970; TISSELL; SALANDER, 1984). A nomenclatura mais utilizada para descrever a estrutura da próstata humana é a de McNeal, que dividiu a próstata em três áreas principais que são histologicamente distintas e anatomicamente separados em zonas central, de transição, periférica e fibromuscular (MCNEAL, 1984).

Assim como nos humanos, mamíferos como o cão, o gato e alguns morcegos, a organização multilobar não é observada nos adultos e a próstata constitui um órgão compacto (PRICE, 1963; ZHU et al., 2004; MCNEAL, 1983). Porém, na maioria dos outros animais, incluindo outros primatas e roedores, os vários lobos prostáticos são separados em vários graus sob um ponto de vista anatômico, histológico e fisiológico (AARON; FRANCO; HAYWARD, 2016).

Em roedores, a próstata é formada por quatro lobos distintos que circundam a uretra na base da bexiga, designados como o lobo ventral, lobo lateral, lobo dorsal e lobo anterior ou glândula de coagulação que se encontram associadas as vesículas seminais (JESIK; HOLLAND; LEE, 1982; PRICE, 1963). Embora a presença de lobos seja uma característica comum da maioria dos roedores investigados até o momento, algumas variações foram observadas. Em ratos, o lobo lateral e o lobo dorsal são frequentemente dissecados e analisados em conjunto, como o lobo dorsolateral, pois estes componentes exibem uma origem ductal da mesma região (CASTRO et al.,

2021; JESIK; HOLLAND; LEE, 1982; PRICE, 1963). O lobo ventral dessas espécies é o componente mais proeminente e exibe uma resposta epitelial mais rápida à ablação androgênica, portanto é o principal modelo experimental utilizado para compreender a biologia da próstata (JESIK; HOLLAND; LEE, 1982; SHAPPELL et al., 2004; SUGIMURA; CUNHA; DONJACOUR, 1986).

Histologicamente, a próstata de roedores é composta um tecido epitelial secretor, que forma as unidades tubulares, e um estroma rico em células musculares lisas (PRICE, 1963; SUGIMURA; CUNHA; DONJACOUR, 1986). O epitélio prostático apresenta tipos variados de células (basais, secretoras luminais, intermediárias e neuroendócrinas) dependentes de hormônios esteroides, que reagem diferentemente a cada um deles (RISBRIDGER; TAYLOR, 2006; RUMPOLD et al., 2002). Nesse compartimento também podem ser encontrados outros tipos celulares, como os macrófagos e os linfócitos (CHATTERJEE, 2003; SFANOS et al., 2018).

O estroma é composto por células musculares lisas (CML) que atuam na contração durante a ejaculação, sendo o tipo celular mais frequente nesse compartimento. Também são encontradas células envolvidas na resposta inflamatória, na manutenção e na organização do tecido como fibroblastos, células endoteliais, células nervosas, telócitos e células do sistema imune como os linfócitos, macrófagos e mastócitos, imersos em uma matriz extracelular (MEC) (CHATTERJEE, 2003; CORRADI et al., 2013; SFANOS et al., 2018). Uma intensa sinalização ocorre entre os compartimentos prostáticos e pode influenciar células epiteliais, responsáveis pela renovação do compartimento epitelial e secreção parcial do fluido seminal (ROCHEL et al., 2007).

Comparações do desenvolvimento da próstata nos seres humanos e nos roedores mostraram que a morfogênese ocorre de forma análoga (PRICE, 1963; TIMMS; MOHS; DIDIO, 1994). No entanto, ainda existe muita controvérsia em relação à homologia entre os lobos prostáticos de roedores e as zonas prostáticas dos humanos. Apesar de não existir uma homologia definida, roedores de laboratório têm sido amplamente utilizados para investigações relativas à histofisiologia e à patologia da próstata, sendo a maioria dos estudos concentrados no lobo ventral (SANTOS et al., 2017; VENÂNCIO et al., 2012; VILAMAIOR et al., 2000; VILAMAIOR; TABOGA; CARVALHO, 2006).

Esta ênfase no lobo ventral deve-se à sua maior sensibilidade a andrógenos, e portanto, maior incidência de hiperplasia e neoplasia (BANERJEE et al., 1998;

CORDEIRO et al., 2008; SHAPPELL et al., 2004; VILAMAIOR et al., 2000) essas características também tem sido observadas no gerbilo da Mongólia (CORRADI et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2007; PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006).

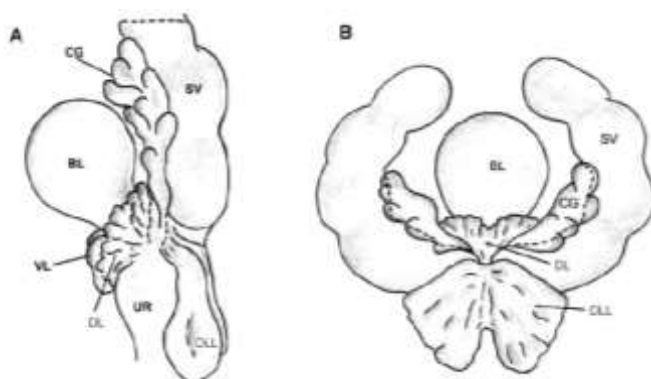
1.2. Modelo experimental

O gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*), também conhecido como esquilo da Mongólia ou gerbilo de laboratório, é um pequeno roedor da família Muridae, subfamília Gerbillinae. Originário das regiões áridas da China e da Mongólia, foi introduzido nas Américas como nova proposta de animal experimental (SCHWENTKER, 1963) por ser um animal de fácil manipulação e apresentar comportamento dócil (BATCHELDER et al., 2012; RICH, 1968). Esse pequeno roedor tem sido utilizado em diversos estudos, tais como fisiologia (NOLAN; BROWN; CAVANAGH, 1990), e morfologia (CORRADI et al., 2004; DOS SANTOS et al., 2003; PINHEIRO et al., 2003; ROCHEL et al., 2007) e vem sendo largamente utilizado em estudos da próstata (CAMPOS et al., 2008, 2011; CASTRO et al., 2021; CORRADI et al., 2013, 2017; DE JESUS et al., 2015; GUERRA et al., 2019; SANCHES et al., 2014; TABOGA; VILAMAIOR; GÓES, 2009).

A próstata do gerbilo é constituída pelos lobos ventral (VL), anterior ou glândula coaguladora (CG), dorsal (DL) e dorsolateral (DLL) que estão associados à uretra (UR) (Figura 1). O LV distingue-se dos outros apresentando uma organização mais frouxa do tecido do estroma e células musculares mais finas e lisas, o compartimento subepitelial é mais espesso e contém duas a quatro camadas de fibroblastos rodeadas por fibras de colágeno e material amorfo (ROCHEL et al., 2007) e o epitélio é composto por duas linhagens celulares, células secretoras e células basais.

Estudos mostram que as características histológicas, histoquímicas e ultra-estruturais da próstata dos gerbilos adultos são comparáveis com a próstata humana (PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006), sendo possível a aplicação desse modelo animal em estudos experimentais que permitam uma maior compreensão das doenças da próstata (SCARANO; VILAMAIOR; TABOGA, 2006). Além disso, a aplicação de testosterona exógena nos gerbilos adultos, causam efeitos proliferativos na próstata, sugerindo que possam ser utilizados como modelo para o estudos dessa natureza (CASTRO et al., 2021; SCARANO; VILAMAIOR; TABOGA, 2006).

Figura 1. Representação esquemática do complexo prostático do gerbilo da Mongólia. (A). Vista lateral; (B) Vista dorsal. Bexiga urinária (BL); glândula coaguladora ou lobo anterior (CG); lobo dorsal (DL); lobo dorsolateral (DLL); vesícula seminal (SV); uretra pélvica e músculo uretral (UR); lobo ventral (VL).



FONTE: Extraído e adaptado de ROCHEL et al., 2007.

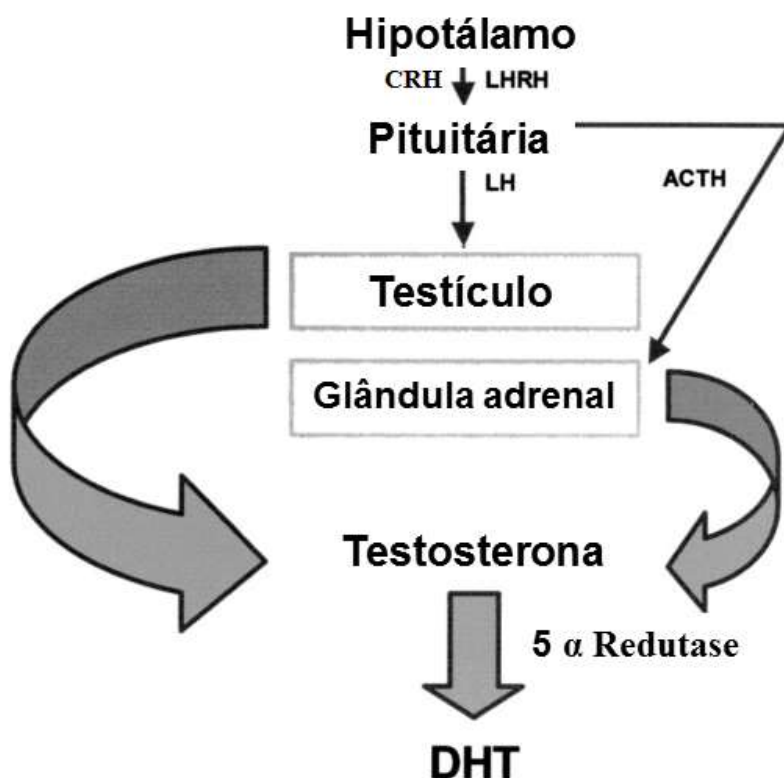
1.3. Fisiologia da próstata

A próstata é dependente de hormônios esteroides tanto para o desenvolvimento e diferenciação durante a embriogênese, como também na manutenção durante a vida adulta (THOMSON; CUNHA; MARKER, 2008; VICKMAN et al., 2020).

A produção de andrógenos é regulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (CUNHA et al., 2001) e a testosterona (T) é o principal andrógeno circulante no organismo masculino, sendo a maior parte produzida nos testículos pelas células de Leydig e uma pequena proporção pelas glândulas adrenais (HO; HABIB, 2011; ROEHRBORN, 2008; WILSON, 2011). Na próstata a T é convertida pela enzima 5 α redutase (5 α R) em di-hidrotestosterona (DHT), sua forma hidroxilada (ASADA et al., 2001) (Figura 2). A DHT é o andrógeno predominante na próstata e o de maior atuação na glândula, devido à alta afinidade com os receptores de andrógeno (AR).

Os andrógenos são imprescindíveis para os órgãos sexuais masculinos e atuam nas células alvo da próstata através da interação com seus receptores (ARs) (MARKER et al., 2003), estimulando atividades específicas nas células prostáticas, como a proliferação das células epiteliais e estromais (TABOGA; VILAMAIOR; GÓES, 2009; WANG et al., 2001). Devido à manutenção da homeostasia prostática, assim como o crescimento serem dependentes desses andrógenos, estudos mostram que os andrógenos possuem um papel importante no desenvolvimento de lesões malignas e hiperplasia prostática benigna em animais de laboratório (CASTRO et al., 2021; SCARANO; VILAMAIOR; TABOGA, 2006; SHIRAI et al., 2000).

Figura 2. Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-testicular-adrenal, produção e conversão da testosterona (T) em di-hidrotestosterona (DHT). Hormônio luteinizante liberador de hormônio (LHRH); Hormônio luteinizante (LH); Hormônio adrenocorticotropina (ACTH), Dihidrotestosterona (DHT) e CRH (hormônio liberador de corticotropina).

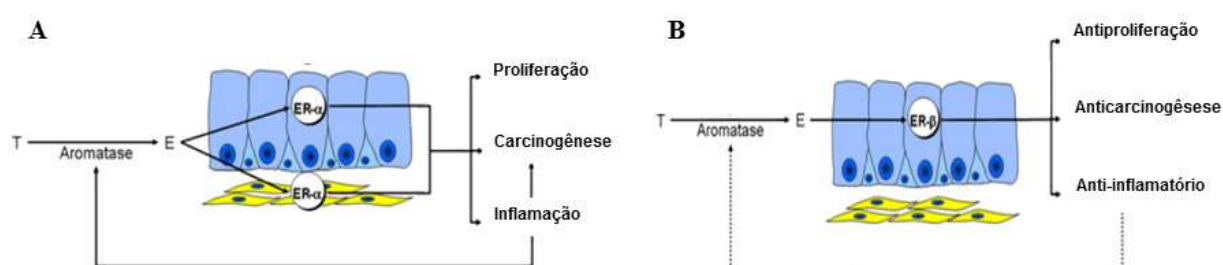


FONTE: Extraído e adaptado de CARSON & RITTMASER, 2003.

Embora o desenvolvimento e a manutenção dessa glândula sejam dirigidos por andrógenos, os estrógenos também influenciam na homeostase prostática, sendo produzidos localmente a partir da conversão de testosterona em estradiol pela atividade da enzima aromatase (CYP19) (GRINDSTAD et al., 2016). Os estrógenos agem via receptores de estrógenos do tipo alfa ($ER\alpha$) e do tipo beta ($ER\beta$) (GRINDSTAD et al., 2016; HORVATH et al., 2001; MCPHERSON et al., 2007). Estes receptores estão localizados em ambos compartimentos prostáticos, porém o $ER\alpha$ pode ser mais expresso no estroma e o $ER\beta$ no epitélio, estimulando a proliferação das células epiteliais e estromais (CUNHA et al., 1987; MCPHERSON et al., 2010) (Figura 3). O $ER\alpha$ é considerado oncogênico, promovendo proliferação e inflamação (ATTIA; EDERVEEN, 2012; MCPHERSON et al., 2001; RISBRIDGER et al., 2007; WARNER et al., 2020), enquanto o $ER\beta$ é predominantemente protetor,

sendo considerado anticancerígeno, anti-proliferativo, anti-inflamatório e pró-apoptótico (ATTIA; EDERVEEN, 2012; HORVATH et al., 2001; MCPHERSON et al., 2001; ZHU et al., 2004) (Figura 3). Dessa forma, a variação na expressão dos receptores ER α e ER β tem sido considerada um dos fatores hormonais de risco associados ao desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna (HPB) (CHOI et al., 2016).

Figura 3. Variação da expressão dos receptores de estrógeno. (A). Receptor de estrógeno tipo α . (B). Receptor de estrógeno tipo β .



FONTE: Extraído e adaptado de ELLEM & RISBRIDGER, 2009.

1.4. Hiperplasia Prostática Benigna

A hiperplasia prostática benigna (HPB) consiste no aumento da glândula resultante da hiperplasia estromal e epitelial (NOA et al., 2005). Esse aumento da glândula pode comprimir o canal da uretra, provocando a interrupção parcial ou total desta, interferindo no fluxo normal da urina e causando outros sintomas como dificuldade de urinar, incontinência e gotejamento terminal que afetam a qualidade de vida dos pacientes (CARRERO-LÓPEZ & MI, 2016).

É uma das patologias mais comuns nos homens a partir da quinta década de vida, podendo associar-se a sintomas do trato urinário inferior (LUTS) (BHARGAVA; CANDA; CHAPPLE, 2004; LANGAN, 2019; THORPE; NEAL, 2003; UNTERGASSER et al., 2005). Apesar da sua alta prevalência, a etiologia da HPB ainda é pouco compreendida (MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019; NICHOLSON; RICKE, 2011; ROEHRBORN, 2008; LANGAN, 2019; MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019). Alguns fatores que contribuem para essa condição foram observados como alterações hormonais e desbalanço dos seus receptores, assim como a inflamação

(EOM et al., 2017a; KRUŠLIN et al., 2017; SCARANO; VILAMAIOR; TABOGA, 2006) (Figura 4).

O aumento dos níveis de testosterona e de seus receptores na próstata exercem papel fundamental no desenvolvimento da HPB, sendo que o aumento da expressão desses receptores está associada com o aumento da proliferação celular, inibição da apoptose e recrutamento de células inflamatórias (BELLO et al., 1997; VICKMAN et al., 2020; WANG et al., 2012). Dessa forma, a T e outros análogos androgênicos são utilizados na indução da HPB através de suplementação exógena em modelos experimentais, na tentativa de ampliar o conhecimento sobre essa doença e testar novos tratamentos (ABDEL-AZIZ et al., 2020; CASTRO et al., 2021; KIRIYA et al., 2019; SCARANO; VILAMAIOR; TABOGA, 2006; SHIRAI et al., 2000).

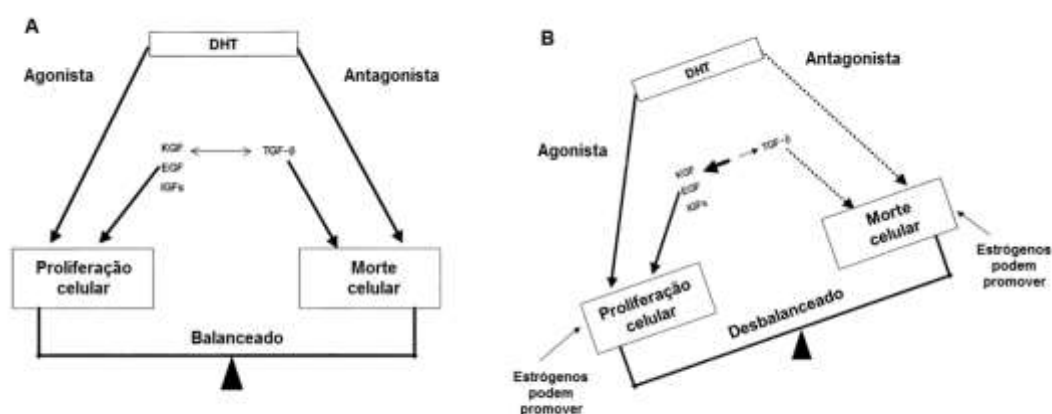
Os estrógenos também possuem relação com a HPB (TABOGA; VILAMAIOR; GÓES, 2009). Os estrógenos desempenham papéis importantes na regulação do crescimento da próstata em todas as fases da vida (ELLEM; RISBRIDGER, 2009) e através da associação com seus receptores (ER) estimulam a diferenciação e a proliferação celular (RISBRIDGER et al., 2001). Especificamente, a ativação de ER- α leva a uma proliferação aberrante, inflamação, e ao desenvolvimento de lesões pré-malignas, enquanto, a ativação de ER- β tem efeitos que equilibram a ação proliferativa dos andrógenos sobre o epitélio (ELLEM; RISBRIDGER, 2009).

Estudos demonstram que o estrógeno leva a distúrbios proliferativos no epitélio prostático, como a hiperplasia de células basais e as neoplasias intraepiteliais (PIN), bem como a displasias. As características da remodelação estromal na situação de distúrbio estrogênico não apenas confirmou sua ação sobre a proliferação e hipertrofia das células musculares, como também o aumento de constituintes estromais como as fibras elásticas e colágenas (SCARANO et al., 2005, 2008).

A inflamação pode ser um meio através do qual o estrógeno promove o desenvolvimento da malignidade, e seu desenvolvimento é uma resposta direta da próstata aos estrógenos, sendo independente dos andrógenos (ELLEM; RISBRIDGER, 2009). Observou-se que a inflamação crônica coexiste com alterações histológicas de HPB, sugerindo que a inflamação desempenha um papel no desenvolvimento desta doença através do aumento de infiltrados inflamatórios como linfócitos e macrófagos, assim como da secreção de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento envolvidos na resposta inflamatória, que causam o crescimento da próstata (DE NUNZIO; PRESICCE; TUBARO, 2016; SOLER et al., 2013).

Sabe-se também que a hiperlipidemia é estreitamente associada à obesidade, índice de massa corporal (IMC) mais elevado, e estes parâmetros mostram uma correlação positiva com o BPH (PARSONS et al., 2009). Cai et al., forneceu as primeiras provas dos efeitos promotores do crescimento prostático de gordura dietética em ratos (CAI et al., 2001). Da mesma forma, Rahman et al., observaram o alargamento do próstata ventral e aumento da expressão dos receptores alfa-adrenérgicos em ratos hiperlipidêmicos (RAHMAN et al., 2007). Além disso, a inclusão da gordura animal saturada (banha) na dieta induziu o aumento da próstata e mudou a expressão do receptor de andrógeno (ESCOBAR; GOMES-MARCONDES; CARVALHO, 2009). Sendo assim, os lipídeos também estão relacionados a etiologia da HPB.

Figura 4. Representação esquemática dos fatores envolvidos na manutenção da homeostase (A) e desequilíbrio (B) entre a proliferação e morte celular na próstata. Dihidrotestosterona (DHT); Fator de crescimento epidérmico (EGF); Fatores de crescimento tipo insulina (IGFs); Fator de crescimento de queratinócitos (KGF); Fator de crescimento transformador (TGF).



FONTE: Extraído e adaptado de CARSON & RITTMASER, 2003.

1.5. Tratamentos para HPB

Diversos medicamentos são utilizados com o intuito de aliviar os sintomas da HPB e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, bem como uma tentativa de prevenir a progressão da doença clínica e o desenvolvimento de complicações. Para pacientes com sintomas moderados a severos de HPB, ou suaves que sejam considerados incômodos, podem ser oferecidos tratamentos farmacológicos. As 2 principais classes de medicamentos utilizados são bloqueadores alfa-adrenérgicos e

inibidores de 5 α R (ALCÁNTARA MONTERO; MÜLLER-ARTEAGA, 2019; LAM et al., 2003; LANGAN, 2019; SANDHU; REPORTS; 2004).

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos bloqueiam as fibras nervosas simpáticas na próstata e na bexiga, reduzindo a contração do músculo liso e a obstrução urinária. Enquanto o bloqueio da ação de 5 α R reduz a estimulação do tecido prostático através da redução dos níveis de DHT, preservando dos efeitos androgênicos da testosterona, eles são capazes de reduzir o tamanho da próstata em até 25% (CARSON; RITTMASER, 2003; LANGAN, 2019; MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019; VICKMAN et al., 2020).

Porém, esses benefícios necessitam ser equilibrados contra os potenciais efeitos secundários desses tratamentos, como tontura, miopatia, redução da libido, descontrole da ejaculação, disfunção erétil e ginecomastia (PATEL; CHAPPLE, 2006; SANDHU; REPORTS; 2004; SHUKLA et al., 2010). Devido a esses efeitos colaterais indesejáveis, muitos homens se interessam na utilização de terapias alternativas para tratar os sintomas e a procura de remédios fitoterápicos que fossem capazes de inibir a HPB aumentou ao longo dos anos.

Estudos com diversos produtos naturais demonstram melhorar os sintomas da HPB como os extratos de bagas de *Serenoa repens*, de semente de *Curcubita pepo* (abóbora), de raiz de *Urtica dioica* (urtiga picante), de flor de *Opuntia* (cacto), de *Hypoxis rooperi* (erva estrela sul-africana), de *Pygeum africanum* (ameixoeira africana), assim como o óleo de coco (ARRUZAZABALA et al., 2007; CICERO et al., 2019; EOM et al., 2017a; HABIB et al., 2005; PATEL; CHAPPLE, 2006).

1.6. Óleo de coco

O óleo de coco (CO) é obtido da espécie *Cocos nucifera* a partir da polpa de coco fresco, leite de coco ou de resíduos de leite de coco. Há séculos é utilizado como planta medicinal na medicina tradicional tailandesa e na medicina Ayurveda, como também é usado como ingrediente nos medicamentos indígenas (DEBMANDAL; MANDAL, 2011; INTAHPHUAK; KHONSUNG; PANTHONG, 2010; WALLACE, 2019).

Recentemente vem sendo utilizado em larga escala nos países ocidentais, como um "super alimento" e elevado a um status de alimento funcional que oferece vários benefícios tais como a perda de peso, saúde cardíaca, melhora da imunidade,

cicatrização de feridas, melhoria da memória e higiene oral (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018).

Devido esse aumento exponencial no seu consumo, suas propriedades biológicas têm sido investigadas (KABARA, 2013; SHEELA et al., 2019; TENG et al., 2020; WALLACE, 2019; YEAP et al., 2014). Há estudos recentes sobre os diversos efeitos do CO na saúde (SACKS, 2020; WALLACE, 2019), e seu papel nas doenças cardiovasculares são os mais estudados (JAYAWARDENA et al., 2020; SACKS, 2020; TENG et al., 2020).

Sua composição apresenta ácidos graxos saturados (cerca de 90%), sendo o ácido láurico o mais abundante, seguido dos ácidos mirístico, palmítico, caprílico, cáprico e esteárico (AKPAN et al., 2006; HUI, 1996). O ácido láurico mostrou-se capaz de inibir a enzima 5 α R (HABIB et al., 2005; LIANG; LIAO, 1992; NIEDERPRÜM et al., 1994; RAYNAUD et al., 2002) e juntamente com o ácido cáprico foram importantes na atuação da resposta anti-inflamatória através da redução da IL 6 e IL 8, como também através da inibição da ativação da NF-kB e da fosforilação das MAP quinases. (HUANG et al., 2014; PEREIRA; DA SILVA; LANGONE, 2004; WITCHER; NOVICK; SCHLIEVERT, 1996).

Na porção insaturada (cerca de 9%), encontram-se os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) como os ácidos oleico e linoleico que desempenham um papel fundamental nos processos inflamatórios (BENNETT; GILROY, 2016; CALDER, 2008; FANG et al., 2007; ISHIHARA; YOSHIDA; ARITA, 2019; MARION-LETELLIER; SAVOYE; GHOSH, 2015). O ácido oleico demonstrou inibir a enzima 5 α R (RAYNAUD et al., 2002) e ambos podem reduzir a proliferação celular e a viabilidade do câncer de próstata (ASTORG, 2004; HAGEN; RHODES; LADOMERY, 2013; HUERTA-YÉPEZ; TIRADO-RODRIGUEZ; HANKINSON, 2016). Também afetam nos níveis de estresse oxidativo e na remodelação do tecido prostático, possuindo relação direta com a HPB (VANELLA et al., 2014; YANG et al., 1999).

Estudos mostram a eficácia do CO em ações analgésicas e antipiréticas (INTAHPHUAK; KHONSUNG; PANTHONG, 2010), ação antioxidante (YEAP et al., 2014), além de promover a resposta do sistema imunológico nas reações anti-inflamatórias, eliminando completamente as respostas do fator imunitário à endotoxina, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias *in vivo* (RATHEESH et al., 2017; WAN; GRIMBLE, 1987), fatos que estão intimamente ligados à HPB. ARRUZAZABALA et. al. (2007) mostraram através das análises do peso e tamanho

da próstata, que o CO foi capaz de reduzir essas características hiperplásicas em ratos Sprague-Dawley adultos com HPB induzida pela testosterona (ARRUZZABALA et al., 2007).

6. CONCLUSÕES FINAIS

Neste trabalho, trouxemos novos conhecimentos sobre o efeito do óleo de coco sobre a próstata hiperplásica de gerbilos adultos e concluímos que este óleo foi capaz de inibir o aumento dos tecidos da próstata induzido pela testosterona exógena, bem como a área nuclear, além de reduzir a expressão da enzima 5 α redutase e dos receptores de andrógenos e estrógenos. Além disso, observamos seus efeitos pró-apoptóticos e anti-inflamatórios, demonstrando ser benéfico para a próstata em condições hiperplásicas. Estes resultados indicam que o CO pode ser um aliado da medicina natural no tratamento da HPB, porém, tal como em outros estudos com produtos extraídos de plantas descritos na literatura, precisamos de maior aprofundamento nas investigações para compreender a ação deste óleo e o seu possível papel no tratamento da HPB.

REFERÊNCIAS

- AARON, L. T.; FRANCO, O. E.; HAYWARD, S. W. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. **Urologic Clinics of North America**, v. 43, n. 3, p. 279–288, 2016.
- ABDEL-AZIZ, A. M. et al. Amelioration of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia using febuxostat in rats: The role of VEGF/TGF β and iNOS/COX-2. **European Journal of Pharmacology**, v. 889, n. October, p. 173631, 2020.
- AKPAN, E. J. et al. Fatty Acid Profile and Oil Yield in Six Different Varieties of Fresh and Dry Samples of Coconuts (*Cocos nucifera*). **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 5, p. 106–109, 2006.
- ALCÁNTARA MONTERO, A.; MÜLLER-ARTEAGA, C. 5-alpha reductase inhibitors: New evidences on benefits and harms beyond benign prostatic hyperplasia. **Actas Urologicas Espanolas**, v. 43, n. 1, p. 52–53, 2019.
- ALSHAHRANI, S.; MCGILL, J.; AGARWAL, A. Prostatitis and male infertility. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 100, n. 1, p. 30–36, 2013.
- ARRUZAZABALA, M. DE L. et al. Effects of coconut oil on testosterone-induced prostatic hyperplasia in Sprague-Dawley rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 7, p. 995–999, jul. 2007.
- ASADA, Y. et al. 5 α -Reductase Type 2 Is Constitutively Expressed in the Dermal Papilla and Connective Tissue Sheath of the Hair Follicle in Vivo But Not during Culture in Vitro *. v. 86, n. 6, p. 1–6, 2001.

ASTORG, P. Dietary n - 6 and n - 3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A review of epidemiological and experimental evidence. **Cancer Causes and Control**, v. 15, n. 4, p. 367–386, 2004.

ATTIA, D. M. A.; EDERVEEN, A. G. H. Opposing roles of ER α and ER β in the genesis and progression of adenocarcinoma in the rat ventral prostate. **The Prostate**, v. 72, n. 9, p. 1013–1022, 15 jun. 2012.

BANERJEE, P. P. et al. Age-dependent and lobe-specific spontaneous hyperplasia in the Brown Norway rat prostate. **Biology of Reproduction**, v. 59, n. 5, p. 1163–1170, 1998.

BATCHELDER, M. et al. **Gerbils**. [s.l.] Elsevier Inc., 2012.

BELLO, D. et al. Androgen responsive adult human prostatic epithelial cell lines immortalized by human papillomavirus 18. **Carcinogenesis**, v. 18, n. 6, p. 1215–1223, 1997.

BENNETT, M.; GILROY, D. W. Lipid Mediators in In fl ammation. p. 1–21, 2016.

BHARGAVA, S.; CANDIA, A. E.; CHAPPLE, C. R. A rational approach to benign prostatic hyperplasia evaluation : recent advances. p. 1–6, 2004.

CAI, X. et al. High fat diet increases the weight of rat ventral prostate. **Prostate**, v. 49, n. 1, p. 1–8, 2001.

CALDER, P. C. **Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases** *Molecular Nutrition and Food Research*, ago. 2008.

CAMPOS, S. G. P. et al. Age-related histopathological lesions in the Mongolian gerbil ventral prostate as a good model for studies of spontaneous hormone-related disorders. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 89, n. 1, p. 13–24, 2008.

CAMPOS, S. G. P. et al. Prostatic stromal cells of old gerbils respond to steroidal blockades creating a microenvironment similar to reactive stroma. **Biomedicine and Aging Pathology**, v. 1, n. 2, p. 97–106, 2011.

CARRERO-LÓPEZ, V. M.; MI, J. M. C. B. Hiperplasia prostática benigna y síntomas del tracto urinario inferior . Revisión de las evidencias actuales. n. xx, 2016.

CARSON, C.; RITTMASER, R. THE ROLE OF DIHYDROTESTOSTERONE IN BENIGN. p. 2–7, 2003.

CASTRO, N. F. DA C. et al. Therapeutic effects of β -caryophyllene on proliferative disorders and inflammation of the gerbil prostate. **Prostate**, n. May, 2021.

CHATTERJEE, B. The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, n. 1–2, p. 89–101, 2003.

CHOI, H. et al. Cinnamomi Cortex (Cinnamomum verum) Suppresses Testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating 5 α -reductase. **nature.com**, 1999.

CICERO, A. F. G. et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. n. July, p. 139–152, 2019.

CORDEIRO, R. S. et al. Androgen receptor in the Mongolian gerbil ventral prostate: Evaluation during different phases of postnatal development and following androgen blockage. **Micron**, v. 39, n. 8, p. 1312–1324, 2008.

CORRADI, L. S. et al. Inhibition of 5- α -reductase activity induces stromal remodeling and smooth muscle de-differentiation in adult gerbil ventral prostate. **Differentiation**, v. 72, n. 5, p. 198–208, 2004.

CORRADI, L. S. et al. Structural and ultrastructural evidence for telocytes in prostate stroma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 17, n. 3, p. 398–406, 2013.

CORRADI, L. S. et al. Long-term inhibition of 5-alpha reductase and aromatase changes the cellular and extracellular compartments in gerbil ventral prostate at different postnatal ages. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 90, n. 1, p. 79–94, 2017.

CUNHA, G. R. et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. **Endocrine Reviews**, v. 8, n. 3, p. 338–362, ago. 1987.

CUNHA, G. R. et al. Estrogenic effects on prostatic differentiation and carcinogenesis. **Reproduction, fertility, and development**, v. 13, n. 4, p. 285–296, 2001.

CURIE, M. S. Estou entre aqueles que acham que a ciência tem uma grande beleza.

DE JESUS, M. M. et al. Histopathological alterations in the prostates of Mongolian gerbils exposed to a high-fat diet and di-n-butyl phthalate individually or in combination. **Reproductive Toxicology**, v. 52, p. 26–39, 2015.

DE NUNZIO, C.; PRESICCE, F.; TUBARO, A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. **Nature Reviews Urology**, v. 13, n. 10, p. 613–626, 2016.

DEBMANDAL, M.; MANDAL, S. Coconut (Cocos nucifera L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 4, n. 3, p. 241–247, 2011.

DOS SANTOS, F. C. A. et al. Structure, histochemistry and ultrastructure of the epithelium and stroma in the gerbil (Meriones unguiculatus) female prostate. **Tissue and Cell**, v. 35, n. 6, p. 447–457, 2003.

ELLEM, S. J.; RISBRIDGER, G. P. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1155, p. 174–186, 2009.

EOM, J. H. et al. Bawu decoction () ameliorates benign prostatic hyperplasia in rats. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 23, n. 8, p. 611–616, 2017.

ESCOBAR, E. L. O.; GOMES-MARCONDES, M. C. C.; CARVALHO, H. F. Dietary fatty acid quality affects AR and PPAR γ levels and prostate growth. **Prostate**, v. 69, n. 5, p. 548–558, 2009.

EYRES, L. et al. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. **Nutrition Reviews**, v. 74, n. 4, p. 267–280, 2016.

FANG, Q. et al. Etheno-DNA adduct formation in rats gavaged with linoleic acid, oleic acid and coconut oil is organ- and gender specific. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 624, n. 1–2, p. 71–79, 2007.

GRINDSTAD, T. et al. Estrogen receptors α and β and aromatase as independent predictors for prostate cancer outcome. **Nature Publishing Group**, 2016.

GUERRA, L. H. A. et al. Do mineral and corn oil serve as potential endocrine disruptors in the gerbil prostate? **Reproductive Toxicology**, v. 90, p. 141–149, 1 dez. 2019.

HABIB, F. K. et al. Serenoa repens (Permixon®) inhibits the 5 α -reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. **International Journal of Cancer**, v. 114, n. 2, p. 190–194, 2005.

HAGEN, R. M.; RHODES, A.; LADOMERY, M. R. Conjugated linoleate reduces prostate cancer viability whereas the effects of oleate and stearate are cell line-dependent. **Anticancer research**, v. 33, n. 10, p. 4395–4400, out. 2013.

HO, C. K. M.; HABIB, F. K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. **Nature Reviews Urology**, v. 8, n. 1, p. 29–41, 2011.

HORVATH, L. G. et al. **Frequent Loss of Estrogen Receptor-Expression in Prostate Cancer 1CANCER RESEARCH**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/14/5331.short>>. Acesso em: 1 out. 2020.

HUANG, W. et al. Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of capric acid against *Propionibacterium acnes*: A comparative study with lauric acid. **Journal of Dermatological Science**, v. 73, n. 3, p. 232–240, 2014.

HUERTA-YÉPEZ, S.; TIRADO-RODRIGUEZ, A. B.; HANKINSON, O. Papel de las dietas ricas en omega-3 y omega-6 en el desarrollo del cáncer. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 73, n. 6, p. 446–456, 2016.

HUI, Y. H. **Bailey's Industrial Oil and Fat Products, Volume 5, Edible Oil and Fat Products: Processing Technologies, 6th Edition**. 1996.

HUTCH, J. A.; RAMBO, O. S. A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system. **The Journal of urology**, v. 104, n. 3, p. 443–452, 1970.

INTAHPHUAK, S.; KHONSUNG, P.; PANTHONG, A. Anti-inflammatory , analgesic , and antipyretic activities of virgin coconut oil. v. 0209, 2010.

ISHIHARA, T.; YOSHIDA, M.; ARITA, M. Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. n. February, 2019.

JAMJAI, U. et al. Inhibition of Free Radicals and Matrix Metalloproteinase of Virgin Coconut Oil and Its Reduction of Inflammatory Product | Journal of Agricultural Research and Extension. v. 8, n. 1, p. 84–94, 2019.

JAYAWARDENA, R. et al. Effect of coconut oil on cardio-metabolic risk: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 14, n. 6, p. 2007–2020, 2020.

JESIK, C. J.; HOLLAND, J. M.; LEE, C. An anatomic and histologic study of the rat prostate. **The Prostate**, v. 3, n. 1, p. 81–97, 1982.

KABARA, J. J. Health oils from the tree of life. **Pharmacological effect of Lipids**, p. 642–649, 2013.

KIRIYA, C. et al. Purple rice extract inhibits testosterone-induced rat prostatic hyperplasia and growth of human prostate cancer cell line by reduction of androgen receptor activation. **Journal of Food Biochemistry**, v. 43, n. 9, 1 set. 2019.

KRUŠLIN, B. et al. Inflammation in prostatic hyperplasia and carcinoma-basic scientific approach. **Frontiers in Oncology**, v. 7, n. APR, p. 1–7, 2017.

LAM, J. et al. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. **Elsevier**, 2003.

LANGAN, R. C. **Benign Prostatic Hyperplasia Primary Care - Clinics in Office Practice** W.B. Saunders, , 1 jun. 2019. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030823/>>. Acesso em: 24 jun. 2021

LIANG, T.; LIAO, S. Inhibition of steroid 5 α -reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. **Biochemical Journal**, v. 285, n. 2, p. 557–562, 1992.

MADERSBACHER, S.; SAMPSON, N.; CULIG, Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. **Gerontology**, v. 65, n. 5, p. 458–464, 2019.

MARION-LETELLIER, R.; SAVOYE, G.; GHOSH, S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. **IUBMB Life**, v. 67, n. 9, p. 659–667, 2015.

MARKER, P. C. et al. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology**, v. 253, n. 2, p. 165–174, 2003.

MCNEAL, J. E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. **Progress in clinical and biological research**, v. 145, p. 27–53, 1984.

MCPHERSON, S. et al. Elevated androgens and prolactin in aromatase-deficient mice cause enlargement, but not malignancy, of the prostate gland. **academic.oup.com**, 2001.

NIEDERPRÜM, H. et al. Testosterone 5 α -reductase inhibition by free fatty acids from *Sabal serrulata* fruits. **Elsevier**, 1994.

NOA, M. et al. Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on histological changes of prostate hyperplasia induced with testosterone in rats. **International Journal of Tissue Reactions**, v. 27, n. 4, p. 203–211, 2005.

NOLAN, C. C.; BROWN, A. W.; CAVANAGH, J. B. Regional variations in nerve cell responses to trimethyltin intoxication in Mongolian gerbils and rats; further evidence for involvement of the Golgi apparatus. **Acta Neuropathologica**, v. 81, n. 2, p. 204–212, 1990.

OLIVEIRA, S. M. et al. Cellular and extracellular behavior in the gerbil (*Meriones unguiculatus*) ventral prostate following different types of castration and the consequences of testosterone replacement. **Cell Biology International**, v. 31, n. 3, p. 235–245, 2007.

PARSONS, J. K. et al. Obesity and Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Connections, Emerging Etiological Paradigms and Future Directions. **Journal of Urology**, v. 182, n. 6 SUPPL., p. S27–S31, 2009.

PATEL, A. K.; CHAPPLE, C. R. Benign prostatic hyperplasia : treatment in primary care. v. 333, n. September, p. 535–539, 2006.

PEGORIN DE CAMPOS, S. G. et al. Biological behavior of the gerbil ventral prostate in three phases of postnatal development. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 288, n. 7, p. 723–733, 2006.

PEREIRA, C. C. B.; DA SILVA, M. A. P.; LANGONE, M. A. P. Enzymatic Synthesis of Monolaurin. In: **Proceedings of the Twenty-Fifth Symposium on Biotechnology for Fuels and Chemicals Held May 4–7, 2003, in Breckenridge, CO.** [s.l.] Humana Press,. p. 433–445. 2004.

PINHEIRO, P. F. F. et al. Structure of the pelvic and penile urethra - Relationship with the ducts of the sex accessory glands of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). **Journal of Anatomy**, v. 202, n. 5, p. 431–444, 2003.

PRICE, D. COMPARATIVE ASPECTS OF DEVELOPMENT AND STRUCTURE IN THE PROSTATE. **National Cancer Institute monograph**, v. 12, p. 1–27, out. 1963.

RAHMAN, N. U. et al. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: The hyperlipidaemic rat. **BJU International**, v. 100, n. 3, p. 658–663, 2007.

RATHEESH, M. et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of Kerabala: a value-added ayurvedic formulation from virgin coconut oil inhibits pathogenesis in adjuvant-induced arthritis. **Inflammopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 41–53, 1 fev. 2017.

RAYNAUD, J. et al. Inhibition of type 1 and type 2 5 α -reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon®. **Elsevier**, 2001.

RICH, S. T. The Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) in research. **Laboratory animal care**, v. 18, n. 2, p. Suppl:235-43, abr. 1968.

RISBRIDGER, G. et al. The metaplastic effects of estrogen on mouse prostate epithelium: proliferation of cells with basal cell phenotype. **academic.oup.com**, 2001.

RISBRIDGER, G. P.; TAYLOR, R. A. **CHAPTER 23 - Physiology of the Male Accessory Sex Structures: The Prostate Gland, Seminal Vesicles, and Bulbourethral Glands A2 - Neill, Jimmy D. BT - Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (Third Edition)**. Third Edit ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2006.

ROCHEL, S. S. et al. Lobe identity in the Mongolian gerbil prostatic complex: A new rodent model for prostate study. **Anatomical Record**, v. 290, n. 10, p. 1233–1247, 2007.

ROEHRBORN, C. G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. **International Journal of Impotence Research**, v. 20, n. SUPPL. 3, 2008.

RUMPOLD, H. et al. The development of benign prostatic hyperplasia by trans-differentiation of prostatic stromal cells. **Experimental Gerontology**, v. 37, n. 8–9, p. 1001–1004, 2002.

SACKS, F. M. Coconut Oil and Heart Health: Fact or Fiction? Running Title: Coconut Oil and Heart Health: Fact or Fiction? p. 1–6, 2020.

SANCHES, B. D. A. et al. Budding process during the organogenesis of the ventral prostatic lobe in mongolian gerbil. **Microscopy Research and Technique**, v. 77, n. 6, p. 458–466, 2014.

SANDHU, J.; REPORTS, A. T.-C. U.; 2004, UNDEFINED. The role of 5- α -reductase inhibition as monotherapy in view of the MTOPS data. **Springer**, 2004.

SANKARARAMAN, S.; SFERRA, T. J. Ficamos loucos óleo de coc. p. 6–8, 2018.

SANTOS, S. A. A. DOS et al. Hyperglycemic condition during puberty increases collagen fibers deposition in the prostatic stroma and reduces MMP-2 activity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 493, n. 4, p. 1581–1586, 2017.

SCARANO, W. R. et al. Tissue remodeling in Guinea pig lateral prostate at different ages after estradiol treatment. **Cell Biology International**, v. 29, n. 9, p. 778–784, 2005.

SCARANO, W. R. et al. Oestrogen supplementation following castration promotes stromal remodelling and histopathological alterations in the Mongolian gerbil ventral prostate. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 89, n. 1, p. 25–37, 2008.

SCARANO, W. R.; VILAMAIOR, P. S. L.; TABOGA, S. R. Tissue evidence of the testosterone role on the abnormal growth and aging effects reversion in the gerbil (*Meriones unguiculatus*) prostate. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 288, n. 11, p. 1190–1200, 2006.

SFANOS, K. S. et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 1, p. 11–24, 2018.

SHAPPELL, S. B. et al. Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. **Cancer Research**, v. 64, n. 6, p. 2270–2305, 2004.

SHEELA, D. L. et al. Lauric acid induce cell death in colon cancer cells mediated by the epidermal growth factor receptor downregulation: An in silico and in vitro study. **Human and Experimental Toxicology**, v. 38, n. 7, p. 753–761, 1 jul. 2019.

SHIRAI, T. et al. Experimental prostate carcinogenesis - Rodent models. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, v. 462, n. 2–3, p. 219–226, 2000.

SHUKLA, S. et al. Studies on anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties of *Caesalpinia bonducella* F. seed oil in experimental animal models. **Elsevier**, 2010.

SOLER, R. et al. Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. **European Urology**, v. 64, n. 4, p. 610–621, 2013.

SUGIMURA, Y.; CUNHA, G. R.; DONJACOUR, A. A. Morphogenesis of ductal networks in the mouse prostate. **Biology of reproduction**, v. 34, n. 5, p. 961–971, 1986.

TABOGA, S. R.; VILAMAIOR, P. S. L.; GÓES, R. M. Modulação androgênica e estrogênica na próstata: uma abordagem em modelos experimentais de roedores com enfoque na biologia estrutural. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 8, p. 946–955, 2009.

TENG, M. et al. Impact of coconut oil consumption on cardiovascular health: A systematic review and meta-Analysis. **Nutrition Reviews**, v. 78, n. 3, p. 249–259, 2020.

THOMSON, A. A.; CUNHA, G. R.; MARKER, P. C. Prostate development and pathogenesis. **Differentiation**, v. 76, n. 6, p. 559–564, 2008.

THORPE, A.; NEAL, D. Benign prostatic hyperplasia. v. 361, p. 1359–1367, 2003.

TIMMS, B. G.; MOHS, T. J.; DIDIO, L. J. A. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. **Journal of Urology**, v. 151, n. 5, p. 1427–1432, 1994.

TISSELL, L. E.; SALANDER, H. Anatomy of the human prostate and its three paired lobes. **Progress in clinical and biological research**, v. 145, p. 55–65, 1984.

UNTERGASSER, G. et al. Hiperplasia benigna da próstata: remodelação tecidual relacionada à idade. **Elsevier**, 2001.

VANELLA, L. et al. Correlation between lipid profile and heme oxygenase system in patients with benign prostatic hyperplasia. **Urology**, v. 83, n. 6, p. 1444.e7-1444.e13, 2014.

VENÂNCIO, D. P. et al. Sleep deprivation alters rat ventral prostate morphology, leading to glandular atrophy: A microscopic study contrasted with the hormonal assays. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, 2012.

VERZE, P.; CAI, T.; LORENZETTI, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. **Nature Reviews Urology**, v. 13, n. 7, p. 379–386, 2016.

VICKMAN, R. E. et al. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. **Asian Journal of Urology**, v. 7, n. 3, p. 191–202, 2020.

VILAMAIOR, P. S. L. et al. Collagen fiber reorganization in the rat ventral prostate following androgen deprivation: A possible role for smooth muscle cells. **Prostate**, v. 45, n. 3, p. 253–258, 2000.

VILAMAIOR, P. S. L.; TABOGA, S. R.; CARVALHO, H. F. Postnatal growth of the ventral prostate in Wistar rats: A stereological and morphometrical study.

Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology, v. 288, n. 8, p. 885–892, 2006.

WALLACE, T. C. Health Effects of Coconut Oil—A Narrative Review of Current Evidence. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 97–107, 2019.

WAN, J.; GRIMBLE, R. Effect of dietary linoleate content on the metabolic response of rats to Escherichia coli endotoxin. **portlandpress.com**, 1987.

WANG, X. et al. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): Role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 22, p. 18376–18385, 2012.

WANG, Y. et al. Cell differentiation lineage in the prostate. **Differentiation**, v. 68, n. 4–5, p. 270–279, 2001.

WILSON, J. D. The Critical Role of Androgens in Prostate Development. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 40, n. 3, p. 577–590, 2011.

WITCHER, K. J.; NOVICK, R. P.; SCHLIEVERT, P. M. **Modulation of Immune Cell Proliferation by Glycerol Monolaurate** **CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://cvi.asm.org/>>. Acesso em: 1 out. 2020.

YANG, Y. J. et al. Comparison of fatty acid profiles in the serum of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. **Clinical biochemistry**, v. 32, n. 6, p. 405–409, ago. 1999.

YEAP, S. et al. Antistress and antioxidant effects of virgin coconut oil in vivo. **spandidos-publications.com**, 2015.

ZHU, X. et al. Dynamic regulation of estrogen receptor- β expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. **American Journal of Pathology**, v. 164, n. 6, p. 2003–2012, 1 jun. 2004.