

**Universidade Federal da Paraíba**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e**  
**Sintéticos Bioativos**

**O tratamento com óleo de coco virgem (*Cocos nucifera* L.) melhora os parâmetros murinométricos, a função pulmonar e a reatividade traqueal de ratos Wistar obesos asmáticos**

**Rayane Fernandes Pessoa**

**João Pessoa-PB**

**2022**

**Rayane Fernandes Pessoa**

**O tratamento com óleo de coco virgem (*Cocos nucifera* L.) melhora os parâmetros murinométricos, a função pulmonar e a reatividade traqueal de ratos Wistar obesos asmáticos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. **Área de concentração: Farmacologia.**

**Orientadora:** Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante

**João Pessoa-PB**

**2022**

P475t Pessoa, Rayane Fernandes.

O tratamento com óleo de coco virgem (*Cocos nucifera* L.) melhora os parâmetros murinométricos, a função pulmonar e a reatividade traqueal de ratos Wistar obesos asmáticos / Rayane Fernandes Pessoa. - João Pessoa, 2022.

173 f. : il.

Orientação: Fabiana de Andrade Cavalcante.  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Óleo de coco virgem. 2. Asma. 3. Obesidade. 4. Comorbidades associadas. I. Cavalcante, Fabiana de Andrade. II. Título.

UFPB/BC

CDU 665.353.6(043)

**RAYANE FERNANDES PESSOA**

**O tratamento com óleo de coco virgem (*Cocos nucifera* L.) melhora os  
parâmetros murinométricos, a função pulmonar e a reatividade  
traqueal de ratos Wistar obesos asmáticos**

Aprovado em 23 / 02 / 2022

BANCA EXAMINADORA



---

Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante  
(Universidade Federal da Paraíba)  
Orientadora



---

Prof. Dr. Enéas Ricardo de Moraes Gomes  
(Universidade Federal da Paraíba)  
Examinador externo



---

Profa. Dra. Sandra Rodrigues Mascarenhas  
(Universidade Federal da Paraíba)  
Examinadora interna

# *Dedicatórias*

Aos meus pais, Genesiano Fernandes Pessoa e Rosilda da Silva Fernandes, por me apoiarem sempre em qualquer decisão, por todos os “Sim”, mas principalmente, por todos os “Não”. Por serem casa cheia de carinho, afeto, amor, dedicação, confiança e respeito todos os dias e a qualquer hora. Por serem a razão das minhas batalhas e, principalmente, das minhas conquistas, todas por e para vocês. Obrigada por todo apoio e confiança depositados na minha jornada acadêmica e de vida.

Aos meus irmãos Raniery Fernandes Pessoa de Farias e Genesiano Fernandes Pessoa Filho, por torcerem e vibrarem a cada conquista minha, por serem amigos e confidentes, parceiros para vida toda.

Aos meus avós Ana Sabino, Antônio Pedro, Genésio Fernandes (*In memoriam*), Luzia Pessoa e aos meus tios Geraldo Fernandes e Geralda Fernandes (*In memoriam*) por todo apoio e felicidade ao compartilhar as conquistas de cada neto, sobrinho e familiar.

A todos os meus tios e familiares, pelas palavras de apoio, reuniões de família, e momentos de descontração.

A vocês eu dedico.

# *Agradecimentos*

Este trabalho é fruto do esforço e da dedicação de muitas mãos amigas e companheiras. Diante disso, gostaria de agradecer de forma especial e singela a cada uma delas que de forma direta e indireta fazem parte deste trabalho.

A Deus, por ser minha fortaleza e refúgio nos momentos difíceis, por nunca desistir de mim, por fazer a caminhada ser mais leve, por colocar pessoas especiais durante todo o percurso da minha trajetória acadêmica e de vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante, a minha mãe científica, por todas as portas abertas, por todos os ensinamentos e puxões de orelha. Por acreditar em mim e no meu trabalho. Por todo conhecimento e experiência compartilhados durante esses 6 anos de pesquisa. Por me fazer uma pessoa e aluna melhor, por toda amizade, cumplicidade e carinho. Por ser exemplo de docente, pesquisadora, mãe e mulher.

À Profa Dra. Bagnólia Araújo da Silva, por todo conhecimento transmitido com tanta maestria durante todos esses anos de pesquisa. Por ser um exemplo de professora, pesquisadora e profissional farmacêutica e pela boa convivência.

Ao Prof. Dr. Luiz Henrique César Vasconcelos, pelos ensinamentos, pela paciência, dedicação e esforço em tudo que faz. Obrigada pela parceria, por sanar minhas dúvidas, por incentivar a sempre buscar coisas maiores e melhores para o trabalho. Obrigada por ser exemplo de aluno, pesquisador e docente.

Ao Prof. Dr. José Luiz de Brito Alves, pela parceria, por toda paciência e disposição em ensinar e ajudar, por disponibilizar seus equipamentos e espaço para a realização do teste de função pulmonar dos animais.

Ao Prof. Dr. Adriano Francisco Alves, pela disponibilidade, pela parceria na realização deste trabalho, principalmente na confecção e leitura de toda parte histológica.

À Profa. Dra. Jailane de Sousa Aquino, pela parceria, por ter disponibilizado o espaço do seu laboratório para a realização de alguns experimentos e pela ajuda na escolha da melhor dieta a ser utilizada neste estudo.

À doutoranda Sarah Rebeca Dantas Ferreira, por sua amizade, por todo carinho e companheirismo. Por ser abraço acolhedor nos momentos difíceis, pelas palavras doces e aconchegantes. Pela paciência, por me ajudar a carregar os fardos do que é ser um pesquisador nesse país. Por ser ouvidos às minhas reclamações e por achar soluções e me mostrar o lado bom de tudo (mesmo não tendo lado bom).

À doutoranda Indyra Alencar Duarte Figueiredo, por nossa amizade construída durante esses 6 anos de convivência e trabalho. Por todos os momentos compartilhados juntas, pela disponibilidade em ajudar a sanar minhas dúvidas. Por

todo ensinamento compartilhado e por ensinar algo novo com toda paciência do mundo.

Às alunas de iniciação científica Alexya Mikelle Teixeira Cavalcanti, Alissa Maria de Oliveira Martins, Jayne Muniz Fernandes e Thayná Maria Costa Fernandes de Moura pela boa convivência, por toda ajuda durante os experimentos, escrita do trabalho e pela amizade construída. A vocês desejo todo sucesso do mundo.

A todos que fazem e fizeram parte do Laboratório de Farmacologia Funcional, Prof. George Thomas. A equipe “Os Relaxados”, Alexya Mikelle Teixeira Cavalcanti, Alissa Maria de Oliveira Martins, Anderson Diniz, Antônio Raphael Lima de F. Cavalcanti, Bárbara Cavalcanti Barros, Brenna Freire de Oliveira Claudino, Cleyton Oliveira, Daiany Maria Claudino Francelino, Francisco Lacerda Júnior, Indyra Alencar Duarte Figueiredo, Jayne Muniz Fernandes, Luiz Henrique César Vasconcelos, Paula Benvindo, Petruska Pessoa, Sarah Rebeca Dantas Ferreira, Rafael Marinho e Thayná Maria Moura, pela boa convivência, por toda ajuda, por meu crescimento pessoal, a vocês meu muito obrigada.

Ao meu namorado, noivo e companheiro Hítallo Guilherme Costa Fontinele, por todo o apoio e paciência comigo, por entender minhas ausências, estresses e reclamações. Por me incentivar a ser melhor e buscar o melhor sempre. E mostrar que eu sou capaz de muita coisa, só basta querer. Obrigada pelo carinho, pelas palavras amigas e por todo amor. “Tí Amo”.

Às minhas amigas Jhayne Farias Cartaxo Lopes, Caroline Araújo Felix, Isabelle Farias e Maria Thaynan de Lima. Por todos os encontros descontraídos, pela boa conversa, amizade e companheirismo. Por torcerem e vibrarem pelas conquistas, assim como eu torço por cada uma delas. E apesar da distância que hoje nos separa, tentamos ser presente uma na vida das outras. Obrigada pela amizade de vocês.

Ao meu primo Dário Fernandes Lima, por me proporcionar as melhores conversas e sobre os mais variados assuntos. Como eu adoro conversar e aprender as coisas com você. Quanto orgulho e admiração eu sinto por sua trajetória. Obrigada por ser sinônimo de lar, pelos abraços e cheiros. Por se preocupar comigo e sempre ter algo muito ímpar para me dizer no momento certo. Obrigada por tudo, te amo.

À Marta Batista da Silva, o seu esposo Eder da Silva Costa e seu filho Pedro Batista da Silva Costa, por estarem presentes e se fazendo presentes nos momentos mais marcantes da minha vida. Obrigada por todo amor, dedicação e carinho comigo. E por sempre me acolherem muito bem.

Ao coordenador do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB), Prof. Dr. Marcelo Sobral, pela competência com que coordena esse Programa.

À Caroline Manguiera e Nilmar Nincia Neves de Medeiros, secretárias do PPgPNSB, pela disponibilidade, paciência, dedicação e eficiência com que realizam seu trabalho, visando sempre nos atender da melhor forma.

Aos que fazem parte da Unidade Produção Animal (UPA), José Crispim Duarte, Sr. Luís C. Silva e a Adriano S. Cordeiro e a veterinária Roberta Parentoni, por todo cuidado e zelo para que os animais estejam sempre em boas condições, fazendo com que a pesquisa não pare, sempre dispostos a atender nossas solicitações e necessidades.

À Mônica R. da Silva, por todo seu trabalho prestado com tanto amor e carinho. Por sua solicitude, alegria contagiante, por ser exemplo de mulher forte, guerreira e batalhadora, mas sempre com sorriso no rosto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Universidade Federal da Paraíba (UFPB) pelo apoio financeiro e institucional durante três anos como bolsista de iniciação científica e dois anos como mestranda, que me proporcionaram oportunidades ímpares na minha vida acadêmica e pessoal.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pelo suporte técnico científico através do Portal Periódico.

À UFPB e ao PPgPNSB, que me acolheram de braços abertos, me proporcionaram as melhores experiências. Aos professores mestres e doutores que fazem parte do PPgPNSB, em especial aos Profs. Drs. Fabiana de Andrade Cavalcante, Bagnólia Araújo da Silva, Sandra Mascarenhas e Marcus Tullius Scotti, por todos os ensinamentos, por instigar a ser uma pessoa, aluna e pesquisadora melhor.

*Rayane Fernandes Pessoa*

*A coragem é a primeira das qualidades humanas porque garante todas as outras.”*

Aristóteles

## Resumo

A incidência de pacientes asmáticos com obesidade tem aumentado nos últimos anos, porém pouco se sabe sobre as características e alternativas terapêuticas para o manejo dessas comorbidades associadas. Uma possível alternativa para o tratamento da asma exacerbada pela obesidade é o óleo de coco virgem (OCV), que já demonstrou efeito benéfico em um modelo de inflamação pulmonar alérgica crônica em cobaias. Diante disso, objetivou-se avaliar um possível efeito do OCV sobre os parâmetros murinométricos, função pulmonar e a reatividade traqueal de ratos Wistar obesos asmáticos. Inicialmente foi realizada uma triagem comportamental e avaliação da toxicidade de doses repetidas do OCV em ratos e ratas (n = 5). Para realização dos demais parâmetros os animais foram divididos em quatro grupos experimentais (n = 6): controle (GC), obeso asmático (GOA) e obeso asmático tratados com o OCV nas doses de 1000 (GOAOCV1000) e 2000 mg/kg (GOAOCV2000). Para indução dessa desordem, os animais receberam durante 16 semanas uma dieta de alto índice glicêmico (DAIG) e foram sensibilizados e nebulizados com ovalbumina (OVA) durante os últimos 21 dias das 16 semanas e os animais do GOAOCV recebeu o OCV nos últimos 30 dias. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pela CEUA/UFPB (9133040520). Foi observado que o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg/dia não promoveu nenhuma alteração comportamental, não induziu mortes, e não houve alterações no consumo de ração e peso dos animais. Entretanto, o OCV (1000/2000 mg/kg/dia) diminuiu a glicemia de jejum dos ratos ( $95,2 \pm 1,7$  e  $108,4 \pm 2,1$  mg/dL, respectivamente), quando comparado ao GC ( $124,3 \pm 1,3$  mg/dL). Já nas ratas, apenas a dose de 2000 mg/kg/dia ( $103,2 \pm 3,4$  mg/dL) reduziu a glicemia de jejum, quando comparado ao GC ( $119,0 \pm 1,1$  mg/dL). Com relação ao peso dos diferentes órgãos, apenas as ratas tratadas com OCV 2000 mg/kg/dia apresentaram um aumento no peso do baço ( $0,27 \pm 0,01$  g) e diminuição do peso do fígado ( $3,0 \pm 0,1$  g), quando comparado ao GC ( $0,2 \pm 0,01$  e  $3,5 \pm 0,14$  g, respectivamente). Na avaliação da obesidade experimental, foi observado que a ingestão da DAIG aumentou o peso corporal dos animais do GOA ( $460,2 \pm 21,0$  g), quando comparado ao GC ( $365,2 \pm 3,5$  g), e o tratamento com OCV na dose de 2000 mg/kg/dia ( $410,2 \pm 9,8$  g), preveniu esse aumento. Não foram observadas alterações no consumo diário de ração entre os grupos experimentais. Em relação aos parâmetros murinométricos, o tratamento com OCV nas doses de 1000 ( $95,3 \pm 3,3$  mg/dL) e 2000 mg/kg/dia ( $104,2 \pm 6,2$  mg/dL) diminuiu a glicemia de jejum destes animais, comparado ao GOA ( $113,8 \pm 6,1$  mg/dL). Diferentemente, em ambas as doses, o OCV não alterou o comprimento nasal, índice de Lee, IMC e circunferência torácica. Porém, a dose de 2000 mg/kg/dia ( $19,1 \pm 0,2$  cm) preveniu o aumento da circunferência abdominal, quando comparado ao GC ( $18,8 \pm 0,3$  cm). Com relação aos depósitos de gorduras foi observado que o tratamento com o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg/dia reverteu o aumento desse tecido, ocasionado pela ingestão da DAIG, além de reduzir o índice de adiposidade em cerca de 43,5 e 64,1%. Durante o período de indução da asma foi avaliada a função pulmonar (volume corrente, frequência respiratória e volume minuto) destes animais. Observou-se que o tratamento com OCV na dose de 2000 mg/kg/dia, reverteu a redução da frequência respiratória e do volume corrente ocasionada pela desordem. Com relação à reatividade contrátil da traqueia de ratos asmáticos e obesos, o tratamento com OCV (1000 e 2000 mg/kg/dia) não alterou as contrações induzidas por KCl. Já quando essa contração era induzida pelo carbacol, apenas na dose de 2000 mg/kg/dia do OCV houve reversão da hiper-responsividade traqueal ocasionada por esta desordem. Observou-se ainda que o tratamento com o OCV levou a uma redução na potência relaxante do nifedipino, mas não alterou o relaxamento induzido pela aminofilina. Diante disso, pode-se concluir que o OCV pode se tornar uma alternativa terapêutica promissora no tratamento da asma e obesidade associadas.

**Palavras-chave:** Óleo de coco virgem, asma, obesidade, asma exacerbada pela obesidade.

## Abstract

The incidence of obese asthmatic patients has increased in recent years, but little is known about the characteristics and therapeutic alternatives for the management of these associated comorbidities. A possible alternative for the treatment of obesity-exacerbated asthma is virgin coconut oil (VCO), which has already demonstrated a beneficial effect in a model of chronic allergic lung inflammation in guinea pigs. Therefore, the objective was to evaluate a possible effect of OCV on murinometric parameters, pulmonary function and tracheal reactivity in obese Wistar rats with asthma. Initially, a behavioral screening and evaluation of the toxicity of repeated doses of VCO in male and female rats ( $n = 5$ ) was performed. To perform the other parameters, the animals were divided into four experimental groups ( $n = 6$ ): control (CG), obese asthmatic (OAG) and obese asthmatic treated with VCO at doses of 1000 (OAVCOG1000) and 2000 mg/kg (OAVCOG2000). To induce this disorder, the animals received a high glycemic index and load (HGLID) diet for 16 weeks and were sensitized and nebulized with ovalbumin (OVA) during the last 21 days of the 16 weeks and the GOAOCV animals received the OCV in the last in the last 30 days. All experimental protocols were approved by CEUA/UFPB (9133040520). It was observed that VCO at doses of 1000 and 2000 mg/kg/day did not promote any behavioral change, did not induce deaths in animal, and there were no changes in feed consumption and weight of the animals. However, VCO (1000/2000 mg/kg/day) decreased fasting blood glucose in rats ( $95.2 \pm 1.7$  and  $108.4 \pm 2.1$  mg/dL, respectively), when compared to CG ( $124.3 \pm 1.3$  mg/dL). In female rats, only the dose of 2000 mg/kg/day ( $103.2 \pm 3.4$  mg/dL) reduced fasting blood glucose when compared to the CG ( $119.0 \pm 1.1$  mg/dL). Regarding the weight of the different organs, only the female rats treated with VCO 2000 mg/kg/day showed an increase in spleen weight ( $0.27 \pm 0.01$  g) and a decrease in liver weight ( $3.0 \pm 0.1$  g), when compared to the CG ( $0.2 \pm 0.01$  and  $3.5 \pm 0.14$  g, respectively). In the evaluation of experimental obesity, it was observed that the ingestion of HGLID increased the body weight of the animals in the AOG ( $460.2 \pm 21.0$  g), when compared to the CG ( $365.2 \pm 3.5$  g), and the treatment with VCO at a dose of 2000 mg/kg/day ( $410.2 \pm 9.8$  g), prevented this increase. No changes were observed in daily feed intake between the experimental groups. Regarding murinometric parameters, treatment with VCO at doses of 1000 ( $95.3 \pm 3.3$  mg/dL) and 2000 mg/kg/day ( $104.2 \pm 6.2$  mg/dL) decreased fasting blood glucose. of these animals, compared to AOG ( $113.8 \pm 6.1$  mg/dL). Differently, in both doses, the VCO did not change the nasal length, Lee index, BMI and chest circumference. However, the dose of 2000 mg/kg/day ( $19.1 \pm 0.2$  cm) prevented the increase in abdominal circumference when compared to the CG ( $18.8 \pm 0.3$  cm). Regarding fat deposits, it was observed that treatment with VCO at doses of 1000 and 2000 mg/kg/day reversed the increase in this tissue caused by the ingestion of HGLID, in addition to reducing the adiposity index by about 43.5 e 64.1%. During the asthma induction period, the pulmonary function (tidal volume, respiratory rate and minute volume) of these animals was evaluated. It was observed that treatment with VCO at a dose of 2000 mg/kg/day reversed the reduction in respiratory rate and tidal volume caused by the disorder. Regarding the contractile reactivity of the trachea of asthmatic and obese rats, treatment with VCO (1000 and 2000 mg/kg/day) did not alter the contractions induced by KCl. When this contraction was induced by carbachol, only at the dose of 2000 mg/kg/day of VCO there was a reversal of the tracheal hyperresponsiveness caused by this disorder. It was further observed that treatment with VCO led to a reduction in the relaxing potency of nifedipine, but did not alter the relaxation induced by aminophylline. In view of this, it can be concluded that VCO can become a promising therapeutic alternative in the treatment of associated asthma and obesity.

**Keywords:** Virgin coconut oil, asthma, obesity, obesity-exacerbated asthma.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Evolução ponderal dos animais do GC e GOCV nas doses de 1000 ou 2000 mg/kg submetidos ao tratamento de doses repetidas. ....	77
<b>Tabela 2</b> - Peso dos órgãos dos ratos Wistar do GC, do GOCV1000 e 2000 mg/kg/dia e submetidos ao tratamento de doses repetidas. ....	79
<b>Tabela 3</b> - Peso dos órgãos ratas Wistar do GC, do GOCV1000 e 2000 mg/kg/dia e submetidos ao tratamento de doses repetidas. ....	80
<b>Tabela 4</b> - Valores de massa corporal inicial (g), final (g) e ganho de massa corporal (g) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000. ....	82
<b>Tabela 5</b> - Ingestão alimentar estimada (g) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000. ....	84

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mecanismo imunológico da asma alérgica.....	14
<b>Figura 2</b> – Mecanismo imunológico da asma exacerbada pela obesidade .....	38
<b>Figura 3</b> – Esquema do acoplamento eletromecânico da contração muscular lisa pelo aumento da concentração extracelular de K <sup>+</sup> .....	44
<b>Figura 4</b> – Mecanismo farmacomecânico da contração muscular lisa das vias aéreas pela ativação do sistema G <sub>q/11</sub> – PLC β1.....	46
<b>Figura 5</b> – Mecanismo do relaxamento no músculo liso das vias aéreas induzido pelas vias efectoras do cAMP.....	47
<b>Figura 6</b> – Ingredientes utilizados no preparo da dieta de alto índice glicêmico: ração padrão (A), açúcar e leite condensado, na sua forma <i>in natura</i> (B), ração padrão na forma triturada (C), mistura dos ingredientes homogeneizada e moldada (D) e após a secagem em estufa (E).....	61
<b>Figura 7</b> - Câmara pletoográfica de corpo inteiro (A), transdutor diferencial de pressão (seta amarela) e o amplificador de sinais (seta branca) (B) e sistema de aquisição digital de dados conectados ao amplificador (C).....	62
<b>Figura 8</b> - Anel de traqueia suspenso em cuba de banho para órgão isolado (A), sistema de cubas de banho conectados a transdutores de força isométricos (B) e sistema de aquisição digital de dados conectados ao amplificador (C). .....	63
<b>Figura 9</b> - Aparato utilizado para nebulização dos ratos, contendo caixa poliacrílica fechada acoplada a um nebulizador ultrassônico.....	69
<b>Figura 10</b> - Protocolo de indução da asma em ratos. ....	69
<b>Figura 11</b> - Microfotografia dos adipócitos epididimal, retroperitoneal e inguinal dos .....	95
<b>Figura 12</b> - Registros originais representativos da função respiratória dos animais do GC (A), GOA (B) e GOAOCV2000 (C), nos dias 1, 12 e 21. ....	94
<b>Figura 13</b> - Registros originais representativos da reatividade contrátil ao KCl da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D). .....	97

<b>Figura 14</b> - Registros originais representativos da reatividade contrátil ao CCh da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D). .....	99
<b>Figura 15</b> - Registros originais representativos da reatividade relaxante ao nifedipino da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).....	103
<b>Figura 16</b> - Registros originais representativos da reatividade relaxante a aminofilina da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).....	105

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Glicemia de jejum dos animais machos (A) e fêmeas (B) do GC, GOCV1000 e GOCV2000 nos dias 1 e 42. ....	76
<b>Gráfico 2</b> - Evolução ponderal dos animais machos (A) e fêmeas (B) do GC (○/○), do GOCV nas doses de 1000 mg/kg/dia (●/●) e 2000 mg/kg/dia (□/□). ....	76
<b>Gráfico 3</b> - Massa corporal média semanal dos animais GC (●), GOA (○), GOAOCV1000 (△) e GOAOCV2000 (▲).....	82
<b>Gráfico 4</b> - Glicemia de jejum dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000 antes (A) e após (B) as 16 semanas de tratamento com a DAIG.85	
<b>Gráfico 5</b> - Medidas de comprimento nasoanal (cm) (A), índice de Lee (g/cm) (B) e IMC (g/cm <sup>2</sup> ) (C) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000. ....	87
<b>Gráfico 6</b> - Valores de circunferência torácica (cm) (A) e abdominal (cm) (B) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000. ....	88
<b>Gráfico 7</b> - Massa dos tecidos adiposos epididimal (g/100 g) (A), retroperitoneal (g/100 g) (B) e inguinal (g/100 g) (C) e índice de adiposidade (%) (D) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000.....	90
<b>Gráfico 8</b> - Medidas de área dos adipócitos das gorduras inguinal (A), epididimal (B) e retroperitoneal (C) de animais dos GC, GOA e GOAOCV2000. ....	92
<b>Gráfico 9</b> - Efeito do tratamento com OCV 2000 mg/kg sobre o volume corrente (A), frequência respiratória (B) e volume minuto (C) dos grupos GC (●), GOA (○) e GOAOCV2000 (▲).....	95
<b>Gráfico 10</b> - Curvas concentrações-resposta cumulativas ao KCl (A) e CCh (B) em traqueia de rato, na presença de epitélio, dos grupos GC (●), GOA (○), GOAOCV1000 (△) e GOAOCV2000 (▲).....	101
<b>Gráfico 11</b> - Curvas concentrações-resposta cumulativas ao nifedipino (A) e a aminofilina (B) em traqueia de rato pré-contraída com 10 <sup>-5</sup> M de CCh, na presença de epitélio funcional, dos grupos GC (●), GOA (○), GOAOCV1000 (△) e GOAOCV2000 (▲).....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>[Ca<sup>2+</sup>]<sub>c</sub></b>	concentração de Ca <sup>2+</sup> citosólico
<b>[K<sup>+</sup>]<sub>e</sub></b>	concentração extracelular de potássio
<b>AC</b>	ciclase de adenilil
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AGCM</b>	ácido graxo de cadeia média
<b>AGS</b>	ácido graxo saturado
<b>ANOVA</b>	análise de variância
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATP</b>	trifosfato de adenosina
<b>CaM</b>	Calmodulina
<b>cAMP</b>	monosofato cíclico de adenosina
<b>CAT</b>	Catalase
<b>Cav</b>	canais de cálcio dependentes de voltagem
<b>CCh</b>	Carbacol
<b>CE<sub>50</sub></b>	concentração de uma droga que produz 50% de seu efeito máximo
<b>CEUA</b>	Comissão de Ética no Uso de Animais
<b>cGMP</b>	monofosfato cíclico de guanosina
<b>COX<sub>2</sub></b>	ciclo oxigenasse do tipo 2
<b>CRF</b>	capacidade residual funcional
<b>CT</b>	colesterol total
<b>CTE</b>	cadeia transportadora de elétrons
<b>DAG</b>	Diacilglicerol
<b>DAIG</b>	dieta de alto índice glicêmico
<b>DATASUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
<b>e.p.m.</b>	erro padrão da média
<b>E<sub>max</sub></b>	efeito máximo
<b>EROS</b>	espécies reativas de oxigênio
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative of Asthma</i>
<b>GPCR</b>	receptor acoplado à proteína G

<b>G<sub>q/11</sub></b>	proteína G <sub>q</sub> ou proteína G <sub>11</sub>
<b>GTN</b>	glutathiona total
<b>HDL</b>	lipoproteína de alta densidade
<b>IL1<math>\beta</math></b>	interleucina do tipo 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	interleucina do tipo 6
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>IP<sub>3</sub></b>	1,4,5 trisfosfato de inositol
<b>IPeFarM</b>	Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos
<b>K<sub>ATP</sub></b>	canal de potássio sensível ao ATP
<b>K<sub>v</sub></b>	canal de potássio dependente de voltagem
<b>LDL</b>	lipoproteína de baixa densidade
<b>MCP-1</b>	monócito quimiotático-peptídio
<b>MDA</b>	Malonaldeído
<b>MLC</b>	cadeia leve da miosina
<b>MLCK</b>	cinase da cadeia leve da miosina
<b>MLCP</b>	fosfatase da cadeia leve da miosina
<b>NCX</b>	trocador Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup>
<b>NO</b>	óxido nítrico
<b>OCV</b>	óleo de coco virgem
<b>OCVF</b>	óleo de coco virgem fermentado
<b>OECD</b>	Organisation for Economic Co-operation and Development
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	proteína C reativa
<b>PGE<sub>2</sub></b>	prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>PIP<sub>2</sub></b>	4, 5 bisfosfato de fosfatidilinositol
<b>PKA</b>	proteína cinase dependente de cAMP
<b>PKG</b>	proteína cinase dependente de cGMP
<b>PLC</b>	fosfolipase C
<b>PMCA</b>	bomba de cálcio da membrana plasmática
<b>RS</b>	retículo sarcoplasmático
<b>RyR</b>	receptor de rianodina

<b>SERCA</b>	bomba de cálcio do reticulo endosarcoplasmático
<b>SOD</b>	superóxido desmutase
<b>TAB</b>	tecido adiposo branco
<b>TAM</b>	tecido adiposo marrom
<b>TCM</b>	triglicerídios de cadeia média
<b>TG</b>	triglicerídios
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	fator de necrose tumoral alfa
<b>UFPB</b>	Universidade Federal da Paraíba
<b>UPC-1</b>	proteína desacopladora
<b>VEF<sub>1</sub></b>	volume expiratório forçado em um minuto

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

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>22</b>
2.1 Asma .....	23
2.2 Obesidade .....	29
2.3 Associação asma e obesidade .....	35
2.4 Músculo liso das vias aéreas.....	42
2.5 Óleo de coco ( <i>Cocos nucifera</i> L.) .....	48
2.6 Objetivo geral .....	57
2.7 Objetivos específicos .....	57
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>58</b>
<b>3.1 Material</b> .....	<b>59</b>
3.1.1 Produto teste.....	59
3.1.2 Animais .....	59
3.1.3 Substâncias e reagentes.....	59
3.1.4 Dieta.....	60
3.1.5 Soluções Nutritivas .....	61
3.1.6 Equipamentos .....	62
<b>3.2 Métodos</b> .....	<b>64</b>
3.2.1 Grupos experimentais .....	64
3.2.2 Suplementação com óleo de coco virgem .....	64
3.2.3 Triagem farmacológica comportamental e avaliação da toxicidade de doses repetidas do óleo de coco virgem (OCV) .....	64
3.2.4 Avaliação da obesidade .....	66
3.2.5 Parâmetros murinométricos .....	66
3.2.6 Indução da asma .....	68
3.2.7 Sensibilização e nebulização com ovalbumina para indução da asma.....	68
3.2.8 Avaliação da função pulmonar .....	70

3.2.9 Obtenção dos anéis de traqueia .....	71
3.2.10 Avaliação da reatividade contrátil ao KCl e ao CCh em traqueia de ratos	72
3.2.11 Avaliação da reatividade relaxante ao nifedipino ou à aminofilina em traqueia de rato pré-contraída com CCh .....	72
<b>3.3 Análise estatística .....</b>	<b>73</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>74</b>
<b>4.1 Triagem farmacológica comportamental e avaliação da toxicidade de doses repetidas do óleo de coco virgem (OCV).....</b>	<b>75</b>
<b>4.2 Avaliação da obesidade experimental.....</b>	<b>81</b>
4.2.1 Evolução ponderal .....	81
4.2.2 Ingestão alimentar .....	83
4.2.3 Glicemia de jejum .....	85
4.2.4 Parâmetros murinométricos .....	86
<b>4.3 Avaliação da função pulmonar.....</b>	<b>93</b>
4.3.1 Avaliação da frequência respiratória, do volume corrente e do volume minuto de ratos obesos asmáticos.....	93
<b>4.4 Avaliação da reatividade traqueal.....</b>	<b>96</b>
4.4.1 Avaliação da reatividade contrátil ao KCl e CCh em traqueia de rato.....	96
4.4.2 Avaliação da reatividade relaxante ao nifedipino e à aminofilina em traqueia de rato pré-contraída com CCh .....	102
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>108</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>128</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>130</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>168</b>



# 1 Introdução

A asma é considerada uma doença crônica, heterogênea e não transmissível mais comum entre crianças e adultos (HOLGATE, 2010; MASLAN; MIMS, 2014), sendo esta responsável por afetar cerca de 358 milhões de pessoas ao redor do mundo, onde apenas no ano de 2019 levou a 461.000 mil mortes (VOS et al., 2020). Essa doença é caracterizada por um quadro de inflamação crônica das vias aéreas, diagnosticada pela presença de sintomas respiratórios como dispneia, sibilos, tosse e opressão torácica retroesternal, estando esses sintomas relacionados com a limitação variável do fluxo aéreo (GINA, 2019). Além disso, também apresenta diferentes graus de constrição, hiper-responsividade e remodelamento das vias aéreas. Esses sintomas que podem ser exacerbados por agentes irritantes, prática de atividade física, poeira, pelo de animais domésticos e obesidade (MASLAN; MIMS, 2014).

Outro importante problema de saúde pública é a obesidade, que teve sua prevalência quase triplicada entre os anos de 1975 e 2016 (WHO, 2017). Destaca-se como um fator de risco para diversas doenças, dentre elas, a asma (FORNO et al., 2018). É observado que nos indivíduos obesos, os sintomas da asma são exacerbados, incluindo a hiper-responsividade, inflamação (MISSO et al., 2008; CALIXTO et al., 2010) e remodelamento das vias aéreas (SARAIVA et al., 2011; BATES; DIXON, 2015), sendo de difícil controle, pois esses pacientes não respondem bem ao tratamento convencional com corticosteroides e agonistas adrenérgicos- $\beta_2$  (BATES, 2016).

Dados epidemiológicos demonstram que pacientes com índice de massa corporal (IMC)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , considerados obesos, apresentam 92% de risco em desenvolver asma (SIDELEVA; DIXON, 2014). Esses indivíduos apresentam uma probabilidade 5 vezes maior de serem hospitalizados em relação aos pacientes não-obesos e com asma, devido ao agravamento do quadro asmático (MOSEN et al., 2008).

Vários estudos demonstram que a asma associada à obesidade, está relacionada ao aumento da gravidade da doença, devido ao estresse mecânico, alternância de adipocinas e aumento da inflamação sistêmica (SIDELEVA et al., 2012; SUTHERLAND et al., 2012; TELENGA et al., 2012; GIBEON et al., 2013).

Esse aumento de citocinas circulantes pode levar à inflamação de vias aéreas, que é a base fisiopatológica da asma (GILLIAND et al., 2003). Além disso,

a resposta inflamatória, ocasionado pelo efeito pró-inflamatório decorrente do tecido adiposo, aumenta a sensibilidade brônquica do asmático, causando uma inflamação sistêmica e local (PAKHALE et al., 2015).

Diante dessas premissas, entende-se que apesar da incidência de pacientes asmáticos com obesidade ter aumentado nos últimos anos, existem poucos estudos que detalhem o que ocorre nesta associação, sendo escassas as alternativas terapêuticas para o manejo dessas doenças associadas. Além disso indivíduos obesos-asmáticos possuem diminuição da resposta terapêutica aos medicamentos mais utilizados no tratamento da asma. Desta forma se faz necessária a busca por um melhor entendimento da relação asma/obesidade, além de novos agentes atenuadores do estado asmático (SHORE, 2008; MOSEN et al., 2008; FORNO et al., 2011; OSTROM et al., 2013; BOZZOLA et al., 2013; BANERJI; FOGEL; BEEH, 2014).

Uma alternativa promissora para o tratamento de diversas comorbidades humanas, incluindo a obesidade (CALAPAI et al., 1999; HAN et al., 2003; HIDAKA et al., 2004; ONO et al., 2006) e a asma são os produtos naturais (SCHANEBERG; et al., 2003). Dentre os quais se destaca o óleo de coco virgem (OCV), que é obtido através da polpa de coco maduro da espécie *Cocos nucifera* L. que apresenta em sua composição diversos compostos fitoquímicos, tais como fitosteróis e polifenóis, que são preservados nesse óleo (MARINA; CHE MAN; NAZIMAH; AMIN, 2008; ZAKARIA; AHMAD; SOMCHIT, 2010), compostos estes que possuem atividade antioxidante e anti-inflamatória (VYSAKH; RATHEESH; RAJMOHANAN, 2014). Além disso, dados da literatura confirmam que o óleo de coco virgem possui atividades farmacológicas relevantes, como diminuir diversos parâmetros da obesidade (ZICKER et al., 2019; ADEYEMI et al., 2020) e levar à diminuição da resposta contrátil em traqueia de cobaia com inflamação pulmonar alérgica crônica (VASCONCELOS et al., 2020).

Perante o exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar um possível efeito benéfico do tratamento com o OCV sobre a asma exacerbada pela obesidade, na expectativa de que atenuar parâmetros murinométricos comprometidos pela obesidade, bem como reverta a hiper-responsividade traqueal destes animais, podendo se tornar então uma possível alternativa terapêutica para o tratamento destas doenças associadas.



## **2 Fundamentação teórica**

## 2.1 Asma

Considerada uma doença não transmissível, a asma é uma das principais doenças que afeta crianças e adultos. Caracterizada por um quadro de inflamação das pequenas vias aéreas nos pulmões, levando ao estreitamento destas, provocando sintomas ou combinações de sintomas como tosse, respiração ofegante, falta de ar e aperto no peito. Esses sintomas tendem a piorar à noite ou durante a prática de atividade física. Estímulos comuns como infecções virais, fumaça de cigarro, pelos de animais e poluição podem piorar os sintomas da asma, variando a resposta em cada indivíduo (WHO, 2021).

A asma é uma doença respiratória crônica que afeta cerca de 358 milhões de pessoas ao redor do mundo, dos quais cerca de 20 milhões estão no Brasil. E a projeção é que até 2025 surgirão cerca de 100 milhões de novos indivíduos acometidos com essa doença aumente para 400 milhões (THE GLOBAL ASTHMA REPORT, 2014; SORIANO et al., 2017; GINA, 2020). Apenas no ano de 2019, a asma afetou aproximadamente 262 milhões de pessoas, sendo responsável por 461.000 mil mortes (VOS et al., 2020). As mortes relacionadas a essa comorbidade, ocorrem em sua maioria em países de baixa e média-baixa renda. Onde o subdiagnóstico e o subtratamento são um desafio para a saúde de indivíduos acometidos pela asma (WHO, 2021).

Os pacientes asmáticos têm um custo anual direto relacionado com as hospitalizações e tratamentos farmacológicos e indiretos quando se trata de dias de trabalho e escola perdidos, estimados em 19,3 bilhões de euros na Europa e de 81,9 bilhões de dólares nos Estados Unidos, o que torna a asma um grande problema de saúde pública para todo o mundo (TO et al., 2012; ACCORDINI et al., 2013; VOS et al., 2016; NURMAGAMBETOV, KUWAHARA, GARBE, 2018).

Em relação ao Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, em 2012 tinha estimadamente 20 milhões de pacientes com asma, com morbidade e mortalidade significativas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012), com a estimativa da prevalência geral de asma no Brasil em torno de 9% (MARCHIORO et al., 2014). A taxa de mortalidade hospitalar ocasionada pela asma no Brasil passou de 0,4 para 0,5%, tendo um aumento de 25% entre os anos de 2008 e 2013. Só no ano de 2019, foram registradas cerca de 350 mil internações e 2.072 mil óbitos em decorrência da asma

(BRASIL, 2019). Isso indica que aproximadamente cinco pacientes morrem por dia em decorrência dessa doença. No entanto, esses números vêm diminuindo na maioria das regiões, ao mesmo tempo em que há um aumento no acesso aos tratamentos por parte dos pacientes (CARDOSO et al., 2017).

As internações por quadro de asma não controlada também geram um custo muito alto para as famílias e principalmente o Sistema Único de Saúde (SUS), com uma despesa em torno de US\$ 170 milhões de dólares, cerca de 90 milhões de reais. Em casos de asma grave, esse gasto compromete em média mais de um quarto da renda familiar do paciente no SUS (FRANCO et al., 2009; CARDOSO et al., 2017; COSTA et al., 2018). Esse custo pode reduzir drasticamente se a doença for controlada de forma adequada (FRANCO et al., 2007). No entanto, apenas 12,3% dos asmáticos no Brasil têm uma asma bem controlada (CANÇADO et al., 2019). Além dos custos individuais e diretos relacionados ao manejo da doença, os pacientes que apresentam um quadro de asma sofrem o efeito indireto da doença que afeta a qualidade vida, gerando um absenteísmo na escola e no trabalho, uma saúde mental fragilizada e comportamentos sedentários (RONCADA et al., 2016).

A dificuldade em diagnosticar e tratar esses pacientes, está relacionada ao fato de que, pacientes com asma, e que compartilham fenótipos semelhantes podem responder de forma diferente ao mesmo tipo de tratamento. Diante disso, tornou-se importante classificar a asma de acordo com os diferentes fenótipos (KURUVILLA; LEE; LEE, 2019). A asma em nível mais básico é diferenciada em duas formas: alérgica e não alérgica. A asma alérgica, conhecida também por atópica ou extrínseca, representa cerca de 80% dos casos, sendo uma forma hiperativa de reação alérgica. Os indivíduos que apresentam uma asma de início precoce, mais grave, geralmente têm uma inflamação que envolve linfócitos auxiliares do tipo 2 (Th2) alto, associada à atopia/IgE e o aumento de eosinófilos nas vias aéreas e sistêmicas. Os indivíduos que apresentam esse tipo de asma alérgica costumam responder melhor às terapias convencionais que inibem a inflamação Th2, como é o caso dos corticosteroides (PETERS et al., 2019).

A asma alérgica é caracterizada por uma inflamação que envolve linfócitos (Th2) e células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) (FAHY, 2015). Esses dois tipos de células são as principais, mas não únicas, responsáveis por produzir as citocinas Th2 clássicas (IL-4, IL-5 e IL-13). Essas citocinas, assim como os outros mediadores imunes, geram uma

cascata de respostas imunológicas como acúmulo e ativação de eosinófilos nas vias aéreas, hiper-responsividade brônquica, hipersecreção de muco, produção de IgE e ativação de mastócitos, conduzindo assim a fisiopatologia em asmáticos graves (LAMBRECHT; HAMMAD; FAHY, 2019).

Diferentemente, os pacientes que apresentam um quadro de asma não alérgica (idiopática ou intrínseca) de início tardio, em sua maioria apresentam a asma do tipo Th2 baixa, com ausência de eosinófilos nas vias aéreas e sistêmica, além de não serem responsivos aos tratamentos que inibem a inflamação do tipo Th2 e terem resposta diminuída aos corticosteroides (FAHY, 2015). Esse tipo é mais frequente em uma fase mais tardia da vida, quando as mulheres mais velhas são mais acometidas. Além disso, pode ser causado por outros agentes, incluindo exercícios, estresse, infecção e obesidade (MASLAN; MIMS, 2014).

Os pacientes que apresentam uma asma grave, representam uma pequena porção (0,9 a 3,6%) dos asmáticos. Porém, esse subgrupo de pacientes tem um risco de vida aumentado, sendo responsável pelos altos custos com o tratamento (HEKKING et al., 2015), o que preocupa a maioria dos sistemas de saúde, uma vez que este tipo de asma, apresenta custos mais elevados que a diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral e doença pulmonar obstrutiva crônica (O'NEILL et al., 2015).

Com relação a fisiopatologia da doença, o epitélio das vias aéreas dos indivíduos asmáticos sofre frequentemente remodelamento, gerando uma diminuição na proteção dessas vias aéreas à estímulos externos. As células epiteliais das vias aéreas respondem a esses estímulos, liberando uma subclasse de citocinas, as alarminas, que são responsáveis por desencadear inúmeras cascatas de sinalização e caracterizam a fisiopatologia da asma com perfil Th2 (BARNES, 2017; KURUVILLA; LEE; LEE, 2019).

Os principais tipo de alarminas são a linfopoietina estromal tímica (TSLP), e as interleucinas IL-25 e IL-33. Inicialmente, a TSLP é responsável por ativar células dendríticas e estas, por sua vez, recrutam linfócitos Th2 (por meio de quimiocinas) até as vias aéreas (BARNES, 2017). Já as interleucinas IL-25 e IL-33 ativam as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s), que liberam IL-5 e IL-13. Além disso, as ILC2s podem produzir até dez vezes mais interleucinas quando comparadas às células Th2 (MIMS, 2015).

Os linfócitos do tipo (Th2) (classificados como uma subcategoria das células T CD4<sup>+</sup>), são responsáveis pela secreção de interleucinas do tipo IL-4, IL-5 e IL-13 (BARNES, 2017). As IL-4 e IL-13 levam ao aumento da expressão de células caliciformes, produção de muco e hiper-responsividade das vias aéreas (KURUVILLA; LEE; LEE, 2019). Além disso, a IL-4 não produz apenas IL-5 e IL-13 após se ligar as células Th2, como também ativa as células B que estimulam a produção de IgE (BARNES, 2017; KURUVILLA; LEE; LEE, 2019) (Figura 1).

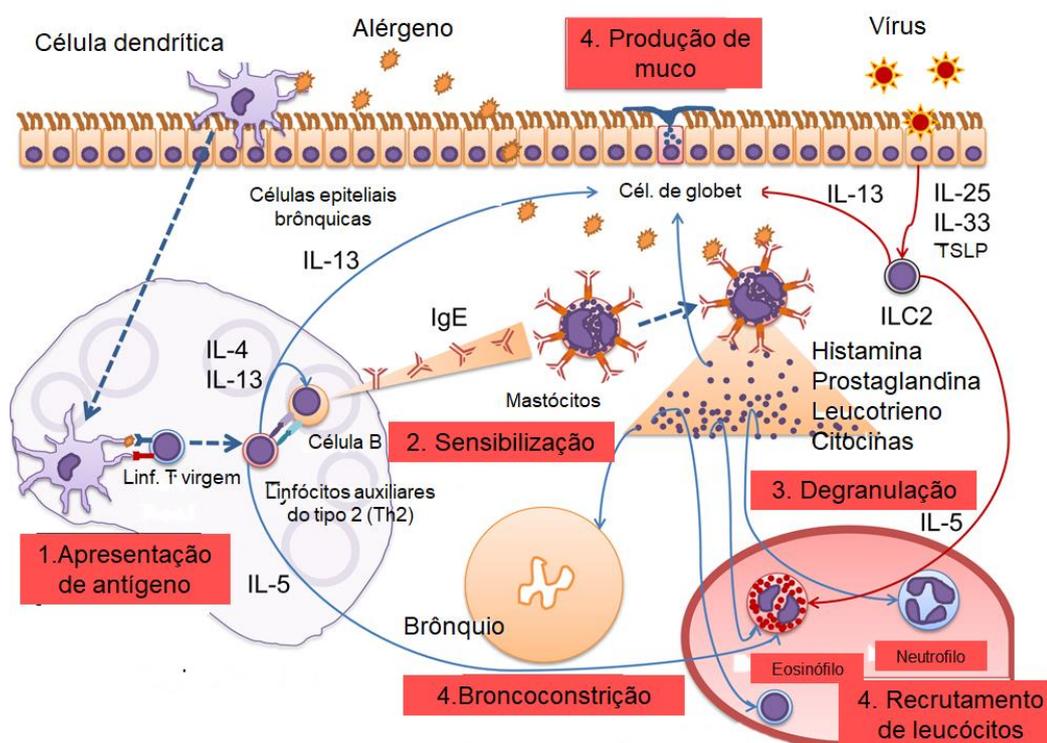
Diferentemente da IL-4, a IL-5 tem como principal função estimular a produção de eosinófilos na medula óssea, além de ajudar no recrutamento e na manutenção desses eosinófilos no trato respiratório (BARNES, 2017; KURUVILLA; LEE; LEE, 2019). Os eosinófilos são células do sistema imune e, possuem no seu interior, grânulos cheios de proteínas citotóxicas. Esses eosinófilos são recrutados pelas quimiocinas até o local da inflamação e, quando são ativados, liberam suas proteínas citotóxicas juntamente com IL-5 e IL-13 e mais quimiocinas, impulsionando o processo inflamatório (MIMS, 2015) (Figura 1).

As células inflamatórias mais proeminentes em um quadro de asma, são os eosinófilos, que são mediadores do dano epitelial que ocorre durante a patogênese da asma (WARDLAW et al., 2000; BRADDING, 2008), esses eosinófilos promovem a ativação de fibroblastos brônquicos, que são responsáveis pelo remodelamento da membrana basal no aparelho respiratório, sendo uma característica de lesão das vias aéreas em um quadro de asma, que inclui aumento do músculo liso das vias aéreas, dano epitelial, hiperplasia das células caliciformes e hipertrofia das glândulas mucosas (SAETTA; TURATO, 2001; CHOE; SPORN; SWARTZ, 2003; PARK; SPDEF, 2007; KURUVILLA; LEE; LEE, 2019). Todos esses eventos resultam em diminuição do fluxo de ar, estreitamento do lúmen e da parede das vias aérea e estão intimamente relacionados à infiltração eosinofílica, mas também neutrofílica que ocorre para dentro dos espaços alveolares (CHOE; SPORN; SWARTZ, 2003; BALZAR et al., 2005; CHEN et al., 2010; HALLSTRAND et al., 2012).

Diante da diversidade das alterações fisiopatológicas que um quadro de asma traz, diagnosticar um paciente da forma correta é difícil, principalmente pela heterogeneidade da doença. Além disso, o diagnóstico é baseado nos sintomas e histórico do paciente (KING-BIGGS, 2019). Os médicos sempre procuram por

sinais e sintomas recorrentes como sibilância, dificuldade de respirar, aperto no peito e outros, uma vez que a inflamação das vias aéreas é uma das principais características da asma. Um dos métodos de diagnóstico é a observação da presença de uma obstrução reversível das vias aéreas em resposta a broncodilatadores, como inalação de agonista adrenérgico- $\beta_2$ , como o salbutamol (KHADANGI; BOSSÉ, 2019).

**Figura 1** - Mecanismo imunológico da asma alérgica.



(1) Na presença de um alérgeno, este é reconhecido por uma célula dendrítica, que o fagocita e transporta até um órgão linfóide, onde irá apresentá-lo. (2) em seguida este antígeno vai ser reconhecido por células T virgens, que sofrerão diferenciação para linfócitos auxiliares do tipo 2 (Th2). As células Th2 ativam as células B para produzir imunoglobulina E (IgE). A IgE produzida liga-se ao receptor de IgE de alta afinidade (FcεRI) na superfície celular dos mastócitos levando à fase de sensibilização. (3) Quando o antígeno invasor se liga à IgE, os mastócitos liberam mediadores (degranulação). Essa reação de fase inicial ocorre minutos após a exposição ao antígeno. Os mediadores liberados consistem em histamina, prostaglandinas, leucotrienos e várias citocinas como IL-8, IL-13, IL-5, fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , e ligante de quimiocina do tipo 2 (CC2). (4) Esses mediadores induzem a produção de muco.

Fonte: Adaptado de SURAYA et al., 2021.

Esta avaliação é feita por espirometria, ela é responsável por medir o volume expiratório forçado do paciente no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), ou seja, medindo o volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra de capacidade vital forçada (CVF), que representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração (FRY; HYATT, 1960; MEAD, 1980; MASLAN; MIMS, 2014; KHADANGI; BOSSÉ, 2019). A reversibilidade é uma das características principais da asma, isso significa que após inalação de um broncodilatador a função pulmonar melhora e há reversão dos sintomas. Porém, segundo as diretrizes do *National Institutes of Health*, a reversibilidade do quadro asmático só é significativa se, após a administração do broncodilatador, o  $VEF_1$  for aumentado em pelo menos 12% em comparação aos valores de linha de base ou 10% referentes aos valores previstos com base na idade, sexo e etnia (MASLAN; MIMS, 2014; KING-BIGGS, 2019).

Nos últimos anos é crescente o diagnóstico da asma, principalmente em pessoas que vivem em continentes como América e Europa Ocidental, e isto vem sendo relacionado a “dieta ocidental”, caracterizada pelo consumo exacerbado de alimentos fritos e processados, ricos em ácidos graxos saturados, que podem estar influenciando o desenvolvimento e/ou a exacerbação do quadro asmático em pacientes com sobrepeso ou obesos, assim como de seus sintomas inflamatórios associados (VARRASO, 2012; WOOD, 2017; OLIVER et al., 2021).

A terapia convencional de primeira escolha para o tratamento dessa doença é a utilização de agonistas adrenérgicos- $\beta_2$  de ação curta (inalatórios), como salbutamol, que age relaxando o músculo liso brônquico facilitando a passagem do ar, com duração de efeito de 4 a 6 horas. Eles são combinados com corticosteroides inalatórios de baixa dose, como a budesonida e a flunisolida, atuando no bloqueio da expressão de moduladores pró-inflamatórios (BILLINGTON et al., 2013; LEE et al., 2017).

Já os pacientes com um quadro de asma persistente, fazem uso de corticosteroides inalatórios que agem diminuindo a inflamação alérgica pulmonar crônica. Além disso, associado a este tratamento é adicionado um agonista adrenérgico- $\beta_2$  de ação longa, como o salmeterol ou o formoterol (GINA, 2021). Em quadro de asma grave, os pacientes necessitam fazer o uso contínuo de altas dose de glicocorticoides inalatórios e orais, além da associação com um agente

antileucotrieno, como o montelucaste ou mesmo terapia anti-IgE (BOUSQUET et al., 2004; KERSTJENS et al., 2012).

Entretanto, a utilização de terapias convencionais no tratamento da asma pode trazer efeitos colaterais prejudiciais à vida do paciente. Fármacos como os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração como salmeterol ou o formoterol, por exemplo, possuem o efeito de aumentar a predisposição para um quadro de exacerbação da asma e até a morte, sendo a dessensibilização dos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  uma das razões para a elevação do risco de exacerbação da asma e morte. Além disso, o uso de glicocorticoides sistêmicos são conhecidos por causar quadros de imunossupressão, catarata e osteoporose (TOWNSEND; EMALA, 2013).

Dentre outros fármacos que são utilizadas no tratamento da asma grave e apresentam menos efeitos colaterais tem-se os anticorpos anti-IgE, como o omalizumabe, utilizado por pacientes que são resistentes ao tratamento com corticosteroides (HUMBERT et al., 2014). Os antagonistas do receptor de cisteinil leucotrieno do tipo 1 (CysLT1R) apresentam efeito anti-inflamatório e broncodilatador, podendo ser utilizados em associação com os corticosteroides (CURRIE; LIPWORTH, 2002; DAVIS et al., 2009; RAMSAY et al., 2009).

## **2.2 Obesidade**

A obesidade vem aumentando de forma exponencial ao longo dos anos e isso vem contribuindo de forma efetiva para o aumento da incidência de diversas doenças e distúrbios metabólicos relacionados à obesidade. Atualmente, aproximadamente 1,9 bilhão de pessoas em todo o mundo estão obesas ou com sobrepeso, sendo que, 50 milhões dessas pessoas são crianças com até 5 anos de idade (SALTIEL et al., 2017). Em 2015, aproximadamente 30% da população mundial era obesa, sendo cerca de 107,7 milhões de crianças e 603,7 milhões de adultos acometidos por esta desordem (GBD, 2017; KYRGIU et al., 2017).

A obesidade é um problema mundial que afeta tanto países desenvolvidos como os subdesenvolvidos (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013). Sua incidência está fortemente ligada às mudanças de estilo de vida dos indivíduos, como diminuição da prática de atividades físicas e aliado ao consumo exagerado

de alimentos processados (HOSSAIN; KAWAR; NAHAS, 2007; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013; SENA et al., 2018). Caracterizada pelo excesso de gordura corporal, a obesidade é estimada pelo IMC, que é calculado como: peso em quilos (kg) dividido pela altura ao quadrado ( $m^2$ ). Apesar disso, o IMC não fornece informação sobre distribuição da gordura corporal e não diferencia massa magra e gorda, sendo necessária a avaliação de outros parâmetros antropométricos para diagnóstico da obesidade. (GRUNDY, 2000).

Os problemas ocasionados pela obesidade são, não apenas do ponto de vista médico, como também do ponto socioeconômico (O'DOHERTY et al., 2014; ADAMS; WHITE, 2015; CHEONG et al., 2015; DJALALINIA et al., 2015). Com a globalização e a popularidade dos chamados "*fast foods*", o crescente aumento do número de pessoas acima do peso ou obesas, não é mais apenas um problema dos países desenvolvidos, este comportamento também é observado nos países em desenvolvimento (DREWA; ZORENA, 2017; SPINELLI et al., 2019). Este fenômeno está diretamente ligado a fatores econômicos, pois o acesso a estes alimentos ultra processados é menos oneroso, sendo, na maioria das vezes, o valor nutricional desses desprezado em detrimento do baixo custo dessa opção alimentar. (O'KANE, 2012; MEHTA et al., 2015).

A obesidade é descrita como uma inflamação crônica de baixo grau, associada à presença de altos níveis de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013; DHANANJAYAN et al., 2016). Este tipo de inflamação está associado a diversos tipos de doenças crônicas, dentre elas doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, doença hepática gordurosa não alcoólica (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013), hipercolesterolemia, artrite, alguns tipos de câncer e asma, de modo a representar uma carga significativa no sistema global de saúde (SENA et al., 2018). O aumento de peso atribuído a várias complicações metabólicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e complicações pulmonares (DARVALL et al., 2007; WILSON; MESSAOUDI, 2015), diminuindo a expectativa de vida desses indivíduos (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013; DHANANJAYAN et al., 2016).

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo, endócrino e imunitário responsável por modular diversos processos biológicos, dentre eles, a inflamação,

imunidade, ativação de vias inflamatórias, regulação do balanço energético sistêmico e a homeostase metabólica (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). Uma desregulação nesse balanço energético leva à hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo e em consequência aumenta a secreção de citocinas, recrutamento de células imunes, depleção de oxigênio e necrose que intensifica o processo inflamatório (KARCZEWSKI et al., 2018).

Além disso, o tecido adiposo pertence à classe dos tecidos conjuntivos e pode ser dividido em quatro tipos diferentes, o tecido adiposo branco, marrom, bege/brite e rosa (CINTI, 2018; FROY; GARAULET, 2018). Este tecido adiposo é composto por adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células do estroma e macrófagos (FLEHMIG et al., 2014; CSONGRÁDI et al., 2017; LEE; LEE; OH, 2019), que desempenham funções como armazenamento de energia, isolamento térmico, respostas imune e endócrina (CSONGRÁDI et al., 2017; CINTI, 2018; LEE; LEE; OH, 2019).

O tecido adiposo branco (TAB) é formado por adipócitos brancos, que tem como função o armazenamento de energia. Estes adipócitos são preenchidos de forma individual com uma grande gota de triglicerídios, ocupando a maior parte do seu volume, fazendo com que as organelas celulares e o citoplasma fiquem localizados periféricamente (CINTI, 2018; FROY; GARAULET, 2018). O TAB pode ser dividido em dois depósitos, os regionais e funcionais que estão relacionados a inflamação, dislipidemias, resistência à insulina, diabetes mellitus do tipo 2 e obesidade. E em tecido adiposo branco subcutâneo, que contém células semelhantes aos adipócitos marrons, que desempenham funções mitocondriais, termogênicas, sendo frequentemente associado com a melhora da função metabólica e a sensibilidade à insulina (CYPESS et al., 2009; HERZ; KIEFER, 2019; TEWS et al., 2019).

Já o tecido adiposo marrom (TAM), apresenta formato multiloculares e contém diversas gotículas de lipídios de tamanhos distintos, além de apresentarem um grande número de mitocôndrias. Devido ao grande aporte de oxigênio que este tecido adiposo necessita, há uma elevada quantidade de vasos sanguíneos nesse tecido. Sendo a coloração marrom atribuída a presença de muitas mitocôndrias e a vascularização do TAM (CINTI, 2009). Este tem como função primordial dissipar a energia através da produção de calor. Este processo ocorre por meio da

termogênese, através da ativação de uma  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase presente na membrana mitocondrial interna (MEIS et al., 2006; MATTSON, 2010). Além disso, o TAM é responsável por armazenar energia na forma de triglicerídios (BERNLOHR; JENKINS; BENNAARS, 2002; FONSECA ALANIZ et al., 2007; SAELY; GEIGER; DREXEL, 2010).

O tecido adiposo bege é multilocular, que expressa uma proteína desacopladora UPC-1, conhecida como termogenina. É um tipo diferente de adipócito, que apresenta um potencial termogênico (KLINGENSPOR; HERZIG; PFEIFER, 2012; WU et al., 2012), já identificados em roedores e humanos (BARTELT; HEEREN, 2014). Já o tecido adiposo rosa é responsável pela liberação dos componentes do leite e secreta a leptina, um hormônio que age diretamente no cérebro controlando o apetite (CINTI, 2018; FROY; GARAULET, 2018; LEE; LEE; OH, 2019).

A exacerbação de adipócitos gera um estresse nutricional que reduz a capacidade da mitocôndria em manter os níveis de trifosfato de adenosina (ATP) de acordo com as demandas energéticas (BOURNAT; BROWN, 2010; LIESA; SHIRIHAI, 2013), fazendo com que ocorra um aumento da atividade da cadeia transportadora de elétrons (CTE) e da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) que é proporcional ao aumento do substrato mitocondrial. Isso reflete nos indivíduos obesos com o aumento do estresse oxidativo, com elevação das espécies reativas de oxigênio (EROS) e nitrogênio (ERNS) diminuição da atividade antioxidante (FURUKAWA et al., 2017). Além disso, o estresse oxidativo está relacionado à obesidade intra-abdominal e resistência à insulina (FROHNERT et al., 2011; FURUKAWA et al., 2017).

Considerado um órgão endócrino, os adipócitos são capazes de produzir e secretar diversos mediadores inflamatórios que representam um papel essencial na exacerbação das doenças relacionadas à obesidade. Uma das adipocinas secretadas pelos adipócitos é a leptina, um hormônio responsável pela regulação do apetite, e em pacientes obesos ela é regulada positivamente, havendo resistência à sua ação. Outra adipocina secretada pelo tecido adiposo é a adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória que tem seus níveis diminuídos na obesidade (AZAMBUJA et al., 2015).

Nos indivíduos obesos, os adipócitos são circundados por um infiltrado de macrófagos inflamatórios evoluindo para células gigantes e multinucleadas ou células espumosas (CINTI et al., 2005; HAKA et al., 2016). Devido à falta de suprimento sanguíneo para esses adipócitos, boa parte destes morrem, e liberam para o microambiente padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Os DAMPs são responsáveis por atrair células da imunidade inata como: células dendríticas, macrófagos e granulócitos, desencadeando uma resposta imune do tipo 1 (pró-inflamatória), que leva a liberação de outras citocinas pró-inflamatórias dentre essas o TNF- $\alpha$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucinas (IL-1 $\beta$  e IL-6) e estas infiltram outras células imunes adicionais (células B e T CD8<sup>+</sup>), que propagam respostas inflamatórias crônicas (LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007; WINER et al., 2009; SMORLESI et al., 2012; REILLY; SALTIEL, 2017; LEE; WOLLAM; OLEFSKY, 2018; XUE et al., 2019; KOLIAKI; LIATIS; KOKKINOS, 2019; QUAIL; DANNENBERG, 2019).

Esta inflamação ocasionada pela obesidade é um estado multifacetado atingindo vários órgãos, incluindo músculo esquelético, tecido adiposo, fígado, cérebro, coração e pâncreas (ELLULU et al., 2017; MUSSBACHER et al., 2019). Além disso, pode causar uma redução na liberação de agentes vasodilatadores como o óxido nítrico (NO), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), assim como um aumento de agentes vasoconstritores como prostaglandina (PGH<sub>2</sub>), endotelina-1 (ET-1) e angiotensina-II (Ang-II) (DHANANJAYAN et al., 2016). Este desequilíbrio leva a uma disfunção endotelial vascular, e conseqüentemente, danos em alguns órgãos vitais (DHANANJAYAN et al., 2016; SENA et al., 2018).

Fármacos como orlistate, a associação de fentermina e topiramato, lorcaserina, bupropiona mais naltrexona, liraglutida, fentermina e dietilpropiona, foram aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), para serem utilizados no controle da obesidade (CAVALIERE; FLORIANO; MEDEIROS-NETO, 2001).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), registrou cinco medicamentos para uso no tratamento contra a obesidade. Esses medicamentos estão divididos em dois grupos: os que diminuem a fome (anfepirama, femproporex e mazindol) ou o que modificam a saciedade (sibutramina) e ainda tem os que reduzem a digestão e absorção de nutrientes

(orlistate). No entanto, desde dezembro de 2011 os medicamentos utilizados para diminuir a fome (anfepramona, femproporex e mazindol), foram retirados do mercado brasileiro de acordo com a Resolução RDC 52/2011 da ANVISA. Esta norma também impõe restrições no uso dos medicamentos à base de sibutramina (BRASIL, 2011).

A liraglutida e a lorcaserina também são medicamentos anti-obesidade registrados pela ANVISA (BRASIL, 2011). A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de homologia ao GLP-1 humano, que se liga e ativa o receptor de GLP-1. E tem ação em potencializar a secreção de insulina dependente de glicose pelas células beta pancreáticas (VICTOZA® NOVO NORDISK, 2014). Já a lorcaserina atua como um agonista serotoninérgico, auxiliando na sensação de saciedade. Este medicamento atua aumentando a taxa metabólica basal, e conseqüentemente aumentando a saciedade, resultando numa inibição de apetite (PILITSI, et al., 2018).

Hoje no mercado brasileiro, a sibutramina é o fármaco antiobesidade mais comercializado, tem como efeito inibir a receptação de serotonina e da noradrenalina nas terminações nervosas do SNC, e apresenta efeito de saciedade e anorexígeno. Além disso, também atua melhorando os parâmetros de síndrome metabólica, como glicemia de jejum e triglicerídios (FUJIOKA et al., 2000). A sibutramina tem como efeitos colaterais a elevação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, boca seca, dor de cabeça, insônia e prisão de ventre (JAMES et al., 2010).

Já o orlistate, possui ação intestinal, inibindo as lipases pancreáticas no lúmen intestinal, reduzindo a ação destas enzimas e a digestão de gorduras. Tais mecanismos, reduzem cerca de 30% a absorção das gorduras ingeridas, as quais são eliminadas com a excreção fecal (CAHILL; LEAN, 1999). E tem como efeitos colaterais aumento dos gases intestinais, presença de gordura nas fezes, incontinência fecal e redução na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) (RADOMINSKI et al., 2010).

Na maioria das vezes o tratamento da obesidade inclui a ingestão de uma dieta hipocalórica (KOEHNLEIN; SALADO; YAMADA, 2008) associado a medicamentos convencionais, que costumam estar associados a efeitos colaterais indesejáveis (KANG; PARK, 2012), fazendo com que a adesão seja muito baixa.

Essas estratégias estão relacionadas ao rebote do ganho de peso corporal, mostrando-se assim ineficazes no tratamento da obesidade (KOEHNLEIN; SALADO; YAMADA, 2008; KANG; PARK, 2012).

Uma estratégia eficiente e segura no tratamento da obesidade e de distúrbios correlacionados, seria a utilização de alimentos funcionais (SIRIWARDHANA et al., 2013). A eficiência destes produtos está relacionada a sua composição rica em ácidos graxos poliinsaturados e monoinsaturados, compostos fenólicos, vitaminas antioxidantes (A, C e E) e fitoesteróis, capazes de diminuir a inflamação e o estresse oxidativo característico de um quadro de obesidade (BAKKER et al., 2010; SIRIWARDHANA et al., 2013).

### **2.3 Associação asma e obesidade**

Vários estudos demonstram que a asma associada à obesidade, está relacionada ao aumento da gravidade da doença, devido ao estresse mecânico, alternância de adipocinas e aumento da inflamação sistêmica. O quadro de saúde desses pacientes é agravado por não existir uma terapia adequada, sendo a maioria dos pacientes resistentes aos tratamentos atuais com corticosteroides e agonistas beta adrenérgicos, gerando uma piora na qualidade de vida desses pacientes (McLACHLAN et al., 2007; SIDELEVA et al., 2012; SUTHERLAND et al., 2012; TELENGA et al., 2012; GIBEON et al., 2013).

O aumento da prevalência da síndrome asma-obesidade e a precariedade de alternativas terapêuticas para o tratamento desses pacientes fazem com que a associação entre as duas doenças se torne um problema de saúde pública (PANETTIERI et al., 1989; CAMARGO et al., 1999; BORRELL et al., 2013; AKINBAMI; FRYAR, 2016; MUC; MOTA-PINTO; PADEZ, 2016). Com maior risco de desenvolver asma, os pacientes obesos também apresentam uma maior incidência de asma grave, que é de difícil controle (PETERS-GOLDEN et al., 2006; SUTHERLAND et al., 2010; FORNO et al., 2011; BORRELL et al., 2013; KOEBNICK et al., 2016).

A obesidade e o excesso de peso ocasionam o acúmulo de gordura na parede torácica anterior perto dos pulmões, diminuindo a complacência pulmonar e o volume de ar corrente. E vários estudos apontam que o fato de respirar volumes

pulmonares baixos, leva a hiper-responsividade das vias aéreas (MOHANAN; TAPP; MCWILLIAMS; DULIN, 2014).

Dentre as gravidades que a obesidade causa em um quadro asmático tem-se o aumento do trabalho respiratório com redução da capacidade residual funcional (CRF), aumento do colapso das vias aéreas, dispneia em crianças e menores volumes respiratórios pulmonares (KING et al., 2005; PASIC et al., 2016; FORNO et al., 2017; YAO et al., 2017).

O equilíbrio da pressão inflacionária/deflacionária no pulmão é alterado devido a carga de massa de tecido adiposo ao redor da caixa torácica, abdômen e na cavidade visceral, também resultando na redução da CRF (SHARP et al., 1964; JENKINS; MOXHAM, 1991; PELOSI et al., 1998), levando a uma diminuição no volume de reserva expiratório. Já nos indivíduos obesos, a redução é no fluxo expiratório, porém, essa redução ocorre de forma proporcional ao volume pulmonar. Desse modo, é improvável que a diminuição do fluxo expiratório em um paciente obeso indique a obstrução brônquica (ZERAH et al., 1993; JONES; NZEKWU, 2006; SALOME; KING; BEREND, 2010; DIXON; PETERS, 2018). A redução do movimento descendente do diafragma e a limitação do espaço para expansão pulmonar na inflação tem como uma das causas a massa abdominal (RAY et al., 1983; COLLINS et al., 1995; JONES; NZEKWU, 2006).

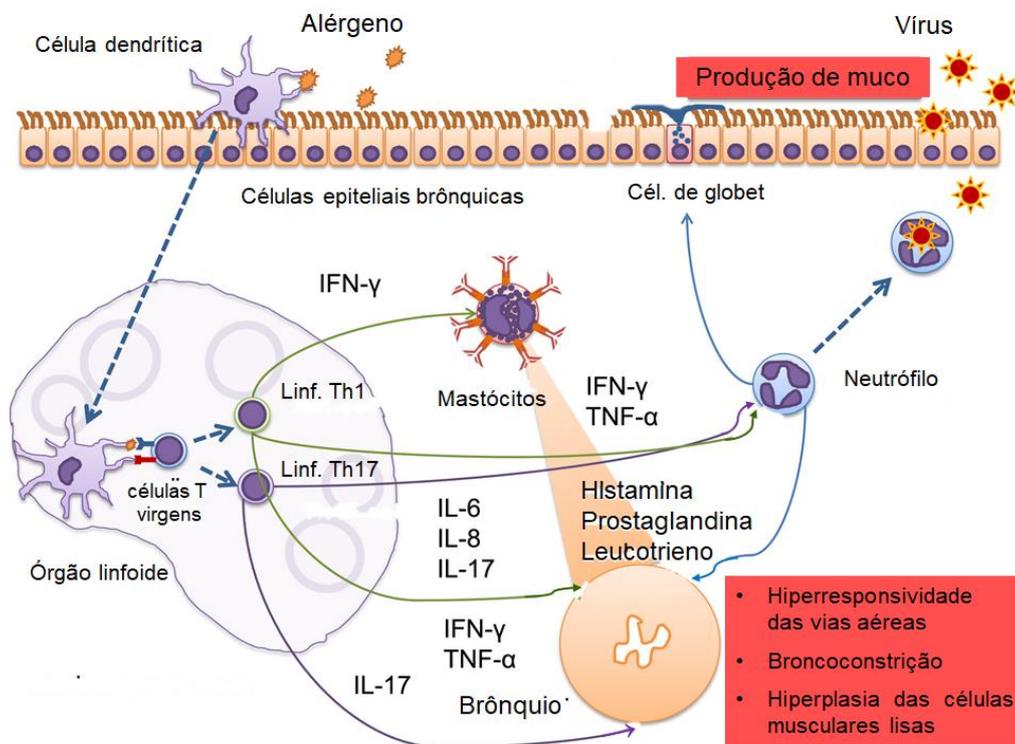
Na ausência de inflamação, células do tipo T CD4<sup>+</sup>, T reguladoras (Treg) e macrófagos do tipo 2 (M2) são expressas no tecido adiposo, sendo responsáveis por regular a produção de calor, inflamação e o metabolismo lipídico. Diferentemente, nos indivíduos obesos, a hipertrofia dos adipócitos e aumento da secreção de citocinas ocasionam a mudança do tipo de macrófago, que deixa de ser do tipo M2 (anti-inflamatório) e passa a ser M1 (pró-inflamatório) (PERIYALIL et al., 2018), que está associado a um estado pró-inflamatório, responsável por liberar diversas citocinas, dentre elas as adipocinas, quimiocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e monócito quimiotático-peptídeo (MCP-1) na circulação. Esse estado pró-inflamatório é característico de uma inflamação de baixo grau ou inflamação subclínica observada no processo fisiopatológico da inflamação do tecido adiposo, ocasionado pela obesidade (HOTAMISLIGIL et al., 1996; HOTAMISLIGIL, 2006; CLÀRIA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2013). Conquanto, as quimiocinas, citocinas e adipocinas pró-inflamatórias liberadas

pelo tecido adiposo no sangue, podem gerar várias complicações nas fisiopatologias secundárias à obesidade em tecidos periféricos como é o caso da asma (LEIRIA; MARTINS; MÁRIO, 2015).

O estado pró-inflamatório sistêmico ocasionado pela obesidade é uma das causas do aumento da hiper-responsividade das vias aéreas em indivíduos asmáticos com obesidade. Isso ocorre em decorrência da mudança no perfil do linfócito T, que deixa de ser do tipo Th2, passando a ser dos tipos Th1, Th17 e CD8<sup>+</sup> (LUMENG; SALTIEL, 2011). No quadro de obesidade-asma de início tardio é observado a presença de TNF- $\alpha$ , IL-17 (CHEN et al., 2016), IL-6 (PETERS et al., 2016), IL-13, interferon- $\gamma$  (ZHENG et al., 2016), diminuição nos níveis de adiponectina (NAGEL et al., 2009; BALLANTYNE et al., 2016; BIANCO et al., 2017) e níveis aumentados de leptina (SIDELEVA; DIXON, 2014; SILVA et al., 2017).

A ativação de células do tipo Th17 e Th1 está associada a processos inflamatórios que levam a uma inflamação neutrofílica das vias aéreas. As células do tipo Th17 são formadas a partir da ativação de células T CD4<sup>+</sup> virgens na presença de TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-23. Sendo a célula Th17 responsável por secretar IL-17A, IL-17F e L-22, a presença dessas citocinas está intimamente relacionada ao aumento da gravidade de quadros de asma, uma vez que níveis elevados dessas citocinas foram encontrados em biopsias brônquicas e no fluido do lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos com quadros moderados a graves (MOLET et al., 2001; AL-RAMLI et al., 2009; ALCORN; CROWE; KOLLS, 2010). A ativação de células do tipo Th17 levam ao aumento da secreção de quimiocinas neutrofílicas derivadas do epitélio (CXCL1 e CXCL8), ativam o recrutamento de neutrófilos para as vias aéreas, ocasionando o aumento da camada muscular lisa e metaplasia das células da mucosa, levando ao estreitamento das vias aéreas. Além disso, a IL-17A derivada da ativação de Th17 promove a proliferação de fibroblastos, um fator importante no remodelamento das vias aéreas (PENE et al., 2008; AL-RAMLI et al., 2009; LAMBRECHT; HAMMAD, 2012; NEWCOMB; PEEBLES, 2013; LAMBRECHT; HAMMAD, 2015) (Figura 2).

**Figura 2 – Mecanismo imunológico da asma do tipo não-Th2.**



(1) Na presença de um alérgeno, este é reconhecido por uma célula dendrítica, que o fagocita e transporta até um órgão linfóide, onde irá apresentá-lo em sua superfície. (2) em seguida este antígeno vai ser reconhecido por um células T CD4<sup>+</sup> virgens, na presença de TGF-β, IL-1β, IL-6 e IL-23 e IFN-γ e TNF-α levando a produção e ativação de linfócitos auxiliares do tipo Th17 e Th1 respectivamente. (3) essas citocinas liberadas por Th1 e Th17 ativam mastócitos e neutrófilos levando ao aumento da produção de (TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8), além de outros mediadores como histamina, prostaglandinas e leucotrienos (4) estes mediadores atuam nos brônquios levando ao aumento da hiper-responsividade das vias aéreas, broncoconstrição e hiperplasia das células musculares lisas.

Fonte: Adaptado de SURAYA et al., 2021.

Vários mediadores solúveis liberados por adipócitos e células imunes, conhecidas como adipocinas formam uma rede complexa de mediadores que parecem estar envolvidas em muitas interações entre o sistema imunológico e o metabolismo do tecido adiposo (TILG; MOSCHEN, 2006). Diversos estudos demonstram que adipocinas como a leptina, adiponectina e visfatina desempenham um importante papel no processo inflamatório da asma, gerando uma exacerbação

dessa inflamação que aumenta a hiper-responsividade das vias aéreas (MEDOFF et al., 2009; ASSAD; SOOD, 2012; ASLANI; KEYHANMANESH; ALIPOUR, 2017).

A obesidade vem sendo associada ao aumento dos níveis sistêmicos e exalados de biomarcadores como o 8-isoprostanos e 4-hidroxinonenal em pacientes asmáticos. A presença destes biomarcadores, que são agentes oxidantes, no espaço alveolar, no ar exalado, no escarro e no sangue (OWEN, 2005) estão associados a uma baixa na função pulmonar e aumento da morbidade na asma (KOMAKULA et al., 2007; WEDES et al., 2009; ALDAKHEEL et al., 2016; YOON et al., 2016). Ainda que o aumento do estresse oxidativo nas vias aéreas não seja um processo exclusivo de pacientes obesos-asmáticos, ele fornece informações que levam a descobrir o motivo pelo qual esses pacientes tem uma menor probabilidade em responder a uma terapia com corticosteroides inalatórios (GRASEMANN; HOLGUIN, 2021).

Associado ao quadro inflamatório, a asma e a obesidade apresentam um aumento do estresse oxidativo, ocasionado por um desbalanço entre os processos oxidantes, pelo aumento da produção de EROS, e por redução de componentes antioxidantes, podendo assim piorar o quadro inflamatório e ocasionar lesões, aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias e alteração da função enzimática (HOLGUIN et al., 2013; WINNICA et al., 2017).

Uma das principais vias na produção de oxidantes e antioxidantes é a via da arginina-NO. Nos indivíduos asmáticos e obesos existe uma deficiência no sistema do óxido nítrico (NO), que está intimamente relacionada com a disfunção das vias aéreas e, conseqüentemente, na redução da resposta aos corticosteroides inalatórios (HOLGUIN et al., 2013; WINNICA et al., 2017). Vários estudos apontam que o desequilíbrio metabólico ocasionado pelo quadro de obesidade e asma, gera uma deficiência de L-arginina, um substrato importante para a formação de NO. Em contrapartida há um aumento nas concentrações de dimetil arginina assimétrica, esses dois acontecimentos ocasionam o desacoplamento da sintase do óxido nítrico (NOS) epitelial nas vias aéreas, reduzindo a biodisponibilidade de NO, assim como, a capacidade normal de broncodilatação das vias aéreas (WELLS; HOLIAN, 2007; WELLS et al., 2009; WINNICA et al., 2017; ITO et al., 2018).

Em indivíduos obesos-asmáticos essa via sofre alterações, causadas em sua maioria, por uma disfunção mitocondrial que leva a produção exacerbada de

EROS. Contribuindo para o aumento da hiper-responsividade das vias aéreas e do estresse oxidativo sistêmico em pacientes obesos-asmáticos de início tardio. O estresse oxidativo associado a obesidade está intimamente relacionado com a diminuição da função pulmonar de forma demasiada, assim como, agravamento de sintomas respiratórios em pacientes asmáticos (AGRAWAL et al., 2011; FORNO et al., 2015; SINGH; GUPTA; KUMAR, 2016; KUSCHNIR et al., 2018).

Com o aumento do IMC, as variáveis espirométricas VEF<sub>1</sub> tendem a diminuir, mas geralmente ainda estão dentro da faixa de normalidade em adultos obesos (ZERAH et al., 1993; SCHACHTER et al., 2001; SIN; JONES, 2002; GHOBAIN, 2012).

A obesidade, a inflamação do tecido adiposo e a asma agravada por um quadro de obesidade tornam as vias de sinalização inflamatória um importante alvo de estudo para melhor compreender os mecanismos moleculares em relação a associação obesidade-asma com intuito de desenvolver estratégias terapêuticas para o tratamento ou profilaxias eficazes (MIETH et al., 2020).

Para entender melhor como ocorre a relação obesidade *versus* asma, metodologias diversas são citadas e empregadas, principalmente em modelos animais, especialmente em roedores (KEYHANMANESH et al., 2018; LI et al., 2018; GHOBADI et al., 2019; ZHU et al., 2019). Para a indução da obesidade, são empregados métodos que vai desde mutações genéticas (como a deleção do gene do receptor da leptina, envolvida na saciedade), alterações cirúrgicas ou ocasionadas por substâncias químicas (como repetidas administrações de glutamato monossódico no núcleo arqueado, destruindo os neurônios responsáveis pela saciedade), porém alterações dietéticas são as mais utilizadas para a indução da obesidade, sendo esta considerada poligênica (LUTZ; WOODS, 2012).

Frequentemente as dietas utilizadas para indução da obesidade, mimetizam as dietas consumidas pelo ser humano, dietas essas que apresentam alto teor calórico e ingredientes saborosos, ocasionando hiperfagia com consequente, ganho de peso e aumento, principalmente, do tecido adiposo nestes animais (WALD; MYERS, 2015; CHUNG et al., 2016). Estas dietas reproduzem alterações metabólicas, corporais e também bioquímicas (SAMPEY et al., 2011; PEREIRA-LANCHA; CAMPOS-FERRAZ; LANCHA JUNIOR, 2012).

Luz et al. (2018) desenvolveram uma dieta de alto índice glicêmico (DAIG), após observarem várias alterações ocasionadas por dietas ricas em frutose e/ou sacarose, porém essas dietas não eram apresentadas na forma de *pellets*. A DAIG é constituída por ração padrão, leite condensado e açúcar, que após moldada, era ofertada aos animais na forma de *pellets*. A apresentação da dieta nesta forma, tem como vantagem uma maior aceitação por parte dos animais, uma vez que esta se assemelha a ração padrão. Além disso, a ingestão desta dieta alterou diversos parâmetros de obesidade, caracterizando assim a indução da obesidade em ratos Wistar e aumentando o quadro inflamatório característico.

Além de não ser um método invasivo, não ocasionando quadros de estresses nos animais, este método representa a principal forma pela qual os humanos chegam a um quadro de obesidade, que é pela ingestão de alimentos ricos em carboidratos. Diferentemente do que ocorre na indução da obesidade por alterações cirúrgicas, no caso do glutamato monossódico no núcleo arqueado, que destrói os neurônios responsáveis pela saciedade (LUTZ; WOODS, 2012). Diante do exposto, a dieta elaborada por Luz et al. (2018), foi a escolhida para ser utilizada nesse estudo, uma vez que esta mimetiza melhor a forma como os humanos chegam a um quadro de obesidade.

Na indução da asma, uma das formas mais empregadas é a exposição a novos alérgenos (GHORANI et al., 2018), devido a sua semelhança com a forma de indução em humanos. Dentro desse contexto destaca-se uma ferramenta bastante utilizada para indução da asma, a ovalbumina (OVA). A exposição a esse antígeno exógeno provoca inflamação das vias respiratórias, característica da asma humana de maneira semelhante em animais (WALSH et al., 2008). Neste estudo, também fez-se uso de um coadjuvante na sensibilização por via intraperitoneal, o hidróxido de alumínio ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ), a utilização deste geralmente induz uma forte resposta imune Th2 e com altos níveis de IgE específica para o antígeno. Protocolos livres de adjuvantes requerem um maior número de injeções para obter sensibilização (HESSEL et al., 1995; BLYTH et al., 2000). Diante disso, na indução da asma para o presente estudo foi escolhida a metodologia descrita acima, uma vez que esta mimetiza melhor a instalação de um quadro de asma em humanos.

## 2.4 Músculo liso das vias aéreas

As vias aéreas são compostas predominantemente por células musculares lisas responsáveis pela regulação do tônus broncomotor. Assim como também são capazes de produzir e secretar diversas citocinas imunomoduladoras, que fazem parte de um sistema que detecta a exposição a alérgenos e toxinas fazendo com que o organismo responda a esse estímulo externo de maneira a preservar a vida do indivíduo (CAMORETTI-MERCADO; LOCKEY, 2020). A contração da musculatura lisa é responsável por criar movimentos que determinam e mantem o tônus do músculo liso de órgãos ocos, como é o caso do músculo liso das vias aéreas. Essa manutenção é essencial para atividade respiratória, uma vez que o processo fisiológico de respiração pode gerar uma carga de tensão e estresse (GUMP; HAUGHNEY; FREDBERG, 2001).

A força ativa, gerada durante o alongamento muscular na respiração (MOLFINO et al., 1993), inspirações profundas, involuntárias e voluntárias (SKLOOT; PERMUTT; TOGIAS, 1995), geram uma resposta broncodilatadora endógena que impede o fechamento das vias aéreas de indivíduos normais, porém é ineficaz em pessoas asmáticas (KAPSALI et al., 2000). Os indivíduos asmáticos apresentam uma deficiência no mecanismo de relaxamento do músculo liso e uma exacerbação do mecanismo contrátil, gerando um broncoespasmo e estreitamento das vias aéreas (KRISHNAN; FREDBERG, 2011).

O músculo liso das vias aéreas é capaz de modular a capacidade de resposta das vias aéreas a estímulos externos, assim como a simples função de respirar. Nos indivíduos asmáticos há uma perda do controle homeostático do músculo liso das vias aéreas, que é agravado pelo espessamento da lâmina reticulosa e adventícia peribrônquica, sendo responsável por quadros que caracterizam um indivíduo asmático, dentre eles a respiração superficial, falta de respiração profunda e inflamação, levando ao fechamento das vias aéreas (STEPHENS; LI; WANG; MA, 1998).

Para que a contração do músculo liso aconteça de forma instantânea, ao modo que, a força, velocidade, comprimento e tempo de contração sejam sincrônicos, uma classe de receptores transmembrana acoplados a proteínas G (GPCRs), caracterizados por serem proteínas heterotriméricas ativadas por nucleotídeos de guanina, a citar os receptores que acoplam às proteínas  $G_{q/11}$ ,

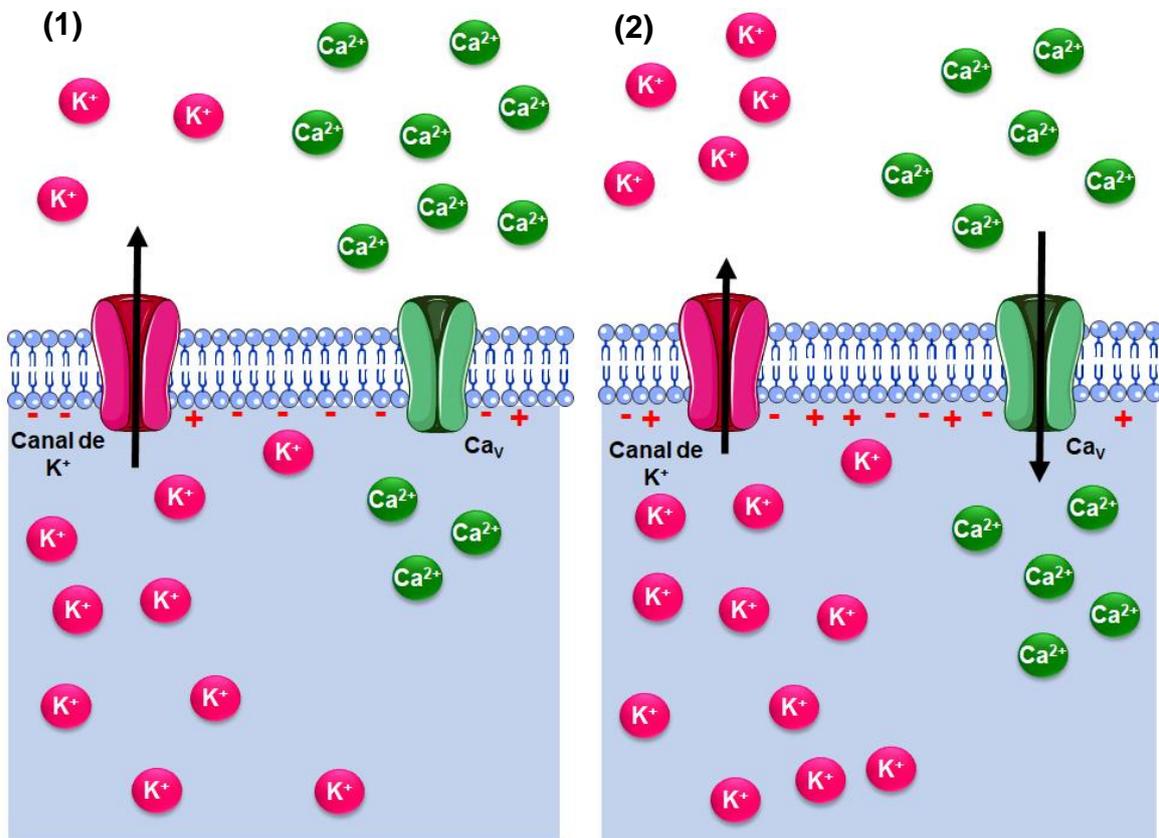
precisam ser ativados, gerando uma cascata de sinalização, aumentando os níveis de cálcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_c$ ), ativando a cadeia leve da miosina (MLCK) e esta, por sua vez, fosforilando a cadeia leve da miosina, levando a interação entre os filamentos grossos da miosina e finos da actina e, conseqüentemente, a contração dessa musculatura (SANDERSON; DELMOTTE; BAI; PEREZ-ZOGBHI, 2008).

Os GPCRs são importantes alvos dos fármacos utilizados em diversos distúrbios, principalmente aqueles que acometem as vias aéreas. Os GPCRs do tipo  $G_{q/11}$ , são responsáveis por desempenhar um papel importante, controlando o tônus do músculo liso que reveste as vias aéreas, uma vez que a ativação sinérgica desses tipos de receptores aumenta a resistência das vias aéreas, o que caracteriza a hiper-responsividade (PENN, 2008; PENN et al., 2014).

A contração também pode ocorrer por mecanismos independentes da ligação de um agonista ao seu respectivo receptor do tipo (GPCRs). Isso só ocorre devido ao  $Ca^{2+}$ , que é um importante segundo mensageiro que desempenha um papel essencial em uma grande variedade de processos biológicos, dentre eles, a coordenação do acoplamento excitação-contração do músculo (CARAFOLI, 2002).

No acoplamento eletromecânico de contração, a despolarização de membrana plasmática, ocasionada por exemplo pelo acúmulo de íons  $K^+$  no meio extracelular, será sentido pelos canais de cálcio dependente de voltagens ( $Ca_v$ ), que em resposta a despolarização da membrana plasmática, levará a abertura dos  $Ca_v$  e o influxo de íons  $Ca^{2+}$ , resultando na contração (MORGAM; MUIR; SZURSZEWSKI, 1981; REMBOLD, 1996) Com relação ao relaxamento do músculo liso através do acoplamento eletromecânico, os canais de potássio ( $K^+$ ) também desempenham um papel importante. O aumento da condutância ao íon  $K^+$ , leva ao efluxo desse íon, hiperpolarização da membrana do músculo liso e fechamento dos  $Ca_v$  e, conseqüentemente, relaxamento (KNOT; BRAYDEN; NELSON, 1996) (Figura 3).

**Figura 3** – Esquema do acoplamento eletromecânico da contração muscular lisa pelo aumento da concentração extracelular de  $K^+$ .



(1) Durante o repouso, o gradiente químico favorece o efluxo de íons  $K^+$  através de seus canais de vazamento, deixando a região perimembranar interna das células musculares lisas polarizadas negativamente; (2) um aumento na  $[K^+]$  e diminui o efluxo desses íons, havendo acúmulo de cargas positivas na região perimembranar interna; a célula despolariza, ocasionando a ativação dos  $Ca_v$  que leva ao influxo de  $Ca^{2+}$  com conseqüente contração.

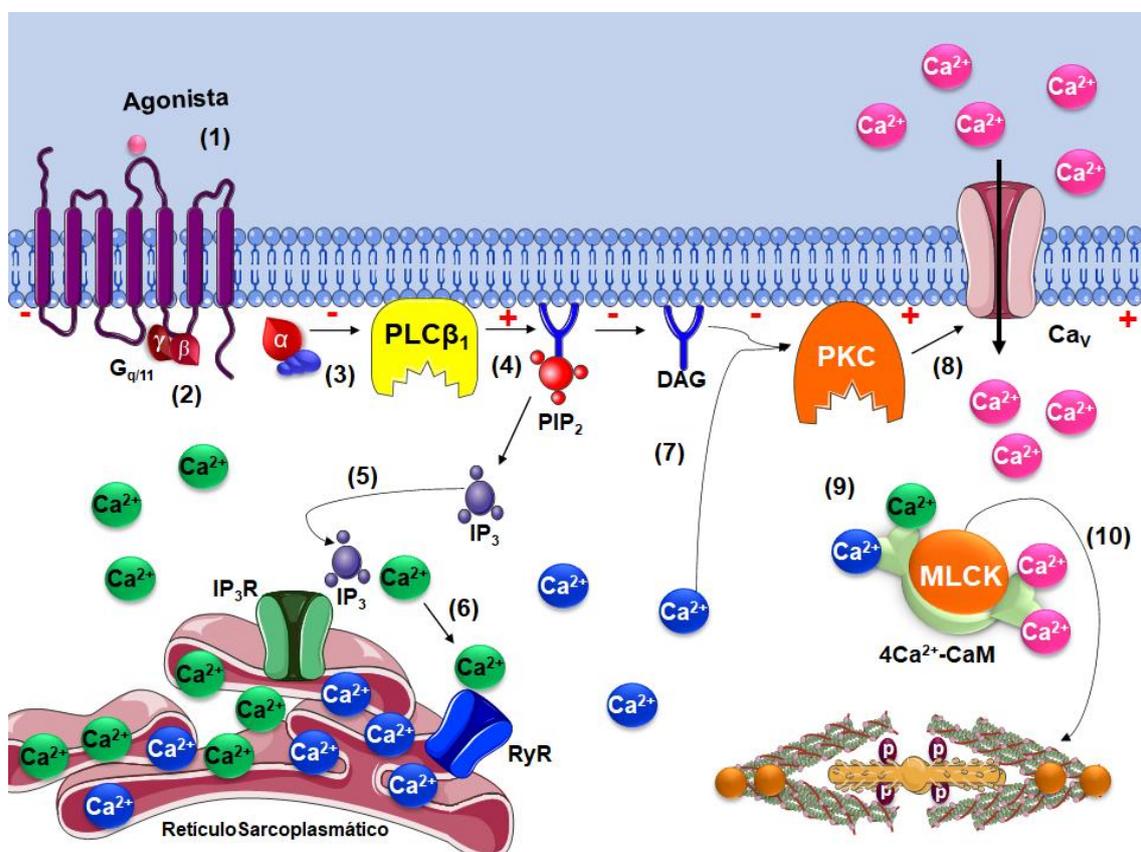
Fonte: PESSOA, 2022.

Vários agentes, dentre eles a acetilcolina (ACh), a histamina, a endotelina-1 e a bradicinina são capazes de gerar contração no músculo liso. A ACh por exemplo, atua na via colinérgica para ocasionar a contração do músculo liso aéreo. Essa contração dar-se pela ativação do receptor muscarínico do tipo  $M_3$ , que está acoplado às proteínas  $G_{q/11}$ . Tais proteínas ativam a fosfolipase C (PLC- $\beta_1$ ) que é responsável por clivar o  $PIP_2$  (4,5-bisfosfato de fosfatidil inositol) em  $IP_3$  (1,4,5 - trisfosfato de inositol). O  $IP_3$  promove a liberação de  $Ca^{2+}$  do retículo

sarcoplasmático para o citosol, elevando a  $[Ca^{2+}]_c$  etapa essencial na contração das células musculares lisas (SANDERSON; DELMOTTE; BAI; PEREZ-ZOGBHI, 2008). Um íon cálcio é responsável por translocar a proteína quinase C (PKC) até a membrana, onde esta irá fosforilar e ativar o canal de cálcio dependente de voltagem, levando ao influxo de íons  $Ca^{2+}$ . Quatro íons cálcio se ligam a calmodulina formando o complexo  $4Ca^{2+}$ -calmodulina, esse complexo ativa a MLCK e esta fosforila a cadeia leve da miosina (MLC) fazendo com que ocorra a interação com a actina e, conseqüentemente, contração do músculo liso (TERRAK et al., 2004, SANDERSON et al., 2008) (Figura 4).

A contração do músculo liso também pode ocorrer independente de mudanças na  $[Ca^{2+}]_c$ . Isso acontece após ativação das proteínas  $G_{12/13}$  que estão acopladas ao receptor muscarínico do tipo  $M_3$ , essa ativação estimula a via RhoA-Rho cinase (ROCK). Dessa forma, a RhoA-GTP ativa a sua cinase associada, a ROCK, e esta fosforila: a MLC; a porção MYPT1 da fosfatase da cadeia leve da miosina (MLCP), inativando-a; e a proteína de interação zíper (ZIPK), que por sua vez, fosforila a MLC e a porção MYPT1 da MLCP, favorecendo a manutenção da contração. Além disso, a RhoA-GTP ativa a fosfolipase D, que cliva a fosfatidilcolina liberando o ácido fosfatídico (PA), que através da ação de fosfolipases, é desfosforilado em diacilglicerol, levando a ativação da PKC. A PKC ativa a CPI-17, que por sua vez inibe a porção PP1c da MLCP, auxiliando assim na manutenção da contração do músculo liso, mesmo em baixas concentrações de cálcio, por inibir a MLCP e aumentar a fosforilação da MLC (KIMURA et al., 1996, SOMLYO; SOMLYO, 2003, TERRAK; KERFF; LANGSETMO; TAO; DOMINGUZ, 2004, LAN et al., 2015, ÁLVAREZ-SAOS et al., 2020).

**Figura 4** – Mecanismo farmacomecânico da contração muscular lisa das vias aéreas pela ativação do sistema  $G_{q11}$ – PLC  $\beta$ 1.



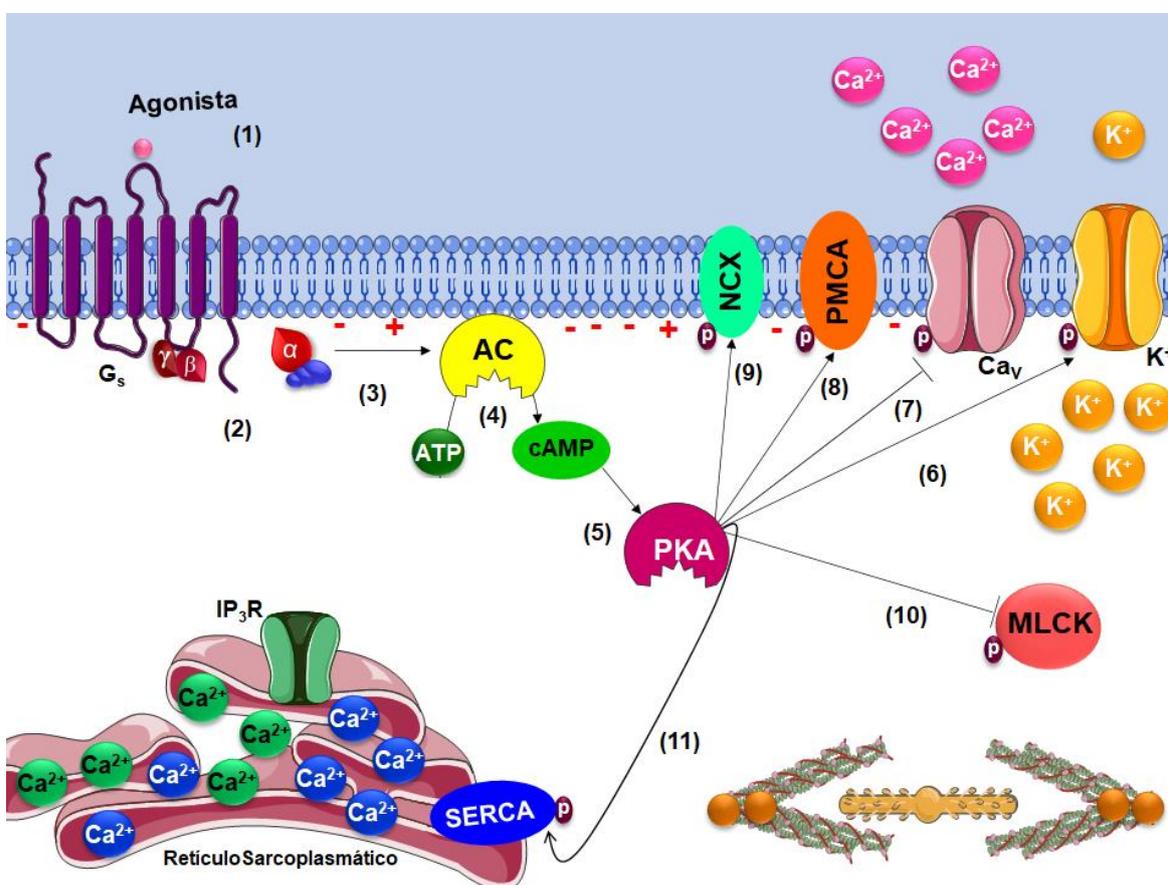
(1) O agonista se liga ao seu receptor do tipo GPCR na membrana plasmática; (2) As proteínas  $G_{q11}$  troca GDP por GTP na sua subunidade  $\alpha$  (não mostrado na figura), tornando-se ativa; (3) A subunidade  $\alpha$ / $q11$ -GTP ativa a enzima PLC $\beta$ 1; (4) A PLC $\beta$ 1 cliva o fosfolípido de membrana PIP $_2$  em IP $_3$  e DAG; (5) O IP $_3$  migra pelo citoplasma e ativa o IP $_3$ R presente na membrana do RS, liberando o Ca $^{2+}$  dos estoques; (6) O Ca $^{2+}$  liberado ativa o RyR, fazendo com que mais Ca $^{2+}$  seja liberado para o citoplasma; (7) O Ca $^{2+}$  que foi liberado, juntamente com o DAG ativam a PKC; (8) A PKC ativada fosforila os Ca $_{V1}$  promovendo o influxo de Ca $^{2+}$  através dos mesmos; (9) O aumento da [Ca $^{2+}$ ] $_c$  aumenta a afinidade pela CaM formando o complexo 4Ca $^{2+}$ -CaM e ativando a MLCK; (10) A MLCK ativada fosforila a MLC e está se torna ativa e interage com os filamentos de actina, desencadeando a contração do músculo liso. As definições das abreviaturas estão presentes na lista de abreviaturas e no texto.

Fonte: PESSOA, 2022.

Já o relaxamento do músculo liso das vias aéreas através do acoplamento fármacomecânico, ocorre por ativação de receptores acoplados à proteína  $G_s$  levando a ativação da ciclase de adenilil (AC), com conseqüente aumento da concentração intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que por sua vez, ativa a proteína cinase A (PKA), que fosforila ativando vários alvos, dentre eles a bomba de Ca $^{2+}$  do retículo sarcoplasmático (SERCA), a bomba de cálcio da

membrana plasmática (PMCA), o trocador  $3\text{Na}^+/2\text{Ca}^{2+}$  (NCX), e os canais de  $\text{K}^+$ . E fosforila bloqueando os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes de voltagem ( $\text{Ca}_v$ ), resultando na redução da  $[\text{Ca}^{2+}]_c$ . Além disso, a PKA também inibe a MLCK, com consequente redução da interação entre os filamentos de actina e miosina. Todas essas alterações culminam no relaxamento da musculatura lisa (SOMLYO et al., 1999) (Figura 5).

**Figura 5** – Mecanismo do relaxamento no músculo liso das vias aéreas induzido pelas vias eferas do cAMP.



(1) O agonista se liga ao seu receptor do tipo GPCR na membrana plasmática; (2) a proteína  $G_s$  troca GDP por GTP na sua subunidade  $\alpha$  (processo não mostrado na figura), tornando-se ativa; (3) a subunidade  $G_{\alpha s}$ -GTP ativa a AC; (4) a AC converte o ATP em cAMP; (5) o nucleotídeo cíclico, cAMP, ativa a sua proteína cinase PKA. Ambas as proteínas cinases fosforilam vários substratos: (6) ativam os canais de  $\text{K}^+$ ; (7) inibem os  $\text{Ca}_v$ ; (8) aumentam a atividade da PMCA; (9) ativam o NCX; (10) A PKA inibe a MLCK; (11) aumenta a atividade da SERCA. Todos esses mecanismos diminuem a  $[\text{Ca}^{2+}]_c$ ; (13) inibem a MLCK, reduzindo sua afinidade pelo complexo  $4\text{Ca}^{2+}$ -CaM. Todos esses mecanismos impedem a fosforilação da MLC e, conseqüentemente, a interação dos filamentos de miosina com os de actina, promovendo o relaxamento do músculo liso. As definições das abreviaturas estão presentes na lista de abreviaturas e no texto.

Uma vez que o músculo liso desempenha um papel importante na regulação da contração e do relaxamento das vias aéreas, mediada principalmente pela  $[Ca^{2+}]_c$ , proliferação celular, produção e regulação da matriz extracelular, todos esses eventos resultam em uma hiper-responsividade das vias aéreas (WENCHAO, 2019).

## 2.5 Óleo de coco (*Cocos nucifera* L.)

O óleo de coco (*Cocos nucifera* L.) pertencente à família Arecaceae é um produto derivado da copra (polpa) do coco seco ou da semente madura do coco. De características únicas, o óleo de coco apresenta um odor agradável, sabor suave, fácil digestibilidade e absorção, alta resistência ao ranço, alta espessura do óleo para seu uso na forma de spray e retenção de espuma, além de apresentar uma estreita faixa de temperatura de fusão (CHE MAN; MARINA, 2006).

Com uma longa história de uso etnofarmacológico, o óleo de coco virgem (OCV) é um produto tradicional, extraído da polpa fresca do coco em baixa temperatura e sem o uso de produtos químicos. Este óleo apresenta um alto teor de ácidos graxos saturados de baixo peso molecular com uma composição química que permite sua utilização para diversos fins comestíveis e não comestíveis (CHE MAN; MARINA, 2006).

De acordo com uma recente análise da *Report Linkerno* (GLOBAL VIRGIN COCONUT OIL MARKET, 2019) no ano de 2018 o mercado global do óleo de coco virgem movimentou cerca de 2,7 bilhões de dólares e a estimativa é que no ano de 2024, este mercado cresça mais de 9%, chegando a uma marca de 4,7 bilhões de dólares.

Para sua obtenção foram desenvolvidos vários métodos de extração, a qual pode ser feita por um processamento seco ou úmido. A extração do óleo de coco pelo processamento a seco é a mais utilizada. Neste tipo de extração, a copra do coco é limpa, moída e vaporizada e, em seguida, é prensada para obtenção do óleo de coco, que posteriormente passa por um processo de refino, branqueamento e desodorização (RBD). No decorrer do processo de RBD, na etapa de desodorização, é aplicado um aquecimento realizado a uma temperatura entre 204 e 245 °C (O'BRIEN, 2008).

Nos últimos anos, tem aumentado a tendência em extrair o óleo de coco por um método que não passe pelo processo de RBD. O processo realizado na ausência de calor é o processamento à úmido, neste processo é obtido primeiro a nata do leite do coco fresco e, em seguida, é quebrada a emulsão da nata. Por não passar por nenhum processo químico, este método de extração é o mais desejável. O óleo produzido por esse processo é conhecido como óleo de coco virgem (OCV). Este termo (OCV) refere-se a um óleo obtido por meios mecânicos ou naturais através do processamento da amêndoa fresca e madura do coco, com ou sem o uso de calor e sem passar por um refino químico (VILLARINO; DY; LIZADA, 2007). Além disso, este processo permite que a maioria dos componentes benéficos presentes no óleo de coco fiquem retidos no próprio óleo (MARINA et al., 2009).

Estudos realizados por Dia et al. (2005), determinaram o conteúdo fenólico total do OCV produzidos a partir de diferentes métodos. E observou-se que o OCV apresentava maior teor de compostos fenólicos totais quando comparado ao óleo de coco refinado. Também foi observado que a capacidade antioxidante do OCV é maior em relação ao óleo de coco refinado (MARINA et al., 2008; SENEVIRATNE; DISSANAVAKE, 2008).

O OCV é rico em ácidos graxos de cadeia média (AGCM), que são resistentes à peroxidação. Dentre os ácidos graxos, os mais predominantes no OCV são as gorduras saturadas incluindo: ácido láurico (45-52%), ácido mirístico (16-21%), ácido palmítico (7-10%), ácido caprílico (5-10%), ácido cáprico (4-8%), ácido esteárico (2-4%), ácido capróico (0,5-1%) e traços do ácido palmitoleico. Já com relação as gorduras insaturadas é observado a presença de: ácido oleico (5-8%), ácido linoleico (1-3%) e ácido linolênico (até 0,2%) (KAPPALLY; SHIRWAIKAR; SHIRWAIKAR, 2015). A proporção desses componentes é semelhante ao encontrado no óleo de coco virgem utilizado neste estudo (Anexo 1).

Esses componentes encontrados no óleo de coco (OCV), são utilizados no tratamento do excesso de peso, devido ao seu potencial em reduzir gordura e, conseqüentemente, peso corporal, fazendo do OCV um alimento funcional (MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006).

Os alimentos funcionais podem ser definidos como alimentos ou componentes dietéticos que, em razão de seus componentes alimentares

fisiologicamente ativos, fornecem benefícios para a saúde, além da nutrição básica, reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças crônicas (IFIC, 2006). Os alimentos funcionais incluem cereais enriquecidos, pães, bebidas esportivas, lanches fortificados, alimentos para bebês, refeições preparadas, dentre outros (WILDMAN, 2016). Ainda não existe um consenso sobre a definição certa para os alimentos funcionais. Segundo a legislação brasileira vigente o produto não é definido como “alimento funcional”, e sim como “propriedade funcional”, estando relacionado ao papel metabólico ou fisiológico que este e seus constituintes tem sobre o corpo humano em condições normais. Já quando o alimento tem ação sobre doenças e/ou condições relacionadas à saúde ele é considerado “propriedade de saúde” (BRASIL, 1999). Este alimento, após ser avaliado pela Gerência Geral de Alimentos (GGALI) da Anvisa e após comprovação do seu uso seguro e eficaz, pode ser disponibilizado e comercializado para o consumo (PEREIRA et al., 2014).

Para que sejam comprovadas as alegações de alimento funcional ou propriedade funcional de um determinado produto, estes devem passar por ensaios nutricionais, fisiológicos e toxicológicos em animais de experimentação. Além disso, também devem possuir ensaios bioquímicos, estudos epidemiológicos, seguidos de ensaios clínicos e comprovação do uso tradicional, seguindo a RDC 18/99 e a Portaria 389/99 da Anvisa (BRASIL, 1999).

A Anvisa possui um documento base para a regulamentação dos suplementos alimentares, dentre estes alimentos está inserido o óleo de coco. Os constituintes do óleo de coco foram analisados com base na segurança e a eficácia e na existência de especificações de referência, como as Farmacopeias reconhecidas oficialmente, o *Codex Alimentarius* (ONU) e o *Food Chemical Codex* e em seguida autorizado para comercialização (BRASIL, 2017).

O interesse nesses produtos continua a crescer, impulsionado por esforços progressivos da pesquisa para identificar propriedades e aplicações potenciais de substâncias nutracêuticas e combinados com o interesse público e a demanda do consumidor (RAUD-MATTEDI, 2008). Dentre as razões relacionadas ao crescente mercado de alimentos funcionais, destaca-se: a busca por dietas saudáveis valorizando componentes específicos do alimento em detrimento do alimento como um todo, o reconhecimento pelas agências reguladoras dos benefícios dos

alimentos funcionais para a saúde e a possibilidade de redução de custos do Estado no combate das doenças crônicas (MARINS; ARAUJO; JACOB, 2011).

A definição de alimentos funcionais é diferente do conceito de nutracêuticos, pois estes referem-se aos constituintes ativos isolados de alimentos que apresentam funções fisiológicas e de saúde no organismo (IFIC, 2006).

Embora a genética desempenhe um papel importante no desenvolvimento de diversas doenças, em geral, a maioria pode ser minimizada por iniciativas relacionadas a uma dieta adequada e um estilo de vida mais saudável. Além disso, as pessoas podem otimizar as capacidades de promoção da saúde de sua dieta por meio de suplementação e consumo de alimentos que foram formulados ou fortificados para incluir fatores que melhoram o estado de saúde (WILDMAN, 2016).

Diversos são os estudos indicando que o consumo de alimentos contendo ácidos fenólicos dietéticos podem contribuir de maneira significativa para a saúde humana (NACZK; SHAHIDI, 2004). A descoberta de novos alimentos ricos em compostos fenólicos com efeitos benéficos resultante dos seus compostos antioxidantes se torna uma alternativa terapêutica promissora no combate de diversas doenças (MARINA; CHE MAN; AMIN, 2009a).

Dentro desses alimentos funcionais encontra-se o OCV, que desde a sua chegada no mercado alimentício, ele vem sendo bem aceito pelo público, que consome esse produto como um alimento funcional, fazendo com que a demanda por esse óleo venha crescendo de maneira exponencial no mercado (MARINA; CHE MAN; NAZIMAH; AMIN, 2009b).

Conhecido e utilizado amplamente por seu valor medicinal e nutricional, o óleo de coco já apresenta vários efeitos biológicos relatados na literatura, tanto em modelos animais como em humanos. Dentre estes efeitos podemos citar que o óleo de coco melhora os danos causados pelo estresse oxidativo, aumentando o sistema de defesa antioxidante, diminuindo os níveis de radicais livres e reduzindo a peroxidação lipídica (NEVIN; RAJAMOHAN, 2006; DOSUMU et al., 2010).

Em estudos realizados por Nevin; Rajamohan (2004), foi observado que a suplementação com OCV em ratos "Sprague-Dawley" alimentados com uma dieta sintética, foi capaz de reduzir o colesterol total, triglicerídios, fosfolipídios, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de muito baixa densidade

(VLDL) e aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) no soro e nos tecidos como fígado, coração e rins.

Em estudos realizados por Nevin e Raiamohan (2006), foi observado que ratos “Sprague-Dawley” alimentados com OCV apresentaram um aumento da atividade de catalase (CAT) e de superóxido dismutase (SOD), moléculas essas que atuam concomitantemente na defesa do organismo contra espécies reativas de oxigênio (EROS) e na prevenção da peroxidação lipídica. Também foi observado uma diminuição nos níveis de peróxido lipídico no coração, fígado e rins dos animais suplementados com OCV, quando comparados a suplementação com óleo de amendoim e óleo de coco extravirgem. A suplementação com OCV também foi capaz de aumentar os níveis de glutathione total (GTN), responsável por indicar a presença de moléculas antioxidantes.

Os ácidos graxos de cadeia média encontrados no OCV, após digeridos são transformados em ácidos graxos livres e monoglicerídios (OGBOLU et al., 2007). Nas suas formas livres e de monoglicerídios, esses ácidos possuem uma capacidade antimicrobiana muito proeminente e ajuda o sistema imunológico na defesa contra microrganismos invasores. Sendo a forma monoglicerídica do ácido láurico, considerada a melhor substância presente no óleo de coco virgem com efeito antiviral, antifúngico e antibacteriano (SHILLING et al., 2013). Além disso, o consumo do OCV, aumenta a concentração sérica de triglicerídios, assim como da incorporação de lipídios estruturados e outras substâncias funcionais que podem melhorar o perfil lipídico (CHE MAN; MARINA, 2006; MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). Vários estudos relatam que a incorporação do óleo de coco virgem na dieta, melhora o perfil lipídico sérico dos seus consumidores (ASSUNÇÃO et al., 2009; NEVIN E RAJAMOHAN, 2004; CARDOSO et al., 2015; FAMUREWA et al., 2017).

Outras atividades descritas para o OCV é anti-lipidêmica e antioxidante relatada por Adeyemi et al (2020), onde o tratamento de ratos Wistar obesos com o OCV na dose de 200 mg/kg, diminuiu de maneira significativa, colesterol total (CT), triglicerídios (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), assim como também diminuiu o índice aterogênico. Os animais obesos tratados com OCV nas doses de 200 e 600 mg/kg apresentaram uma diminuição nos níveis de malondialdeído (MDA) em relação ao grupo controle, já com relação a atividade de

superóxido dismutase (SOD) as doses que obtiverem melhores resultados foram a de 400 e 600 mg/kg de OCV. Em relação aos níveis de catalase (CAT), o OCV nas três doses foi capaz de reduzir os níveis de CAT nos animais obesos, quando comparado ao grupo controle. E o tratamento com OCV nas doses de 200, 400 e 600 mg/kg também foi capaz de diminuir a resistência à insulina quando comparado ao grupo controle.

A suplementação da dieta com 5 e 15% de OCV durante 17 dias, atenuou a nefrotoxicidade oxidativa em ratos Wistar, aumentando os níveis de glutathione e da atividade de enzimas antioxidantes (FAMUREWA et al., 2017).

Além disso, também é relatado que o OCV apresenta efeito insulínico, e esse efeito deve-se aos ácidos graxos de cadeia média presente no OCV. Ácidos como cáprico e láurico, que possuem uma cadeia com mais de 10 átomos de carbono (C10:0), apresentam efeitos mais potentes sobre a secreção de insulina no sangue (GARFINKEL et al., 1992). Em outro estudo realizado por Ginsberg et al. (1982) foi observado que o óleo de coco inserido na dieta aumentou a ação da insulina, melhorando a afinidade de ligação entre a insulina e a glicose, fazendo com que os níveis de glicose no sangue diminuíssem.

Maidi; Ahmad (2015) observaram que o OCV preparado pelo método de fermentação (OCVF), diminuiu os níveis de glicose de ratos com diabetes induzida por aloxana, um análogo tóxico da glicose. Resultados semelhantes foram observados quando utilizou o OCV obtido por extração a frio no tratamento de ratos diabéticos induzido por aloxana (IRANLOYE et al., 2013). Saat et al. (2013) observaram que a administração por via oral de 10 mL/kg de OCV, diariamente, por 4 semanas, diminuiu a hiperlipidemia deletéria induzida por aloxana em ratos Wistar. Também foi observado que o tratamento com OCV nas doses de 200, 400 e 600 mg/kg diminuiu a resistência à insulina (ADEYEMI et al., 2020).

Em um modelo de esteatose hepática em ratos Wistar, o tratamento com o OCV nas doses de 4 e 8 mL/kg durante 21 dias, reverteu a condição de esteatose hepática, melhorou a resistência à insulina, diminuiu os níveis de glicose, aumentou os níveis de HDLc e reduziu os níveis de colesterol total e triglicéridos (NARAYANANKUTTY et al., 2018).

O efeito antidiabético do OCV está possivelmente relacionado a presença de compostos fenólicos, que são responsáveis por inibirem as espécies reativas de

oxigênio, como os radicais hidroxilas que levam a morte de células beta. Diante disso, o OCV desempenha um papel importante não só na atividade antidiabética, mas também efeitos protetores sobre a disfunção renal (MAHADEVAPPA; ARUNCHAND; FARHATH, 2011; LENZEN, 2008; AKINNUGA et al., 2014).

Também é relatado que a administração de OCV apresenta efeitos anti-inflamatório. Nos ratos Wistar que receberam 2 mL de OCV por animal, durante sete dias, foi observado a inibição do surgimento de úlceras causadas por diferentes agentes, como úlcera induzida por estresse de contenção a frio, etanol, piroxicam e ligadura piloro em ratos Wistar. Apresentando uma inibição de 78,3%, 84,7%, 72,7% e 73,1% respectivamente, sendo melhor do que a inibição apresentada pelo omeprazol que foi de 60,8%, 61,5%, 59%, 53,8% respectivamente (MENG et al., 2019).

Em ratos “Sprague-Dawley” a administração do OCV nas doses de 1000, 2000 e 4000 mg/kg apresentou atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética em edema de pata, orelha e na formação de granuloma nas fases agudas e crônica (INTAHPHUAK; KHONSUNG; PANTHONG, 2010).

Em estudos realizados por Ariel et al. (2012), em um modelo animal de artrite, a fração polifenólica do OCV apresentou efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, promovendo a inibição do edema de pata, diminuição da expressão de genes inflamatórios, como COX-2, sintase do óxido nítrico induzível (iNOS), TNF- $\alpha$  e IL-6 no tecido da pata.

O OCV em várias concentrações também inibiu o crescimento celular (*in vitro*) e induziu a morte celular por apoptose, de células de câncer de pulmão do tipo NCI-H1299 e A549, apresentando uma  $CI_{50}$  de 12,04% (v/v) para as células NCI-H1299 e 8,64% (v/v) para as células A549. Sendo observadas mudanças na morfologia celular, incluindo a formação de uma única bolha gigante e a formação de vacúolos maciços no nível citoplasmático (KAMALALDIN et al., 2015).

A suplementação com 1,42 mL/kg de OCV em ratos “Sprague-Dawley” machos, durante 16 semanas, preveniu a elevação da pressão arterial, reduzindo a vasoconstrição na aorta de animais que receberam óleo de palma aquecido (YUSOF et al., 2013).

Em um modelo animal de osteoporose, ocasionado por ovariectomia, as ratas Wistar que receberam 8 g de OCV para 100 g de ração padrão durante

seis semanas, apresentaram uma efetiva melhora na estrutura óssea, evitando a perda óssea dos animais com osteoporose (HAYATULLINA et al., 2012).

Vários estudos demonstraram que o consumo de OCV induz a redução de gordura corporal, em especial os depósitos de gordura abdominal (ASSUNÇÃO et al., 2009; SILVA; FORTES; SOARES, 2011; LIAU et al., 2011; CARDOSO et al., 2015). O tratamento com OCV nas doses de 1000, 3000 e 9000 mg/kg por peso de animal, em camundongos Balb/c alimentados com uma dieta rica em carboidratos refinados, reduziu os depósitos de gordura (epididimal, retroperitoneal, inguinal e mesentérica), apresentando uma menor área de adipócitos, diminuiu a glicemia de jejum e diminuiu os níveis de leptina e aumentou os níveis de adiponectina quando comparado ao grupo de animais que recebeu apenas a dieta rica em carboidratos refinados (ZICKER et al., 2019).

Em estudos realizados por Vasconcelos et al. (2019), foi observado que o OCV nas doses de 2 e 4 g/kg/dia reverteu a hiper-contratilidade da traqueia de cobaias com inflamação pulmonar alérgica crônica através da modulação negativa das vias ativadas pelo estresse oxidativo, dos prostanoídeos, do óxido nítrico e da proteína cinase associada à Rho (RhoA/ROCK), já a dose de 4 g/kg/dia de OCV reverteu a responsividade relaxante. O tratamento com OCV nas respectivas doses também foi responsável por melhorar a resposta antioxidante.

Com base nessas premissas e diante das atividades farmacológicas já relatadas para o OCV, levantou-se a hipótese de que o OCV seria promissor no tratamento da asma exacerbada pela obesidade em ratos Wistar, podendo se tornar futuramente uma alternativa terapêutica no tratamento da associação dessas duas comorbidades.



## **3 Objetivos**

### 3 Objetivos

#### 2.6 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do tratamento com óleo de coco virgem (OCV), obtido a partir da polpa do coco fresco maduro (*Cocos nucifera* L.), sobre parâmetros murinométricos e reatividade contrátil e relaxante da traqueia de ratos obesos asmáticos.

#### 2.7 Objetivos específicos

- Avaliar a toxicidade de doses repetidas do óleo de coco virgem em ratos Wistar obesos asmáticos;
- Investigar os efeitos da suplementação com óleo de coco virgem em ratos obesos asmáticos no que se refere à:
  - glicemia de jejum,
  - evolução ponderal,
  - ingestão alimentar,
  - parâmetros murinométricos,
  - adiposidade corporal;
- Avaliar os efeitos da suplementação com óleo de coco virgem sobre a função pulmonar de ratos obesos asmáticos;
- Avaliar os efeitos da suplementação com óleo de coco virgem sobre a reatividade contrátil e relaxante induzida por agentes eletro e farmacomecânicos em traqueia de ratos obesos asmáticos.



## 4 Material e métodos

## **4 Material e métodos**

### **4.1 Material**

#### **4.1.1 Produto teste**

O óleo de coco virgem da marca “LC óleos naturais” foi adquirido em lojas de produtos naturais na sua forma líquida (Anexo 1).

#### **4.1.2 Animais**

Os animais utilizados foram ratos Wistar da espécie *Rattus norvegicus* com 50 dias de idade pesando aproximadamente  $274,6 \pm 12,4$  g e ratas pesando  $186,9 \pm 22,56$  g, adquiridos na Unidade de Produção de Animais (UPA) do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM)/UFPB. Os animais eram mantidos sob controle de temperatura ( $22 \pm 1$  °C) e ciclo claro-escuro de 12 horas, tendo livre acesso à ração e água. Todos os procedimentos experimentais foram submetidos e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/UFPB sob protocolo nº 9133040520 (Anexo 2). Os experimentos funcionais eram realizados no Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas do Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/CCS da UFPB. A avaliação da função respiratória era realizada no Laboratório de Controle Neural da Circulação e Hipertensão Arterial (LACONCHA), Centro de Biotecnologia, UFPB e as análises histológicas eram realizadas Laboratório de Farmacologia e Cultivo Celular (LAFECC), Centro de Ciências da Saúde, UFPB.

#### **4.1.3 Substâncias e reagentes**

O cloreto de sódio (NaCl), o cloreto de potássio (KCl), o sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ), o fosfato de potássio ( $KH_2PO_4$ ), o cloreto de cálcio ( $CaCl_2$ ), a glicose, o bicarbonato de sódio ( $NaHCO_3$ ), fosfato de sódio monobásico ( $NaH_2PO_4$ ) e fosfato de sódio dibásico  $NaH_2PO_4$  foram obtidos pela Êxodo Científica (Brasil).

O hidróxido de alumínio ( $Al(OH)_3$ ), a ovalbumina (OVA) (grau II e V), o cloridrato de carbamilcolina (CCh) e a aminofilina, foram obtidos na Sigma-Aldrich (Brasil).

O ácido araquidônico (AA) e o nifedipino, foram adquiridos da Cayman Chemical (Brasil).

Essas substâncias eram dissolvidas e diluídas com água destilada para a obtenção de cada solução-estoque, exceto o ácido araquidônico que era dissolvido em álcool absoluto (96 °GL) e a OVA que era dissolvida em soro fisiológico (NaCl 0,9%), a qual era mantida sob a refrigeração de 4-8 °C. Quando necessário, as substâncias eram diluídas em água destilada para a obtenção das concentrações apropriadas.

O álcool absoluto foi adquirido da Neon Comercial (Suzano-SP, Brasil), o xilol, a parafina e o formaldeído foram adquiridos da Dinâmica Química Contemporânea LTDA (Indaiatuba – SP, Brasil).

A mistura carbogênica (95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>) foi adquirida da White Martins (Brasil).

#### **4.1.4 Dieta**

Os animais receberam uma dieta balanceada à base de ração tipo *pellets* (Nuvilab<sup>®</sup>) ou dieta de alto índice glicêmico (DAIG), composta por ração tipo *pellets* (Nuvilab<sup>®</sup>), açúcar refinado (Alegre<sup>®</sup>) e leite condensado (Camponesa<sup>®</sup>). Esta dieta foi caracterizada como sendo de alto índice glicêmico apresentando um valor de 77,6 e alta carga glicêmica com valores de 38,8 (AGUIAR et al., 2017). Para o preparo de 100 g da DAIG, 45,2 g da ração padrão era triturada e misturada a 9,6 g de açúcar e adicionado 45,2 mL de leite condensado. Esta mistura era homogeneizada, moldada e, em seguida, seca em estufa (55 °C) por 24 h e armazenada sob refrigeração. A dieta era ofertada aos ratos na forma de *pellets* durante 16 semanas (Adaptado de LUZ et al., 2018) (Figura 6).

**Figura 6** – Ingredientes utilizados no preparo da dieta de alto índice glicêmico: ração padrão (A), açúcar e leite condensado, na sua forma *in natura* (B), ração padrão na forma triturada (C), mistura dos ingredientes homogeneizada e moldada (D) e após a secagem em estufa (E).



Fonte: PESSOA, 2022.

#### 4.1.5 Soluções Nutritivas

Para os protocolos de reatividade traqueal era utilizada solução nutritiva de Krebs, ajustada ao pH 7,4 (com uma solução de HCl ou NaOH, 1 N), gaseificada com carbogênio (95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>) e mantida a 37 °C. A mesma apresentava a seguinte composição em mM: NaCl (118,0), KCl (4,5), MgSO<sub>4</sub> (5,7), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,1), CaCl<sub>2</sub> (2,5), glicose (11,0) e NaHCO<sub>3</sub> (25,0).

As amostras para procedimentos histológicos eram conservadas em solução de formaldeído tamponado (10%) com a seguinte composição: formaldeído (1:10 v/v), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,04:10 m/v), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0,005:10 m/v) e H<sub>2</sub>O (9:10 v/v).

#### 4.1.6 Equipamentos

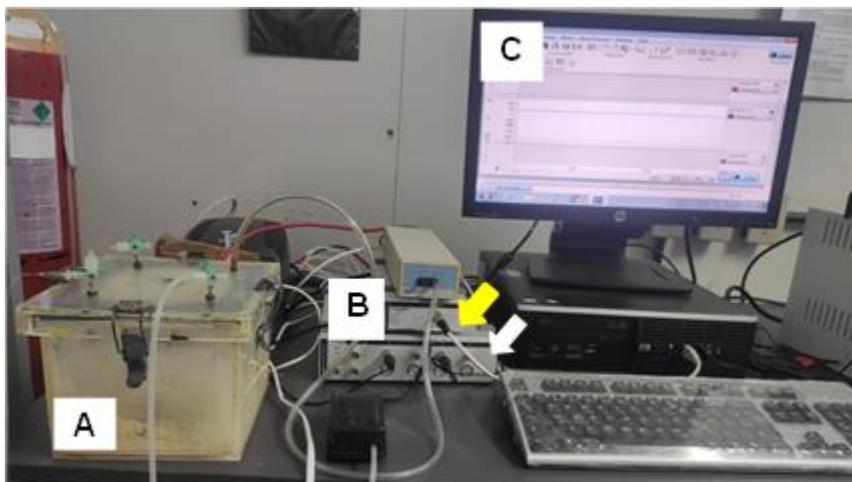
Os ratos e os ingredientes para composição da DAIG eram pesados em balança semianalítica (modelo B2090, Jhanyu), enquanto a pesagem das substâncias, era realizada em balança analítica (modelo AY220), adquiridos da Gehaka (Brasil).

As medidas de glicose de jejum foram realizadas através de um glicosímetro e fitas reativas Accu-Chek Performa®, Roche Diagnostics, E.U.A.

Para indução da asma era utilizado um nebulizador ultrassônico, Soniclear® (Brasil), com um fluxo variável entre 0,7 a 1,25 mL/min e tamanho médio da partícula de 4 µm, conectado a um recipiente fechado de poliacrílico (20x13x15 cm) contendo um orifício para a renovação do ar.

Para avaliação da função respiratória foi utilizado um espirômetro (ML141, PowerLab, ADInstruments) e o sistema de aquisição de análise de dados LabChart™ Pro (PowerLab, ADInstruments) (Figura 7).

**Figura 7** - Câmara pleetismográfica de corpo inteiro (A), transdutor diferencial de pressão (seta amarela) e o amplificador de sinais (seta branca) (B) e sistema de aquisição digital de dados conectados ao amplificador (C).



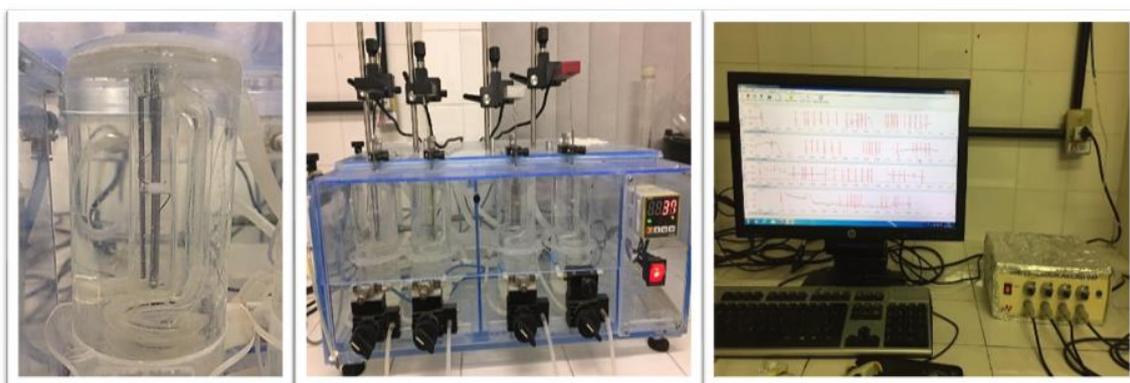
Fonte: FERREIRA, 2022.

O pH das soluções era aferido através de um pHmetro digital, modelo K39-2014B (Kasvi, São Paulo, SP, Brasil).

Para o registro das contrações isométricas, os órgãos eram suspensos em cubas de banho para órgãos isolados (6 mL), modelo BOI-04, e conectados a

transdutores de força isométricos, modelo TIM 05, acoplados a um amplificador modelo AECAD04F. Este, por sua vez, estava conectado a um sistema de aquisição digital com o software AQCAD versão 2.5.0 para aquisição dos dados e ANCAD para análise. O sistema continha uma bomba termostática modelo BT 60 que controlava a temperatura das cubas. Todos os aparelhos foram adquiridos junto a AVS Projetos (São Paulo, Brasil) (Figura 8).

**Figura 8** - Anel de traqueia suspenso em cuba de banho para órgão isolado (A), sistema de cubas de banho conectados a transdutores de força isométricos (B) e sistema de aquisição digital de dados conectados ao amplificador (C).



Fonte: PESSOA, 2022

Para a realização dos cortes histológicos, as amostras eram submetidas ao processador de tecidos modelo PT05 (LUPTEC, Brasil), seccionadas em micrótomo rotativo modelo RM 2125 RT (Leica, Alemanha), analisadas em microscópio ótico (Motic BA 410), fotografadas através da câmera modelo Nikon Ds-Ri2 e posteriormente analisadas por programa analisador de imagem (KS 300 software).

As amostras utilizadas foram centrifugadas em centrífuga de bancada, modelo CE01-A1 (Kacil Indústria e Comércio Ltda, Brasil).

## **4.2 Métodos**

### **4.2.1 Grupos experimentais**

Os animais eram randomicamente divididos em quatro grupos com 6 animais cada:

- Controle – GC (alimentados com dieta padrão e não sensibilizados);
- Obeso asmático – GOA (alimentados com DAIG e sensibilizados);
- Obeso asmático óleo de coco virgem 1000 mg/kg – GOAOCV1000 (alimentados com DAIG, sensibilizados com OVA e tratados com óleo de coco virgem na dose de 1000 mg/kg);
- Obeso asmático óleo de coco virgem 2000 mg/kg – GOAOCV2000 (alimentados com DAIG, sensibilizados com OVA e tratados com óleo de coco virgem na dose de 2000 mg/kg).

### **4.2.2 Suplementação com óleo de coco virgem**

Os grupos tratados com óleo de coco virgem (GOAOCV1000 e GOAOCV2000) recebiam, por via oral, por meio de gavagem, doses diárias de 1000 e 2000 mg/kg/dia (REAGAN-SHAW; NIHAL; AHMAD, 2008; ADEYEMI et al., 2020; Adaptado de VASCONCELOS et al., 2020), durante os últimos 30 dias da indução das doenças associadas.

### **4.2.3 Triagem farmacológica comportamental e avaliação da toxicidade de doses repetidas do óleo de coco virgem (OCV)**

Para avaliação do efeito tóxico do óleo de coco virgem, foram realizados experimentos de toxicidade de doses repetidas utilizando a metodologia descrita no guia nº 407 da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD, 2008). Para esse protocolo, os ratos Wistar foram separados em três grupos experimentais: controle (salina a 0,9%), tratado com óleo de coco virgem na

dose de 1000 mg/kg e tratado com óleo de coco virgem na dose de 2000 mg/kg, com 10 animais cada, sendo 5 machos e 5 fêmeas. Todos os animais receberam seus respectivos tratamentos por via oral através de gavagem.

Os animais foram submetidos no primeiro dia a um experimento comportamental, onde eram avaliados aspectos relacionados à estimulação do Sistema Nervoso Central (agressividade, ambulação aumentada, andar em círculo, autolimpeza, bocejo, contorções abdominais, convulsões, escalas, estereotipias, irritabilidade, levantar, movimento intenso das vibrisas, pedalar, sacudir a cabeça, saltar, tremor e vocalização) ou depressão do Sistema Nervoso Central (abdução das patas do trem posterior, ambulação diminuída, analgesia, anestesia, ataxia, catatonía, cauda de straut, hipnose, perda do reflexo auricular, perda do reflexo corneal, ptose palpebral, reflexo de endireitamento, resposta ao toque diminuída e sedação). Além disso, também foram avaliados reflexos autonômicos (cianose, constipação, defecação, diarreia, força para agarrar, lacrimejamento, micção, piloereção, respiração, salivação e tônus muscular) (Anexo 3).

Todos estes parâmetros foram avaliados por até 4 horas após a administração dos tratamentos com salina 0,9% e óleo de coco virgem (1000/2000 mg/kg). Após a experimentação comportamental, os animais continuaram sendo tratados diariamente com salina 0,9% (Grupo controle) ou com OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg de peso dos animais por via oral durante 28 dias para a avaliação da toxicidade de doses repetidas, e diariamente era avaliada a mortalidade. No início e ao término do tratamento era medido a glicemia de jejum desses animais. Além disso, o peso corporal e o consumo de água e de ração foram mensurados semanalmente (ALMEIDA et al., 1999). Após a eutanásia, diversos órgãos, incluindo coração, rins, glândulas adrenais, fígado, baço, útero e epidídimos foram retirados, pesados e avaliados macroscopicamente. Após os 28 dias, os animais eram acompanhados por mais 14 dias sem tratamento para detectar ocorrência tardia, persistência ou recuperação de possíveis efeitos tóxicos (OECD, 2008).

## **4.2.4 Avaliação da obesidade**

### **4.2.4.1 Evolução ponderal**

A massa corporal (g) dos ratos era verificada semanalmente, sempre nos mesmos dias, sendo o ganho de massa calculado pela diferença entre massa corpórea final e a inicial.

### **4.2.4.2 Ingestão alimentar**

O consumo alimentar, também era calculado semanalmente, sempre nos mesmos dias, sendo representado pela diferença entre o alimento oferecido e o residual utilizando a fórmula: consumo (g) = quota oferecida (g) – rejeito limpo (g). Foi considerado rejeito limpo o alimento que não foi ingerido e permaneceu na área externa do comedouro (VADIVEL; PUGALENTI, 2010).

### **4.2.4.3 Glicemia de jejum**

No primeiro dia das 16 semanas de tratamento, os animais de todos os grupos experimentais foram mantidos em jejum durante 8 horas e através da coleta de sangue da cauda dos animais a glicemia foi determinada, utilizando um glicosímetro (Accu-Chek Performa<sup>®</sup>, Roche Diagnostics, E.U.A). Ao fim das 16 semanas, os animais foram novamente mantidos em um jejum de 8 horas e o procedimento anteriormente descrito foi repetido (adaptado de NAYERI et al., 2014).

## **4.2.5 Parâmetros murinométricos**

### **4.2.5.1.1 Comprimento nasoanal, índice de Lee e índice de massa corporal**

No dia da eutanásia, os animais eram pesados e era medido o comprimento nasoanal (cm) que foi utilizado para o cálculo do índice de Lee, que consiste na razão entre a raiz cúbica da massa corporal e o comprimento nasoanal do animal (LEE et al., 1929) e o índice de massa corporal (IMC) caracterizado pela razão entre

o peso e o comprimento nasoanal do animal elevado ao quadrado (NOVELLI et al., 2007).

#### **4.2.5.1.2 Circunferências torácica e abdominal**

No dia da eutanásia, a circunferência torácica, localizada na porção posterior a pata dianteira, e a circunferência abdominal dos animais, localizada na parte anterior a pata traseira do animal, e eram aferidas utilizando trena corporal antropométrica (NOVELLI et al., 2007).

#### **4.2.5.1.3 Massa dos depósitos de tecido adiposo e índice de adiposidade**

Vinte e quatro horas após a última exposição da dieta, os animais eram eutanasiados e após cuidadosa dissecação eram pesados os tecidos adiposos e epididimal, retroperitonal e inguinal os quais representam os principais componentes de adiposidade central em ratos (MAUER; HARRIS; BARTNESS, 2001).

A gordura abdominal localizada na porção inferior do abdômen conectada ao epidídimo representa a gordura epididimal. A gordura conectada à parede abdominal posterior, ao redor dos rins e a parte abdominal do ureter representa a gordura retroperitonal. A gordura subcutânea que se localiza entre a porção inferior da caixa torácica e a porção mediana da coxa representa a gordura inguinal. (SURWIT et al., 1995; SANTOS, 2010).

O índice de adiposidade foi calculado a partir da soma das massas individuais das camadas adiposas epididimal, inguinal e retroperitoneal, através da fórmula:  $\text{gordura inguinal} + \text{gordura epididimal} + \text{gordura retroperitonal} \times 100 / \text{peso corporal final}$  (STUNKARD; WADDEN, 1993; MACRINI, 2014).

#### **4.2.5.2 Morfometria do tecido adiposo**

##### **4.2.5.2.1 Preparações histológicas**

Após a eutanásia dos ratos, os depósitos de tecido adiposo epididimal, retroperitoneal e inguinal eram cuidadosamente retirados, pesados e fixados em formaldeído a 10% durante um período máximo de 72 h, e submetidas ao procedimento histológico padrão para inclusão em parafina.

As amostras foram colocadas em processador de tecidos automático, embebidas em parafina e depois cortadas em micrótomo de 4 µm, colocadas em lâminas histológicas e desparafinizadas em xilol por 30 minutos, hidratadas em álcool em concentrações decrescentes por 25 minutos e lavadas em água corrente por 5 minutos e, em seguida, lavadas em água destilada. As amostras foram então tratadas com hematoxilina de Harris por 1 minuto, lavadas novamente em água destilada por 5 minutos e novamente coradas com eosina por 3 minutos, e posteriormente lavadas em água corrente por mais 30 segundos. Por fim, as lâminas foram desidratadas em concentrações crescentes de álcool, clarificadas em xilol e montadas com Entellan® (BATISTA et al., 2018).

#### **4.2.6 Indução da asma**

##### **4.2.7 Sensibilização e nebulização com ovalbumina para indução da asma**

A sensibilização era iniciada no final da 13ª semana de indução da obesidade e ocorreram durante os últimos 22 dias. Inicialmente, para o protocolo de sensibilização, nos dias 1-3 do experimento os animais recebiam injeção intraperitoneal (i.p.) OVA (grau V), na dose de 1 mg/kg/dia, solubilizada em solução salina 0,9% estéril e utilizando como adjuvante 100 mg de hidróxido de alumínio [Al(OH)<sub>3</sub>] (Figura 10). Nos dias 6, 9, 12, 15, 18 e 21, os animais eram colocados, individualmente, em uma caixa poliacrílica fechada acoplada a um nebulizador ultrassônico e eram desafiados com OVA 1% (grau II), por até 20 minutos diários.

Os animais do grupo controle eram submetidos ao mesmo processo, porém, utilizando apenas solução salina 0,9% estéril, tanto para as administrações i.p. quanto para as nebulizações. Todos os animais eram eutanasiados 24 horas após

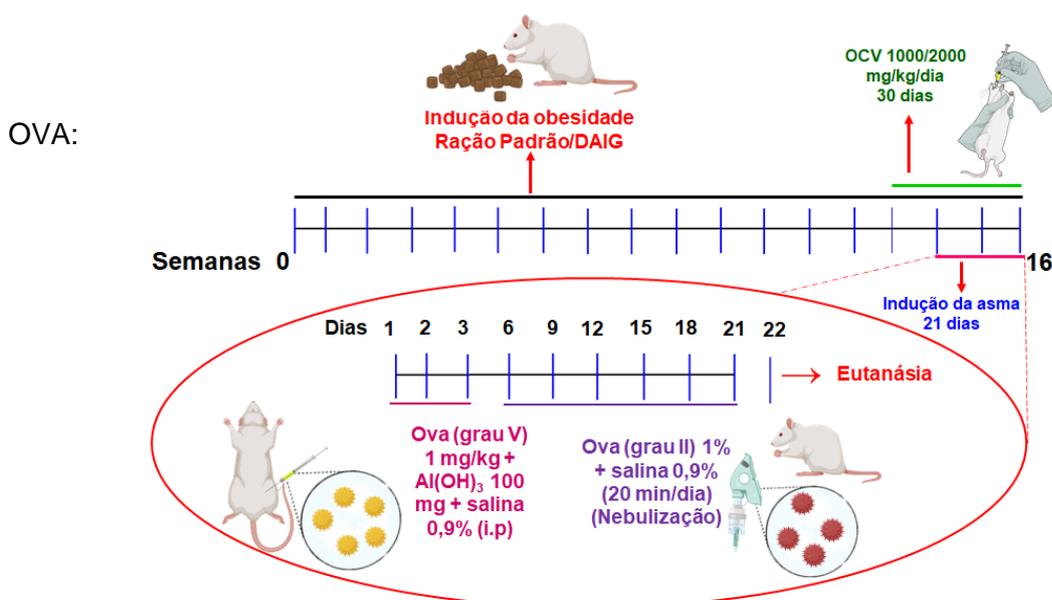
o último desafio com OVA ou exposição à solução salina (dia 22) (SALMON et al., 1999; Adaptado de GALVÃO et al., 2017) ((Figura 9).

**Figura 11** - Aparato utilizado para nebulização dos ratos, contendo caixa poliacrílica fechada acoplada a um nebulizador ultrassônico.



Fonte: PESSOA, 2022.

**Figura 14** - Protocolo de indução da asma em ratos.



ovalbumina, Al(OH)<sub>3</sub>: hidróxido de alumínio.

Fonte: PESSOA, 2022.

#### 4.2.8 Avaliação da função pulmonar

Nos dias 1, 12 e 21 do protocolo de indução de asma, após nebulização (OVA ou solução salina), os animais foram submetidos a medidas de ventilação pela técnica de pletismografia em câmara de corpo inteiro, adaptado da literatura (MALAN, 1973). O procedimento consiste em inserir o animal em um sistema fechado na entrada dos gases. As flutuações de pressão dentro do sistema foram consideradas devido à diferença de temperatura entre o gás inspirado (~ 25 °C) e o gás expirado (~ 37 °C) para a análise dos parâmetros ventilatórios.

Inicialmente, os animais foram aclimatados à câmara registro por um período de 15 min, a qual era ventilada com ar ambiente neste período. Após este período, foi interrompido o fluxo de ar e realizada a medição dos parâmetros por um período de 3 minutos. As oscilações causadas pela ventilação do animal foram captadas por um dispositivo conectado à câmara que contém um transdutor de pressão diferencial e amplificador de sinais. O sinal é enviado para o sistema de aquisição de análise de dados e quantifica a amplitude e frequência dos sinais respiratórios.

A calibração do volume foi obtida durante cada experimento, injetando um volume conhecido de ar (10 mL) na câmara do animal por meio de uma seringa graduada. O sistema permite o registro das medidas da frequência respiratória (FR) em volts (V) que, posteriormente, foram analisadas em ciclos por minuto (CPM). A quantificação da FR foi realizada retirando do registro total, de aproximadamente 3 minutos, um trecho correspondente a 10 segundos, livre de ruído e representativo do padrão de resposta gerado (BARTLETT JR; TENNEY, 1970).

O volume corrente (VC) foi calculado através da fórmula:

$$VC = \frac{PT}{PK} \times V_k \times \frac{T_c (PB-PA)}{T_c (PB-PA) - TA (PA-PB)}$$

Sendo,

PT: deflexão de pressão associada com cada volume de ar corrente;

Pk: deflexão de pressão associada com cada volume de ar injetado para calibração;

Vk: volume de ar injetado na câmara do animal para calibração;

Tc: temperatura corporal;

PB: pressão barométrica;

PA: pressão de vapor d'água à temperatura da câmara;

TA: temperatura do ar dentro da câmara;

PC: pressão de vapor d'água à temperatura corporal.

O volume minuto (VM) foi calculado pelo produto de FR pelo VC. O VC e o VM estão apresentados nas condições de pressão barométrica ambiente, à temperatura constante e saturados com vapor d'água.

#### **4.2.9 Obtenção dos anéis de traqueia**

Os ratos eram anestesiados com cetamina (180 mg/kg) e xilazina (30 mg/kg) por via intraperitoneal, seguido de exsanguinação, tinham a traqueia retirada e limpa, de modo a separá-la de todo o tecido conectivo e adiposo. O órgão era dividido em segmentos, contendo de 3 a 4 anéis de cartilagem. Os segmentos eram suspensos individualmente através de hastes de aço inoxidável em cubas de banho (6 mL), contendo solução nutritiva de Krebs sob tensão de 1 grama. Estes segmentos eram mantidos a uma temperatura de 37 °C e permaneceram em repouso durante 60 minutos, sendo a solução trocada a cada 15 minutos para evitar a influência de metabólitos liberados pelo órgão no meio (TSCHIRHART et al., 1987).

Após o período de estabilização era induzida uma contração com  $10^{-5}$  M de CCh, e durante o componente tônico era adicionado  $3 \times 10^{-4}$  M de ácido araquidônico para verificar a integridade do epitélio. O epitélio era considerado íntegro quando os anéis de traqueia apresentaram relaxamento igual ou superior a 50%, e apenas estes foram utilizados nos protocolos *in vitro* (TSCHIRHART et al., 1987).

#### **4.2.10 Avaliação da reatividade contrátil ao KCl e ao CCh em traqueia de ratos**

A traqueia era montada como descrito no item 4.2.9. Após a verificação da integridade do epitélio, a preparação era lavada e, após 30 minutos, era induzida uma curva concentração-resposta cumulativa por um agente eletromecânico (KCl) ou por um agente farmacomecânico (CCh) (OUEDRAOGO; ROUX, 2014). A resposta contrátil da traqueia dos GC, GOA, GOAOCV1000 E GOAOCV2000 frente ao KCl e ao CCh foi calculada com base na amplitude média da resposta da traqueia e as comparações eram feitas entre os grupos com base nos valores de efeito máximo ( $E_{max}$ ) e da concentração dos agentes farmacológicos que produzem 50% do seu efeito máximo ( $CE_{50}$ ), esta última foi calculada por regressão não linear (NEUBIG et al., 2003) a partir das curvas cumulativas concentrações-resposta obtidas para cada grupo experimental.

#### **4.2.11 Avaliação da reatividade relaxante ao nifedipino ou à aminofilina em traqueia de rato pré-contraída com CCh**

A traqueia era montada como descrito no item 4.2.9 Após o período de estabilização e verificação da integridade do epitélio, quando a linha de base se mantinha constante, uma nova contração com  $10^{-5}$  M de CCh era induzida e sobre o componente tônico era adicionado, em concentrações cumulativas, o nifedipino, um bloqueador dos canais de cálcio dependentes de voltagem (FURUKAWA et al., 1999), ou a aminofilina, um inibidor da fosfodiesterase (BAUMGARTEN; DALMARCO; GUIMARÃES, 2008), até atingirem o seu efeito máximo ( $E_{max}$ ). Como parâmetro de eficácia foi calculado o  $E_{max}$ , e de potência a  $CE_{50}$  (concentração de uma substância que promove 50% do seu efeito máximo), a  $CE_{50}$  foi calculada por regressão não linear (NEUBIG et al., 2003).

### 4.3 Análise estatística

Os resultados foram expressos como a percentagem da média e o erro padrão da média (e.p.m.), e analisados estatisticamente empregando-se a análise de variância (ANOVA) “*one-way*” seguido do pós-teste de Tukey. A hipótese nula foi rejeitada quando  $p < 0,05$ . Os valores de CE<sub>50</sub> foram calculados por regressão não linear para todos os experimentos realizados (NEUBIG et al., 2003). Todos os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism® versão 5.01.



## 5 Resultados

## 5 Resultados

### 5.1 Triagem farmacológica comportamental e avaliação da toxicidade de doses repetidas do óleo de coco virgem (OCV)

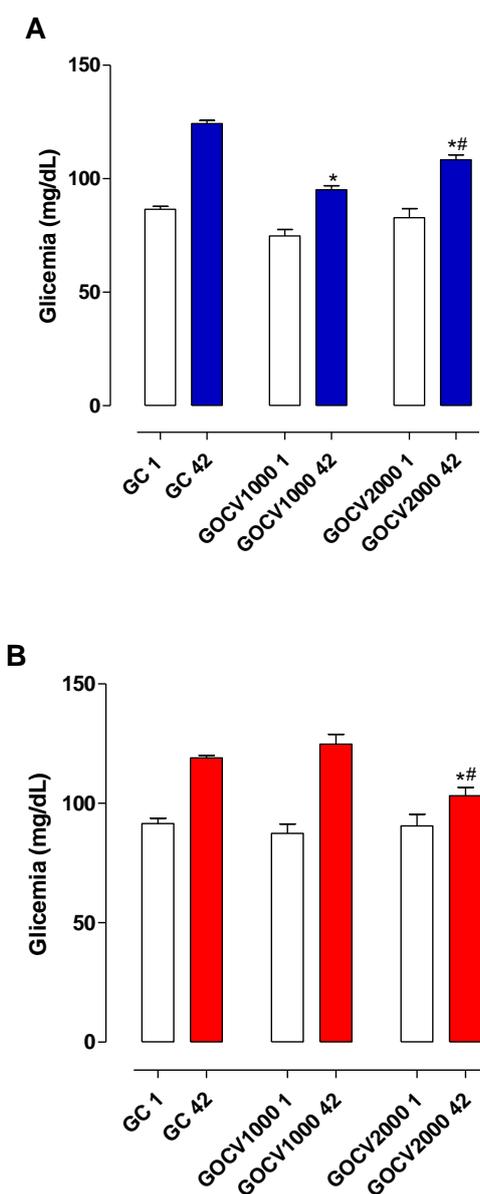
Inicialmente os ratos foram submetidos a gavagem com seus respectivos tratamentos, salina 0,9% para o grupo controle e OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg para os animais do GOCV1000 e GOCV2000, respectivamente. Durante as primeiras 4h de observação, após a administração dos tratamentos, não houve alteração de parâmetros comportamentais que indicassem estimulação (agressividade, ambulação aumentada, contorções abdominais, convulsões e etc) ou depressão (abdução das patas do trem posterior, analgesia, ataxia, catatonía e etc) do SNC ou do SNA (constipação, diarreia, piloereção, salivação e etc), entre os animais do GC, GOCV1000 ou GOCV2000.

Em seguida, durante 28 dias da administração de doses repetidas dos tratamentos aos seus respectivos grupos GC, GOCV1000 e GOCV2000, não foram observadas mortes de nenhum animal, assim como, nenhum sinal de toxicidade. Além disso, parâmetros como ingestão alimentar, peso corporal e glicemia de jejum também foram avaliados para verificar a toxicidade do OCV nas respectivas doses.

Com relação a glicemia de jejum desses animais, no início da experimentação, não houve diferença entre os valores de glicemias do GC, GOCV1000 e GOCV2000 tanto nos machos ( $86,5 \pm 1,3$ ;  $74,8 \pm 2,8$  e  $82,8 \pm 4,0$  mg/dL) quanto nas fêmeas ( $91,5 \pm 2,3$ ;  $87,4 \pm 3,9$ ;  $90,6 \pm 4,8$  mg/dL), respectivamente (Gráfico 1). No entanto, após 42 dia de tratamento foi observado um aumento de 43,7% ( $124,3 \pm 1,3$  mg/dL) na glicemia de jejum dos animais machos e um aumento de 30,0% ( $119,0 \pm 1,1$  mg/dL) na glicemia dos animais fêmeas. Já quando estes animais foram tratados com OCV nas doses de 1000 ou 2000 mg/kg, foi observado uma redução nesse aumento de 43,7% para apenas 27,3% ( $95,2 \pm 1,7$  mg/dL) e 30,9% ( $108,4 \pm 2,1$  mg/dL), respectivamente, quando comparado ao GC (Gráfico 1A). Já nos animais fêmeas, o GOCV1000 aumentou a glicemia de jejum desses animais em 42,7% ( $124,8 \pm 4,0$  mg/dL) quando comparado ao GC que teve um aumento de 30,0% ( $119,0 \pm 1,1$  mg/dL). Diferentemente, foi observado uma redução desse aumento em apenas 13,8%

(103,2 ± 3,4 mg/dL) da glicemia de jejum nos animais do GOCV2000, quando comparado ao GC (Gráfico 1B).

**Gráfico 1** - Glicemia de jejum dos animais machos (A) e fêmeas (B) do GC, GOCV1000 e GOCV2000 nos dias 1 e 42.



Dados expressos como média ± e.p.m. (n = 3-5). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey.

\* $p < 0,05$  (GC macho/fêmea vs. GOCV1000 e GOCV2000);

# $p < 0,05$  (GOCV1000 vs GOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

Com relação aos parâmetros como peso dos animais inicial e final, ganho de peso e consumo de ração, não foram observadas alterações entre os GC, GOCV1000 e GOCV2000 (Tabela 1, Gráfico 2). Também não foram observadas nenhuma alteração morfológica/macrosscópica, assim como, não houve diferença entre o peso dos diferentes órgãos dos animais (machos), entre os grupos GC, GOCV1000 e GOCV2000 (Tabela 2). Entretanto, nos animais (fêmeas) do GOCV2000 foi observado um aumento do baço ( $0,27 \pm 0,01$  g) e diminuição do fígado ( $2,99 \pm 0,10$  g) quando comparado ao GC ( $0,22 \pm 0,01$ ;  $3,55 \pm 0,14$  g) respectivamente (Tabela 3).

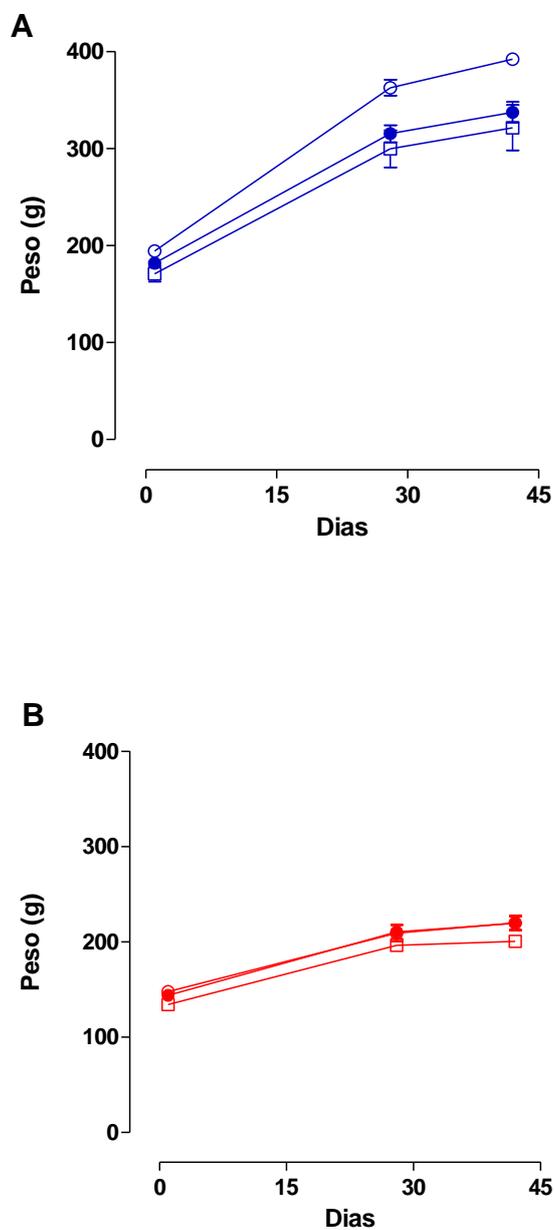
**Tabela 1** - Evolução ponderal dos animais do GC e GOCV nas doses de 1000 ou 2000 mg/kg/dia submetidos ao tratamento de doses repetidas.

<b>Grupo</b>	<b>sexo</b>	<b>Peso inicial (g)</b>	<b>Peso final (g)</b>	<b>Ganho de peso (g)</b>
<b>Controle</b>	macho	$194,3 \pm 4,3$	$392,0 \pm 5,0$	$197,7 \pm 7,8$
	fêmea	$147,8 \pm 4,6$	$219,8 \pm 8,1$	$72,0 \pm 6,7$
<b>GOCV1000</b>	macho	$181,8 \pm 5,0$	$337,2 \pm 10,6$	$155,4 \pm 10,9$
	fêmea	$134,2 \pm 1,2$	$200,4 \pm 2,2$	$66,2 \pm 2,2$
<b>GOCV2000</b>	macho	$170,8 \pm 8,1$	$321,4 \pm 23,4$	$150,6 \pm 19,4$
	fêmea	$144,0 \pm 3,1$	$219,6 \pm 6,8$	$75,6 \pm 4,8$

Dados expressos como média  $\pm$  e.p.m. (n = 3-5). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey.

Fonte: Pessoa, 2022.

**Gráfico 2** - Evolução ponderal dos animais machos (A) e fêmeas (B) do GC (○/◊), do GOCV nas doses de 1000 (●/◐) e 2000 mg/kg/dia (◑/◒).



Dados expressos como média  $\pm$  e.p.m. (n = 3-5). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey.

Fonte: PESSOA, 2022.

**Tabela 2** - Peso dos órgãos de ratos Wistar do GC, do GOCV1000 e 2000 e submetidos ao tratamento de doses repetidas.

Grupo	Coração	Suprarrenal	Fígado	Baço	Epidídimo	Pulmão	Rins
<b>Controle</b>	0,28 ± 0,04	0,0170 ± 0,0006	2,76 ± 0,52	0,18 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,54 ± 0,03	0,63 ± 0,13
<b>GOCV 1000</b>	0,33 ± 0,01	0,0144 ± 0,0007	2,82 ± 0,10	0,18 ± 0,009	0,15 ± 0,01	0,55 ± 0,06	0,67 ± 0,01
<b>GOCV 2000</b>	0,36 ± 0,02	0,0198 ± 0,0030	2,59 ± 0,06	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,006	0,52 ± 0,03	0,71 ± 0,01

Dados expressos como média ± e.p.m. (n = 3-5). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey.

Fonte: PESSOA, 2022.

**Tabela 3** - Peso dos órgãos de ratas Wistar do GC, do GOCV1000 e 2000 e submetidos ao tratamento de doses repetidas.

Grupo	Coração	Suprarrenal	Fígado	Baço	Útero	Pulmão	Rins
<b>Controle</b>	0,41 ± 0,01	0,0276 ± 0,0034	3,55 ± 0,14	0,22 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,79 ± 0,11	0,74 ± 0,02
<b>GOCV 1000</b>	0,40 ± 0,02	0,0340 ± 0,0058	3,33 ± 0,08	0,24 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,64 ± 0,03	0,75 ± 0,01
<b>GOCV 2000</b>	0,39 ± 0,01	0,0320 ± 0,0035	2,99 ± 0,10*	0,27 ± 0,01*	0,30 ± 0,05	0,60 ± 0,01	0,73 ± 0,01

Dados expressos como média ± e.p.m. (n = 3-5). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey:

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

## 5.2 Avaliação da obesidade experimental

### 5.2.1 Evolução ponderal

A massa corporal inicial dos GC, GOA e GOAOCV2000 ( $248,3 \pm 15,4$ ;  $264,7 \pm 10,8$ ;  $284,3 \pm 11,3$  g, respectivamente) foram semelhantes (Tabela 4). No entanto, o peso inicial do GOAOCV1000 ( $301,3 \pm 12,2$  g) foi maior quando comparado ao GC ( $248,3 \pm 15,4$  g). No final das 16 semanas, os animais do GOA ( $460,2 \pm 21,0$  g) apresentaram um aumento de peso causado pela ingestão da DAIG, e este aumento de peso não foi revertido quando os animais foram tratados com OCV na dose de 1000 mg/kg ( $463,8 \pm 14,0$  g) quando comparado ao GC ( $365,2 \pm 3,5$  g). Entretanto, foi observado uma reversão desse parâmetro nos animais tratados com OCV2000 ( $410,2 \pm 9,8$  g), não diferindo do GC (Gráfico 3, Tabela 3).

Após as 16 semanas foi observado que o GOA apresentou um ganho de massa corporal de 73,2% ( $195,5 \pm 12,0$  g) quando comparado ao GC que foi de 49,6% ( $116,8 \pm 16,4$  g). Os animais que receberam o tratamento com OCV1000 apresentaram um aumento de 54,2% de peso corporal ( $162,5 \pm 7,5$  g) quando comparado ao GC. Já os animais que foram tratados com o OCV2000 tiveram um aumento de 44,2% ( $125,8 \pm 8,9$  g) na massa corporal ocasionado pela ingestão da DAIG, apresentando resultado semelhante ao GC (Gráfico 3, Tabela 4).

**Tabela 4** - Valores de massa corporal inicial (g), final (g) e ganho de massa corporal (g) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000.

<b>Grupo</b>	<b>Peso inicial (g)</b>	<b>Peso final (g)</b>	<b>Ganho de peso (g)</b>
<b>Controle</b>	248,3 ± 15,4	365,2 ± 3,5	116,8 ± 16,4
<b>GOA</b>	264,7 ± 10,8	460,2 ± 21,0*	195,5 ± 12,0*
<b>GOAOCV1000</b>	301,3 ± 12,2*	463,8 ± 14,0*	162,5 ± 7,5*
<b>GOAOCV2000</b>	284,3 ± 11,3	410,2 ± 9,8	125,8 ± 8,9 <sup>b</sup>

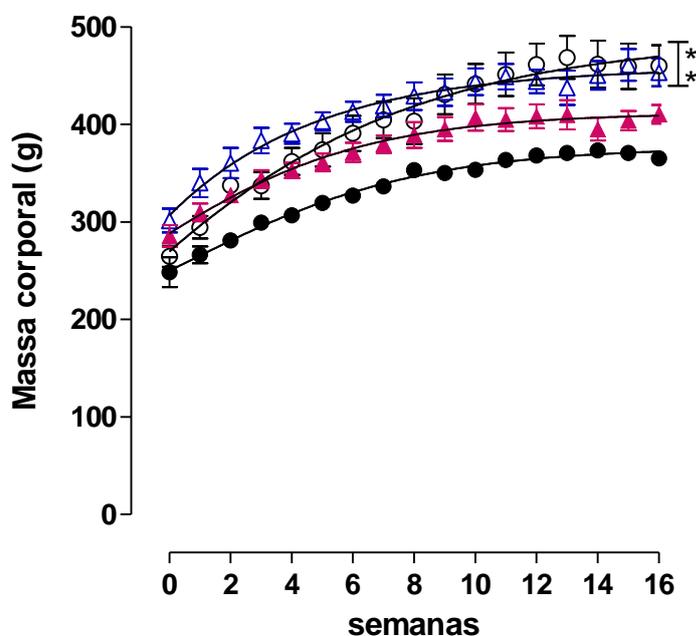
ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey (n = 6).

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV1000);

<sup>b</sup> $p < 0,05$  (GOA vs GOAOCV2000)

Fonte: PESSOA, 2022.

**Gráfico 3** - Massa corporal média semanal dos animais GC (●), GOA (○), GOAOCV1000 (△) e GOAOCV2000 (▲).



ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey (n = 6).

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV1000).

Fonte: PESSOA, 2022.

### 5.2.2 Ingestão alimentar

A ingestão alimentar média dos grupos experimentais foi semelhante ao decorrer das 16 semanas. O GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000 mg/kg apresentaram um consumo médio ( $159,9 \pm 6,8$ ;  $159,4 \pm 4,5$ ;  $147,1 \pm 3,8$  g, respectivamente), semelhante ao GC ( $162,0 \pm 3,6$  g) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Ingestão alimentar estimada (g) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000.

<b>Grupo</b>	<b>Ingestão alimentar média (g)</b>
<b>Controle</b>	162,0 ± 3,6
<b>GOA</b>	159,9 ± 6,8
<b>GOAOCV1000</b>	159,4 ± 4,5
<b>GOAOCV2000</b>	147,1 ± 3,8

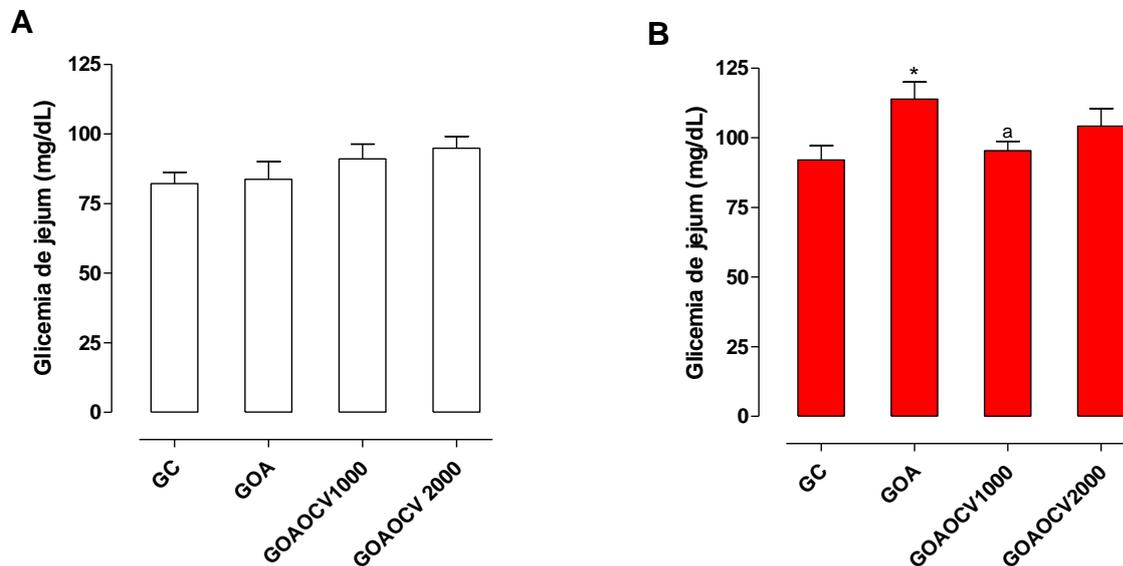
Dados expressos como média ± e.p.m. (n = 6). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey.

Fonte: PESSOA, 2022.

### 5.2.3 Glicemia de jejum

No início das 16 semanas antes do tratamento, todos os grupos experimentais GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000 apresentaram valores de glicemia de jejum semelhantes ( $82,1 \pm 4,0$ ;  $83,6 \pm 6,4$ ;  $91,0 \pm 5,3$  e  $92,6 \pm 3,0$  mg/dL, respectivamente). Entretanto, após 16 semanas recebendo uma dieta de alto índice glicêmico (DAIG), os animais do GOA apresentaram um aumento de 36,1% ( $113,8 \pm 6,1$  mg/dL) nos níveis da glicemia de jejum quando comparados ao GC que apresentou um aumento de apenas 12,0% ( $92,0 \pm 5,1$  mg/dL). Já nos animais do grupo GOAOCV1000 foi observado uma redução desse aumento para apenas 4,7% ( $95,3 \pm 3,3$  mg/dL) na glicemia de jejum desses animais, não apresentando diferença quando comparado ao GC. Nos animais do GOAOCV2000 também foi observado um aumento de apenas 12,5% ( $104,2 \pm 6,2$  mg/dL) da glicemia, não apresentando diferença do GC (Gráfico 4).

**Gráfico 4** - Glicemia de jejum dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000 antes (A) e após (B) as 16 semanas de tratamento com a DAIG.



ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey (n = 6).

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV1000);

<sup>a</sup> $p < 0,05$  (GOA vs GOAOCV1000).

Fonte: PESSOA, 2022.

## 5.2.4 Parâmetros murinométricos

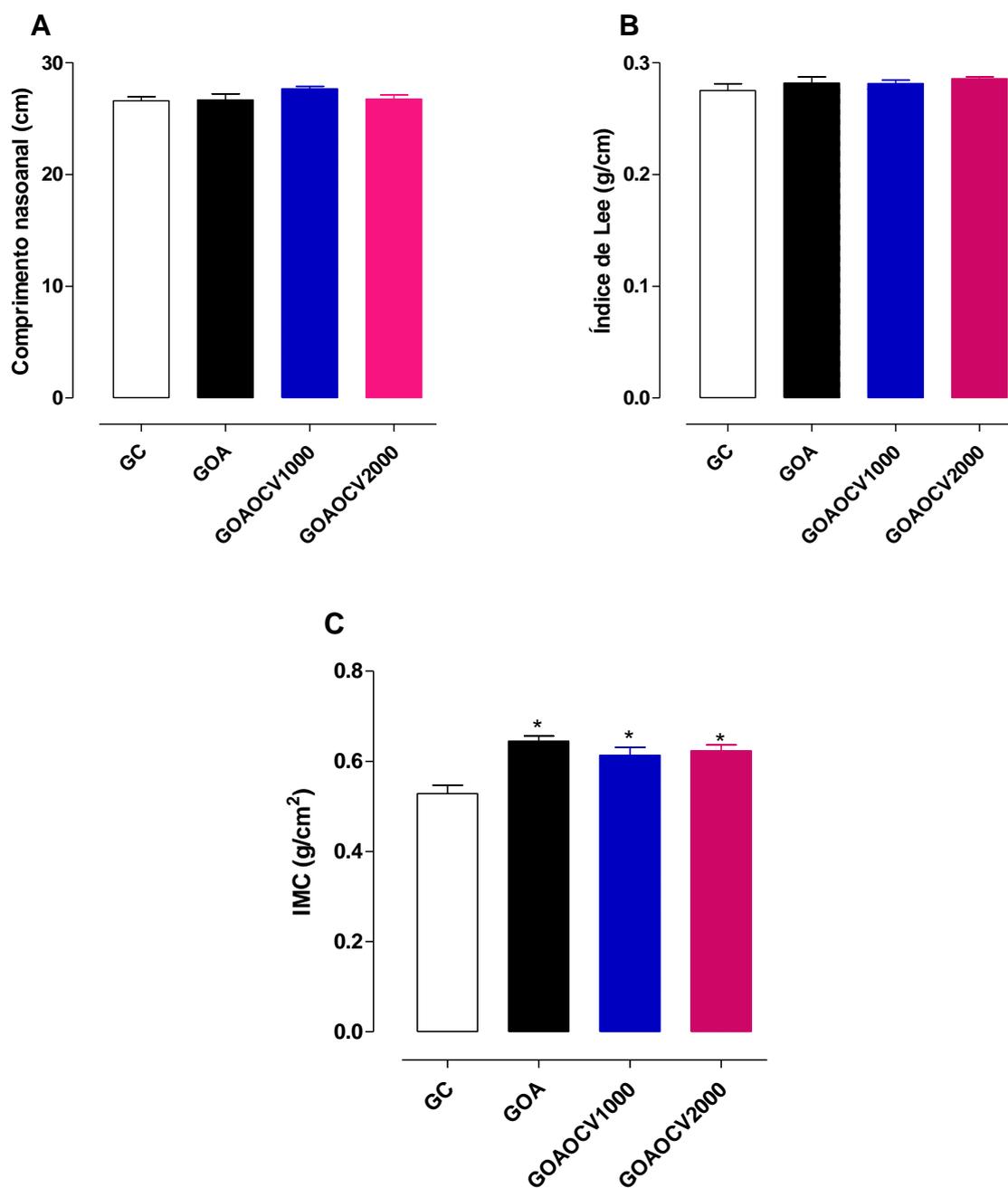
### 5.2.4.1 Comprimento nasoanal, índice de Lee e índice de massa corporal

O comprimento nasoanal dos animais de todos os grupos experimentais: GC ( $26,5 \pm 0,3$  cm), GOA ( $26,6 \pm 0,5$  cm), GOAOCV1000 ( $27,6 \pm 0,2$  cm) e GOAOCV2000 ( $26,7 \pm 0,4$  cm), não houve diferença significativa (Gráfico 5A).

Não houve alterações no índice de Lee nos animais de todos os grupos experimentais: GC ( $0,27 \pm 0,006$  g/cm), GOA ( $0,28 \pm 0,005$  g/cm), GOAOCV1000 ( $0,28 \pm 0,003$  g/cm) e GOAOCV2000 ( $0,29 \pm 0,002$  g/cm) (Gráfico 5B).

Foi observado que os animais do GOA ( $0,64 \pm 0,01$  g/cm<sup>2</sup>) apresentaram um aumento do IMC quando comparado ao GC ( $0,52 \pm 0,01$  g/cm<sup>2</sup>). Já nos animais tratados com OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg ( $0,61 \pm 0,0$ ;  $0,62 \pm 0,01$  g/cm<sup>2</sup>, respectivamente) não foi observado redução do IMC quando comparado ao GC e GOA (Gráfico 5C).

**Gráfico 5** - Medidas de comprimento nasoanal (cm) (A), índice de Lee (g/cm) (B) e IMC (g/cm<sup>2</sup>) (C) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000.



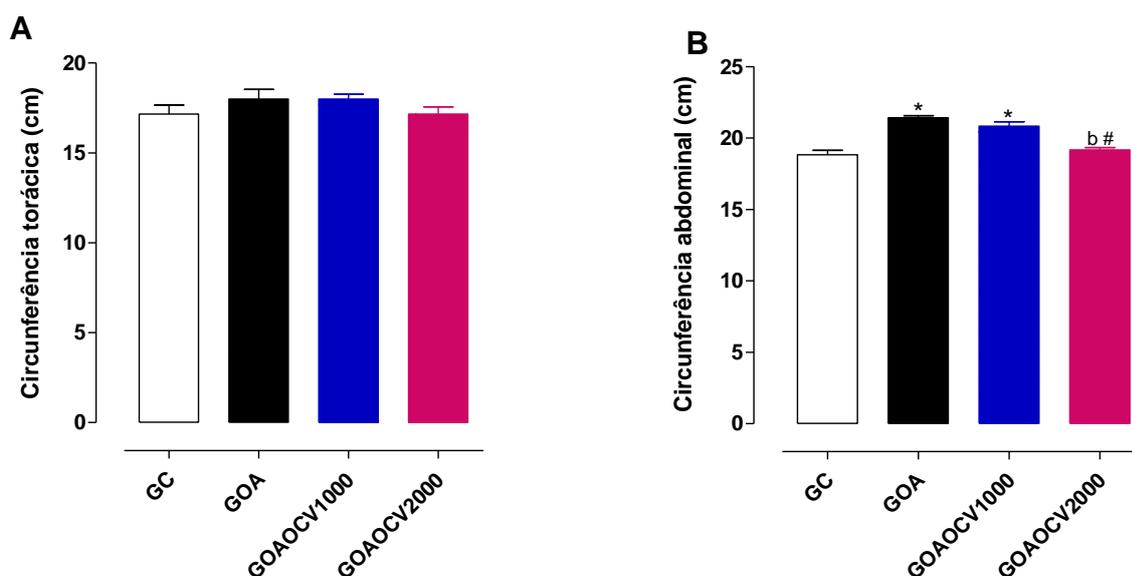
ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey (n = 6).  
\*p < 0,05 (GC vs. GOA, GOAOCV1000, GOAOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

### 5.2.4.2 Circunferência torácica e abdominal

Com relação a medida da circunferência torácica, não foi observado diferença significativa entre os grupos experimentais GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000 ( $17,1 \pm 0,5$ ;  $18,0 \pm 0,5$ ;  $18,0 \pm 0,2$ ;  $17,1 \pm 0,4$  cm), respectivamente, Gráfico 6A. Diferentemente, foi observado um aumento da circunferência abdominal no GOA ( $21,4 \pm 0,1$  cm) quando comparado ao GC ( $18,8 \pm 0,3$  cm). O tratamento com OCV1000 mg/kg ( $20,8 \pm 0,3$  cm) não reverteu esse aumento quando comparado do GC. Entretanto, quando os animais foram tratados com OCV2000 mg/kg, foi observado uma reversão desse aumento quando comparado ao GC e GOA (Gráfico 6B).

**Gráfico 6** - Valores de circunferência torácica (cm) (A) e abdominal (cm) (B) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000.



ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey (n = 6).

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOAOCV1000);

<sup>b</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV2000);

<sup>#</sup> $p < 0,05$  (GOAOCV1000 vs. GOAOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

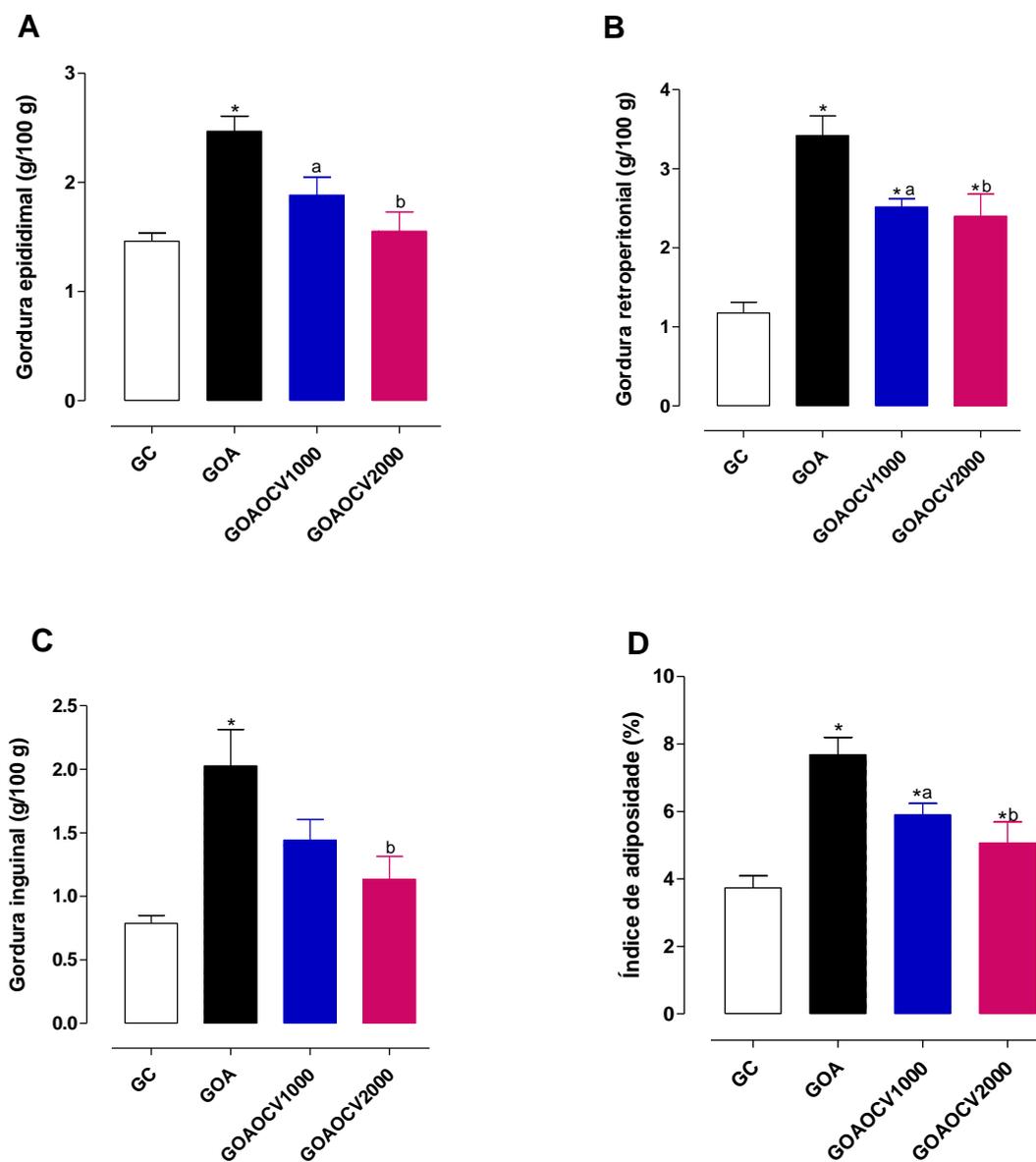
### 5.2.4.3 Massas de depósitos de tecidos adiposos e índice de adiposidade

Os animais do GOA apresentaram um aumento de 68,5% ( $2,46 \pm 0,14$  g) na massa de tecido adiposo epididimal, quando comparado ao GC ( $1,46 \pm 0,07$  g). Já, nos animais dos grupos tratados GOAOCV1000/2000 apresentaram um aumento de apenas 28,8% e 6,2% ( $1,88 \pm 0,16$ ;  $1,55 \pm 0,17$  g, respectivamente) sendo observado uma reversão desse parâmetro (Gráfico 7A). Também foi observado um aumento da gordura retroperitoneal no GOA de 191,4% ( $3,41 \pm 0,25$  g) quando comparado ao GC ( $1,17 \pm 0,13$  g). Entretanto, os animais do GOAOCV1000/2000 mg/kg tiveram um aumento de apenas 114,5% e 105,1% ( $2,51 \pm 0,10$ ;  $2,40 \pm 0,27$  g, respectivamente) apresentando uma diminuição de 59,8 e 54,9% na massa dessa gordura quando comparado ao GOA (Gráfico 7B).

A gordura inguinal do GOA teve um aumento de 155,7% ( $2,02 \pm 0,29$  g) quando comparada ao GC ( $0,79 \pm 0,06$  g). Já nos animais que foram tratados com OCV1000/2000 mg/kg foi observado um aumento de apenas 82,3 e 43% ( $1,44 \pm 0,16$ ;  $1,13 \pm 0,17$  g, respectivamente) dessa gordura (Gráfico 7C).

Na avaliação do índice de adiposidade, foi observado um aumento no GOA ( $7,6 \pm 0,5\%$ ), após 16 semanas consumindo a dieta de alto índice glicêmico, quando comparado ao GC ( $3,7 \pm 0,4\%$ ). Além disso, o tratamento com o OCV 1000 e 2000 mg/kg ( $5,9 \pm 0,3$ ;  $5,1 \pm 0,6\%$ ) respectivamente, foi capaz de prevenir em 43,5 e 64,1% respectivamente, este índice, apresentando diferença do GOA (Gráfico 7D).

**Gráfico 7** - Massa dos tecidos adiposos epididimal (g/100 g) (A), retroperitoneal (g/100 g) (B) e inguinal (g/100 g) (C) e índice de adiposidade (%) (D) dos animais do GC, GOA, GOAOCV1000 e GOAOCV2000.



ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey (n = 6).

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV1000, GOAOCV2000);

<sup>a</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV1000);

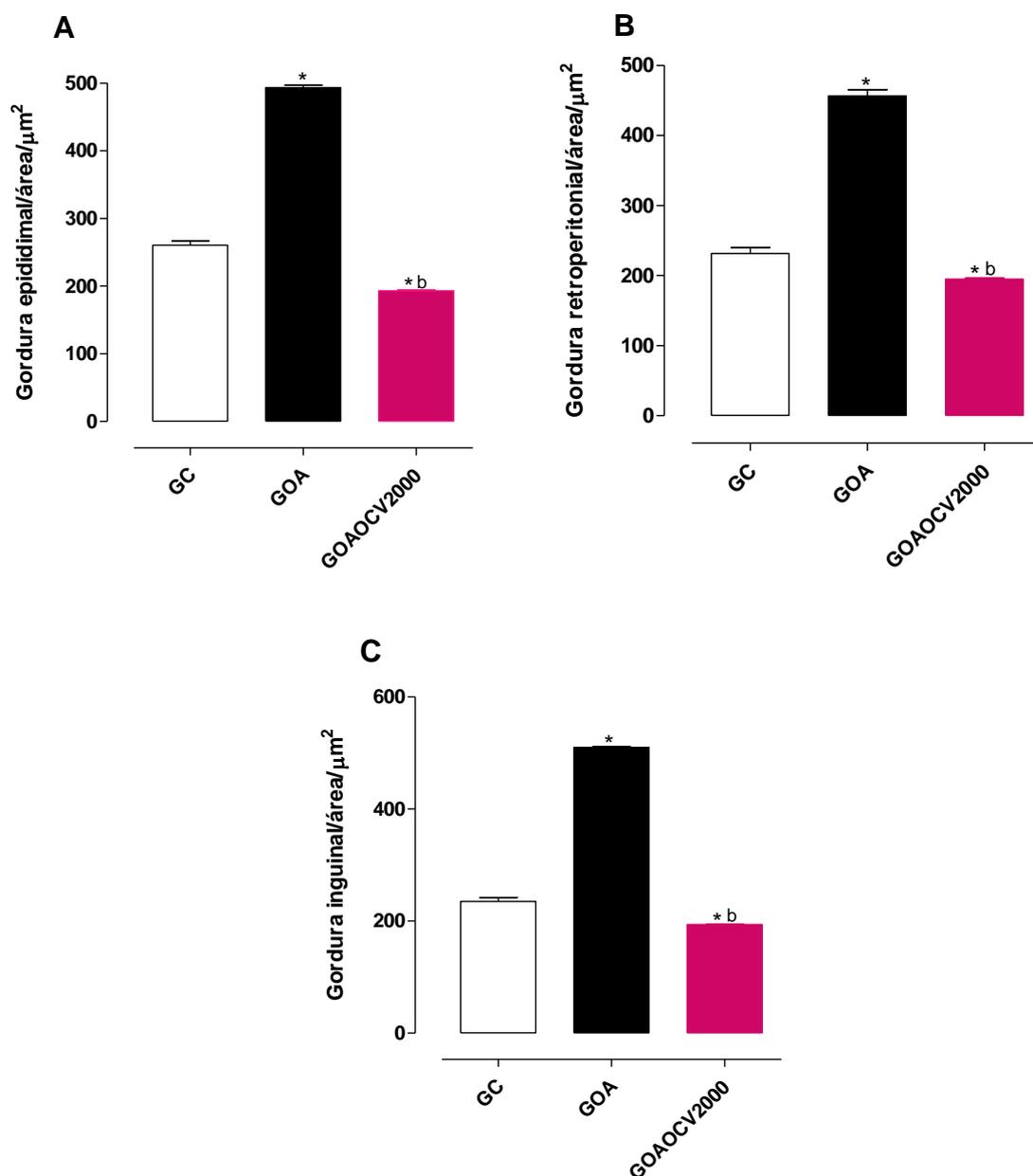
<sup>b</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

#### 5.2.4.4 Morfometria do tecido adiposo

Nos animais do GOA que receberam a DAIG é observado um aumento no diâmetro dos tecidos adipócitos epididimal, retroperitoneal e inguinal ( $493,2 \pm 3,5$ ;  $456,3 \pm 8,7$ ;  $510,2 \pm 1,3$  área/ $\mu\text{m}^2$ , respectivamente), quando comparado ao GC ( $260,5 \pm 6,5$ ;  $231,5 \pm 8,3$ ;  $235,2 \pm 6,7$  área/ $\mu\text{m}^2$ , respectivamente). Já no GOAOCV2000 é observado uma reversão do aumento do diâmetro desses adipócitos ( $193,0 \pm 1,4$ ;  $194,8 \pm 1,2$ ;  $193,8 \pm 1,0$  área/ $\mu\text{m}^2$ , respectivamente), apresentando valores menores que o GC (Figura 11, Gráfico 8 A, B e C).

**Gráfico 8** - Medidas de área dos adipócitos das gorduras inguinal (A), epididimal (B) e retroperitoneal (C) de animais dos GC, GOA e GOAOCV2000.



ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey ( $n = 6$ ).  
\*  $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV1000, GOAOCV2000);  
<sup>b</sup>  $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

### 5.3 Avaliação da função pulmonar

#### 5.3.1 Avaliação da frequência respiratória, do volume corrente e do volume minuto de ratos obesos asmáticos

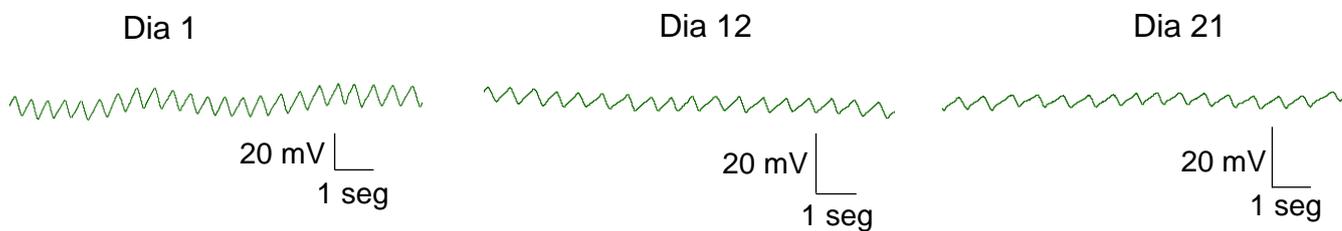
Em relação ao volume corrente dos animais do GC, GOA e GOAOCV2000 nos dias 0 ( $9,3 \pm 0,5$ ;  $9,0 \pm 0,4$ ;  $10,7 \pm 2,2$  mL/kg<sup>-1</sup>, respectivamente) e no dia 12 ( $7,5 \pm 0,5$ ;  $7,9 \pm 11,0$ ;  $8,8 \pm 1,5$  mL/kg<sup>-1</sup>, respectivamente), não apresentaram alterações. Já no dia 21 foi observado que o GOA ( $5,8 \pm 0,3$  mL/kg<sup>-1</sup>) apresentou uma diminuição do volume corrente quando comparado o GC ( $9,3 \pm 0,5$  mL/kg<sup>-1</sup>), (Figura 12, Gráfico 9A). No entanto, o tratamento com OCV na dose de 2000 mg/kg ( $9,9 \pm 1,3$  mL/kg<sup>-1</sup>) reverteu esse parâmetro, aumentando o volume corrente destes animais no último dia avaliado, não apresentando diferença do GC ( $8,8 \pm 0,7$  mL/kg<sup>-1</sup>) (Figura 12, Gráfico 9A).

Em relação aos valores da frequência respiratória nos animais do GC, GOA e GOAOCV2000 nos dias 0 ( $119,8 \pm 17,2$ ;  $121,8 \pm 9,9$ ;  $104,6 \pm 9,6$  resp/min<sup>-1</sup>, respectivamente), 12 ( $128,5 \pm 9,9$ ;  $109,8 \pm 14,6$ ;  $106,0 \pm 6,7$  resp/min<sup>-1</sup>, respectivamente), ou 21 não foi observado diferença entre animais do GC, GOA e GOAOCV2000 ( $122,0 \pm 15,1$ ;  $119,7 \pm 8,6$ ;  $104,6 \pm 11,5$  resp/min<sup>-1</sup>, respectivamente) (Figura 12, Gráfico 9B).

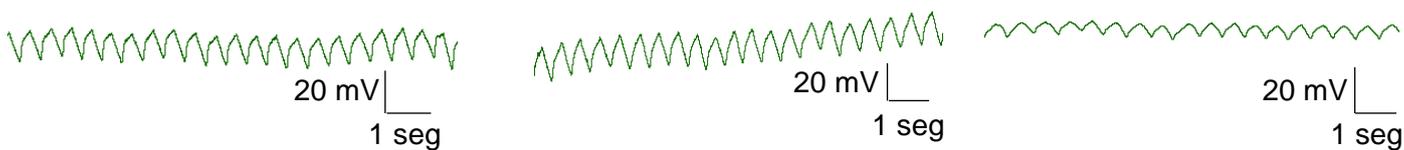
Os valores de volume minuto não apresentaram diferença entre os GC, GOA e GOAOCV2000 no dia 0 ( $1505 \pm 302,4$ ;  $1073 \pm 162,3$ ;  $1047 \pm 111,3$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, respectivamente), resultado semelhante foi observado no dia 12 ( $1038 \pm 151,8$ ;  $874,0 \pm 156,2$ ;  $967,0 \pm 216,2$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, respectivamente). No dia 21 foi observado uma diminuição do volume minuto dos animais do GOA ( $679,3 \pm 76,8$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) quando comparado ao GC ( $1122 \pm 128,2$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). No entanto o tratamento com OCV na dose de 2000 mg/kg ( $1108,0 \pm 96,7$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), reverteu esse parâmetro, aumentando o volume minuto destes animais, não apresentando diferença do GC (Figura 12, Gráfico 9C).

**Figura 17** - Registros originais representativos da função respiratória dos animais do GC (A), GOA (B) e GOAOCV2000 (C), nos dias 1, 12 e 21.

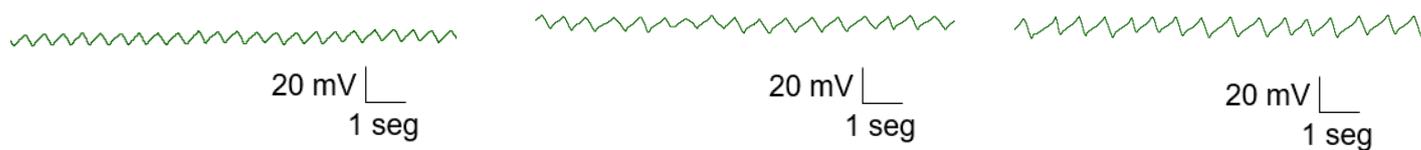
**A**



**B**

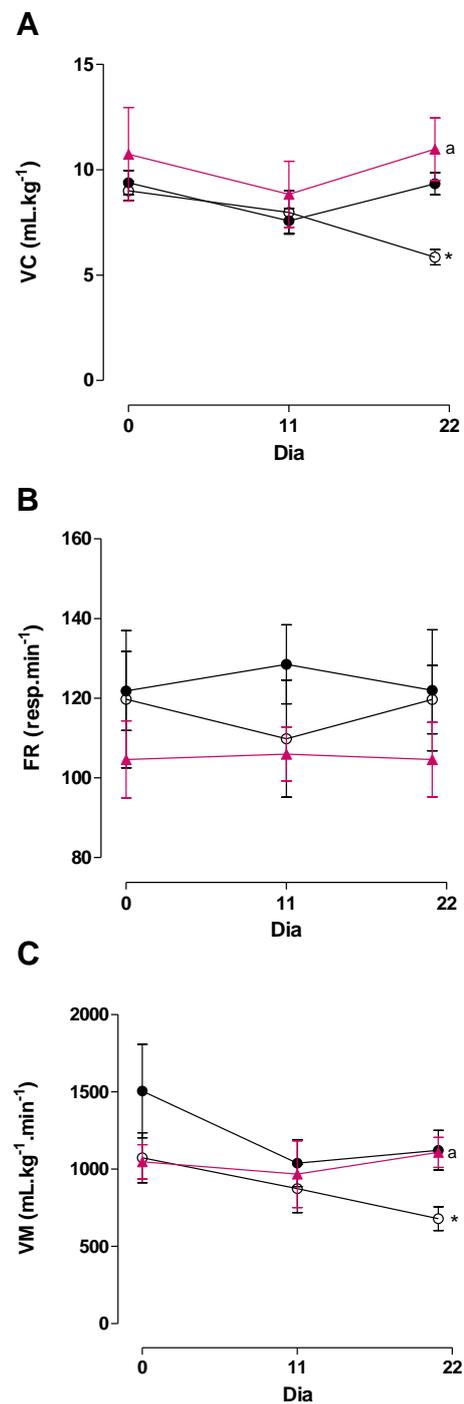


**C**



Fonte: PESSOA, 2022.

**Gráfico 9** - Efeito do tratamento com OCV 2000 mg/kg/dia sobre o volume corrente (A), frequência respiratória (B) e volume minuto (C) dos grupos GC (●), GOA (○) e GOAOCV2000 (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 6). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey:

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV2000);

<sup>a</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.

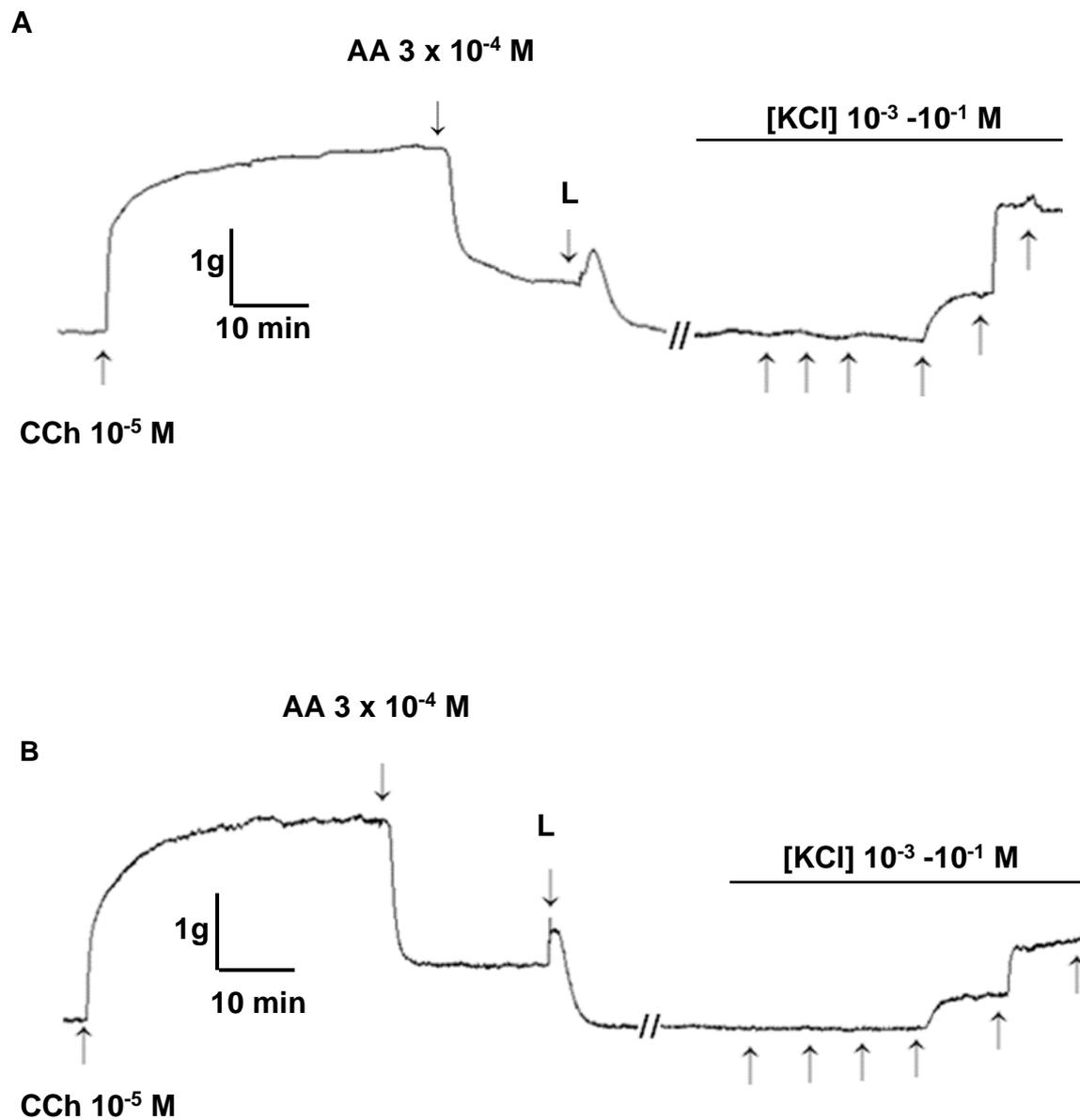
## 5.4 Avaliação da reatividade traqueal

### 5.4.1 Avaliação da reatividade contrátil ao KCl e CCh em traqueia de rato

Observou-se que a traqueia dos ratos de todos os grupos experimentais contraiu em resposta à adição de KCl, não havendo alteração da eficácia ou da potência contrátil ao KCl entre os grupos GC ( $E_{max} = 100\%$  e  $CE_{50} = 3,3 \pm 0,08 \times 10^{-2} M$ ) e GOA ( $E_{max} = 93,1 \pm 4,8\%$  e  $CE_{50} = 3,5 \pm 0,1 \times 10^{-2} M$ ), como também dos grupos tratados GOAOCV1000 ( $E_{max} = 106,8 \pm 9,6\%$  e  $CE_{50} = 3,3 \pm 0,2 \times 10^{-2} M$ ) e GOAOCV2000 ( $E_{max} = 88,7 \pm 2,0\%$  e  $CE_{50} = 3,2 \pm 0,3 \times 10^{-2} M$ ) (Figura 13 A, B, C e D, Gráfico 10A).

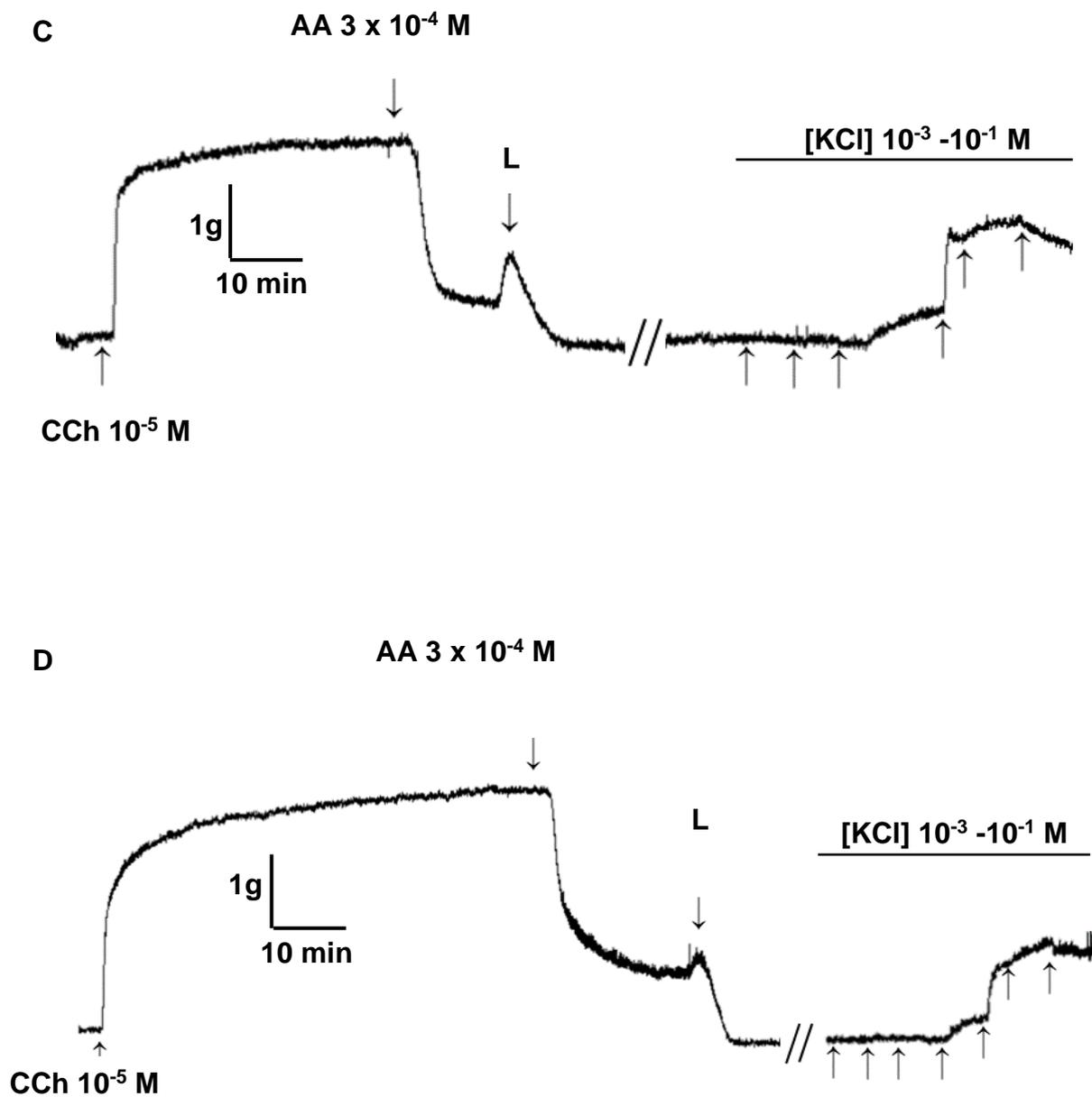
O tratamento com o OCV não alterou a potência contrátil do CCh, não apresentando diferença entre os grupos experimentais: GC ( $CE_{50} = 9,7 \pm 0,8 \times 10^{-7} M$ ), GOA ( $CE_{50} = 2,6 \pm 1,2 \times 10^{-6} M$ ); GOAOCV1000 ( $CE_{50} = 9,8 \pm 0,7 \times 10^{-7} M$ ) e GOAOCV2000 ( $CE_{50} = 7,9 \pm 0,9 \times 10^{-7} M$ ). No entanto, foi observado um aumento da eficácia contrátil ao CCh na traqueia dos animais do GOA ( $E_{max} = 152,6 \pm 5,5\%$ ) quando comparado ao GC ( $E_{max} = 100\%$ ). Já o GOAOCV1000 mg/kg ( $E_{max} = 157,4 \pm 7,3\%$ ), não foi capaz de reduzir o aumento da reatividade causada pela asma exacerbada pela obesidade, quando comparado ao GC. Diferentemente, nos animais do GOAOCV2000 ( $E_{max} = 86,1 \pm 4,5\%$ ) foi observado uma reversão da eficácia contrátil do CCh, não apresentando diferença quando comparado ao GC ( $E_{max} = 100\%$ ) (Figura 14 A, B, C e D, Gráfico 10B).

**Figura 20** - Registros originais representativos da reatividade contrátil ao KCl da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).



(Continua).

**Figura 13** – Registros originais representativos da reatividade contrátil ao KCl da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).

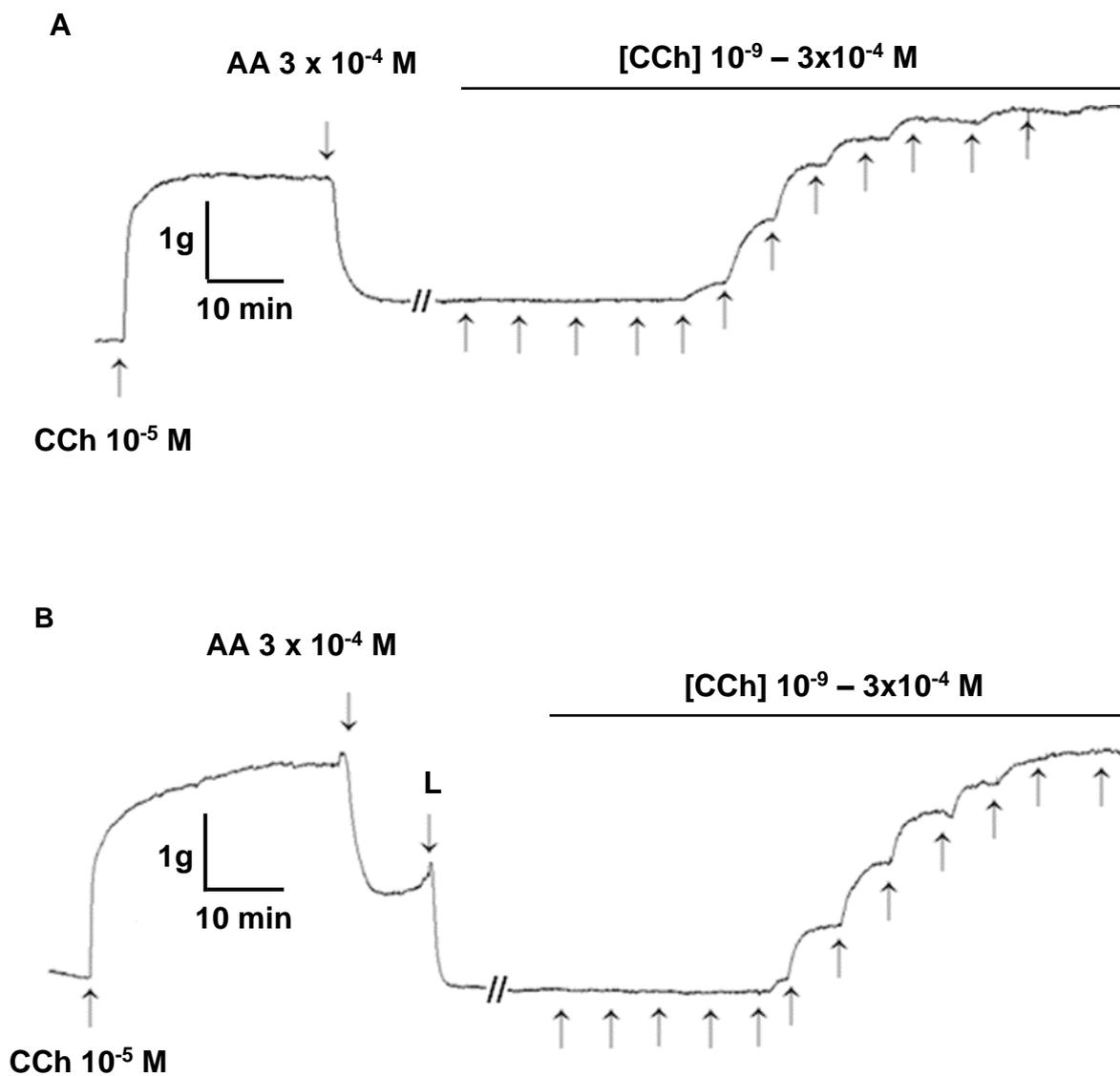


CCh: carbacol; AA: ácido araquidônico; L: lavagem; KCl: cloreto de potássio.

Fonte: PESSOA, 2022.

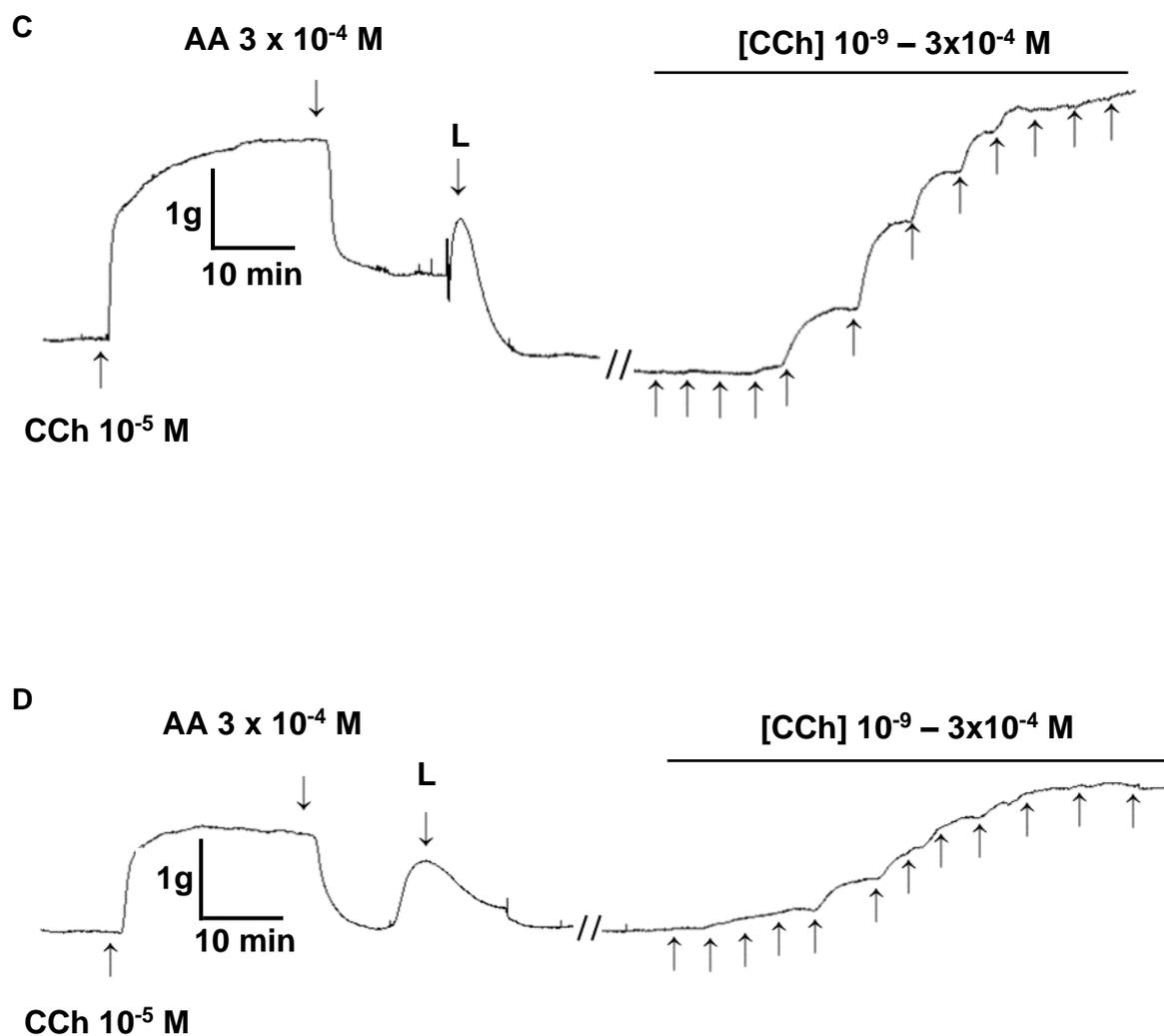
(Conclusão).

**Figura 23** - Registros originais representativos da reatividade contrátil ao CCh da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).



(Continua).

**Figura 14** – Registros originais representativos da reatividade contrátil ao CCh da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).

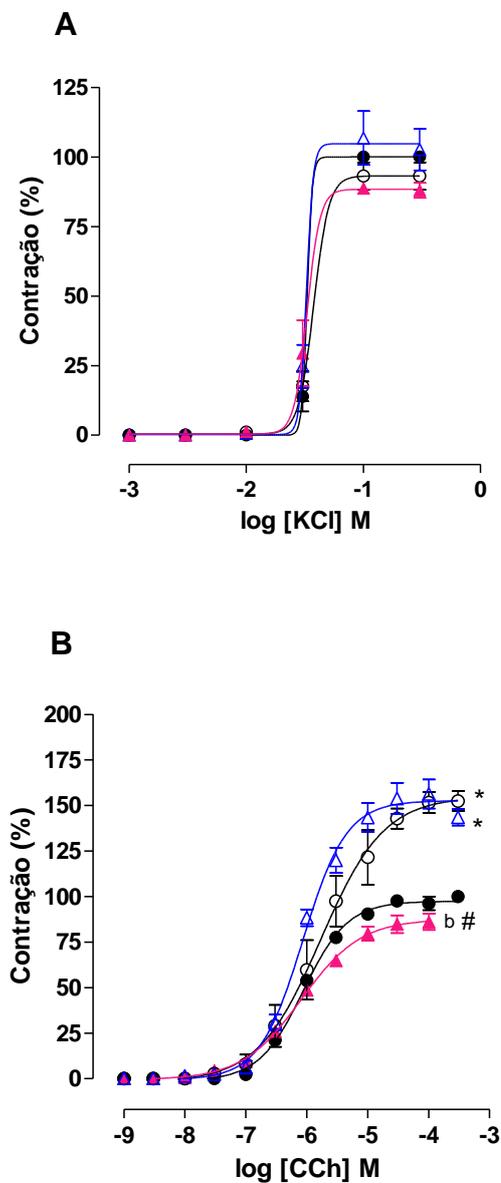


CCh: carbacol; AA: ácido araquidônico; L: lavagem.

Fonte: PESSOA, 2022.

(Conclusão).

**Gráfico 10** - Curvas concentrações-resposta cumulativas ao KCl (**A**) e CCh (**B**) em traqueia de rato, na presença de epitélio, dos grupos GC (●), GOA (○), GOAOCV1000 (△) e GOAOCV2000 (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 5). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey:

\* $p < 0,05$  (GC vs. GOA, GOAOCV1000);

<sup>b</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV2000);

<sup>#</sup> $p < 0,05$  (GOAOCV1000 vs. GOAOCV2000).

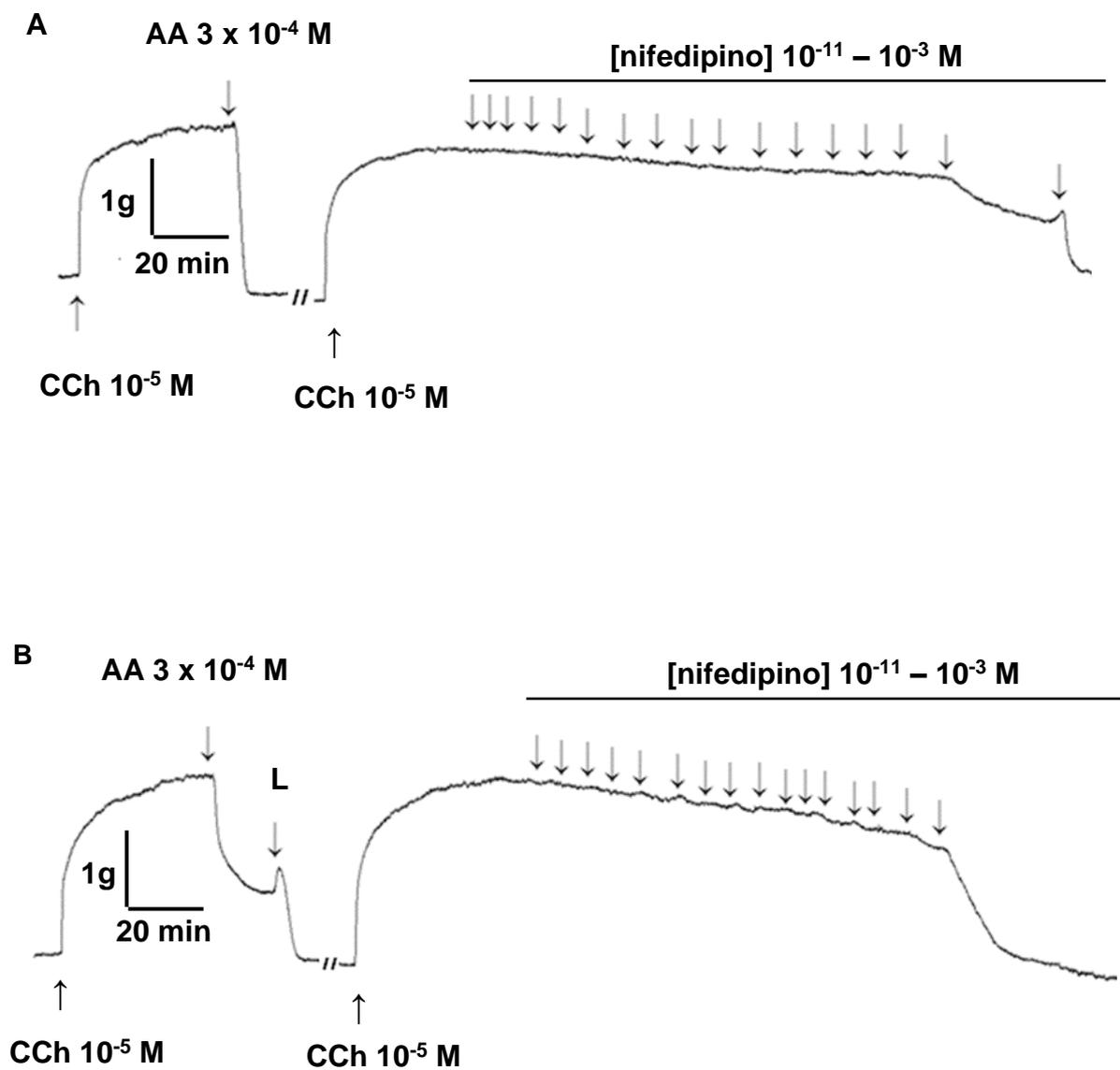
Fonte: PESSOA, 2022.

#### 5.4.2 Avaliação da reatividade relaxante ao nifedipino e à aminofilina em traqueia de rato pré-contraída com CCh

O nifedipino relaxou a traqueia de rato pré-contraída com  $10^{-5}$  M de CCh tanto nos GC ( $E_{\max} = 98,5 \pm 2,1\%$ ), GOA ( $E_{\max} = 96,2 \pm 2,4\%$ ), GOAOCV1000 ( $E_{\max} = 96,7 \pm 1,7\%$ ) e GOAOCV2000 ( $E_{\max} = 96,0 \pm 6,3\%$ ) sem alteração da eficácia. Porém, o tratamento com o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg, ocasionou um deslocamento da curva para a direita, indicando uma redução da potência relaxante do nifedipino ( $CE_{50} = 1,6 \pm 0,1 \times 10^{-4}$  M;  $CE_{50} = 1,8 \pm 0,6 \times 10^{-4}$  M, respectivamente) quando comparado ao GC ( $CE_{50} = 2,2 \pm 0,4 \times 10^{-6}$  M) e GOA ( $CE_{50} = 8,4 \pm 3,5 \times 10^{-6}$  M) (Figura 15 A, B, C e D, Gráfico 11A).

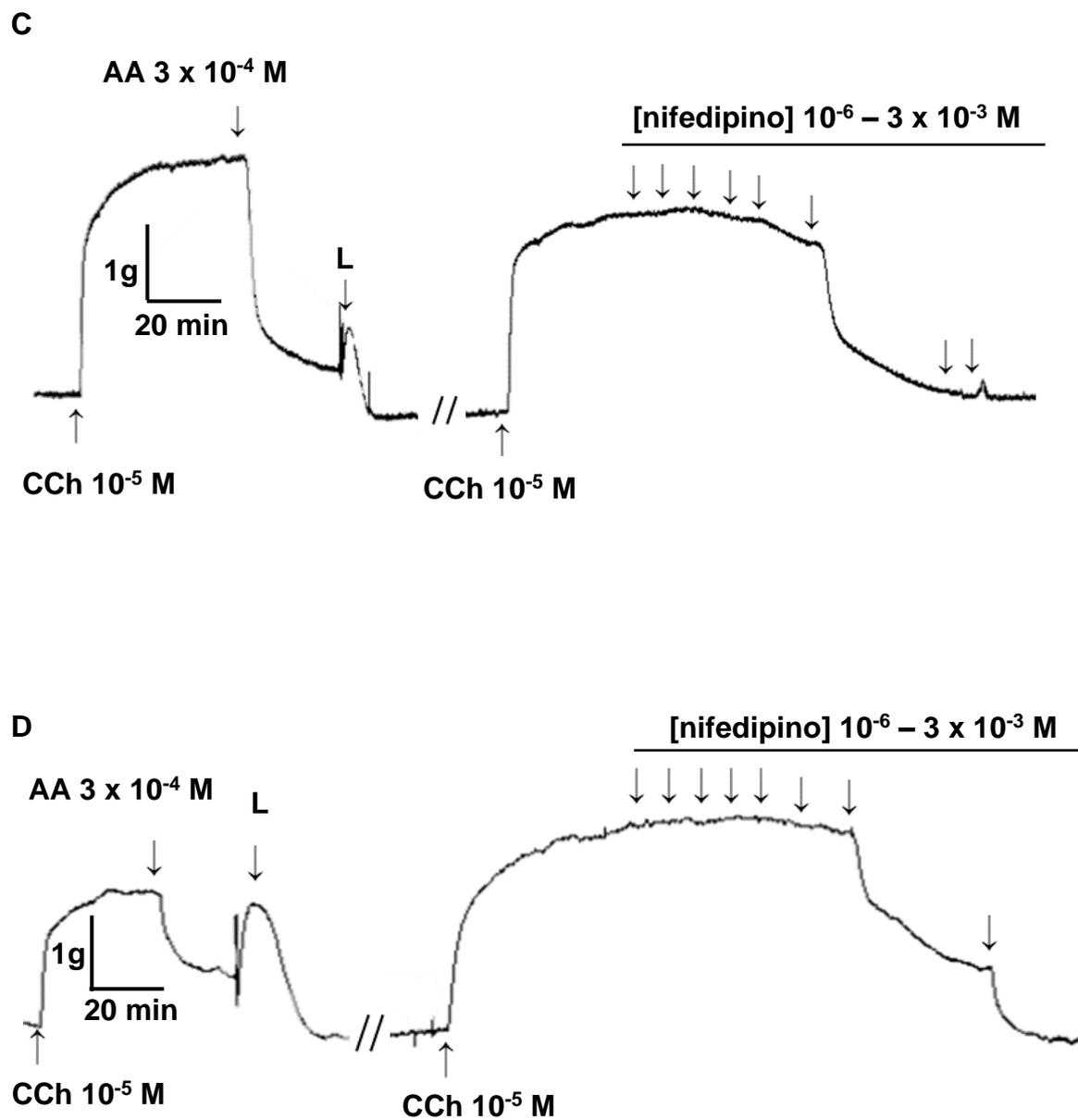
A aminofilina relaxou a traqueia de rato pré-contraída com  $10^{-5}$  M de CCh de maneira semelhante e sem alteração da eficácia e da potência relaxante, tanto nos grupos GC ( $E_{\max} = 95,8 \pm 2,9\%$  e  $CE_{50} = 5,4 \pm 1,1 \times 10^{-4}$  M) e GOA ( $E_{\max} = 96,4 \pm 1,2\%$  e  $CE_{50} = 5,8 \pm 1,1 \times 10^{-4}$  M). O tratamento com OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg também não alterou o relaxamento induzido pela aminofilina, não havendo diferença na eficácia ou na potência entre os grupos experimentais GOAOCV1000 ( $E_{\max} = 95,0 \pm 3,9\%$  e  $CE_{50} = 8,8 \pm 0,8 \times 10^{-4}$  M) e GOAOCV2000 ( $E_{\max} = 99,2 \pm 1,2\%$  e  $CE_{50} = 9,2 \pm 0,9 \times 10^{-4}$  M) (Figura 16 A, B, C e D, Gráfico 11B).

**Figura 26** - Registros originais representativos da reatividade relaxante ao nifedipino da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).



(Continua).

**Figura 15** – Registros originais representativos da reatividade relaxante ao nifedipino da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).

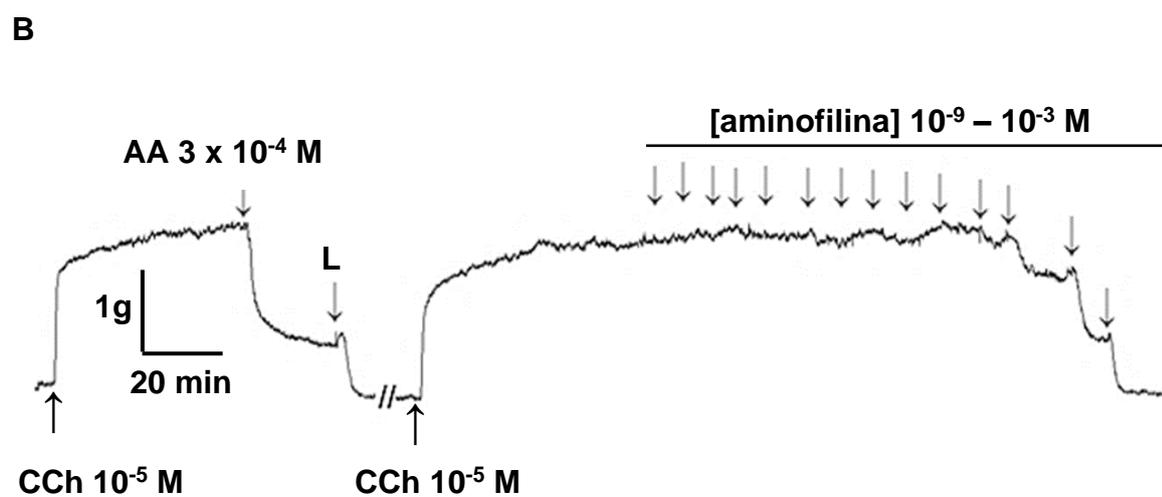
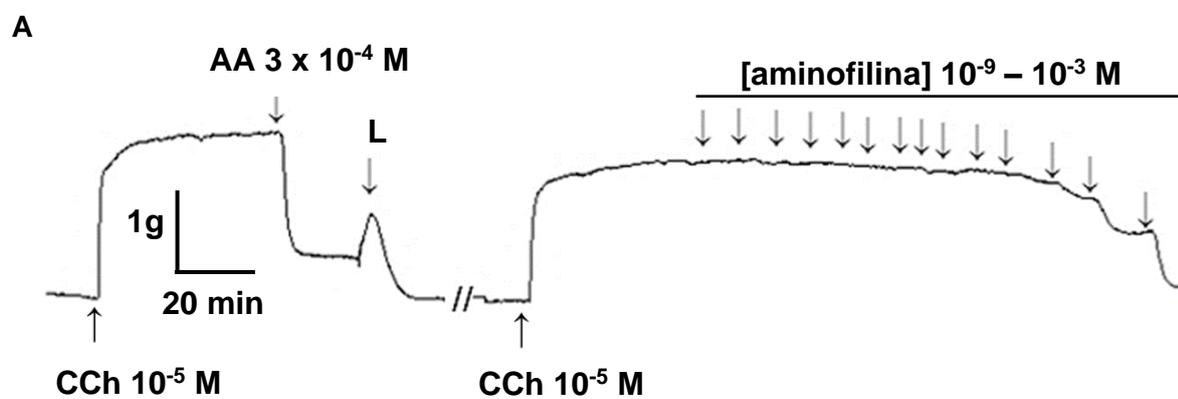


CCh: carbacol; AA: ácido araquidônico; L: lavagem.

Fonte: PESSOA, 2022.

(Conclusão).

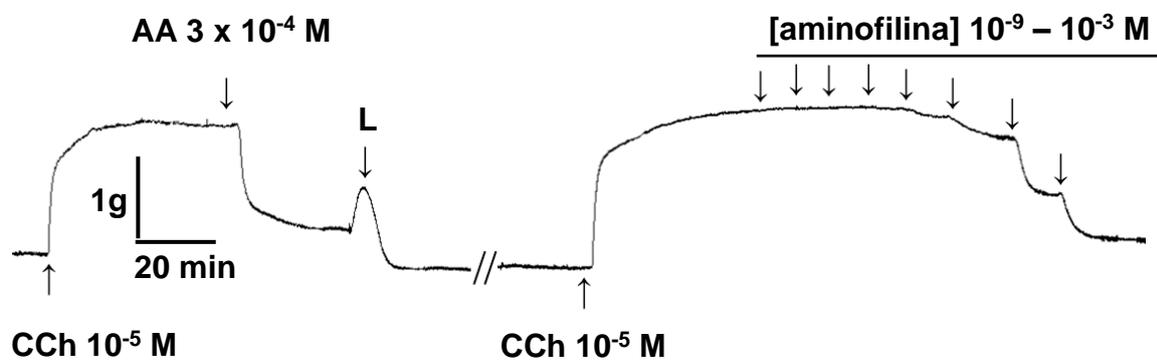
**Figura 29** - Registros originais representativos da reatividade relaxante a aminofilina da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).



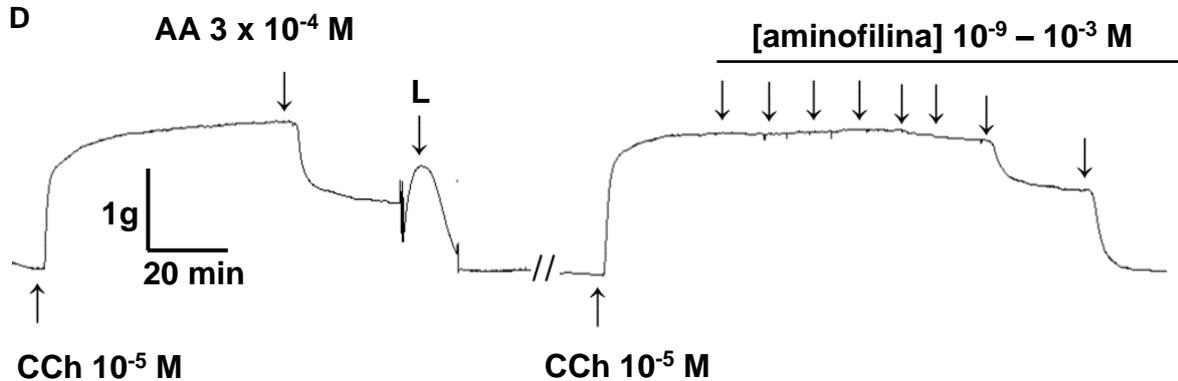
(Continua).

**Figura 16** – Registros originais representativos da reatividade relaxante ao aminofilina da traqueia dos animais do GC (A), GOA (B), GOAOCV1000 (C) e GOAOCV2000 (D).

**C**



**D**

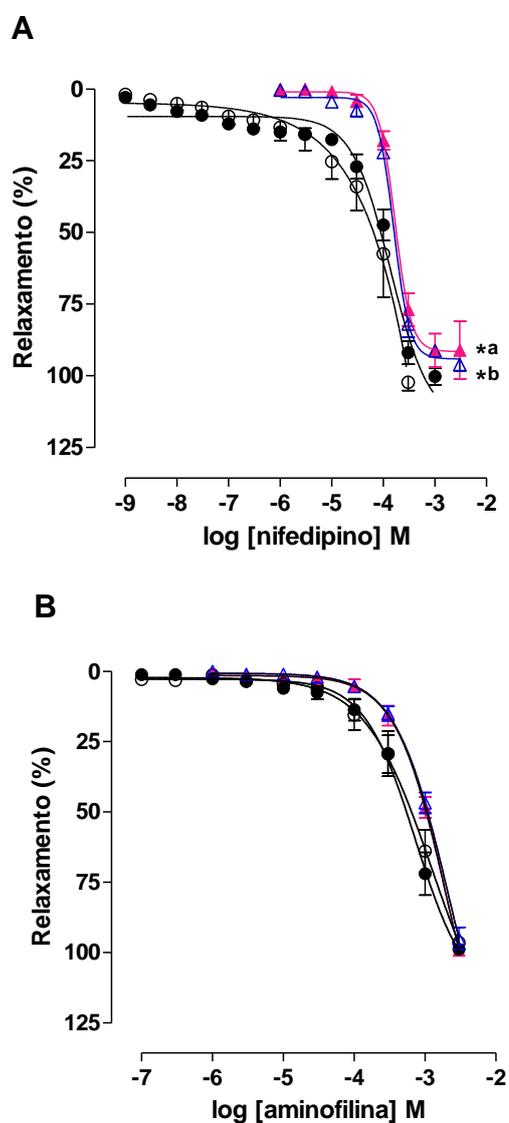


CCh: carbacol; AA: ácido araquidônico; L: lavagem.

Fonte: PESSOA, 2022.

(Conclusão).

**Gráfico 11** - Curvas concentrações-resposta cumulativas ao nifedipino (**A**) e a aminofilina (**B**) em traqueia de rato pré-contraída com  $10^{-5}$  M de CCh, na presença de epitélio funcional, dos grupos GC (●), GOA (○), GOAOCV1000 (△) e GOAOCV2000 (▲).



Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente, ( $n = 5$ ). ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Tukey:

\* $p < 0,05$  (GC vs. grupos);

<sup>a</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV1000),

<sup>b</sup> $p < 0,05$  (GOA vs. GOAOCV2000).

Fonte: PESSOA, 2022.



## 6 Discussão

O óleo de coco virgem (OCV) é um produto obtido da copra (polpa) do coco seco ou da semente madura do coco e vem sendo amplamente utilizado pela população devido seus efeitos benéficos relacionados a perda de peso e redução de gordura (MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). E em modelos animais já apresentou efeitos insulíntrópicos (GARFIMKEL et al., 1992); anti-inflamatórios (MENG et al., 2019) e redução nos níveis de colesterol total, triglicerídios e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (ADEYEMI et al., 2020). Além disso, o OCV também já apresentou efeitos benéficos no tratamento de cobaias com inflamação pulmonar alérgica crônica, induzida por ovalbumina, reduzindo a hiper-responsividade traqueal desses animais (VASCONCELOS et al., 2020). Baseado nessas premissas, tendo em vista a possibilidade de um efeito promissor do uso desse óleo sobre a asma exacerbada pela obesidade, procedemos com essa investigação.

Muitos são os dados experimentais e clínicos que demonstram a íntima relação da inflamação ocasionada pela obesidade e a exacerbação do quadro asmático, aumentando a inflamação das vias aéreas e diminuindo a função pulmonar (MIETHE et al., 2020). Embora, tenha sido crescente a incidência de asmáticos com obesidade nos últimos anos, e apesar dos inúmeros estudos já realizados para detalhar essa associação, poucas são as alternativas terapêuticas disponíveis no mercado para tratar essas duas desordens associadas. Tem-se como agravante o fato dos pacientes que apresentam esse fenótipo de asma serem resistente à terapia convencional com corticosteroides e agonistas beta adrenérgicos (HANEY; HANCOX, 2006; BOULET; FRANSSEN, 2007; SHORE, 2008; MOSEN et al., 2008; FORNO et al., 2011; OSTROM et al., 2013; BOZZOLA et al., 2013; BANERJI; FOGEL; BEEH, 2014).

Uma fonte imensurável de novas moléculas com atividades terapêuticas são os produtos naturais, sejam eles a base de plantas ou animais. Dentre os produtos naturais destaca-se um produto promissor conhecido popularmente por óleo de coco e obtido da espécie *Cocos nucifera* L. (Arecaceae) (CHE MAN; MARINA, 2006). O OCV já apresentou vários efeitos biológicos relatados na literatura tanto em modelos animais, melhorando os danos causados pelo estresse oxidativo, aumentando o sistema de defesa antioxidante (NEVIN; RAJAMOHAN, 2006) e

diminuindo os níveis de radicais livres e reduzindo a peroxidação lipídica em humanos (DOSUMU et al., 2010).

O estudo da toxicidade de alimentos funcionais, suplementos dietéticos e nutracêuticos à base de produtos naturais é importante para garantir que os alimentos processados a partir destes sejam consumidos em segurança, apesar de alegações do seu uso tradicional (LULEKAL et al., 2013; FIGUEREDO et al., 2018). E apesar de ser um produto natural, bastante comercializado e consumido em todo mundo, faz-se necessária a investigação do efeito tóxico do OCV, com o intuito de assegurar seu uso nos experimentos subsequentes e na medicina popular. Para isso foram realizados experimentos de toxicidade de doses repetidas baseados no guia nº 407 da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD, 2008). Inicialmente, foram avaliadas possíveis alterações comportamentais em níveis de Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e Central (SNC), durante 4h após a administração do OCV nas doses de 1000 ou 2000 mg/kg (Anexos 2). Durante as 4 primeiras horas de observação e nos 42 dias de experimentação não foi observado nenhum sinal que indicasse alterações no SNA ou no SNC ou morte de algum animal.

A administração do OCV nas doses de 1000 ou 2000 mg/kg/dia durante 28 dias reduziu a glicemia de jejum dos animais (machos) quando comparados ao grupo controle (Gráfico 1A). Já nas fêmeas apenas a dose de 2000 mg/kg/dia do OCV diminuiu a glicemia de jejum desses animais (Gráfico 1B). O efeito benéfico da ingestão do OCV sobre a homeostase da glicose, deve-se provavelmente aos componentes majoritários que compõem o OCV, tais como os ácidos graxos de cadeia média, como o ácido láurico e o ácido cáprico, potentes secretagogos de insulina, melhorando a ação desta e diminuindo os níveis de glicose no sangue (SENEVIRATNE; SUDARSHANA DISSANAYAKE, 2008; MARINA; MAN; AMIN, 2009; SENEVIRATNE; HAPUARACHCHI; EKANAYAKE, 2009; BAKKER et al., 2010; SIRIWARDHANA et al., 2013).

Um dos primeiros sinais que indica a natureza tóxica de um produto é a variação abrupta no peso corporal dos animais (DONGMO et al., 2019) e a supressão do apetite, levando a uma ingestão menor de calorias (MADINGOU et al., 2016). Neste estudo, não foi observado diferença quanto a evolução ponderal, ganho de peso e consumo de ração dos animais de ambos os sexos e que

receberam as doses de 1000 ou 2000 mg/kg/dia do OCV, quando comparado ao grupo controle (Tabela 1, Gráfico 2). Dados semelhantes foram observados após administração de 2000 mg/kg de ácido láurico (componente majoritário do óleo de coco virgem) em ratas da espécie “Sprague Dawley” (KHAN et al., 2020). Diferentemente, em um estudo realizado por Ibrahim et al. (2016), que utilizou as doses de 175, 550 e 2000 mg/kg para avaliar os efeitos da toxicidade sub-crônica do óleo de coco virgem fermentado (OCVF) em ratos “Sprague Dawley” machos e fêmeas, foi observado um aumento do peso corporal, da ingestão alimentar e do consumo de água por estes animais.

A avaliação histopatológica (macroscópica e microscópica) dos órgãos internos, incluindo fígado, coração, rim, pulmões, cérebro, baço e pâncreas na avaliação de degeneração tecidual ou anomalias que levam à necrose e apoptose são alguns dos parâmetros que determinam a toxicidade de uma substância sobre os órgãos internos (DE LIMA et al., 2017). De maneira semelhante, alterações no peso dos órgãos correlacionado ao índice de peso corporal é fundamental e crítico para determinar a toxicidade de uma substância ligada aos efeitos no tocante ao tratamento (SELLERS et al., 2007).

Neste trabalho, a administração oral do OCV nas doses de 1000 ou 2000 mg/kg/dia nos ratos, não ocasionou alterações morfológicas/macroscópicas, assim como também não houve diferença no peso dos diferentes órgãos avaliados, quando comparados ao do grupo controle (Tabela 2). Diferentemente, nas ratas foi observado apenas uma diminuição no peso do fígado e aumento no baço, nos animais tratados com o OCV2000 mg/kg/dia quando comparado aos animais fêmeas do grupo controle (Tabela 3). O fígado é o órgão que desempenha um papel primordial no metabolismo de drogas e produtos químicos, na biotransformação e desintoxicação de substâncias em nosso corpo (DOHERTY, 2016). Já o baço é um órgão imunológico, que tem como principal função a filtração contínua do sangue circulante, o que reflete em sua estrutura histológica (MEBIUS; KRAAL, 2005). E o aumento do baço pode estar relacionado a diversas causas, dentre elas o aumento da função esplênica (hipertrofia do trabalho), infiltração ou congestão (POZO et al., 2009).

Apesar do resultado indicar uma possível alteração hepática e esplênica ocasionada pela administração de doses repetidas do OCV2000 mg/kg/dia, estas

alterações não indicam um efeito tóxico do OCV nas doses administradas, sendo necessários mais experimentos para confirmar essa hipótese.

O aumento do baço nas ratas que receberam o OCV2000 mg/kg/dia, pode estar relacionado a uma resposta fisiológica ao estresse e na maioria das vezes esse aumento é transitório, onde o baço volta ao seu estado normal (MAYMON et al., 2006). Diante de todos esses resultados, pode-se inferir o uso seguro do OCV no tratamento dos animais asmáticos e obesos.

A obesidade é considerada um fator de risco preponderante para o controle inadequado da asma (GIBEON et al., 2013). E, apesar da associação asma e obesidade coexistir mais em algumas crianças, nos últimos anos é crescente o número de pacientes com asma exacerbada pela obesidade, recentemente identificada como um endótipo e fenótipo único da asma (MIETHE et al., 2020).

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal de gordura no corpo, sendo prejudicial à saúde do indivíduo. O aumento de peso também está relacionado a complicações pulmonares (DARVALL et al., 2007; WILSON; MESSAOUDI, 2015). Isso deve-se ao fato que o acúmulo de gordura, perto dos pulmões, na parede torácica anterior é responsável pela diminuição da capacidade funcional da respiração, uma vez que, ocorre a diminuição da complacência pulmonar e do volume de ar corrente (MOHANAN; TAPP; MCWILLIAMS; DULIN, 2014).

Com bases nessas informações, decidiu-se avaliar se o tratamento com o óleo de coco virgem nas doses de 1000 e 2000 mg/kg/dia alteraria os parâmetros de obesidade dos animais obesos e asmáticos, como peso, consumo de ração e glicemia de jejum, além dos parâmetros murinométricos, como comprimento nasoanal, índice de Lee, IMC, massa das principais reservas adiposas (epididimal, retroperitoneal e inguinal), circunferências torácica e abdominal e índice de adiposidade.

O fator preponderante para a instalação da obesidade e, conseqüentemente, do aumento de peso de um paciente, está relacionado ao estilo de vida deste, que tem como hábito o consumo de forma exagerada de alimentos ricos em carboidratos e pobres em nutrientes (BEUTHER; WEISS; SUTHERLAND, 2006). Diante disso, inicialmente foi avaliado se o tratamento com OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg/dia preveniria o aumento de peso dos animais obesos asmáticos,

após ingestão de uma dieta de alto índice glicêmico (DAIG). Ao final das 16 semanas da indução das duas comorbidades nos animais e após 30 dias de tratamento com OCV, pode-se observar que na dose de 1000 mg/kg/dia o OCV não diminuiu o aumento de peso ocasionado pela ingestão da DAIG. Diferentemente, a dose de 2000 mg/kg/dia de OCV, preveniu o aumento de peso destes animais, ocasionado pelo consumo da DAIG, quando comparado ao grupo controle (Gráfico 3, Tabela 4).

A redução de peso dos animais tratados com OCV pode estar relacionada a composição química e única dos ácidos graxos que fazem parte do OCV. Devido ao tamanho de suas cadeias, esses ácidos graxos são facilmente hidrolisados de forma direta ou podem ser absorvidos e posteriormente serem hidrolisados por uma lipase intestinal (SÁYAGO-AYERDI et al., 2008). Isso acontece baseado no fato de que o corpo humano tem preferência por oxidar os AGCM em vez dos ácidos graxos de cadeia longa. Resultando assim, na diminuição do armazenamento de ácidos graxos no tecido adiposo. Além disso, os AGCM são conhecidos por aumentar a termogênese induzida pela dieta, auxiliando no aumento do gasto de energia por parte dos seus consumidores (HILL et al., 1989; St-ONGE et al., 2003).

Resultados diferentes foram relatados por Zicker et al. (2019), onde observaram a persistência da massa corporal de camundongos Balb/c que receberam uma dieta rica em carboidrato refinado e em seguida foram tratados com o óleo de coco nas doses de 1000, 3000 e 9000 mg/kg/dia. Resultado semelhante a este foi relatado por Dias et al. (2018), onde ratas Wistar que receberam juntamente com sua dieta diferentes concentrações de OCV (10,4%; 50% de OCV mais 50% de óleo de soja e 95% de OCV), não apresentaram alterações no peso corporal após 10 semanas de tratamento. Efeitos contraditórios relativos ao efeito do óleo de coco na perda de peso e no consumo de alimentos também já foram relatados (DEOL et al., 2015; AMARAL et al., 2016; KINSELLA et al., 2017; PANCHAL et al., 2017).

É descrito na literatura que dietas que visam mimetizar a alimentação humana, uma combinação de alto teor de carboidratos com alto teor de gordura, levam a uma modulação positiva do centro da fome, aumentando o consumo alimentar (PANCHAL et al., 2011). Outro parâmetro avaliado foi o consumo semanal da ração ao decorrer das 16 semanas, dos animais tratados com OCV nas

doses de 1000/2000 mg/kg/dia. Ao final das 16 semanas foi observado que o tratamento com o OCV nas respectivas doses não alterou a ingestão alimentar dos animais (Tabela 5). Os mesmos resultados foram observados por Zicker et al., (2019), onde os animais tratados com essa droga também não apresentaram diminuição de consumo alimentar. Esse resultado sugere que a associação asma e obesidade não atua modulando os centros da fome e da saciedade, bem como o óleo de coco também não atua por esse mecanismo.

Uma das formas de indução da obesidade em modelos animais se dá pela alteração dietética. As dietas mais comumente utilizadas são as hipercalóricas, hiperlipídicas, de cafeteria e de alto índice glicêmico (DAIG) (NILSSON et al., 2012). E já foi descrito na literatura que a utilização de modelos dietéticos para indução de obesidade em modelos animais pode alterar o metabolismo da glicose (BUETTNER; SCHÖLMERICH; BOLLHEIMER, 2007).

Diante disso, uma vez já relatado que a DAIG aumenta glicemia de jejum dos animais obesos asmáticos (DODDIGARLA; AHMAD; PARWEZ, 2016; FERREIRA et al., 2021), foi avaliado se o tratamento com o OCV preveniria esse quadro. Os animais após 30 dias de tratamento com OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg/dia, apresentaram uma reversão desse aumento, não tendo diferença dos animais do grupo controle (Gráfico 4). Resultados semelhantes foram observados por Adeyemi et al. (2020), onde os ratos Wistar tratados com óleo de coco em diferentes doses (200, 400 e 600 mg/kg/dia) tiveram diminuição da glicemia. Estudos realizados por Zicker et al. (2019), observaram que camundongos Balb/c machos que receberam uma dieta rica em carboidratos e foram tratados com OCV nas doses de 1000, 3000 e 9000 mg/kg de peso de animal, apresentaram uma diminuição nos níveis da glicemia de jejum, quando comparado aos animais que receberam apenas a dieta.

Resultado semelhante foram observados quando se utilizou o OCV no tratamento de ratos diabéticos induzido por aloxana um análogo tóxico da glicose (IRANLOYE et al., 2013). Além disso, Maldi e Ahmad (2015) observaram que o OCV preparado pelo método de fermentação (OCVF), diminuiu os níveis de glicose de ratos com diabetes induzida por aloxana.

O efeito insulínico do OCV está, possivelmente, relacionado a presença de compostos fenólicos, que são responsáveis por inibirem as espécies reativas de

oxigênio, como os radicais hidroxilas que levam a morte de células beta. Diante disso, o OCV desempenha um papel importante não só na atividade antidiabética, mas também efeitos protetores sobre a disfunção renal (LENZEN, 2008; MAHADEVAPPA; ARUNCHAND; FARHATH, 2011; AKINNUGA et al., 2014). Esse efeito do OCV também pode estar relacionado a presença de ácidos graxos de cadeia média como o ácido láurico e o ácido cáprico, potentes secretoras de insulina, melhorando a ação desta e sua afinidade de ligação (GINSBERG; JABOUR; SPECTOR, 1982; GARFINKEL; LEE; OPARA; AKWARI, 1992). Esses resultados sugerem que o OCV é capaz de diminuir a glicemia jejum, aumentada pela ingestão de uma dieta de alto índice glicêmico, sendo então promissor para a atenuação dos efeitos dessa desordem, uma vez que o diabetes mellitus surge como uma comorbidade associada à obesidade.

Parâmetros murinométricos como o índice de massa corporal (IMC) e índice de Lee, são métodos não invasivos de se avaliar a implantação de um quadro de obesidade. O IMC que é a razão entre o peso em kg e a altura ao quadrado, é a medida antropométrica mais utilizada para avaliação da obesidade em humanos, onde indivíduos com  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  são considerados obesos (NOVELLI, et al., 2010; WHO, 2020). E o índice de Lee definido como a razão entre a raiz cúbica do peso em gramas pelo comprimento nasoanal em cm do animal (LEE, 1929), é utilizado para averiguar se a obesidade fora implantada no modelo murino, sendo animais com este índice  $\geq 0,30$  considerados obesos ou propensos à obesidade (MACEDO, 2010).

Inicialmente, para calcular-se o IMC e o índice de Lee dos animais foi medido o comprimento nasoanal destes. Ao final das 16 semanas de tratamento com o OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg/dia, não foi observado nenhuma alteração no comprimento nasoanal dos animais entre os diferentes grupos experimentais (Gráfico 5 A). O mesmo resultado foi observado para o índice de Lee, onde o tratamento com o OCV (1000/2000 mg/kg/dia) também não alterou esse parâmetro, quando comparado aos demais grupos experimentais (Gráfico 5B).

Já com relação ao IMC foi observado um aumento desse parâmetro nos animais obesos asmáticos (GOA). Porém, o tratamento com o OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg, não reverteu esse parâmetro (Gráfico 5 C). Resultado diferente foi observado em um estudo duplo-cego randomizado realizado no Brasil, em que

40 mulheres com obesidade abdominal e idade entre 20 a 40 anos receberam uma suplementação diária com 30 mL de óleo de coco virgem por um curto período de tempo, e este foi capaz de reduzir o IMC e a gordura abdominal (ASSUNÇÃO et al., 2009).

Embora o IMC seja uma medida universalmente utilizada para caracterizar o excesso de peso e conseqüentemente a obesidade, esta medida não fornece informações sobre a distribuição da gordura corporal e nem da diferença entre massa magra e gorda (GRUNDY, 2000). Apesar do índice de Lee não ter sido alterado, outras medidas foram realizadas a fim de avaliar a composição corporal, como circunferência abdominal e torácica que se referem à distribuição de gordura visceral e têm relação direta com o risco de comorbidades humanas (ABESO, 2016). O aumento de gordura na região torácica está intimamente relacionado ao aparecimento da diabetes (FREEDMAN; RIMM, 1989; PHAM et al., 2014). Enquanto o acúmulo excessivo na região abdominal está ligado a complicações cardiovasculares, infarto do miocárdio e o surgimento de diabetes mellitus do tipo 2 (YUSUF et al., 2005; SHEN et al., 2006; GADDE et al., 2018; LEE et al., 2018b).

Diante disso, foi avaliado se o tratamento com o OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg/dia diminuiria a circunferência torácica e abdominal dos animais. Com relação a circunferência torácica, não foi observado alterações desta medida entre os grupos experimentais (Gráfico 6 A). O tratamento com o OCV na dose de 1000 mg/kg/dia não reverteu o aumento da circunferência abdominal ocasionado pela ingestão de uma dieta hiperglicêmica nos animais obesos asmáticos (GOA).

Entretanto, a dose de 2000 mg/kg/dia do OCV reverteu a circunferência abdominal destes animais, aumentada pela ingestão da DAIG, quando comparado ao grupo controle (Gráfico 6 B). Em relação ao resultado da circunferência torácica, este resultado é semelhante ao de Souza (2018), onde ratos Wistar alimentados com uma dieta hiperlipídica, não apresentaram aumento da circunferência torácica. Diferentemente, Souza (2018) não observou aumento da circunferência abdominal dos animais que receberam uma dieta hiperlipídica, quando comparado ao grupo controle.

Este resultado pode estar relacionado a presença dos AGCM no OCV uma vez que estes são conhecidos por induzir a termogênese (BABA; BRACCO; HASHIM, 1982; ZHANG et al., 2015), promovendo a oxidação de gordura (ST-

ONGE et al., 2003; TURNER et al., 2009; CLEGG, 2010) e reduzir a lipogênese (HAN et al., 2003; SUN et al., 2013; MUMME; STONEHOUSE, 2015). Além disso, vários estudos demonstraram que o consumo de OCV induz a redução de gordura corporal, em especial os depósitos de gordura abdominal (ASSUNÇÃO et al., 2009; SILVA; FORTES; SOARES, 2011; LIAU et al., 2011; CARDOSO et al., 2015; ZICKER et al., 2019). Sugerindo assim que o OCV pode ser benéfico no tratamento da obesidade.

Resultado semelhante foi observado, quando mulheres com obesidade abdominal e idade entre 20 a 40 anos receberam uma suplementação diária com 30 mL de OCV, por um curto período de tempo, reduziu a gordura abdominal (ASSUNÇÃO et al., 2009). Outro estudo realizado por Liau et al. (2011), também relatou que o consumo de OCV por homens a curto prazo, diminuiu a obesidade troncular e a circunferência abdominal. Resultados semelhantes foram relatados por Panchal et al. (2017).

Vários estudos demonstram que dietas ricas em carboidratos refinados (rica em açúcar), provoca a expansão do tecido adiposo, levando a uma disfunção metabólica, alteração no peso corporal e inflamação do tecido adiposo (ASSUNÇÃO et al., 2009; LIAU et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2013; ZICKER et al., 2019). E, quando se trata de ganho de massa gorda, a constituição da dieta é responsável por alterar a expressão gênica, levando a um aumento nos níveis de lipogêneses (síntese de ácidos graxos e lipídios), que serão armazenados posteriormente no fígado e no tecido adiposo, promovendo o acúmulo de gordura e disfunção metabólica (HAN et al., 2003; BAKKER et al., 2010).

Outra forma de avaliar a composição corporal e possíveis alterações ocasionadas pela obesidade em um modelo murino é realizando medidas murinométricas (MAUER; HARRIS; BARTNESS, 2001). Com intuito de avaliar possíveis variações na fisiologia animal ocasionadas pelo consumo de DAIG e se o tratamento com o OCV seria capaz de alterar estes parâmetros. Foi medido a massa dos principais depósitos de gordura do corpo, como por exemplo a massa do tecido adiposo visceral epididimal e retroperitonal e a gordura inguinal que representa o depósito subcutâneo (FRAYN, 2002). E com base na quantificação das reservas viscerais e subcutâneas de gordura, também foi calculado o índice de adiposidade (THIBault; WOODS; WESTERTERP-PLANTEGA, 2004).

Ao final das 16 semanas de tratamento foi observado que o OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg/dia preveniu o aumento da gordura epididimal, ocasionado pela ingestão da DAIG nos animais obesos asmáticos (GOA), quando comparado ao grupo controle (Gráfico 7 A). Já com relação a gordura retroperitoneal o tratamento com o OCV nas respectivas doses, diminuiu a massa dessa gordura nos animais do GOAOCV1000 e 2000 mg/kg/dia, quando comparado ao grupo que não recebeu o OCV como tratamento (Gráfico 7 B). O aumento da gordura inguinal também foi prevenido nos animais que receberam o tratamento com o OCV nas doses de 1000/2000 mg/kg/dia (Gráfico 7 C). Resultados semelhantes foram relatados por Zicker et al. (2019), onde o tratamento com OCV nas doses de 1000, 3000 e 9000 mg/kg por peso de animal, em camundongos Balb/c alimentados com uma dieta rica em carboidratos refinados, reduziu os depósitos de gordura (epididimal, retroperitoneal, inguinal e mesentérico), apresentando uma menor área de adipócitos.

A correlação entre a massa corporal e a massa dos tecidos adiposos do animal resulta no índice de adiposidade, que para muitos autores é o principal parâmetro murinométrico para definir um quadro de obesidade (NASCIMENTO et al., 2008). Nos animais obesos asmáticos que receberam a DAIG, foi observado um aumento no índice de adiposidade. No entanto, quando esses animais foram tratados com o OCV na dose de 1000 mg/kg, foi observado uma diminuição em cerca de 43,5% no índice de adiposidade nos animais obesos e asmáticos. Já nos animais do GOA e que receberam a dose de 2000 mg/kg/dia, foi observado uma diminuição no aumento do índice de adiposidade ocasionado pela ingestão da DAIG por estes animais em cerca de e 64,1% (Gráfico 7 D). Resultados semelhantes foram observados por Zicker et al. (2019) em outro modelo animal de obesidade, tratada com OCV em diferentes doses.

Diante desses resultados, pode-se inferir que o óleo de coco virgem pode ser uma alternativa terapêutica para o tratamento da obesidade e asma associadas, por diminuir a massa dos principais depósitos de gordura do corpo, assim como do índice de adiposidade. Este efeito está relacionado a um componente bastante encontrado em alimentos funcionais como o OCV, os ácidos graxos de cadeia média, que são utilizados no tratamento do excesso de peso, devido ao seu potencial em reduzir gordura e, conseqüentemente, peso corporal (MARTEN;

PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). Tal efeito está relacionado a regulação negativa dos genes adipogênicos (HAN et al., 2003; MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006; SUN et al., 2013), maior índice de oxidação de gordura e gasto de energia (BABA; BRACCOHASHIM, 1982; ST-ONGE et al., 2003; MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006; BABA; BRACCI; TURNER et al., 2009; CLEGG, 2010; MUMME; STONEHOUSE, 2015; ZHANG et al., 2015).

Nos animais obesos asmáticos (GOA) também foi observado um aumento no número e tamanho dos adipócitos dos três principais depósitos de gordura (epididimal, retroperitoneal e inguinal). Na morfometria desses adipócitos, foi observado que os animais obesos asmáticos e que foram tratados com OCV na dose 2000 mg/kg/dia, apresentaram uma reversão do aumento dos adipócitos quando comparado ao grupo controle (Figura 11, Gráfico 8 A, B e C). Esses resultados podem estar relacionados a concentração de AGCM presente no OCV, uma vez que estes são conhecidos por induzir a termogênese (BABA; BRACCO; HASHIM, 1982; ZHANG et al., 2015), promover a oxidação de gordura (CLEGG, 2010; ST-ONGE et al., 2003; TURNER et al., 2009) e reduzir a lipogênese (HAN et al., 2003; SUN et al., 2013; MUMME; STONEHOUSE, 2015). Além disso, este resultado pode estar associado a redução da expressão de acetil-CoA carboxilase no tecido adiposo, uma enzima chave na lipogênese (ZICKER et al., 2019).

Resultados semelhantes foram observados por Zicker et al. (2019), onde camundongos machos BALB/c, alimentados com uma dieta rica em carboidratos refinados e tratados com OCV nas doses de 1000, 3000 e 9000 mg/kg/dia, apresentaram uma área de adipócitos inferior a 15,000  $\mu\text{m}^2$ , quando comparado ao grupo que recebeu apenas a dieta rica em carboidratos refinados e que teve área de adipócito superior a 25,000  $\mu\text{m}^2$ . Diferentemente, Dias et al. (2018) observaram que a introdução de diferentes concentrações do OCV na dieta de ratos Wistar, não afetou a número e a área dos adipócitos.

A implicação da adiposidade sobre a função respiratória vem sendo bastante estudada nos últimos anos, no entanto, ainda não se há uma explicação consensual dos mecanismos fisiológicos que geram às complicações respiratórias (SUE, 1997). Em um indivíduo normal, durante a maquinaria respiratória o diafragma contrai de modo que empurra o conteúdo abdominal para baixo e para frente, de maneira

simultânea, os músculos intercostais externos contraem empurrando as costelas para cima e para frente (WEST, 2008).

Já nos indivíduos obesos esse movimento é prejudicado, o excesso de gordura presente na região torácica e abdominal dificulta a atividade da musculatura respiratória. Ou seja, o aumento de gordura na região abdominal é responsável por causar uma maior resistência à contração diafragmática, alterando a mecânica ventilatória (PEREIRA, 2002; RASSLAN et al., 2009).

Para avaliar a função pulmonar, uma das formas mais eficientes é por meio da determinação do volume pulmonar, esta medida oferece informações importantes na caracterização do estado fisiopatológico ocasionado por alterações no processo pulmonar-ventilatório (BARRETO, 2008). Essa medida é feita por meio de duas técnicas, a espirometria e a pletismografia (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2001). Apesar da pletismografia ser mais sensível, ambas as técnicas apresentam resultados semelhantes (CASTREJÓN VÁZQUEZ; RAMÍREZ; MONTERO, 2001).

Diante disso, utilizando a técnica de espirometria de corpo inteiro foi avaliado se o tratamento com OCV na dose de 2000 mg/kg reverteria parâmetros como volume corrente, frequência respiratória e volume minuto alterados nos animais obesos asmáticos. Com relação ao volume corrente (volume pulmonar que representa o volume normal do ar circulante entre uma inalação e exalação normal, sem um esforço suplementar), os animais do GOA apresentaram diferença do GC. Porém, a frequência respiratória não foi alterada. Já no volume minuto (produto da frequência respiratória x volume corrente), foi observado uma diminuição desse parâmetro nos animais do GOA, esta diminuição é relacionada ao aumento nos níveis de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) corporais (Figura 12, Gráfico 9 A, B e C).

Já é bem descrito os efeitos da obesidade sobre a função pulmonar (TANTISIRA; WEISS, 2001; WEISS, 2005; BEUTHER; WEISS; SUTHERLAND, 2006; MATRICARDI et al., 2008; SHORE, 2008; BEUTHER, 2010). E, que esta disfunção pulmonar está relacionada ao excesso de tecido adiposo na parede torácica ocasionado pela obesidade (BEHAZIN et al., 2010). Nos indivíduos obesos, alterações nas propriedades elásticas da parede torácica resultam na diminuição da capacidade residual funcional (CRF) (KING et al., 2005). A perda progressiva da retração elástica em todas as vias aéreas define o limite da

expiração, aumentando o trabalho respiratório (SHORE, 2008). Diante disso, os indivíduos obesos apresentam um padrão respiratório rápido, superficial e com baixos volumes correntes, ocasionando uma redução do volume de reserva expiratório (CHAPMAN et al., 2008).

Respirar com volumes pulmonares baixos significa que o calibre das vias aéreas, assim como o comprimento do músculo liso das vias aéreas é reduzido ao longo do ciclo respiratório (SALOME; KING; BEREND, 2013). Em hipótese, a redução do volume pulmonar nos indivíduos obesos, pode potencializar os sintomas relacionados à broncoconstrição, que no indivíduo obeso, está associada ao aumento do fechamento das vias aéreas (CHAPMAN et al., 2008) e, portanto, pode aumentar a detenção de gás, alterando a distribuição da ventilação. A broncoconstrição ocasionada em baixo volume pulmonar aumenta o risco de limitação do fluxo expiratório, causando uma hiper-insuflação dinâmica em indivíduos asmáticos e obesos (SUTHERLAN; COWAN; TAYLOR, 2008).

No entanto o tratamento com o OCV na dose de 2000 mg/kg, não alterou a frequência respiratória, aumentou o volume corrente e reverteu a diminuição do volume minuto destes animais quando comparado aos animais asmáticos e obesos (Figura 12, Gráfico 9 A, B e C). Este resultado, deve-se ao fato de o OCV apresentar um efeito antiobesidade (LIAU et al., 2011), uma vez que já é relatado que a perda de peso e progressivamente de gordura em áreas que batem na parede torácica, como região do tórax e abdominal subcutânea e visceral é responsável pela melhora nos volumes pulmonares, como capacidade vital forçada expiratória, capacidade residual funcional e volume expiratório residual (BABB et al., 2011).

Além disso, segundo Nicolacakis et al. (2008), a asma e a obesidade têm efeitos aditivos, e não sinérgicos, quando se trata de fins como espirometria e volumes pulmonares. Em casos de asma grave ou não controladas, os sintomas pulmonares tendem a estar relacionados ao descontrole das vias aéreas na inflamação e na hiper-responsividade.

No entanto, o melhor tratamento leva ao controle da asma nesses indivíduos e dos efeitos observados na espirometria. Entretanto, o tratamento da asma não anula os efeitos da obesidade no desenvolvimento do fechamento das vias aéreas, limitação do fluxo expiratório e hiperinflação dinâmica durante episódios de broncoconstrição, podendo estes se tornarem mais evidentes, gerando cargas

elásticas extras durante o processo de broncoconstrição, sendo refletida nas alterações de resistência do sistema respiratório em pacientes obesos e não obesos (SALOME et al., 2008; TORCHIO et al., 2009). Diante disso, conclui-se que o efeito exercido pelo OCV na melhora dos parâmetros relacionados a função pulmonar destes animais está relacionado a redução do tecido adiposo e, conseqüentemente, das implicações que ele causa sobre o sistema respiratório. Tornando assim, o OCV um agente promissor no tratamento da associação das duas comorbidades.

A utilização de terapias convencionais no tratamento da asma pode trazer efeitos colaterais prejudiciais a vida do paciente. Medicamentos como os agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de longa duração, por exemplo, possuem o efeito de aumentar a predisposição para um quadro de exacerbação da asma e até a morte. Sendo a dessensibilização dos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  uma das razões para a elevação do risco de exacerbação da asma e morte. Além disso, o uso de glicocorticoides sistêmicos são conhecidos por causar quadros de imunossupressão, catarata e osteoporose (TOWNSEND; EMALA, 2013).

Além disso, os pacientes que possuem um quadro de asma associada à obesidade, apresentam um aumento da gravidade da doença, potencializada pela falta de uma terapia adequada e pela resistência desses pacientes as terapias convencionais já utilizadas, como corticosteroides e agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  (McLACHLAN et al., 2007; SIDELEVA et al., 2012; SUTHERLAND et al., 2012; TELENGA et al., 2012; GIBEON et al., 2013).

O tratamento desses pacientes é baseado em agentes relaxantes do músculo liso ou agentes que inibam a contração da musculatura lisa das vias aéreas, uma vez que indivíduos asmáticos apresentam uma deficiência no mecanismo de relaxamento do músculo liso e uma exacerbação do mecanismo contrátil, gerando um broncoespasmo e estreitamento das vias aéreas (KRISHNAN; FREDBERG, 2011).

Uma vez que o músculo liso desempenha um papel importante na regulação da contração e do relaxamento das vias aéreas, mediada principalmente pelo  $[Ca^{2+}]_c$ , proliferação celular e produção e regulação da matriz extracelular, todos esses eventos resultam em uma hiper-responsividade das vias aéreas (WENCHAO, 2019).

Os mecanismos de contração podem ser classificados em eletro e farmacomecânico (GROOTENDORST; RABE, 2003). O mecanismo eletromecânico é caracterizado pela despolarização que pode ocorrer em resposta ao aumento de KCl no meio extracelular ocasionando ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Cav) do tipo L (Cav1), levando a contração do músculo liso das vias aéreas (RESSMEYER et al., 2010).

Diante disso, decidiu-se avaliar se o tratamento com o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg alteraria a reatividade contrátil da traqueia de ratos Wistar asmáticos e obesos em resposta ao agente contrátil eletromecânico o KCl e outro farmacomecânico o CCh. Ao final do tratamento, não foi observado alteração na potência e eficácia contrátil do KCl na traqueia dos ratos de todos os grupos experimentais, indicando assim que o modelo de animais obesos asmáticos parece não modular a via eletromecânica de contração da musculatura lisa da traqueia de ratos obesos e asmáticos, e que o OCV não apresenta nenhum efeito sobre esse processo (Figura 13 A, B, C e D; Gráfico 10 A). Existem, na literatura, dados que corroboram essa conclusão, tendo em vista que há relatos de que a amplitude de contração provocada pelo KCl não foi alterada em cobaias com inflamação pulmonar alérgica crônica (VASCONCELOS et al., 2019).

O mecanismo farmacomecânico de contração, por sua vez, pode ser ativado nas vias aéreas por uma série de substâncias como histamina, endotelina-1, bradicinina e acetilcolina, sendo esta última uma das principais (GROOTENDORST; RABE, 2003), via inervação colinérgica. Esta molécula é reconhecida como o principal neurotransmissor do sistema nervoso autonômico parassimpático, que regula diversas atividades de suma importância para o organismo, incluindo transmissão neural, secreção de muco e contração do músculo liso (COULSON; FRYER, 2003).

A contração induzida por um mecanismo farmacomecânico no músculo liso das vias aéreas é induzida por um agonista (por exemplo: carbacol, serotonina ou histamina) dá-se através de um acoplamento farmacomecânico, onde os agonistas se ligam a receptores transmembrana acoplados a proteínas G (GPCRs), geralmente através das proteínas  $G_{q/11}$  ativando a cascata do inositol, mediando a produção do 1,4,5-trisfosfato de inositol ( $IP_3$ ) que estimula a liberação de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) do retículo sarcoplasmático (FUKATA; AMANO; KAIBUCHI, 2001) pela

ativação do seu receptor ( $IP_3R$ ), o que culmina na liberação de mais  $Ca^{2+}$  através da ativação dos receptores de rianodina (RyR) sensíveis ao  $Ca^{2+}$  (SONG et al., 2015). O aumento da concentração citosólica de  $Ca^{2+}$  ( $[Ca^{2+}]_c$ ) favorece a ligação do mesmo à calmodulina (CaM), formando o complexo que ativa a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK), que por sua vez fosforila a cadeia leve da miosina (MLC) para que ocorra a interação entre os filamentos de actina e miosina, resultando na contração do músculo liso (SOMLYO; SOMLYO, 2003).

Sabendo que a contração e o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas são controlados pelo  $[Ca^{2+}]_c$  (WENCHAO, 2019). Além disso, também é relatado na literatura uma relação íntima entre o cálcio e a obesidade, uma vez que uma proteína denominada *agouti*, majoritariamente expressa em adipócitos e, conseqüente, mais expressa na obesidade, estimula o influxo de cálcio (ZEMEL et al., 1995; KIM et al., 1997). Também é relatado que o aumento da gordura corporal e conseqüentemente aumento dos esfingolipídios presentes nas membranas celulares, que participam na inflamação, remodelamento e na hiper-responsividade das vias aéreas, promovem o aumento da resposta contrátil do músculo liso das vias aéreas (CHE et al., 2014).

Diante disso, decidiu-se avaliar se o tratamento com o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg preveniria um possível aumento na reatividade contrátil da traqueia de ratos Wistar obesos asmáticos em resposta ao agente contrátil farmacomecânico, o CCh, um análogo sintético da ACh. Pode-se observar que o tratamento com o OCV não alterou a potência contrátil do CCh entre os grupos experimentais. No entanto, foi observado um aumento na eficácia contrátil da traqueia dos animais do GOA quando comparado ao GC (Figura 14 A, B, C e D, Gráfico 10 B).

Resultado semelhante foi relatado por Keyhanmanesh et al. (2018), que observaram o aumento da potência contrátil da traqueia de ratas Wistar obesas e asmáticas, frente a metacolina um agente farmacomecânico de contração. Este efeito também pode ser explicado, uma vez que, já é descrito que a obesidade altera o controle neurológico do tônus da musculatura lisa das vias aéreas através das vias de sinalização colinérgica (DIXON; POYNTER, 2016). E, que em ratos obesos a perda de função do receptor muscarínico  $M_2$  nos nervos parassimpáticos está associado ao aumento da broncoconstrição (NIE; JACOBY; FRYER, 2014).

Este resultado está intimamente relacionado ao aumento de gordura corporal desses animais e, conseqüentemente, dos níveis séricos de ácidos graxos livres de cadeia longa e de seus respectivos receptores. Há muitos anos os receptores acoplados à proteína G dos tipos GPR40, GPR43, GPR41, GPR120 e GPR84, foram identificados como receptores específicos para ácidos graxos livres codificados pelos genes FFAR<sub>1</sub>, FFAR<sub>2</sub>, FFAR<sub>3</sub> e FFAR<sub>4</sub>, respectivamente (ITOH et al., 2003; BRISCOE et al., 2003; BROWN et al., 2003; HIRASAWA et al., 2005; WANG et al., 2006). Além disso, a ativação do receptor FFAR1 é responsável por aumentar a concentração de cálcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_c$ ) por meio da ativação da proteína fosfolipase C (PLC) (WANG et al., 2006) e fosforilação de proteínas dentro da cascata de sinalização de cinase reguladas por sinal extracelular (ERK) (SOTO-GUZMAN et al., 2008).

Diante disso, com esse resultado pode-se inferir que o aumento do tecido adiposo e, conseqüentemente, dos ácidos graxos livres de cadeia longa e que atuam como ligantes endógenos para os receptores do tipo FFAR<sub>2</sub> expressos nas células das vias aéreas como músculo liso e células epiteliais de humanos, pode estar ocasionando a ativação deste receptor, desempenhando um papel fundamental na patogênese da asma (EINSTEIN et al., 2008; MIRKOVIC et al., 2015; AISENBERG et al., 2016; MIZUTA et al., 2019).

O tratamento com o OCV na dose de 1000 mg/kg não reduziu o aumento da eficácia ocasionada pela associação da asma com obesidade. Já a dose de 2000 mg/kg/dia de OCV preveniu o aumento da eficácia contrátil ocasionado pela associação das 2 doenças. Este resultado pode está relacionado ao efeito antiobesidade do OCV, diminuindo a gordura corporal desses animais e, conseqüentemente, os níveis de ácidos graxos livres, não ocorrendo a ativação dos receptores específicos para ácidos graxos como FFAR<sub>1</sub>, FFAR<sub>2</sub>, FFAR<sub>3</sub>, FFAR<sub>4</sub> presente na membrana das células musculares lisas sendo responsáveis pela contração e proliferação dessas células (EINSTEIN et al., 2008; MIRKOVIC et al., 2015; AISENBERG et al., 2016). Segundo estudos realizados por Dixon et al. (2011), pacientes obesos e com asma, que realizaram cirurgia bariátrica e, conseqüentemente, tiveram uma redução no peso corporal, apresentaram uma redução da hiper-responsividade das vias aéreas. Diante disso, o OCV se torna

uma alternativa terapêutica importante no tratamento da associação da asma exacerbada pela obesidade.

Os indivíduos asmáticos apresentam uma deficiência no mecanismo de relaxamento do músculo liso e uma exacerbação do mecanismo contrátil, gerando um broncoespasmo e estreitamento das vias aéreas (KRISHNAN; FREDBERG, 2011). Sendo a contração da musculatura lisa responsável por criar movimentos que determinam e mantem o tônus do músculo liso de órgãos ocos, como é o caso do músculo liso das vias aéreas (GUMP; HAUGHNEY; FREDBERG, 2001).

Uma vez que o músculo liso desempenha um papel importante na regulação da contração e do relaxamento das vias aéreas, mediada principalmente pela  $[Ca^{2+}]_c$ , proliferação celular e produção e regulação da matriz extracelular, todos esses eventos resultam em uma hiper-responsividade das vias aéreas (WENCHAO, 2019). Além disso, a musculatura lisa compõe e reveste todo o aparelho respiratório das vias aéreas, como traqueia e brônquios, sendo ele o responsável por todos os fenômenos fisiopatológicos de contração e relaxamento na asma, torna-se o principal alvo farmacológico no tratamento dessas doenças.

O relaxamento ocasionado por um acoplamento eletromecânico, envolve a abertura de canais de  $K^+$ , aumentando o efluxo deste íon, ocasionando uma repolarização/hiperpolarização (KNOT; BRAYDEN; NELSON, 1996). Além disso, o óxido nítrico liberado pelas células epiteliais pode ativar diretamente estes canais de  $K^+$  e levando ao relaxamento do músculo liso (BERRIDGE, 2014).

Diante disso, foi avaliado o efeito relaxante do nifedipino, um bloqueador dos  $Ca_v$  (FURUKAWA et al., 1999), sobre a contração tônica induzida por CCh. E foi observado que o tratamento com OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg dificulta o relaxamento, reduzindo a potência relaxante do nifedipino (Figura 15 A, B, C e D, Gráfico 11 A). Esses resultados indicam que em um modelo de obesidade e asma associadas, o OCV atua sobre o mecanismo eletromecânico de relaxamento, dificultando o efeito relaxante do nifedipino na traqueia desses animais.

O relaxamento dificultado pelo tratamento com o OCV pode estar relacionado a presença de ácidos graxos de cadeia longa (ácido oleico e linoleico, apesar de ser em pequenas quantidades, na composição do OCV, uma vez que esses ácidos são responsáveis por aumentar a concentração de cálcio intracelular em células musculares lisas humanas. Além disso, também é relatado que esses

ácidos graxos induzem a reorganização da actina em células musculares lisas (MIZUTA et al., 2015). Concluindo assim que, possivelmente o OCV apresenta um efeito dual, melhorando a hiper-responsividade e dificultando o relaxamento das vias aéreas em um modelo de obesidade e asma associadas.

Já o relaxamento pelo mecanismo farmacomecânico se dá por um aumento na produção de cAMP e monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) em decorrência da ativação de ciclase de adenilil (AC) e ciclase de guanilil (GC), respectivamente. Como exemplo de um dos medicamentos já utilizados no tratamento da asma que atua por essa via, destaca-se o salbutamol um agonista adrenérgicos- $\beta_2$  (BILLINGTON et al., 2013). Com a finalidade de avaliar o efeito do tratamento com o óleo de coco virgem sobre o relaxamento induzido por agente farmacomecânico da traqueia, foi utilizada, como ferramenta farmacológica, a aminofilina, um inibidor não seletivo das fosfodiesterases (LIU et al., 2003).

Após o tratamento com o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg, não foi observado alteração no relaxamento ocasionado pela aminofilina na traqueia dos animais obesos asmáticos, não havendo diferença entre os grupos experimentais (Figura 16 A, B, C e D, Gráfico 11 B). Em um modelo de obesidade e asma em camundongos, foi observado a diminuição da expressão de fosfodiesterase, enzimas responsáveis por degradar o cAMP no músculo liso das vias aéreas. Indicando assim que, provavelmente, o OCV atue sobre a fosfodiesterase, diminuindo a sua ação e conseqüentemente dificultando o relaxamento das vias aéreas (ANDRÉ et al., 2016).

Diante destes resultados, pode-se concluir que o óleo de coco virgem (OCV) é uma droga promissora no tratamento da associação obesidade e asma, uma vez que o OCV melhorou os parâmetros de obesidade como a glicemia de jejum, evolução ponderal e ganho de peso, levando a diminuição destes. Também melhorou os parâmetros murinométricos dentre eles a circunferência abdominal, massa dos diferentes tecidos adiposos (epididimal, retroperitoneal e inguinal) e índice de adiposidade, além de melhorar a função pulmonar e inibi responsividade traqueal destes animais.



## 7 Conclusões

Desse modo, diante dos resultados apresentados, pode-se concluir que o óleo de coco virgem (OCV) se mostrou seguro para o uso, não apresentando sinais de toxicidade.

O tratamento com o OCV nas doses de 1000 e 2000 mg/kg apresentou efeitos benéficos na redução da glicemia de jejum dos animais obesos asmáticos, diminuição dos parâmetros murinométricos como circunferência abdominal, gordura epididimal, retroperitoneal e inguinal, assim como também reduziu o índice de adiposidade dos animais obesos asmáticos.

Além disso, o tratamento com OCV melhorou a função pulmonar destes animais, não alterou a frequência respiratória, aumentando o volume corrente e o volume minuto. E, o tratamento com OCV na dose de 2000 mg/kg preveniu o aumento da reatividade contrátil causada pela associação asma e obesidade, mas prejudicou a reatividade relaxante, no entanto, por diferentes mecanismos.

Diante destes resultados, pode-se concluir que o OCV é uma alternativa promissora no tratamento da associação obesidade e asma. No entanto, é necessário a realização de mais estudos para definir o mecanismo de ação exato pelo qual o OCV atua na associação das duas doenças.



## Referências

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 4a edição. São Paulo, 2016.

ACCORDINI, S.; CORSICO, A. G.; BRAGGION, M.; GERBASE, M. W.; GISLASON, D.; GULSVIK, A.; HEINRICH, J.; JANSON, C.; JARVIS, D.; JÖGI, R.; PIN, I.; SCHOEFER, Y.; BUGIANI, M.; CAZZOLETTI, L.; CERVERI, I.; MARCON, A.; DE MARCO, R. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 160, n. 1, p. 93-101, 2013.

ADAMS, J.; WHITE, M. Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008–12). **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2015.

ADEYEMI, W. J.; OLAYAKI, L. A.; ABDUSSALAM, T. A.; TORIOLA, A. P.; OLOWU, A. B.; YAKUB, A. J.; RAJI, A. O.; Investigation of the effects of dietary modification in experimental obesity: low dose of virgin coconut oil has a potent therapeutic value. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 126, p. 110110, 2020.

AGRAWAL, A.; MABALIRAJAN, U.; AHMAD, T.; GHOSH, B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 44, n. 3, p. 270-275, 2011.

AGUIAR, A. J. F. C.; CARVALHO, F. M. C.; COSTA, I. S.; SANTOS, J. P. S. O.; BORTOLIN, R. H.; SILBINGER, V. N.; MORAIS, A. H. A. A high glycemic index pellet-diet induces metabolic disorders and increased adipose tissue PPAR $\gamma$  expression in experimental model. In: 21st International Congress of Nutrition, Buenos Aires (Argentina). **Annals of Nutrition and Metabolismo**, v 71, p. 1229-1230, 2017.

AISENBERG, W. H.; HUANG, J.; ZHU, W.; RAJKUMAR, P.; CRUZ, R.; SANTHANAM, L.; NATARAJAN, N.; YONG, H. M.; SANTIAGO, B.; OH, J. J.; YOON, A. R.; PANETTIERI, R.; HOMANN, O.; SULLIVAN, J.; LIGGETT, S. B.; PLUZNICK, J. L.; AN, S. S. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. **Scientific Reports**, v. 6, n. 38231, p. 1-12, 2016.

AKINBAMI, L. J.; FRYAR, C. D. Asthma prevalence by weight status among adults: United States, 2001–2014. NCHS data brief, v. 239, 2016.

AKINNUGA, A. M. JEJE, S. O.; BAMIDELE, O.; AMAKU, E. E.; OTOGO, F. O.; SUNDAY, V. E. Sunday1Virgin coconut oil: Remedial effects on renal dysfunction in diabetic rats. **Physiology Journal**, v. 2014, 2014.

ALCORN, J. F.; CROWE, C. R.; KOLLS, J. K. TH17 cells in asthma and COPD. **Annual Review of Physiology**, v. 72, p. 495-516, 2010.

ALDAKHEEL, F. M.; THOMAS, P. S.; BOURKE, J. E.; MATHESON, M. C.; DHARMAGE, S. C.; LOWE, A. J. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. **Allergy**, v. 71, n. 6, p. 741-757, 2016.

ALMEIDA, R. N.; FACÃO, A. C. G. M.; DINIZ, R. S. T. QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; POLARI, R. N.; BARBOSA-FILHO, J. M.; AGRA, M. F.; DUARTE, J. C.; FERREIRA, C. D.; ANTONIOLLI, A. R.; ARAÚJO, C. C. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no SNC e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 80, p. 72-76, 1999.

AL-RAMLÍ, W.; PRÉFONTAINE, D.; CHOUIALI, F.; MARTIN, J. G.; OLIVENSTEIN, R.; LEMIÈRE, C.; HAMID, Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 5, p. 1185-1187, 2009.

ÁLVAREZ-SANTOS, M. D.; ÁLVAREZ-GONZÁLEZ, M.; ESTRADA-SOTO, S.; BAZÁN-PERKINS, B. Regulation of myosin light-chain phosphatase activity to generate airway smooth muscle hypercontractility. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 701, 2020.

AMARAL, A.; BUENO, N.; SALVADOR, S.; BRITO, F.; QUEIROZ, K.; CAMERINO, C.; DORNELAS, C.; GRILLO, L.; OLIVEIRA, S.; ATAIDE, T. Analysis of sub-chronic coconut oil consumption in rats meal with different lipid ratios in the diet. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 2, p. 716-720, 2016.

ANDRÉ, D.M.; CALIXTO, M.C.; SOLLON, C.; ALEXANDRE, E.C.; LEIRIA, L.O.; TOBAR, N.; ANHÊ, G.F.; ANTUNES, E. Therapy with resveratrol attenuates obesity-associated allergic airway inflammation in mice. **International Immunopharmacology**, [S. l.], p. 298-305, 17 jun. 2016.

ANVISA. SIBUTRAMINA E REMÉDIOS PARA EMAGRECER: ENTENDA Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset\\_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550](http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550)> Acesso em: 21 jun. 2018

ARIEL, A.; SERHAN, C. N. New lives given by cell death: macrophage differentiation following their encounter with apoptotic leukocytes during the resolution of inflammation. **Frontiers in immunology**, v. 3, p. 4, 2012.

ASLANI, M. R.; KEYHANMANESH, R.; ALIPOUR, M. R. Increased visfatin expression is associated with nuclear factor- $\kappa$ B in obese ovalbumin-sensitized male Wistar rat tracheae. **Medical Principles and Practice**, v. 26, n. 4, p. 351-358, 2017.

ASSAD, N. A.; SOOD, A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2180-2189, 2012.

ASSUNÇÃO, M. L.; FERREIRA, H. S.; SANTOS, A. F.; JUNIOR, C. R. C.; FLORENCIO, T. M. M. T. Effects of dietary coconut oil on the biochemical and anthropometric profiles of women presenting abdominal obesity. **Lipids**, v. 44, n. 7, p. 593-601, 2009.

AZAMBUJA, R. L.; AZAMBUJA, L. S. E. C. S., COSTA, C. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease?. **Lung**, v. 193, n. 5, p. 749-755, 2015.

BABA, N.; BRACCO, E. F.; HASHIM, S. A. Enhanced thermogenesis and diminished deposition of fat in response to overfeeding with diet containing medium chain triglyceride. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 35, n. 4, p. 678-682, 1982.

BABB, T. G.; WYRICK, B. L.; CHASE, P. J.; LOREY, D. S.; RODDER, S. G.; FENG, M. Y.; RANASINGHE, K. G. Weight loss via diet and exercise improves exercise breathing mechanics in obese men. **Chest**, v. 140, n. 2, p. 454-460, 2011.

BATISTA, K. S.; ALVES, A. F.; LIMA, M. D. S.; DA SILVA, L. A.; LINS, P. P.; GOMES, J. A. S.; SILVA, A. S.; TOSCANO, L.T.; DE ALBUQUERQUE MEIRELES, B. R. L.; DE MAGALHÃES CORDEIRO, A. M. T.; DA CONCEIÇÃO, M. L.; DE SOUZA, E. L.; AQUINO, J. D.S. Beneficial effects of consumption of acerola, cashew or guava processing by-products on intestinal health and lipid metabolism in dyslipidaemic female Wistar rats. **British Journal of Nutrition**, v. 119, n. 1, p. 30-41, 2018.

BAKKER, G. C. M.; ERK, M. J. V.; PELLIS, L.; WOPEREIS, S.; RUBINGH, C. M.; CNUBBEN, N. H. P.; KOOISTRA, T.; OMMEN, B. V.; HENDRIKS, H. F. J. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 4, p. 1044-1059, 2010.

BALLANTYNE, D.; SCOTT, H.; MACDONALD-WICKS, L.; GIBSON, P. G.; WOOD, L. G. Resistin is a predictor of asthma risk and resistin: adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 46, n. 8, p. 1056-1065, 2016.

BALZAR, S.; CHU, W.; SILKOFF, P.; CUNDALL, M.; TRUDEAU, J. B.; STRAND, M.; WENZEL, S. Increased TGF- $\beta$ 2 in severe asthma with eosinophilia. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 1, p. 110-117, 2005.

BANERJI, D.; FOGEL, R.; BEEH, K. M. Dual bronchodilation for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of the latest clinical data. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 4, p. 511-533, 2014.

BARNES, P. J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. **Clinical Science**, v. 131, n. 13, p. 1541-1558, 2017.

BARRETO, S. S. Volumes pulmonares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. S83-S94, 2008.

BARTELT, A.; HEEREN, J. Adipose tissue browning and metabolic health. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 24-36, 2014.

BARTLETT JUNIOR, D.; TENNEY, S. M. Control of breathing in experimental anemia. **Respiration physiology**, v. 10, n. 3, p. 384-395, 1970.

BATES, J. H. T. Physiological mechanisms of airway hyperresponsiveness in obese asthma. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 54, n. 5, p. 618-623, 2016.

BATES, J. H. T; DIXON, A. E. Potential role of the airway wall in the asthma of obesity. **Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 1, p. 36-41, 2015.

BAUMGARTEN, R.; DALMARCO, E.M.; GUIMARÃES, C.L. Inibição do edema pulmonar em camundongos por bloqueadores das fosfodiesterases. **Dynamis revista tecno-científica**, [S. l.], p. 37-41, 10 jun. 2008.

BEHAZIN, N. JONES, S. B.; COHEN, R. I.; LORING, S. H. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 1, p. 212-218, 2010.

BERGER, W. E.; KERWIN, E.; BERNSTEIN, D. I.; PEDINOFF, A.; BENSCH, G.; KARAFILIDIS, J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in subjects with mild-to-moderate asthma not currently using inhaled corticosteroids. **Allergy and asthma proceedings**. OceanSide Publications, Inc, p. 304-314, 2009.

BERNLOHR, D. A.; JENKINS, A. E.; BENNAARS, A. A. Adipose tissue and lipid metabolism. In: *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 4th ed. VENCE, J. E.; VENCE, D (eds.). Elsevier Science, Amsterdam, p. 263-89, 2002.

BERRIDGE, M. Cell signalling pathways. **Cell Signalling Biology**, v. 2014, n. 1, p. 1-138, 2014.

BEUTHER, D. A. Recent insight into obesity and asthma. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 16, n. 1, p. 64-70, 2010.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, n. 2, p. 112-119, 2006.

BEZERRA, A. S. et al. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement?. **American Journal of Roentgenology**, v. 184, n. 5, p. 1510-1513, 2005.

BIANCO, A.; NIGRO, E.; MONACO, M. L.; MATERA, M. G.; SCUDIERO, O.; MAZZARELLA, G.; DANIELE, A. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 43, p. 20-25, 2017.

BILLINGTON, C. K.; OJO, O. O.; PENN, R. B.; ITO, S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 112-20, 2013.

BLYTH, D. I.; WHARTON, T. F.; PEDRICK, M. S.; SAVAGE, T. J.; SANJAR, S. Airway subepithelial fibrosis in a murine model of atopic asthma: suppression by dexamethasone or anti-interleukin-5 antibody. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 23, n. 2, p. 241-246, 2000.

BORON, W. F.; BOULPAEP, E. L. (Eds.), *Medical physiology* (3rd ed.), Elsevier, Philadelphia, PA (2017), p. xii [1297 pages]

BORREL, L. N.; NGUYEN, E.A.; ROTH, L. A.; OH, S. S.; TCHEUREKDJIAN, H.; SEN, S.; DAVIS, A.; FARBER, H. J.; AVILA, P. C.; BRIGINO-BUENAVENTURA, E.; LE NOIR, M. A.; LURMANN, F.; MEADE, K.; SEREBRISKY, D.; RODRIGUEZ-CINTRON, W.; KUMAR, R.; RODRIGUEZ-SANTANA, J. R.; THYNE, S. M.; BURCHARD, E. G. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, p. 697-702, 2013.

BOULET, L. P.; FRANSSEN, E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. **Respiratory Medicine**, v. 11, p. 2240–2247, 2007.

BOURNAT, J. C.; BROWN, C. W. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity**, v. 17, n. 5, p. 446, 2010.

BOUSQUET, J.; WENZEL, S.; HOLGATE, S.; LUMRY, W.; FREEMAN, P.; FOX, H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. **Chest**, v. 125, n. 4, p. 1378-1386, 2004.

BOZZOLA, E.; BOZZOLA, M.; BARBERI, S.; CUTRERA, R.; VILLANI, A. Safety and potential side effects of  $\beta$ 2-agonists: a still debated question. **International Journal of Pediatrics and Child Health**, v. 1, p. 4-10, 2013.

BRADDING, Peter. Asthma: eosinophil disease, mast cell disease, or both?. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 4, n. 2, p. 1-7, 2008.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/> [acessado em 15 de janeiro de 2022]. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução colegiada - RDC Nº 52, DE 6 DE OUTUBRO DE 2011**. Brasília. Diário Oficial da União; 2011. Disponível em: <[BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. \*\*Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999\*\*. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos, constante do anexo desta portaria. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 mai. 1999.](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20proibi%C3%A7%C3%A3o%20do,inte%20rmedi%C3%A1rios%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%A1ncias.></a>, 2021.</p>
</div>
<div data-bbox=)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Suplementos alimentares**: Documento de base para discussão regulatória. Brasília-DF, 2017.

BRISCOE, C. P.; TADAYYON, M.; ANDREWS, J.; BENSON, W. G.; CHAMBERS, J. K.; EILERT, M. M.; ELIS, C.; ELSHOURBAGY, N. A.; GOETZ, A. S.; MINNICK, D. T.; MURDOCK, P. R.; JUNIOR, H. R. S.; SHABON, U.; SPINAGE, L. D.; STRUM, J. C.; SZEKERES, P. G.; TAN, K. B.; WAY, J. M.; IGNAR, D. M.; WILSON, S.; MUIR,

A. I. The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 13, p. 11303-11311, 2003.

BROWN, A. J.; GOLDSWORTHY, S. M.; BARNES, A. A.; EILERT, M. M.; TCHEANG, L.; DANIELS, D.; MUIR, A. I.; WIGGLESWORTH, M. J.; KINHORN, I.; FRASER, N. J.; PIKE, N. B.; STRUM, J. C.; STEPLEWSKI, K. M.; MURDOCK, P. R.; HOLDER, J. C.; MARSHALL, F. H.; SZEKERES, P. G.; WILSON, S.; IGNAR, D. M.; FOORD, S. M.; WISE, A.; DOWELL, S. J. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 13, p. 11312-11319, 2003.

BUETTNER, R.; SCHÖLMEIRICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity**, v. 15, n. 4, p. 798-808, 2007.

CAHILL A, LEAN MEJ: Review article: malnutrition and maltreatment: a comment on orlistat for the treatment of obesity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.13, p. 997-1002, 1999.

CALAPAI, G.; FIRENZUOLI, F.; SAITTA, A.; SQUADRITO, F.; ARLOTTA, M. R.; COSTANTINO, G.; INFERRERA, G. Antiobesity and cardiovascular toxic effects of Citrus aurantium extracts in the rat: a preliminary report. **Fitoterapia**, v. 70, p. 586-592, 1999.

CALIXTO, M. C. LINTOMEN, L.; SCHENKA, A.; SAAD, M. J.; ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Obesity enhances eosinophilic inflammation in a murine model of allergic asthma. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 3, p. 617-625, 2010.

CAMARGO, C. A. J.; WEISS, S. T.; ZHANG, S.; WILLETT, W.; SPEIZER, F. E. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 21, p. 2582-2588, 1999.

CAMORETTI-MERCADO, B.; LOCKEY, R. F. Bitter taste receptors in the treatment of asthma: Opportunities and challenges. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 4, p. 776-779, 2020.

CANÇADO, J. E. D.; PENHA, M.; GUPTA, S.; LI, V. W.; JULIAN, G. S.; MOREIRA, E. S. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. **Journal of Asthma**, v. 56, n. 3, p. 244-251, 2019.

CARAFOLI, E. Calcium Signaling: atale for all seasons **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A**, v. 99, p. 1115-1122, 2002.

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

CARDOSO, T. A.; RONCADA, C.; DA SILVA, E. R.; PINTO, L. A.; JONES, M. H.; STEIN, R. T.; PITREZ, P. M. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 163-168, 2017.

CASTREJÓN, V. M. I.; RAMÍREZ, C. N. E.; MONTERO, M. P. Estudio comparativo de dos pruebas diagnósticas: espirometría vs pletismografía en adultos asmáticos asintomáticos. **Alergia (Mex)**. n. 48, v. 2, p. 38-41, 2001.

CAVALIERE, H.; FLORIANO, I.; MEDEIROS-NETO, G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid). **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 7, p. 1095-1099, 2001.

CHAPMAN, D. G.; BEREND, N.; KING, G. G.; SALOME, C. M. Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 6, p. 1563-1569, 2008.

CHE MAN, Y. B.; MARINA, A. M. Medium chain triacylglycerol F. Shahidi (Ed.), Nutraceutical and specialty lipids and their co-products, **Taylor & Francis Group, Boca Raton**, p. 27-56, 2006.

CHE, W.; PARMENTIER, J.; SEIDEL, P.; MANETSCH, M.; RAMSAY, E. E.; ALKHOURI, H.; GE, Q.; ARMOUR, C. L.; AMMIT, A. J. Corticosteroids inhibit sphingosine 1-phosphate-induced interleukin-6 secretion from human airway smooth muscle via mitogen-activated protein kinase phosphatase 1-mediated repression of mitogen and stress-activated protein kinase 1. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 50, n. 2, p. 358-368, 2014.

CHEN, G.; WAN, H.; LUO, F.; ZHANG, L.; XU, Y.; LEWKOWICH, I.; WILLS-KARP, M.; WHITSETT, J. A. Foxa2 programs Th2 cell-mediated innate immunity in the developing lung. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 11, p. 6133-6141, 2010.

CHEN, J. H.; QIN, L.; SHI, Y. Y.; FENG, J. T.; ZHENG, Y. L.; WAN, Y. F.; XU, C. Q.; YANG, X. M.; HU, C. P. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. **Respiratory medicine**, v. 121, p. 48-58, 2016.

CHEONG, K. C.; GHAZALI, S. M.; HOCK, L.; SUBENTHIRAN, S.; HUEY, T. C.; KUAY, L. K.; MUSTAPHA, F. I.; YUSOFF, A. F.; MUSTAFA, A. N. The discriminative ability of waist circumference, body mass index and waist-to-hip ratio in identifying metabolic syndrome: Variations by age, sex and race. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 9, n. 2, p. 74-78, 2015.

CHOE, M. M.; SPORN, P. H. S.; SWARTZ, M. A. An in vitro airway wall model of remodeling. **American journal of physiology-Lung cellular and molecular physiology**, v. 285, n. 2, p. L427-L433, 2003.

CHUNG, H.; WU, D.; SMITH, D.; MEYDANI, S. N.; HAN, S. N. Lower hepatic iron storage associated with obesity in mice can be restored by decreasing body fat mass through feeding a low-fat diet. **Nutrition Research**, v. 36, n. 9, p. 955-963, 2016.

CINTI, S. Adipose Organ Development and Remodeling. **Comprehensive Physiology**, v. 8, n. 4, p. 1357-1431, 2018.

CINTI, S. MITCHELL, G.; BARBATELLI, G.; MURANO, I.; CESARI, E.; FALOIA, E.; SHUPEI, W.; FORTIER, M.; GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 11, p. 2347-2355, 2005.

CINTI, S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 5, p. E977-E986, 2009.

CLÀRIA, J.; PÉRIZ, A. G.; VICARIO, C. L.; RIUS, B.; TITOS, E. New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and Fatty liver disease: modulation by endogenous omega-3 Fatty Acid-derived lipid mediators. **Frontiers in Immunology**, v. 2, p. 49, 2011.

CLEGG, M. E. Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 61, n. 7, p. 653-679, 2010.

COLLINS, L. C.; HOBERTY, P. D.; WALKER, J. F.; FLETCHER, E.C.; PEIRIS, A. N. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. **Chest**, v. 107, n. 5, p. 1298-1302, 1995.

COSTA, E.; CAETANO, R.; WERNECK, L. G.; BREGMAN, M.; ARAÚJO, D. V. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, 2018.

COULSON, F. R.; FRYER, A. D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 98, p. 59-69, 2003.

CSONGRÁDI, É.; KÁPLÁR, M.; NAGY JR, B.; KOCH, C. A.; JUHÁSZ, A.; BAJNOK, L.; VARGA, Z.; SERES, I.; KARÁNYI, Z.; MAGYAR, M. T.; OLÁH, L.; FACSKÓ, A.; KAPPELMAYER, J.; PARAGH, G. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 27, n. 6, p. 571-580, 2017.

CURRIE, G. P.; LIPWORTH, B. J. Bronchoprotective effects of leukotriene receptor antagonists in asthma: a meta-analysis. **Chest**, v. 122, n. 1, p. 146-150, 2002.

CYPESS, A. M.; LEHMAN, S.; WILLIAMS, G.; TAL, I.; RODMAN, D.; GOLDFINE, A. B.; KUO, F. C.; PALMER, E. L.; TSENG, Y. H.; DORIA, A.; KOLODNY, G. M.; KAHN, C. R. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 15, p. 1509-1517, 2009.

DARVALL, K. A. L.; SAM, R. C.; SILVERMAN, S. H.; BRADBURY, A. W.; ADAM, D. J. Obesity and thrombosis. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 33, n. 2, p. 223-233, 2007.

DAVIS, B. E.; ILLAMPERUMA, C.; GAUVREAU, G.M.; WATSON, R. M.; O'BYRNE, P. M.; DESCHESNES, F.; BOULET, L. P.; COCKCROFT, D.W. Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 6, p. 1302-1308, 2009.

DE LIMA, F. F.; TRAESEL, G. K.; MENEGATI, S. E. L. T.; SANTOS, A. C.; SOUZA, R. I. C.; OLIVEIRA, V. S.; SANJINES-ARGANDONA, E. J.; CARDOSO, C. A. L.; OESTERREICH, S. A.; VIEIRA, M. C. Acute and subacute oral toxicity assessment of the oil extracted from *Attalea phalerata* Mart ex Spreng. pulp fruit in rats. **Food Research International**, v. 91, p. 11-17, 2017.

DEOL, P.; EVANS, J. R.; DHAHBI, J.; CHELLAPPA, K.; HAN, D. S.; SPINDLER, S.; SLADEK, F. M. Soybean oil is more obesogenic and diabetogenic than coconut oil and fructose in mouse: potential role for the liver. **PloS One**, v. 10, n. 7, p. e0132672, 2015.

DHANANJAYAN, R.; KOUNDINYA, K. S. S.; MALATI, T.; KULATA, V. K. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 4, p. 372-379, 2016.

DIA, V. P.; GARCIA, V.V.; MABESA, R. C.; TECSON-MENDOZA, E. M. Comparative physicochemical characteristics of virgin coconut oil produced by different methods. **Philippine Agricultural Scientist**, v. 88, n. 4, p. 462, 2005.

DIAS, M. M.; SIQUEIRA, N. P.; CONCEIÇÃO, L. L.; REIS, S. A.; VALENTE, F. X.; DIAS, M. M. S.; ROSA, C. O. B.; PAULA, S. O.; MATTA, S. L. P.; OLIVEIRA, L. L.; BRESSAN, J.; PELUZIO, M. C. G. Consumption of virgin coconut oil in Wistar rats increases saturated fatty acids in the liver and adipose tissue, as well as adipose tissue inflammation. **Journal of Functional Foods**, v. 48, p. 472-480, 2018.

DIXON, A. E.; HOLGUIN, F.; SOOD, A.; SALOME, C. M.; PRATLEY, R. E.; BEUTHER, D. A.; CELEDON, J. C.; SHORE, S. A. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 7, p. 325-335, 2010.

DIXON, A. E.; PETERS, U. The effect of obesity on lung function. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 12, n. 9, p. 755-767, 2018.

DIXON, A. E.; POYNTER, M. E. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 54, n. 5, p. 601-608, 2016.

DIXON, A. E.; PRATLEY, R. E.; FORGIONE, P. M.; KAMINSKY, D. A.; WHITTAKER-LECLAIR, L. A.; GRIFFES, L. A.; GARUDATH, J.; RAYMOND, D.; POYNTER, M.; BUNN, J. Y.; IRVIN, C. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 3, p. 508-515. e2, 2011.

DJALALINIA, S.; QORBANI, M.; PEYKARI, N.; KELISHADI, R. Health impacts of obesity. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 31, n. 1, p. 239, 2015.

DODDIGARLA, Z.; AHMAD, J.; PARWEZ, I. Effect of chromium picolinate and melatonin either in single or in a combination in high carbohydrate diet-fed male Wistar rats. **Biofactors**, v. 42, p. 106-114, 2016.

DOHERTY, D. G. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v. 66, p. 60-75, 2016.

DONGMO, O. L. M.; EPOH, N. J.; TADJOUA, H. T.; YOUSUF, S.; TELEFO, P. B.; TAPONDJOU, L. A.; CHOUDHARY, M. I. Acute and sub-acute toxicity of the aqueous extract from the stem bark of *Tetrapleura tetrapleura* Taub.(Fabaceae) in mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 236, p. 42-49, 2019.

DOSUMU, O. O.; DURU, F. I. O., OSINUBI, A. A., OREMOSU, A. A., NORONHA, C. C. Influence of virgin coconut oil (VCNO) on oxidative stress, serum testosterone 82 and gonadotropic hormones (FSH, LH) in chronic ethanol ingestion. **Agriculture and Biology Journal of North America**, v. 6, p. 1126-1132, 2010.

DREWA, A.; ZORENA, K. Prevention of overweight and obesity in children and adolescents in European countries. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, v. 23, n. 3, 2017.

EINSTEIN, R.; JORDAN, H.; ZHOU, W.; BRENNER, M.; MOSES, E. G.; LIGGETT, S. B. Alternative splicing of the G protein-coupled receptor superfamily in human airway smooth muscle diversifies the complement of receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 13, p. 5230-5235, 2008.

ELLULU, M. S.; PATIMAH, I.; KHAZA'AI, H.; RAHMAT, A.; ABED, Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Archives of Medical Science: AMS**, v. 13, n. 4, p. 851, 2017.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57-65, 2015.

FAMUREWA, A. C.; AJA, M. P.; MADUAGWUNA, E. K.; EKELEME-EGEDIGWE, C. A.; UFEBE, O. G.; AZUBUIKE-OSE, S. O. Antioxidant and anti-inflammatory effects of virgin coconut oil supplementation abrogate acute chemotherapy oxidative nephrotoxicity induced by anticancer drug methotrexate in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 905-911, 2017.

FIGUEREDO, K. C.; GUEX, C. G.; REGINATO, F. Z.; DA SILVA, A. R. H.; CASSANEGO, G. B.; LHAMAS, C. L.; BOLIGON, A. A.; LOPES, G. H. H.; BAUERMANN, L. F. Safety assessment of *morus nigra* L. Leaves: Acute and subacute oral toxicity studies in Wistar rats, **Journal of Ethnopharmacology**, v. 224, p. 290-296, 2018.

FLEHMIG, G.; SCHOLZ, M.; KLOTING, N.; FASSHAUER, M.; TONIES, A.; STUMVOLL, M.; YOUN, B. S.; BLUHER, M. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. **PloS One**, v. 9, n. 6, p. e99785, 2014.

FONSECA-ALANIZ, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. **Journal of Pediatrics**, v. 83, p.192-203, 2007.

FORNO, E.; HAN, Y. Y.; LIBMAN, I. M.; MUZUMDAR, R. H.; JUAN, C. C. Adiposity and asthma in a nationwide study of children and adults in the United States. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 3, p. 322-330, 2018.

FORNO, E.; HAN, Y.Y.; MUZUMDAR, R. H.; CELEDÓN, J. C. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 2, p. 304-311. e8, 2015.

FORNO, E.; LESCHER, R.; STRUNK, R.; WEISS, S.; FUHLBRIGGE, A.; CELEDÓN, J. C. CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM RESEARCH GROUP. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 741-749, 2011.

FORNO, E.; WEINER, D. J.; MULLEN, J.; SAWICKI, G.; KURLAND, G.; HAN, Y. Y.; CLOUTIER, M. M.; CANINO, G.; WEISS, S. T.; LITONJUA, A. A.; CELEDÓN, J. C. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 3, p. 314-323, 2017.

FRANCO, R.; NASCIMENTO, H. F.; CRUZ, A. A.; SANTOS, A. C.; SOUZA-MACHADO, C.; PONTE, E. V.; SOUZA-MACHADO, A.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. The economic impact of severe asthma to low-income families. **Allergy**, v. 64, n. 3, p. 478-483, 2009.

FRANCO, R.; SANTOS, A. C.; NASCIMENTO, H. F.; SOUZA-MACHADO, C.; PONTE, E.; SOUZA-MACHADO, A.; LOUREIRO, S.; BARRETO, M. L.; RODRIGUES, L. C.; CRUZ, A. A. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. **BMC Public Health**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2007.

FRAYN, K. N. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. **Diabetologia**, v. 45, p. 1201-1210, 2002.

FREEDMAN, D. S.; RIMM, A. A. The relation of body fat distribution, as assessed by six girth measurements, to diabetes mellitus in women. **American Journal of Public Health**, v. 79, n. 6, p. 715-720, 1989.

FROHNERT, B. I.; SINAIKO, A. R.; SERROT, F. J.; FONCEA, R. E.; MORAN, A.; IKRAMUDDIN, S.; CHOUDRY, U.; BERNLOHR, D. A. Increased adipose protein carbonylation in human obesity. **Obesity**, v. 19, n. 9, p. 1735-1741, 2011.

FROY, Oren; GARAULET, Marta. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine, and clinical aspects. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 3, p. 261-273, 2018.

FRY, D. L.; HYATT, R. E. Pulmonary mechanics: a unified analysis of the relationship between pressure, volume and gasflow in the lungs of normal and

diseased human subjects. **The American Journal of Medicine**, v. 29, n. 4, p. 672-689, 1960.

FUJIOKA, K.; SEATON, T. B.; ROWE, E.; JELINEK, C. A.; RASKIN, P.; LEOVITZ, H. E., et al. Weightloss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 2, p. 175-87, 2000.

FUKATA, Y.; AMANO, M.; KAIBUCHI, K. Rho-Kaibuchi, K-kinase pathway in smooth muscle contractions and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22, p. 32-39, 2001.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; IWAKI, M.; YAMADA, Y.; NAKAJIMA, Y.; NAKAYAMA, O.; MAKISHIMA, M.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2017.

FURUKAWA, T.; YAMAKAWA, T.; MIDERA, T.; SAGAWA, T.; MORI, Y.; NUKADA, T. Selectivities of dihydropyridine derivatives in blocking Ca<sup>2+</sup> channel subtypes expressed in *Xenopus* oocytes. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics November**, v. 291, n. 2, p. 464-473, 1999.

GADDE, K. M.; MARTIN, C. K.; BERTHOUD, H. R.; HEYMSFIELD, S. B. Obesity: pathophysiology and management. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 1, p. 69-84, 2018.

GALVÃO, J. G. F.; CAVALCANTE-SILVA, L. H. A.; CARVALHO, D. C. M.; FERREIRA, L. K. D.; MONTEIRO, T. M.; ALVES, A. F.; FERREIRA, L. A. M. P.; GADELHA, F. A. A. F.; PIUVEZAM, M. R.; RODRIGUES-MASCARENHAS, S. Ouabain attenuates ovalbumin-induced airway inflammation. **Inflammation Research**, v. 66, n. 12, p. 1117-1130, 2017.

GARFINKEL, M.; LEE, S.; OPARA, E. C.; AKWARI, O. E. Insulinotropic potency of lauric acid: a metabolic rationale for medium chain fatty acids (MCF) in TPN formulation. **Journal of Surgical Research**, v. 52, n. 4, p. 328-333, 1992.

GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

GHOBADI, H.; ALIPOUR, M. R.; KEYHANMANESH, R.; BOSKABADY, M. H.; ASLANI, M. R. Effect of High-fat Diet on Tracheal Responsiveness to Methacholine and Insulin Resistance Index in Ovalbumin-sensitized Male and Female Rats. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 18, n. 1, p. 48-61, 2019.

GHOBAIN, M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2012.

GHORANI, V.; MAREFATI, N.; SHAKERI, F.; REZAEI, R.; BOSKABADY, M.; BOSKABADY, M. H. The Effects of *Allium Cepa* Extract on Tracheal Responsiveness, Lung Inflammatory Cells and Phospholipase A2 Level in

**Asthmatic Rats. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 17, n. 3, p. 221-231, 2018.

GIBEON, D.; BATUWITA, K.; OSMOND, M.; HEANEY, L. G.; BRIGHTLING, C. E.; NIVEN, R.; MANSUR, A.; CHAUDHURI, R.; BUCKNALL, C. E.; ROWE, A.; GUO, Y.; BHAVSAR, P. K.; CHUNG, K. F.; MENZIES-GOW, A. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. **Chest**, v. 143, n. 2, p. 406-414, 2013.

GINSBERG, B. H.; JABOUR, J.; SPECTOR, A. A. Effect of alterations in membrane lipid unsaturation on the properties of the insulin receptor of Ehrlich ascites cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 690, n. 2, p. 157-164, 1982.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA,. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. Acessado em [15 de janeiro de 2022]. Disponível em: <<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>>, 2021.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. BETHESDA: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2019 Mar 01]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). [Adobe Acrobat document, 201p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

GLOBAL VIRGIN COCONUT OIL MARKET BY TYPE, BY APPLICATION (Direct Consumption and Industrial Consumption ), By Distribution Channel, By Region, Competition, Forecast & Opportunities, 2024. **ReportLinker**, 2019. Disponível em: <<https://www.reportlinker.com/p05778897/Global-Virgin-Coconut-Oil-Market-By-Type-By-Application-Direct-Consumption-and-IndustrialConsumption-By-Distribution-Channel-By-Region-Competition-Forecast-Opportunities.html>>. Acesso em: 21 de dezembro de 2021.

GRASEMANN, H.; HOLGUIN, F. Oxidative stress and obesity-related asthma. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 37, p. 18-21, 2021.

GROOTENDORST, D. C.; RABE, K. F. Mechanisms of Bronchial Hyperreactivity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Thoracic Society**, v. 1, n. 2, 2003.

GRUNDY, S. M. Metabolic complications of obesity. **Endocrine**, v. 13, n. 2, p. 155-165, 2000.

GUMP, A.; HAUGHNEY, L.; FREDBERG, J. Relaxation of activated airway smooth muscle: relative potency of isoproterenol vs. tidal stretch. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 6, p. 2306-2310, 2001.

HAKA, A. S.; BARBOSA-LORENZI, V. C.; LEE, H. J.; FALCONE, D. J.; HUDIS, C. A.; DANNENBERG, A. J.; MAXFIELD, F. R. Exocytosis of macrophage lysosomes leads to digestion of apoptotic adipocytes and foam cell formation [S]. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 6, p. 980-992, 2016.

HALLSTRAND, T. S.; WOODRUFF, P. G.; HOLGATE, S. T.; KNIGHT, D. A. Function of the airway epithelium in asthma. **Journal of allergy**, v. 2012, 2012.

HAN, J.; HAMILTON, J. A.; KIRKLAND, J. L.; CORKEY, B. E.; GUO, W. Medium-chain oil reduces fat mass and down-regulates expression of adipogenic genes in rats. **Obesity Research**, v. 11, n. 6, p. 734-744, 2003.

HAN, L. K.; SUMIYOSHI, M.; SHANG, J.; LIU, M. X.; ZHANG, X. F.; ZHENG, Y. N.; OKUDA, H.; KIMURA, Y. Anti-obesity action by polyphenols of *Salix matsudana* in high fat-diet treated rodent animals. **Phytotherapy Research**, v. 17, p. 1188–1194, 2003.

HANEY, S.; HANCOX, R. J. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 31, p. 181-196, 2006.

HAYATULLINA, Z.; MUHAMMAD, N.; MOHAMED, N.; SOELAIMAN, I. N. Virgin coconut oil supplementation prevents bone loss in osteoporosis rat model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.

HEKKING, P. W.; WENER, R. R.; AMELIN, M.; ZWINDERMAN, A. H.; BOUVY, M. L.; BEL, E. H. The prevalence of severe refractory asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 4, p. 896-902, 2015.

HERZ, C. T.; KIEFER, F. W. Adipose tissue browning in mice and humans. **Journal of Endocrinology**, v. 241, n. 3, p. R97-R109, 2019.

HESSEL, E. M.; VAN OOSTERHOUT, A. J. M.; HOFSTRA, C. L.; DE BIE, J. J.; GARSSSEN, J.; VAN LOVEREN, H.; VERHEYEN, A. K. C. P.; SAVELKOUL, H. F. J.; NIJKAMP, F. J. **European Journal of Pharmacology**, v. 293, p. 401-412, 1995.

HIDAKA, S.; OKAMOTO, Y.; ARITA, M. A hot water extract of *Chlorella pyrenoidosa* reduces body weight and serum lipids in ovariectomized rats. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 164–168, 2004.

HILL, J. O.; PETERS, J.; YANG, D.; SHARP, T.; KALER, M.; ABUMRAD, N. N.; GREENE, H. L. Thermogenesis in humans during overfeeding with medium-chain triglycerides. **Metabolism**, v. 38, n. 7, p. 641-648, 1989.

HIRASAWA, A.; TSUMAYA, K.; AWAJI, T.; KATSUMA, S.; ADACHI, T.; YAMADA, M.; SUGIMOTO, Y.; MIYAZAKI, S.; TSUJIMOTO, G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. **Nature medicine**, v. 11, n. 1, p. 90-94, 2005.

HOLGATE, S. T. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 2, n. 3, p. 165-171, 2010.

HOLGUIN, F.; COMHAIR, S. A.; HAZEN, S. L.; POWERS, R. W.; KHATRI, S. S.; BLEECKER, E. R.; BUSSE, W. W.; CALHOUN, W. J.; CASTRO, M.; FITZPATRICK, A. M. GASTON, B. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine

balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 2, p. 153-159, 2013.

HOSSAIN, P.; KAWAR, B.; EL NAHAS, M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 3, p. 213-215, 2007.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-867, 2006.

HOTAMISLIGIL, G. S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A.; ELLIS, R.; WHITE, M. F.; SPIEGELMAN, B. M. (2IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ -and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665-670, 1996.

HUMBERT, M.; BUSSE, W.; HANANIA, N. A.; LOWE, P. J.; CANVIN, J.; ERPENBECK, V. J.; HOLGATE, S. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, p. 525-536, 2014.

IBRAHIM, A. H.; KHAN, S. S.; AI-RAWI, S. S.; AHAMED, M. B. K.; MAJID, A. S. B. A.; AI-SUEDE, F. S. R.; JI, D.; MAJID, A. M. S. A. Safety assessment of widely used fermented virgin coconut oil (*Cocos nucifera*) in Malaysia: Chronic toxicity studies and SAR analysis of the active components. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 81, p. 457-467, 2016.

IFIC. International Food Information Council Web site, <<http://ific.org/nutrition/functional/index.cfm>, 2006>. Acesso em 21 jul 2017.

INTAHPHUAK, S.; KHONSUNG, P.; PANTHONG, A. Anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities of virgin coconut oil. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 2, p. 151-157, 2010.

IRANLOYE, B.; OLUDARE, G.; OLUBIYI, M. Anti-diabetic and antioxidant effects of virgin coconut oil in alloxan induced diabetic male *Sprague Dawley* rats. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 3, n. 04, p. 221, 2013.

ITO, T.; KUBO, M.; NAGAOKA, K.; FUNAKUBO, N.; SETIAWAN, H.; TAKEMOTO, K.; EGUCHI, E.; FUJIKURA, Y.; OGINO, K. Early obesity leads to increases in hepatic arginase I and related systemic changes in nitric oxide and L-arginine metabolism in mice. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 74, n. 1, p. 9-16, 2018.

ITOH, Y.; KAWAMATA, Y.; HARADA, M.; KOBAYASHI, M.; FUJII, R.; FUKUSUMI, S.; OGI, K.; HOSOYA, M.; TANAKA, Y.; UEJIMA, H.; TANAKA, H.; MARUYAMA, M.; SATOH, R.; OKUBO, S.; KIZAWA, H.; KOMTSU, H.; MATSUMURA, F.; YUKO, N.; SHINOHARA, T.; HINUMA, S.; FUJISAWA, Y.; FUJINO, M. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cells through GPR40. **Nature**, v. 422, n. 6928, p. 173-176, 2003.

JAMES, W.; PHILIP T.; CATERSON, I. D.; COUTINHO, W.; FINER, N.; GAAL, L. F. V.; MAGGIONI, A. P.; TORP-PEDERSEN, C.; SHARMA, A. M.; SHEPHERD, G. M.; RODE, R. A.; RENZ, C. L. "Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects." **New England Journal of Medicine**, v. 363, n.10, p. 905-917, 2010.

JENKINS, S. C.; MOXHAM, J. The effects of mild obesity on lung function. **Respiratory Medicine**, v. 85, n. 4, p. 309-311, 1991.

JONES, R. L.; NZEKWU, M. M. U. The effects of body mass index on lung volumes. **Chest**, v. 130, n. 3, p. 827-833, 2006.

KAMALALDIN, N. A.; YUSOP, M. R.; SULAIMAN, S. A.; YAHAYAL, B. H. Apoptosis in lung cancer cells induced by virgin coconut oil. **Regenerative Research**, v. 4, n. 1, p. 30-36, 2015.

KANG, J. G.; PARK, C.Y. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. **Diabetes & metabolism journal**, v. 36, n. 1, p. 13-25, 2012.

KAPPALLY, S.; SHIRWAIKAR, A.; SHIRWAIKAR, A. Coconut oil—a review of potential applications. **Journal for Drugs and Medicines**, v. 10, 2015.

KAPSALI, T.; PERMUTT, S.; LAUBE, B.; SCICHILONE, N.; TOGIAS, A. Potent bronchoprotective effect of deep inspiration and its absence in asthma. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 2, p. 711-720, 2000.

KARCZEWSKI, J.; ŚLEDZIŃSKA, E.; BATURO, A.; JOŃCZYK, I.; MALESZKO, A.; SAMBORSKI, P.; KRASIŃSKA, B. B.; DOBROWOLSKA, A. Obesity and inflammation. **European Cytokine Network**, v. 29, n. 3, p. 83-94, 2018.

KERSTJENS, H. A.; ENGEL, M.; DAHL, R.; PAGGIARO, P.; BECK, E.; VANDEWALKER, M.; SIGMUND, R.; MATH., D.; SEIBOLD, W.; MORONIZENTGRAF, P.; BATEMAN, E. D. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 13, p. 1198-1207, 2012.

KEYHANMANESH, R.; ALIPOUR, M. R.; EBRAHIMI, H.; ASLANI, M. R. Effects of diet-induced obesity on tracheal responsiveness to methacholine, tracheal visfatin level, and lung histological changes in ovalbumin-sensitized female wistar rats. **Inflammation**, v. 41, p. 846-858, 2018.

KHADANGI, F.; BOSSÉ, Y. Extracellular regulation of airway smooth muscle contraction. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 112, p. 1-7, 2019.

KHAN, H. U.; AAMIR, K.; SISINTHY, S. P.; NAGOJAPPA, N. B. S.; ARYA, A. Food additive "lauric acid" possess non-toxic profile on biochemical, haematological and histopathological studies in female *Sprague Dawley* (SD) rats. **Peer J**, v. 8, p. e8805, 2020.

KIM, J. H.; KIEFER, L. L.; WOYCHIK, R. P.; WILKISON, W. O.; TRUESDALE, A.; ITTOOP, O.; WILLARD, D.; NICHOLS, J.; ZEMEL, M. B. Agouti regulation of intracellular calcium: role of melanocortin receptors. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 272, n. 3, p. E379-E384, 1997.

KIMURA, K.; ITO, M.; AMANO, M.; CHIHARA, K.; FUKATA, Y.; NAKAFUKU, M.; YAMAMORI, B.; FENG, J.; NAKANO, T.; OKAWA, K.; IWAMATSU, A.; KAIBUCHI, K. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). **Science**, v. 273, n. 5272, p. 245-248, 1996.

KING, G. G.; BROWN, N. J.; DIBA, C.; THORPE, C. W.; MUÑOZ, P.; MARKS, G. B.; TOELLE, B.; NG, K.; BEREND, N.; SALOME, C. M. The effects of body weight on airway calibre. **European Respiratory Journal**, v. 25, n. 5, p. 896-901, 2005.

KING-BIGGS, M. B. Asthma. **Annals of Internal Medicine**, v. 171, n. 7, p. ITC49–ITC64, 2019.

KINSELLA, R.; MAHER, T.; CLEGG, M. E. Coconut oil has less satiating properties than medium chain triglyceride oil. **Physiology & Behavior**, v. 179, p. 422-426, 2017.

KLINGENSPOR, M.; HERZIG, S.; PFEIFER, A. Brown fat develops a brite future. **Obesity Facts**, v. 5, n. 6, p. 890-896, 2012.

KNOT, H. T.; BRAYDEN, E. J.; NELSON, M. T. Calcium channels and potassium channels. In BÁRÁNY, M. Biochemistry of Smooth Muscle Contraction. **San Diego, Academic Press**, 203 -219, 1996.

KOEBNICK, C.; FISCHER, H.; DALEY, M. F.; FERRARA, A.; HORBERG, M. A.; WAITZFELDER, B.; YOUNG, D. R.; GOULD, M. K. Interacting effects of obesity, race, ethnicity and sex on the incidence and control of adult-onset asthma. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 12, n. 1, p. 1-16, 2016.

KOEHNLEIN, E. A.; SALADO, G. A.; YAMADA, A. N. Adesão à reeducação alimentar para perda de peso: determinantes, resultados e a percepção do paciente. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, p. 56-65, 2008.

KOLIAKI, C.; LIATIS, S.; KOKKINOS, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. **Metabolism**, v. 92, p. 98-107, 2019.

KOMAKULA, S.; KHATRI, S.; MERMIS, J.; SAVILL, S.; HAQUE, S.; ROJAS, M.; BROWN, L.; TEAGUE, G. W.; HOLGUIN, F. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. **Respiratory research**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2007.

KRISHNAN, R.; FREDBERG, J. J. In bronchospasm, fluctuations come to life. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 12, p. 1321-1322, 2011.

KURUVILLA, M. E.; LEE, F. E.; LEE, G. B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. **Clinical reviews in Allergy & Immunology**, v. 56, n. 2, p. 219-233, 2019.

KUSCHNIR, F. C.; FELIX, M. M. R.; CAETANO KUSCHNIR, M. C.; BLOCH, K. V.; JORDÃO, M. A. O. C.; SOLÉ, D.; CUNHA, A. J. L. A.; SZKLO, M. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 5, p. 1947-1949. e4, 2018.

KYRGIU, M.; KALLIALA, I.; MARKOZANNES, G.; GUNTER, M. J.; PARASKEVAIDIS, E.; GABRA, H.; MARTIN-HIRSCH, P.; TSILIDIS, K. K. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. **The Bmj**, v. 356, 2017.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The airway epithelium in asthma. **Nature medicine**, v. 18, n. 5, p. 684-692, 2012.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature immunology**, v. 16, n. 1, p. 45-56, 2015.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H.; FAHY, J. V. The cytokines of asthma. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 975-991, 2019.

LAN, B.; DENG, L.; DONOVAN, G. M.; CHIN, L. Y. M.; SYYONG, H. T.; WANG, L.; ZHANG, J.; PASCOE, C. D.; NORRIS, B. A.; LIU, J. C. Y.; SWYNGEDOUW, N. E.; BANAEM, S. M.; PARÉ, P. D.; SEOW, C. Y. Force maintenance and myosin filament assembly regulated by Rho-kinase in airway smooth muscle. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 308, n. 1, p. L1-L10, 2015.

LEE, D. H.; KEUM, N.; HU, F. B.; ORAV, E. J.; RIMM, E. B.; WILLETT, W. C.; GIOVANNUCCI, E. L. Comparison of the association of predicted fat mass, body mass index, and other obesity indicators with type 2 diabetes risk: two large prospective studies in US men and women. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, p. 1113- 1123, 2018b.

LEE, M. O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. **American Journal of Physiology**, v. 89, p. 2433, 1929

LEE, M.; LEE, M.; OH, K. J. Adipose tissue-derived signatures for obesity and type 2 diabetes: adipokines, batokines and microRNAs. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 6, p. 854, 2019.

LEE, Y. S.; RYU, Y.; JUNG, W. M.; KIM, J.; LEE, T.; CHAE, Y. Understanding mind-body interaction from the perspective of east Asian medicine. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

LEE, Y. S.; WOLLAM, J.; OLEFSKY, J. M. An integrated view of immunometabolism. **Cell**, v. 172, n. 1-2, p. 22-40, 2018.

LEIRIA, L. O. S.; MARTINS, M. A.; SAAD, Mário, J. A. Obesity and asthma: beyond TH2 inflammation. **Metabolism**, v. 64, n. 2, p. 172-181, 2015.

LENZEN, S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. **Diabetologia**, v. 51, n. 2, p. 216-226, 2008.

LI, X. N.; MA, L. Y.; JI, H.; QIN, Y. H.; JIN, S. S.; XU, L. X. Resveratrol protects against oxidative stress by activating the Keap-1/Nrf2 antioxidant defense system in obese-asthmatic rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 16, p. 4339-4348, 2018.

LIAU, K. M.; LEE, Y. Y.; CHEN, C. K.; RASOOL, A. H. G. An open-label pilot study to assess the efficacy and safety of virgin coconut oil in reducing visceral adiposity. **International Scholarly Research Notices**, v. 2011, 2011.

LIESA, M.; SHIRIHAI, O. S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. **Cell metabolism**, v. 17, n. 4, p. 491-506, 2013.

LIU, X. S.; XU, Y. J.; ZHANG, Z.; LI, C. Q.; YANG, D. L.; ZHANG, N.; NI, W. Isoprenaline and aminophylline relax bronchial smooth muscle by cAMP-induced stimulation of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 24, n. 15, p. 408-414, 2003.

LULEKAL, E., ASFAW, Z.; KELBESSA, E.; DAMME, P. V. Estudo etnomedicinal de plantas usadas para doenças humanas no distrito de Ankober, zona norte de Shewa, região de Amhara, Etiópia. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 9, p. 63, 2013.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 6, p. 2111-2117, 2011.

LUTZ, T. A.; WOODS, S. C. Overview of animal models of obesity. **Current Protocols in Pharmacology**, v. 58, n. 1, p. 5.61. 1-5.61. 18, 2012.

LUZ, A. B. S.; FIGUEREDO, S. J. B.; SALVIANO, B. D. P. D., AGUIAR, A. J. F. C.; PINHEIRO, L. G. S. D.; KRAUSE, M. F. D.; CAMILLO, C. S.; LADD, F. V. L.; BORTOLIN, R. H.; SILBIGER, V. N.; MACIEL, B. L. L. Adipocytes and intestinal epithelium dysfunctions linking obesity to inflammation induced by high glycemic index pellet-diet in Wistar rats. **Bioscience Reports**, v. 38, n. 3, 2018.

MACEDO, I. C. Estresse crônico associado à dieta hipercalórica em ratos wistar: parâmetros ponderais e bioquímicos. **Tese de Mestrado apresentada ao programa de pós graduação em ciências biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, 2010.**

MACRINI, D. J. Obesidade e reprodução: efeitos da privação alimentar materna na prole de ratos machos. **Tese (Doutorado em Patologia Ambiental e Experimental)**. Universidade Paulista, São Paulo, 2014.

MADINGOU, N. O. K.; TRAORE, A.; SOUZA, A.; MOUNANGA, M. M. B.; SAMSEY, R. R. A.; OUEDRAOGO, S.; TRAORE, A. S. Preliminary studies of acute and sub-chronic toxicity of the aqueous extract of *Guibourtia tessmannii* (Harms) J. Leonard stem barks (Caesalpiniaceae) in mice and rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 6, p. 506-510, 2016.

MAHADEVAPPA, S.; ARUNCHAND, R.; FARHATH, K. Anti-diabetic effects of cold and hot extracted virgin coconut oil. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 2011, 2011.

MAIDIN, N. A. Q. H.; AHMAD, NORHAYATI. Protective and antidiabetic effects of virgin coconut oil (VCO) on blood glucose concentrations in alloxan induced diabetic rats. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 10, p. 57-60, 2015.

MALAN, A. Ventilation measured by body plethysmography in hibernating mammals and in poikilotherms. **Respiration Physiology**, v. 17, n. 1, p. 32-44, 1973.

MARCHIORO, J.; GAZZOTI, M. R.; NASCIMENTO, O. A.; MONTEALEGRE, F.; FISH, J.; JARDIM, J. R. Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 5, p. 487-494, 2014.

MARINA, A. M.; CHE MAN, Y. B.; AMIN, I. Virgin Coconut Oil: Emerging Functional Food Oil. **Trends in Food Science and Technology**. 20: 481–87, 2008.

MARINA, A. M.; CHE MAN, Y. B.; NAZIMAH, S. A. H.; AMIN, I. Antioxidant capacity and phenolic acids of virgin coconut oil. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 60, n. sup2, p. 114-123, 2009a.

MARINA, A. M.; CHE MAN, Y. B.; NAZIMAH, S. A. H.; AMIN, I. Monitoring the adulteration of virgin coconut oil by selected vegetable oils using differential scanning calorimetry. **Journal of Food Lipids**, v. 16, n. 1, p. 50-61, 2009.

MARINA, A. M.; MAN CHE, Y. B.; NAZIMAH, S. A. H.; AMIN, I. Chemical properties of virgin coconut oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 86, n. 4, p. 301-307, 2009b.

MARINA, A. M.; MAN, Y. B.; Che; AMIN, I. Virgin coconut oil: emerging functional food oil. **Trends in Food Science & Technology**, v. 20, n. 10, p. 481-487, 2009c.

MARINS, R. M.; ARAUJO, I. S.; JACOB, S. C. A propaganda de alimentos: orientação, ou apenas estímulo de consumo? **Ciência Saúde Coletiva**, v.16, n.9, p. 3873-3882, 2011.

MARTEN, B.; PFEUFFER, M.; SCHREZENMEIR, J. Medium-chain triglycerides. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 11, p. 1374-1382, 2006.

MASLAN, J.; MIMS, J. W. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 47, n. 1, p. 13-22, 2014.

MATRICARDI, P. M.; ILLI, S.; GRÜBER, C.; KEIL, T.; NICKEL, R.; WAHN, U.; LAU, S. WHEEZING in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 3, p. 585-592, 2008.

MATTSON, M. P. Perspective: does brown fat protect against diseases of aging? **Ageing Research Reviews**, v. 9, n. 1, p. 69-76, 2010.

MAUER, M. M.; HARRIS, R. B.; BARTNESS, T. J. The regulation of total body fat: lessons learned from lipectomy studies. **Neuroscience and Biobehavioral Review**, v. 25, p. 15-28, 2001.

MAYMON, R. et al. Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 32, n. 12, p. 1827-1831, 2006.

MCLACHLAN, C. R.; POULTON, R.; CAR, G.; COWAN, J.; FILSELL, S.; GREENE, J. M.; TAYLOR, R.; WELCH, D.; WILLIAMSON, A.; MALCOLM R.; ROBERT, J. Adiposity, asthma, and airway inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 119, n. 3, p. 634-639, 2007.

MEAD, J. Dyanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. **American Review of Respiratory Disease**, v. 121, n. 2, p. 339-342, 1980.

MEBIUS, R. E.; KRAAL, G. Structure and function of the spleen. **Nature reviews immunology**, v. 5, n. 8, p. 606-616, 2005.

MEDOFF, B. D.; OKAMOTO, Y.; LEYTON, P.; WENG, M.; SANDALL, B. P.; RAHER, M. J.; KIHARA, S.; BLOCH, K. D.; LIBBY, P.; LUSTER, A. D. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 41, n. 4, p. 397-406, 2009.

MEHTA, N.; AHLAWAT, S. S.; SHARMA, D. P.; DABUR, R. S. Novel trends in development of dietary fiber rich meat products—a critical review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 2, p. 633-647, 2015.

MEIS, L.; ARRUDA, A. P.; COSTA, R. M.; BENCHIMOL, M. Identification of a Ca<sup>2+</sup>-ATPase in brown adipose tissue mitochondria regulation of thermogenesis by ATP and Ca<sup>2+</sup>. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 24, p. 16384-16390, 2006.

MENG, J. et al. Study of the mechanism of anti-ulcer effects of virgin coconut oil on gastric ulcer-induced rat model. **Archives of medical science: AMS**, v. 15, n. 5, p. 1329, 2019.

MIETHE, S.; KARSONOVA, A.; KARAULOV, A.; RENZ, H. Obesity and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 4, p. 685-693, 2020.

MIMS, J. W. Asthma: definitions and pathophysiology. In: **International Forum of Allergy & Rhinology**, p. S2-S6, 2015.

MIRKOVIĆ, B.; MURRAY, M. A.; LAVELLE, G. M.; MOLLOY, K.; AZIM, A. A.; GUNARATNAM, C.; HEALY, F.; SLATTERY, D.; MCNALLY, P.; HATCH, J.; WOLFGANG, M.; TUNNEY, M. M.; MUHLEBACH, M. S.; DEVERY, R.; GREENE, C. M.; MCELVANEY, N. G. The role of short-chain fatty acids, produced by anaerobic bacteria, in the cystic fibrosis airway. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 11, p. 1314-1324, 2015.

MISSO, N.L. A.; PETROVIC, M.; GRIVE, C.; CELENZA, A.; BROOKS-WILDHABER, J.; THOMPSON, P. J. Plasma phospholipase A2 activity in patients with asthma: association with body mass index and cholesterol concentration. **Thorax**, v. 63, n. 1, p. 21-26, 2008.

MIZUTA, K.; MATOBA, A.; SHIBATA, S.; MASAKI, E.; EMALA, C. W. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors. **Japanese Dental Science Review**, v. 55, n. 1, p. 103-107, 2019.

MIZUTA, K.; ZHANG, Y.; MIZUTA, F.; HOSHIJIMA, H.; SHIGA, T.; MASAKI, E.; EMALA, C. W. Novel identification of the free fatty acid receptor FFAR1 that promotes contraction in airway smooth muscle. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 309, n. 9, p. L970-L982, 2015.

MOHANAN, S.; TAPP, H.; McWILLIAMS, A.; DULIN, M. Obesity and asthma: pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. **Experimental Biology and Medicine**, v. 239, n. 11, p. 1531-1540, 2014.

MOLET, S.; HAMID, Q.; DAVOINE, F.; NUTKU, E.; TAHAA, R.; PAGÉ, N.; OLIVENSTEIN, R.; ELIAS, J.; CHAKIR, J. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 3, p. 430-438, 2001.

MOLFINO, N. A.; SLUTSKY, S.; JULIÁ-SERDA, G.; HOFFSTEIN, V.; SZALAI, J. P.; CHAPMAN, K. R.; REBUCK, A. S.; ZAMEL, N. Assessment of airway tone in asthma. **Am Rev Respir Dis**, v. 148, p. 1238-1243, 1993.

MORGAN, K. G.; MUIR, T. C.; SZURSZEWSKI, J. H. The electrical basis for contraction and relaxation in canine fundal smooth muscle. **The Journal of Physiology**, v. 311, p. 475-488, 1981.

MOSEN, D. M.; SCHATZ, M.; MAGID, D. J.; CARMARGO-JUNIOR, C. A. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 3, p. 507-511. e6, 2008.

MUC, M.; MOTA-PINTO, A.; PADEZ, C. Association between obesity and asthma—epidemiology, pathophysiology and clinical profile. **Nutrition Research Reviews**, v. 29, n. 2, p. 194-201, 2016.

MUMME, K.; STONEHOUSE, W. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 115, n. 2, p. 249-263, 2015.

MUSSBACHER, M.; SALZMANN, M.; BROSTJAN, C.; HOESEL, B.; SCHOERGENHOFER, C.; DATLER, H.; HOHENSINNER, P.; BASÍLIO, J.; PETZELBAUER, P.; ASSINGER, A.; SCHMID, J. A. Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 85, 2019.

NACZK, M.; SHAHIDI, F. Extraction and analysis of phenolics in food. **Journal of Chromatography**, v. 1054, n. 1-2, p. 95-111, 2004.

NAGEL, G.; KOENIG, W.; RAPP, K.; WABITSCH, M.; ZOELLNER, I.; WEILAND, S. K. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 20, n. 1, p. 81-88, 2009.

NARAYANANKUTTY, Arunaksharan et al. Virgin coconut oil reverses hepatic steatosis by restoring redox homeostasis and lipid metabolism in male Wistar rats. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 5, p. 1757-1764, 2018.

NASCIMENTO, A. F.; SUGIZAKI, M. M.; LEOPOLDO, A. S.; LEOPOLDO, A. P. L.; NOGUEIRA, C. R.; NOVELLI, E. L. B.; PADOVAN, C. R.; CICOGNA, A. C. Misclassification probability as obese or lean in hypercaloric and normocaloric diet. **Biological Research**, v. 41, n. 3, p. 253-259, 2008.

NAYERI, F., SHARIAT, M., MOUSAVI-BEHBAHANI, H. M., DEHGHAN, P., EBRAHIM, B. Blood glucose measurement by glucometer in comparasion with standard method in diagnosis of neonatal hypoglycemia. **Acta Medica Iranica**, v. 52, p. 619-622, 2014.

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

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. **Clinical Biochemistry**, v. 37, n. 9, p. 830-835, 2004.

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Virgin coconut oil supplemented diet increases the antioxidant status in rats. **Food chemistry**, v. 99, n. 2, p. 260-266, 2006.

NEWCOMB, D. C.; PEEBLES, J. R. R. S. Th17-mediated inflammation in asthma. **Current Opinion in Immunology**, v. 25, n. 6, p. 755-760, 2013.

NICOLACAKIS, K.; SKOWRONSKI, M. E.; CORENO, A. J.; WEST, E.; NADER, N. Z.; SMITH, R. L.; JUNIOR, E. R. M. Observations on the physiological interactions

between obesity and asthma. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 5, p. 1533-1541, 2008.

NIE, Z.; JACOBY, D. B.; FRYER, A. D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 51, n. 2, p. 251-261, 2014.

NILSSON, C., RAUN, K., YAN, F., LARSEN, M. O., TANG-CHRISTENSEN, M. Laboratory animals as surrogate models of human obesity. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 33, p. 173–181, 2012.

NOVELLI, E. L. B.; DINIZ, Y. S.; GALHARDI, C. M.; EBAID, G. M. X.; RODRIGUES, H. G.; MANI, F.; FERNANDES, A.; CIGOGNA, A. C.; NOVELLI FILHO, J. L. V. B. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Laboratory Animals**, v. 41, p. 111-119, 2007.

NURMAGAMBETOV, T.; KUWAHARA, R.; GARBE, P. The economic burden of asthma in the United States, 2008–2013. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 3, p. 348-356, 2018.

O'DOHERTY, M. G.; JORGENSEN, T.; BORGLYKKE, A.; BRENNER, H.; SCHOTTKER, B.; WILSGAARD, T.; SIGANOS, G.; KAVOUSI, M.; HUGHES, M.; MUEZZINLER, A.; HOLLECZEK, B.; FRANCO, O. H.; HOFMAN, A.; BOFFETTA, P.; TRICHOPOULOU, A.; KEE, F. Repeated measures of body mass index and C-reactive protein in relation to all-cause mortality and cardiovascular disease: results from the consortium on health and ageing network of cohorts in Europe and the United States (CHANCES). **European Journal of Epidemiology**, v. 29, n. 12, p. 887-897, 2014.

O'BRIEN, R. D. Fats and oils: formulating and processing for applications. CRC press, 2008.

OGBOLU, D. O.; ONI, A. A.; DAINI, O. A.; OLOKO, A. P. In vitro antimicrobial properties of coconut oil on *Candida* species in Ibadan, Nigeria. **Journal of Medicinal Food**, v. 10, n. 2, p. 384-387, 2007.

O'KANE, G. What is the real cost of our food? Implications for the environment, society and public health nutrition. **Public Health Nutrition**, v. 15, n. 2, p. 268-276, 2012.

OLIVEIRA, A. G.; ARAUJO, T. G.; CARVALHO, B. M.; GUADAGNINI, D.; ROCHA, G. Z.; BAGAROLLI, R. A.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Acute exercise induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization in diet-induced obese rats. **Obesity**, v. 21, n. 12, p. 2545-2556, 2013.

OLIVEIRA, M. C.; GARCIA, Z. M.; HENRIQUES, M. C. C.; SORIANI, F. M.; PINHO, V.; FARIA, A. M. C.; SANTIAGO, A. F.; CARA, D. C.; SOUZA, D. G.; TEXEIRA, M. M.; FERREIRA, A. V. M. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. **Obesity**, v. 21, n. 9, p. E396-E406, 2013.

OLIVER, P. J.; ARUTLA, S.; YENIGALLA, A.; HUND, T. J.; PARINANDI, N. L. Lipid Nutrition in Asthma. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 79, n. 3, p. 669-694, 2021.

O'NEILL, S.; SWEENEY, J.; PATTERSON, C.; MENZIES-GOW, A.; NIVEN, R.; MANSUR, A.; BUCKNALL, C.; CHAUDHURI, R.; THOMSON, N.; BRIGHTLING, C.; O'NEILL, C.; HEANEY, L. G. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. **Thorax**, v. 70, n. 4, p. 376-378, 2015.

ONO, Y.; HATTORI, E.; FUKAYA, Y.; IMAI, S.; OHIZUMI, Y. Anti-obesity effect of Nelumbo nucifera leaves extract in mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, p. 238–244, 2006.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (2008). Disponível em <[www.oecd.org/newsroom/40556222.pdf](http://www.oecd.org/newsroom/40556222.pdf)> Acessado em 30 de agosto de 2021.

OSTROM, N. K.; PARSONS, J. P.; EID, N. S.; CRAIG, T. J.; STOLOFF, S.; HAYDEN, M. L.; COLICE, G. L. Exercise-induced bronchospasm, asthma control, and obesity. **Allergy & Asthma Proceedings**, v. 34, p. 342–348, 2013.

OUEDRAOGO, N.; ROUX, E. Physiology of Airway Smooth Muscle Contraction: An Overview. **Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine**, v. 4, n. 221, p. 2, 2014.

OWEN, C. A. Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 2, n. 4, p. 373-385, 2005.

PAKHALE, S.; BARON, J.; DENT, R.; VANDEMHEEN, K.; AARON, S. D. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? **Chest**, v. 147. P. 1582–1590, 2015.

PANCHAL, S. K.; CARNAHAN, S.; BROWN, L. Coconut products improve signs of diet-induced metabolic syndrome in rats. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 72, n. 4, p. 418-424, 2017.

PANCHAL, S. K.; POUDYAL, H.; IYER, A.; NAZER, R.; ALAM, A.; DIWAN, V.; KAUTER, K.; SERNIA, C.; CAMPBELL, F.; GOBE, G. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 57, p. 51-64, 2011.

PANETTIERI, R. A.; MURRAY, R. K.; DEPALO, L. R.; YADVISH, P. A.; KOTLIKOFF, M. I. A human airway smooth muscle cell line that retains physiological responsiveness. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 256, n. 2, p. C329-C335, 1989.

PARK, K. S.; THOMAS, R. K.; MICHAEL, D. B.; JOSEPH, A. K.; HUAJING, W.; SUSAN, E. W.; GURJIT, K. K. H.; CHEN, G.; JEFFREY, A. W. SPDEF regulates goblet cell hyperplasia in the airway epithelium. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 4, p. 978-988, 2007.

PASIC, A.; SKOKIC, F.; PASIC, F.; ILIC, M. The effect of body mass index on spirometric parameters in children with asthma. **Medical Archives**, v. 70, n. 3, p. 186, 2016.

PELOSI, P. CROCI, M.; RAVAGNAN, I.; TREDICI, S.; PEDOTO, A.; LISSONI, A.; GATTINONI, L. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. **Anesthesia & Analgesia**, v. 87, n. 3, p. 654-660, 1998.

PÈNE, J.; CHEVALIER, S.; PREISSER, L.; VÉNÉREAU, E.; GUILLEUX, M. H.; GHANNAM, S.; MOLÈS, J. P.; DANGER, Y.; RAVON, E.; LESAUX, S.; YSSEL, H.; GASCAN, H. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 11, p. 7423-7430, 2008.

PÈNE, J.; CHEVALIER, S.; PREISSER, L.; VÉNÉREAU, E.; GUILLEUX, M. H.; GHANNAM, S.; MOLÈS, J. P.; DANGER, Y.; RAVON, E.; LESAUX, S.; YSSEL, H.; GASCAN, H. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 11, p. 7423-7430, 2008.

PENN, R. B.; BENOVIC, J. L. Regulation of heterotrimeric G protein signaling in airway smooth muscle. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, p. 47-57, 2008.

PENN, R. B.; BOND, R. A.; WALKER, J. K. GPCRs and arrestins in airways: Implications for asthma. In: **Arrestins Pharmacology and Therapeutic Potential**. Berlin, Heidelberg: Springer. p. 387-403, 2014.

PEREIRA, C. A. Espirometria. **J Pneumol**. 2002;28(supl.3):S44-S58.

PEREIRA, M. C. S.; AMARAL, M. P. H.; PINHATI, R. R.; PINTO, C. L. O.; MENDONÇA A. E.; FURTADO, M. M.; STRINGUETA, P. C.; PINTO, M. A. O. Proposta de guia simplificado para registro de alimento com alegações de propriedades funcionais. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 2, n. 2, p. 88-95, 2014.

PEREIRA-LANCHA, L. O.; CAMPOS-FERRAZ, P. L.; LANCHA JUNIOR, A. H. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 5, p. 75, 2012.

PERIYALIL, H. A.; WOOD, L.G.; WRIGHT, T. A.; KARIHALOO, C.; STARKEV, M. R.; MIL, A. S.; BAINES, K. J.; HANSBRO, P. M.; GILBSON, P. G. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 48, n. 6, p. 641-649, 2018.

PETERS, M. C.; KERR, S.; DUNICAM, E. M.; WOODRUFF, P. G.; FAIT, M. L.; LEVY, B. D.; ISRAEL, E.; PHILLIPS, B. R.; MAUGER, D. T.; COMHAIR, S. A.; ERZURUM, S. C.; JOHANSSON, M. W.; JARIOUR, N. N.; COBERSTONE, A. M.; CASTRO, M.; HASTIE, A. T.; BLEECKER, E. R.; WENZEL, S. E.; FAHY, J. V. THE NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE SEVERE ASTHMA

RESEARCH PROGRAM. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 1, p. 104-113. e14, 2019.

PETERS, M. C.; MCGRATH, K. W.; HAWKINS, G. A.; HASTIE, A. T.; LEVY, B. D.; ISRAEL, E.; PHILLIPS, B. R.; MAUGER, D. T.; COMHAIR, S. A.; ERZURUM, S. C.; JOHANSSON, M. W.; JARJOUR, N. N.; COVERSTONE, A. M.; CASTRO, M.; HOLGUIN, F.; WENZEL, S. E.; WOODRUFF, P. G.; BLEECKER, E. R.; FAHY, J. V. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 7, p. 574-584, 2016.

PETERS-GOLDEN, M.; SWERN, A.; BIRD, S. S.; HUSTAD, C. M.; GRANT, E.; EDELMAN, J. M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 3, p. 495-503, 2006.

PHAM, D. D.; KU, B.; SHIN, C.; CHO, N. H.; CHA, S.; KIM, J. Y. Thoracic-to-hip circumference ratio as a novel marker of type 2 diabetes, independent of body mass index and waist-to-hip ratio, in Korean adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 104, n. 2, p. 273-280, 2014.

PILITSI, E.; FARR, O. M.; POLYZOS, S. A.; PERAKAKIS, N.; NOLEN-DOERR, E.; PAPATHANASIOU, A. E.; MANTZOROS, C. S. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation., 2018.

POZO, A. L.; GODFREY, E. M.; BOWLES, K. M. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. **Blood reviews**, v. 23, n. 3, p. 105-111, 2009.

QUAIL, D. F.; DANNENBERG, A. J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 3, p. 139-154, 2019.

RADOMINSKI, R. B. Atualização das diretrizes para o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso. Projeto Diretrizes. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)**, p. 4-18, 2010.

RAMAIAH, S. K. Preclinical safety assessment: current gaps, challenges, and approaches in identifying translatable biomarkers of drug-induced liver injury. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 31, n. 1, p. 161-172, 2011.

RAMSAY, C. F., SULLIVAN, P., GIZYCKI, M., WANG, D., SWERN, A. S., BARNES, N. C.; REISS, P. K.; JEFFERY, P. K. Montelukast and bronchial inflammation in asthma: a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 103, n. 7, p. 995-1003, 2009.

RASSLAN, Z.; STIRBULOV, R.; LIMA, C. A.; SAAD, J. R. Função pulmonar e obesidade. **Revista Brasileira Clínica Médica**, v. 7, p. 36-9, 2009.

RAUD-MATTEDI, C. Os alimentos funcionais: A nova fronteira da indústria alimentar. **Revista Sociologia Política**, v.16, n.31, p. 85-100, 2008.

RAY, C. S.; SUE, D. Y.; BRAY, G.; HANSEN, J. E.; WASSERMAN, K. Effects of obesity on respiratory function. **American Review of Respiratory Disease**, v. 128, n. 3, p. 501-506, 1983.

REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 659-661, 2008.

REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 11, p. 633-643, 2017.

REMBOLD, C. M. Electromechanical and pharmacomechanical coupling. In: BÁRÁNY, M. (ed.). **Biochemistry of Smooth Contraction**. San Diego, Academic Press, p. 227-239, 1996.

RESSMEYER, A. R.; BAI, A.; DELMOTTE, P.; UY, K. F.; THISTLETHWAITE, P.; FRAIRE, A.; SATO, O.; IKEBE, M.; SANDERSON, M. J. Human airway contraction and formoterol-induced relaxation is determined by  $Ca^{2+}$  oscillations and  $Ca^{2+}$  sensitivity. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 43, n. 2, p. 179-191, 2010.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H.; SIMENTAL-MENDÍA, E. L.; RODRÍGUEZ-RAMÍREZ, G.; REYES-ROMERO, M. A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, 2013.

RONCADA, C.; OLIVEIRA, S. G.; CIDADE, S. F.; SARRIA, E. E.; MATTIELLO, R.; OJEDA, B. S.; SANTOS, B. R. L.; GUSTAVO, A. S.; PINTO, L. A.; JONES, M. H.; STEIN, R.; T.; PITREZ, P. M. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. **Journal of Asthma**, v. 53, n. 5, p. 498-504, 2016.

SAAT, AZMAH; ROSLI, ROZITA; SYAKRONI, NORMAWATI. Potential hypoglycemic property of *Albizia myriophylla* and virgin coconut oil in streptozotocin induced diabetic rats. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 199-202, 2013.

SAELY, C. H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15-23, 2010.

SAETTA, M.; TURATO, G. Airway pathology in asthma. **European Respiratory Journal**, v. 18, n. 34 suppl, p. 18s-23s, 2001.

SALMON, M.; WALSH, D. A.; HUANG, T. J.; BARNES, P. J.; LEONARD, T. B.; HAY, D. W.; CHUNG, K. F. Involvement of cysteinyl leukotrienes in airway smooth muscle cell DNA synthesis after repeated allergen exposure in sensitized Brown Norway rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 127, n. 5, p. 1151-1158, 1999.

SALOME, C. M.; KING, G. G.; BEREND, N. Effects of obesity on lung function. In: **Obesity and Lung Disease**. Humana Press, Totowa, NJ, 2013. p. 1-20.

SALOME, C. M.; KING, G. G.; BEREND, N. Physiology of obesity and effects on lung function. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 1, p. 206-211, 2010.

SALOME, C. M.; MUNOZ, P. A.; BEREND, N.; THORPE, C. W.; SCHACHTER, L. M.; KING, G. G. Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 3, p. 502-509, 2008.

SALTIEL, A. R.; Olefsky, J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 1-4, 2017.

SAMPEY, B. P.; VANHOOSE, A. M.; WINFIELD, H. M.; FREEMERMAN, A. J.; MUEHLBAUER, M. J.; FUEGER, P. T.; NEGARD, C. B.; MAKOWSKI, L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**, v. 19, n. 6, p. 1109-1117, 2011.

SANDERSON, M. J.; DELMOTTE, P.; BAI, Y.; PEREZ-ZOGBHI, J. F. Regulation of airway smooth muscle cell contractility by Ca<sup>2+</sup> signaling and sensitivity. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 1, p. 23-31, 2008.

SANTOS, C. F. Agonistas PPAR (Rosiglitazona, Bezafibrato e Fenofibrato) e alterações bioquímicas e estruturais em órgãos-alvo de camundongos C57BL/6 alimentados com dieta hiperlipídica rica em sacarose. **Tese (Doutorado em Biologia Humana e Experimental). Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.**

SARAIVA, S. A.; SILVA, A. L.; XISTO, D. G.; ABREU, S. C.; SILVA, J. D.; SILVA, P. L.; TEIXEIRA, T. P. F.; PARRA, E. R.; CARVALHO, A. L. N.; ANNONI, R.; MAUAD, T.; CAPELOZZI, V. L.; SILVA, P. M. R.; MARTINS, M. A.; ROCCO, P. R. M. Impact of obesity on airway and lung parenchyma remodeling in experimental chronic allergic asthma. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 177, n. 2, p. 141-148, 2011.

SÁYAGO-AYERDI, S. G.; VAQUERO, M. P.; Schultz-Moreira, A.; Bastida, S.; Sánchez-Muniz, F. J. Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. **Nutrición Hospitalaria**, v. 23, n. 3, p. 191-202, 2008.

SCHACHTER, L. M.; SALOME, C. M.; PEAT, J. K.; WOOLCOCK, A. J. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. **Thorax**, v. 56, n. 1, p. 4-8, 2001.

SCHANEBERG, B. T.; CROCKETT, S.; BEDIR, E.; KHAN, I. A. The role of chemical fingerprinting: application to Ephedra. **Phytochemistry**, v. 62, p. 911- 918, 2003.

SELLERS, R.; MORTAN, D.; MICHAEL, B.; ROOME, N.; JOHNSON, J. K.; YANO, B. L.; PERRY, R.; SCHAFER, K. Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies. **Toxicologic Pathology**, v. 35, n. 5, p. 751-755, 2007.

SENA, C. M.; CARRILHO, F.; SEIÇA, R. M. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes: targeting inflammation. **Endothelial Dysfunction-Old Concepts and New Challenges**, 2018.

SENEVIRATNE, K. N.; HAPUARACHCHI, C. D.; EKANAYAKE, S. Comparison of the phenolic-dependent antioxidant properties of coconut oil extracted under cold and hot conditions. **Food Chemistry**, v. 114, n. 4, p. 1444-1449, 2009.

SENEVIRATNE, K. N.; SUDARSHANA DISSANAYAKE, D. M. Variation of phenolic content in coconut oil extracted by two conventional methods. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 43, n. 4, p. 597-602, 2008.

SHARP, J. T.; HENRY, J. P.; SWEANY, S. K.; MEADOWS, W. R.; PIETRAS, R. J. Effects of mass loading the respiratory system in man. **Journal of Applied Physiology**, v. 19, n. 5, p. 959-966, 1964.

SHEN, W., PUNYANITYA, M., CHEN, J., GALLAGHER, D., ALBU, J., PI-SUNYER, X.; LEWIS, C. E.; GRUNFIELD, C.; HESHKA, S.; HEYMSFIELD, S. B. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. **Obesity**, v. 14, p. 727-736, 2006.

SHILLING, M.; MATT, L.; RUBIN, E.; VISITACION, M. P.; HALLER, N. A.; GREY, S. F.; WOOLVERTON, C. J. Antimicrobial effects of virgin coconut oil and its medium-chain fatty acids on *Clostridium difficile*. **Journal of Medicinal Food**, v. 16, n. 12, p. 1079-1085, 2013.

SHORE, S. A. Obesity and asthma: possible mechanisms. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 5, p. 1087-1093, 2008.

SIDELEVA, O.; DIXON, A. E. The many faces of asthma in obesity. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 115, n. 3, p. 421-426, 2014.

SIDELEVA, O.; SURATT, B. T.; BLACK, K. E.; THARP, W. G.; PRATLEY, R. E.; FORGIONE, P.; DIENZ, O.; IRVIN, C. G.; DIXON, A. E. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 186, n. 7, p. 598-605, 2012.

SILVA, F. M.; OLIVEIRA, E. E.; GOUVEIA, A. C.; BRUGIOLO, A. S.; ALVES, C. C.; CORREA, J. O.; GAMEIRO, J.; MATTES, J.; TEIXEIRA, H. C.; FERREIRA, A. P. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 189, n. 1, p. 47-59, 2017.

SILVA, R.; FORTES, R.; SOARES, H. Efeitos da suplementação dietética com óleo de coco no perfil lipídico e cardiovascular de indivíduos dislipidêmicos. **Brasília Médica**, v. 48, n. 1, p. 42-49, 2011.

SIN, D. D.; JONES, R. L.; MAN, S. F. P. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 13, p. 1477-1481, 2002.

SINGH, M.; GUPTA, N.; KUMAR, R. Effect of obesity and metabolic syndrome on severity, quality of life, sleep quality and inflammatory markers in patients of asthma in India. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 84, n. 5, p. 258-264, 2016.

SIRIWARDHANA, N.; KALUPAHANAB, N. S.; CEKANOVAC, M.; LEMIEUXA, M.; GREERD, B.; MOUSTAID-MOUSSAA, M. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 4, p. 613-623, 2013.

SKLOOT, G.; PERMUTT, S.; TOGIAS, A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 96, n. 5, p. 2393-2403, 1995.

SMITH, C. W. William Thomson and the creation of thermodynamics: 1840-1855. **Archive for History of Exact Sciences**, p. 231-288, 1977.

SMITH, N. J.; STODDART, L. A.; DEVINE, N. M.; JENKINS, L.; MILLIGAN, G. The Action and Mode of Binding of Thiazolidinedione Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1\* $\alpha$ . **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 26, p. 17527-17539, 2009.

SMORLESI, A.; FRONTINI, A.; GIORDANO, A.; CINTI, S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. **Obesity Reviews**, v. 13, p. 83-96, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para o Manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia — 2012. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 1, p. S1 - S46, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Testes de Função Pulmonar. Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB; 2001.

SOMLYO, A. P.; SOMLYO, A. V. Ca<sup>2+</sup> sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. **Physiology Reviews**, v. 83, p. 1325-1358, 2003.

SOMLYO, A. P.; WU, X.; LALKR, L. A.; SOMLYO, A. V. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, v. 134, p. 201-234, 1999.

SORIANO, J. B.; ABAJOBIR, A. A.; ABATE, K. H.; ABERA, S. F.; AGRAWAL, A.; AHMED, M. B, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Respiratory Medicine**. v.5, n. 9, p. 691–706, 2017.

SOTO-GUZMAN, A.; ROBLEDO, T.; LOPEZ-PEREZ, M.; SALAZAR, E. P. Oleic acid induces ERK1/2 activation and AP-1 DNA binding activity through a mechanism involving Src kinase and EGFR transactivation in breast cancer cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 294, n. 1-2, p. 81-91, 2008.

SOUZA, I. L. L. Suplementação alimentar com *Spirulina platensis* previne o desenvolvimento da disfunção erétil em ratos Wistar alimentados com dieta hipercalórica. **Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós graduação**

**em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba-UFPB, 2018.**

SOZENER, Z.; AYDIN, O.; MUNGAN, D.; MISIRLIGIL, Z. Obesityasthma phenotype: effect of weight gain on asthma control in adults. **Allergy & Asthma Proceedings**, v. 37, p. 311–317, 2016.

SPINELLI, A.; BUONCRISTIANO, M.; KOVACS, V. A.; YNGVE, A.; SPIROSKI, I.; OBREJA, G.; STARC, G.; PÉREZ, N.; RITO, A. I.; KUNEŠOVÁ, M.; SANT'ANGELO, V. F.; MEISFJORD, J. L.; BERGH, I. H.; KELLEHER, C.; YARDIM, N.; PUDULE, I.; PETRAUSKIENE, A.; DULEVA, V.; SJÖBERG, A.; GUALTIERI, A.; HASSAPIDOU, M.; HYSKA, J.; BURAZERI, G.; PETRESCU, C.H.; HEINEN, M.; TAKACS, H.; ZAMRAZILOVÁ, H.; BOSI, T. B.; SACCHINI, E.; PAGKALOS, I.; CUCU, A.; NARDONE, P.; GATELY, P. A.; WILLIAMS, J.; BREDA, J. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. **Obesity Facts**, v. 12, n. 2, p. 244-258, 2019.

STEPHENS, N. L.; LI, W.; WANG, Y.; MA, X. The contractile apparatus of airway smooth muscle. Biophysics and biochemistry. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, p. S80-S94, 1998.

ST-ONGE, M. P.; BOURQUE, C.; JONES, P. J. H.; ROSS, R.; PARSONS, W. E. Medium-versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 1, p. 95-102, 2003.

STUNKARD, A. J.; WADDEN, T. A. Obesity: theory and therapy. New York: Raven Press 2nd ed., v.1, 1993., R. S. et al. Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 44, p. 645-51, 1995.

SUE, D. Y. Obesity and pulmonary function: more or less?. **Chest**, v. 111, n. 4, p. 844-846, 1997.

SUN, H.; JIANG, T.; WANG, S.; HE, B.; ZHANG, Y.; PIAO, D.; YU, C.; WU, N.; HAN, P. The effect of LXR $\alpha$ , ChREBP and Elovl6 in liver and white adipose tissue on medium-and long-chain fatty acid diet-induced insulin resistance. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 102, n. 3, p. 183-192, 2013.

SURAYA, R.; NAGANO, T.; KATSURADA, M.; SEKIYA, R.; KOBAYASHI, K.; NISHIMURA, Y. Molecular mechanism of asthma and its novel molecular target therapeutic agent. **Respiratory Investigation**, v. 59, n. 3, p. 291-301, 2021.

SURWIT, R. S.; FEINGLOS, M. N.; RODIN, J.; SUTHERLAND, A.; PETRO, A. E.; OPARA, E. C.; KUHN, C. M.; REBUFFÉ-SCRIVÉ, M. Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 44, p. 645-51, 1995.

SUTHERLAND, E. R.; CAMARGO, C. A. J.; BUSSE, W. W.; MELTZER, E. O.; ORTEGA, H. G.; YANCEY, S. W.; EMMETT, A. H.; STEMPEL, D. A. Comparative

effect of body mass index on response to asthma controller therapy. In: **Allergy & Asthma Proceedings**, v. 31, n. 1, p. 20-25, 2010.

SUTHERLAND, E. R.; GOLEVA, E.; KING, T. S.; LEHMAN, E.; STEVENS, A. D.; JACKSON, L. P.; STREAM, A. R.; FAHY, J. V.; LEUNG, D. Y. M. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e36631, 2012.

SUTHERLAND, T. J. T.; COWAN, J. O.; TAYLOR, D. R. Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction: differences between obese and nonobese women with asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 9, p. 970-975, 2008.

TANTISIRA, K. G.; WEISS, S. T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. **Thorax**, v. 56, n. suppl 2, p. ii64-ii74, 2001.

TELENGA, E. D.; TIDEMAN, S. W.; KERSTJENS, H. A. M.; TEN HACKEN, N. H. T.; TIMENS, W.; POSTMA, D. S.; BERGE, M. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. **Allergy**, v. 67, n. 8, p. 1060-1068, 2012.

TERRAK, M.; KERFF, F.; LANGSETMO, K.; TAO, T.; DOMINGUEZ, R. Structural basis of protein phosphatase 1 regulation. **Nature**, v. 429, n. 6993, p. 780-784, 2004.

TEWS, D.; PAULA, T.; FUNCKE, J. B.; JASTROCH, M.; KEUPER, M.; DEBATIN, K. M.; WABITSCH, M.; POSOVSKY, P. F. Elevated UCP1 levels are sufficient to improve glucose uptake in human white adipocytes. **Redox Biology**, v. 26, p. 101286, 2019.

THE GLOBAL ASTHMA REPORT 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.

THIBAUT, L.; WOODS, S.C.; WESTERERTP-PLANETEGA, M.S. The utility of models of human energy homeostasis. **British Journal of Nutrition**, v. 92, p. S41-S45, 2004.

TO, T.; STANOJEVIC, S.; MOORES, G.; GERSHON, A. S.; BATEMAN, E. D.; CRUZ, A. A.; BOULET, L. P. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2012.

TORCHIO, R.; GOBBI, A.; GULOTTA, C.; DELLACA, R.; TINIVELLA, M.; HYATT, R. E.; BRUSASCO, V.; POLLEGRINO, R. Mechanical effects of obesity on airway responsiveness in otherwise healthy humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 2, p. 408-416, 2009.

TOWNSEND, E. A.; EMALA, S. R.; Charles, W. Quercetin acutely relaxes airway smooth muscle and potentiates  $\beta$ -agonist-induced relaxation via dual phosphodiesterase inhibition of PLC $\beta$  and PDE4. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 305, n. 5, p. L396-L403, 2013.

TSCHIRHART, E.; FROSSARD, N.; BERTRAND, C.; LANDRY, Y. Arachidonic acid metabolites and airway epithelium-dependent relaxant factor. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 11, p. 310-316, 1987.

TURNER, N.; HARIHARAM, K.; TIDANG, J.; FRANGIOUDAKIS, G.; BEALE, S. M.; WRIGHT, L. E.; ZENG, X. Y.; LESLIE, S. J.; LI, J. Y.; KRAEGEN, E. W.; COONEY, G. J.; YE, J. M. Enhancement of muscle mitochondrial oxidative capacity and alterations in insulin action are lipid species dependent: potent tissue-specific effects of medium-chain fatty acids. **Diabetes**, v. 58, n. 11, p. 2547-2554, 2009.

VADIVEL, V.; PUGALENTHI, M. Studies on the incorporation of velvet bean (*Mucuna pruriens* var. *utilis*) as an alternative protein source in poultry feed and its effect on growth performance of broiler chickens. **Tropical Animal Health and Production**, v. 42, p. 1367-1376, 2010.

VARRASO, Raphaëlle. Nutrition and asthma. **Current allergy and asthma reports**, v. 12, n. 3, p. 201-210, 2012.

VASCONCELOS, L.H.C.; SILVA, M.C.C.; COSTA, A.C.; OLIVEIRA, G.A.; SOUZA, I.L.L.; RIGHETTI, R.F.; QUEIROGA, F.R.; CARDOSO, G.A.; SILVA, A.S.; SILVA, P.M.; VIEIRA, G.C.; TIBÉRIO, I.F.L.C.; MADRUGA, M.S.; CAVALCANTE, F.A.; SILVA, B.A. Virgin Coconut Oil Supplementation Prevents Airway Hyperreactivity of Guinea Pigs with Chronic Allergic Lung Inflammation by Antioxidant Mechanism. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], p. 16, 29 jan. 2020.

VASCONCELOS, L.H.C.; SILVA, M.C.C.; COSTA, A.C.; OLIVEIRA, G.A.; SOUZA, I.L.L.; RIGHETTI, R.F.; ARAUJO LC; QUEIROGA, F.R.; CARDOSO, G.A.; SILVA, A.S.; SILVA, P.M.; CARVALHO, CRO; VIEIRA, G.C.; TIBÉRIO, I.F.L.C.; MADRUGA, M.S.; CAVALCANTE, F.A.; SILVA, B.A. A Guinea Pig Model of Airway Smooth Muscle Hyperreactivity Induced by Chronic Allergic Lung Inflammation: Contribution of Epithelium and Oxidative Stress. **Front. Pharmacol**, 2019.

VICTOZA® NOVO NORDISK. FARM DO BRASIL LTDA. SISTEMA DE APLICAÇÃO INJETÁVEL 100 UI/ML. v.14, 2014 Disponível em: Acesso em: 24 nov. 2018

VILLARINO, B. J.; DY, L. M.; LIZADA, M. C. C. Descriptive sensory evaluation of virgin coconut oil and refined, bleached and deodorized coconut oil. **LWT-Food Science and Technology**, v. 40, n. 2, p. 193-199, 2007.

VOS, T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204-1222, 2020.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1545-1602, 2016.

VYSAKH, A.; RATHEESH M.; RAJMOHANAN T. P.; Polyphenolics isolated from virgin coconut oil inhibits adjuvant induced arthritis in rats through antioxidant and

anti-inflammatory action. **International Immunopharmacology**, v. 20, p. 124–130, 2014.

WALD, H. S.; MYERS, K. P. Enhanced flavor–nutrient conditioning in obese rats on a high-fat, high-carbohydrate choice diet. **Physiology & Behavior**, v. 151, p. 102-110, 2015.

WALSH, E. R.; SAHU, N.; KEARLEY, J.; BENJAMIN, E.; KANG, B. H.; HUMBLE, A.; AUGUST, A. Strain-specific requirement for eosinophils in the recruitment of T cells to the lung during the development of allergic asthma. **Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 6, p. 1285-1292, 2008.

WANG, J.; WU, X.; SIMONAVICIUS, N.; TIAN, H.; LING, L. Medium-chain fatty acids as ligands for orphan G protein-coupled receptor GPR84. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 45, p. 34457-34464, 2006.

WARDLAW, A. J. BRIGHTLING, C.; GREEN, R.; WOLTMANN, G.; PAVORD, I. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. **British medical bulletin**, v. 56, n. 4, p. 985-1003, 2000.

WEDES, S. H.; KHATRI, S. B.; ZHANG, R.; WU, W.; COMHAIR, S. A. A.; WENZEL, S.; TEAGUE, W. G.; ISRAEL, E.; ERZURUM, S. C.; HAZEN, S. L. Noninvasive markers of airway inflammation in asthma. **Clinical and Translational Science**, v. 2, n. 2, p. 112-117, 2009.

WEISS, S. T. Obesity: insight into the origins of asthma. **Nature immunology**, v. 6, n. 6, p. 537-539, 2005.

WELLS, S. M.; BUFORD, M. C.; MIGLIACCIO, C. T.; HOLIAN, A. Elevated asymmetric dimethylarginine alters lung function and induces collagen deposition in mice. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 40, n. 2, p. 179-188, 2009.

WELLS, S. M.; HOLIAN, A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 36, n. 5, p. 520-528, 2007.

WENCHAO, T. Role of Airway Smooth Muscle Cells in Asthma Pathology. **Asthma and Lung Biology**, 2019.

WEST, J. B. Fisiologia respiratória: princípios básicos. São Paulo: Artmed; 2008.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Asthma. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>>. Acesso em 25 de julho de 2021.

WILDMAN, R. E. C. (Ed.). Handbook of nutraceuticals and functional foods. CRC press, 2016.

WILSON, R. M.; MESSAOUDI, I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 418, p. 134-142, 2015.

WINER, S.; CHAN, Y.; PALTSER, G.; TRUONG, D.; TSUI, H.; BAHRAMI, J.; DORFMAN, R.; WANG, Y.; ZIELENSKI, J.; MASTRONARDI, F.; MAEZAWA, Y.; DRUCKER, D. J.; ENGLEMAN, E.; WINER, D.; DOSCH, H. M. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 921-929, 2009.

WINNICA, D.; QUE, L. G.; BAFFI, C.; GRASEMANN, H.; FIEDLER, K.; YANG, Z.; ETLING, E.; WASIL, K.; WENZEL, S. E.; FREEMAN, B.; HOLGUIN, F. L-citrulline prevents asymmetric dimethylarginine-mediated reductions in nitric oxide and nitrosative stress in primary human airway epithelial cells. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 47, n. 2, p. 190-199, 2017.

WOOD, L. G. Diet, obesity, and asthma. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. Supplement 5, p. S332-S338, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Obesity and overweight, 2020 disponível em <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> acesso em 22 de junho de 2020b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Obesity and overweight (2017) <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>, acessado em 25 de julho de 2021.

WU, J.; BOSTRÖM, P.; SPARKS, L. M.; YE, L.; CHOI, J. H.; GIANG, A. H.; KHANDEKAR, M.; NUUTILA, P.; SCHAARTE, G.; HUANG, K.; TU, H.; LICHTENBELT, W. D. V. M.; HOEKS, J.; ENERBÄCK, S.; SCHRAUWEN, P.; SPIEGELMAN, B. M. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 366-376, 2012.

XUE, W.; FAN, Z.; LI, L.; LU, J.; ZHAI, Y.; ZHAO, J. The chemokine system and its role in obesity. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 4, p. 3336-3346, 2019.

YAO, T. C.; TSAI, H. J.; CHANG, S. W.; CHUNG, R. H.; HSU, J. Y.; TSAI, M. H.; LIAO, S. L.; HUA, M. C.; LAI, S. H.; CHEN, L. C.; YEH, K. W.; TSENG, Y. L.; LIN, W. C.; CHANG, S. C.; HUANG, J. L.; PREDICTION OF ALLERGIES IN TAIWANESE CHILDREN (PATCH) STUDY GROUP. Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow and exhaled nitric oxide in children. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0174691, 2017.

YOON, S. Y.; HONG, G. H.; KWON, H. S.; PARK, S.; PARK, S. Y.; SHIN, B.; KIM, T. B.; MOON, H. B.; SOOK, Y. S-adenosylmethionine reduces airway inflammation and fibrosis in a murine model of chronic severe asthma via suppression of oxidative stress. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 48, n. 6, p. e236-e236, 2016.

YUSOF, K et al. Virgin Coconut Oil Prevents Blood Pressure Elevation and Improves Endothelial Functions in Rats Fed with Repeatedly Heated Palm Oil. 2013.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; BAUTISTA, L.; FRANZOSI, M. G.; COMMERFORD, P.; LANG, C. C.; RUMBOLDT, Z.; ONEN, C. L.; LISHENG, L.; TANOMSUP, S. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. **The Lancet**, v. 366, p. 1640-1649, 2005.

ZAKARIA, Z. A.; AHMAD, Z.; SOMCHIT, M. N. Antihypercholesterolemia property and fatty acid composition of mardī-produced virgin coconut oils. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2010; 4: 636-44, 2010.

ZEMEL, M. B.; KIM, J. H.; WOYCHIK, R. P.; MICHAUD, E. J.; KADEWELL, S. H.; PATEL, I. R.; WILKISON, W. O. Agouti regulation of intracellular calcium: role in the insulin resistance of viable yellow mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 11, p. 4733-4737, 1995.

ZERAH, F.; HARF, A.; PERLEMUTER, L.; LORINO, H.; LORINO, A. M.; ATLAN, G. Effects of obesity on respiratory resistance. **Chest**, v. 103, n. 5, p. 1470-1476, 1993.

ZHANG, Y.; XU, Q.; LIU, Y. H.; ZHANG, X. S.; WANG, J.; YU, X. M.; ZHANG, R. X.; XUE, C.; YANG, X. Y.; XUE, C. Y. Medium-chain triglyceride activated brown adipose tissue and induced reduction of fat mass in C57BL/6J mice fed high-fat diet. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 28, n. 2, p. 97-104, 2015.

ZHENG, H.; ZHANG, Z.; CASTILLO, E. F.; LUO, Y.; LIU, M.; YANG, X. O. Leptin enhances TH2 and ILC2 responses in allergic airway disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 42, p. 22043-22052, 2016.

ZHU, L.; CHEN, X.; CHONG, L.; KONG, L.; WEN, S.; ZHANG, H.; LI, C. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 67, p. 396-407, 2019.

ZICKER, M. C.; SILVEIRA, A. L. M.; LACERDA, D. R.; RODRIGUES, D. F.; OLIVEIRA, C. T.; SOUZA, L. M. C.; FERREIRA, A. V. M. Virgin coconut oil is effective to treat metabolic and inflammatory dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing-diet in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 63, p. 117-128, 2019.



**Anexos**

## Anexo 1 – Ficha técnica do óleo de coco virgem da LC'Cocos

**FICHA TÉCNICA DE PRODUTO**

**Óleo de Coco Virgem**  
LC'Cocos



Descrição
Óleo comestível obtido da amêndoa do fruto da espécie <i>Cocos nucifera</i> L., extraído por prensagem mecânica a frio.

Ingredientes
Óleo de coco ( <i>Cocos nucifera</i> L.)

Embalagem
Baldes plásticos redondo na cor branca com tampa com peso líquido de 3.2L, 5L, 10L, 15L e 20 L. Potes de vidro com peso líquido de 200 mL e 500 mL.

Validade	Armazenamento	Registro
24 meses após a data de fabricação descrita na embalagem. Protegido contra incidência direta de luz solar e umidade, sem contato prolongado com o ar e sem exposição ao calor excessivo.	O produto deve ser armazenado em local fresco e distante de produtos que exalem fortes aromas.	De acordo com a RDC n° 27, de 6 de agosto de 2010 da ANVISA, que estabelece as categorias e embalagens dispensadas e com obrigatoriedade de registro sanitário (redação dada pela RDC n° 240, de 26 de julho de 2018), o produto é ISENTO da obrigatoriedade de registro.

Transporte
O produto não deve ser transportado junto com outros que possam causar contaminação e o veículo deve apresentar condições sanitárias adequadas.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	
Aspecto	Produto homogêneo, límpido e isento de impurezas
Cor	Champanhe (amarelado) na forma líquida e bege na forma sólida
Odor	Característico não rançoso
Sabor	Característico não rançoso

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	
Parâmetro	VMP(*)
Umidade (%)	≤1,0
Índice de Acidez (% de ácido oleico/100g de óleo)	≤4,0
Matéria Volátil a 105°C (%)	≤0,2
Índice de Peróxido (meq/Kg)	≤10
Densidade Relativa (25°C)	0,908 – 0,921
Índice de Refração (nD40°C)	1,448 – 1450
Índice de Saponificação (mg KOH/g)	248 – 265
Composição de ácidos graxos	
	VMP(*)
C6:0 Ácido caprótico	0,4 – 0,6%
C8:0 Ácido caprílico	5,0 – 10,0%
C10:0 Ácido cáprico	4,5 – 8,0%
C12:0 Ácido láurico	43,0 – 51,0%
C16:0 Ácido palmítico	7,5 – 10%
C18:0 Ácido esteárico	2,6 – 4%
C14:0 Ácido mirístico	16,0 – 21,0%

(Continua).

## Anexo 1 – Ficha técnica do óleo de coco virgem da LC'Cocos.

C18:1 CIS 9 Ácido oleico	5,0 – 10%
C18:2 CIS 9, 12 Ácido linoléico	1,0 – 2,5%
(*) CODEX STANDARD FOR NAMED VEGETABLE OILS CODEX STAN 210-1999	

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	
Parâmetro	VMP(*)
Escherichia coli/g	1x10 <sup>2</sup> UFC/g
Salmonella sp	Ausente/25g
Bolores e Leveduras	1x10 <sup>4</sup> UFC/g
Fonte: IN N° 60, de 23 de dezembro de 2019 – ANVISA; cat. 1 letra d e 3 letra b	

CONTAMINANTES	
Químicos	VMP(*)
Arsênio (mg/Kg)	0,1
Cádmio (mg/Kg)	0,1
Chumbo (mg/Kg)	0,1
Cobre (mg/Kg)	0,4
(*) RDC n°. 270, de 22 de setembro de 2005. RDC n°. 42, de 29 de agosto de 2013. Portaria n° 685, de 27 de agosto de 1998. ANVISA.	

INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS		
Porção de 15mL (1 colher de sopa) / Quantidade por Porção		% VD (*)
Valor Energético	125Kcal = 523 KJ	7%
Carboidratos	0g	0
Proteínas	0g	0
Gorduras Totais	12gb	22
Gorduras Saturadas	11,2g	51
Gorduras Trans	0g	0
Gorduras Monoinsaturadas	0,7g	**
Gorduras Poli-insaturadas	0,2g	**
Colesterol	0mg	0
Fibra Alimentar	0g	0
Sódio	0mg	0
(*) Valores diários de referência com base em uma dieta de 2.000 kcal ou 8.400 kj. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. (**) VD não estabelecidos		

Alergênicos
Não refinado. Não Hidrogenado. Não acrescido de açúcar. Não contém glúten, proteína do leite, lactose ou soja e também são livres de traços desses itens. Produto ausente de qualquer matéria prima geneticamente modificada.

Observações e Recomendações
Produto 100% Natural. O óleo de coco ficará sólido abaixo de 25° C. Sugere-se colocá-lo a porção desejada num recipiente, pode-se fazer em banho-maria durante 3 minutos aproximadamente ou em micro-ondas entre 1 e 2 minutos dependendo da potência do equipamento. Após o óleo estar no estado líquido verifique a temperatura antes de consumi-lo. Este processo poderá ser repetido inúmeras vezes, sem alterar a qualidade do produto. Este produto não é um medicamento nem deve ser usado como tal. Produto 100% Natural. O óleo de coco ficará sólido abaixo de 25° C. Sugere-se colocá-lo a porção desejada num recipiente, pode-se fazer em banho-maria durante 3 minutos aproximadamente ou em micro-ondas entre 1 e 2 minutos dependendo da potência do equipamento. Após o óleo estar no estado líquido verifique a temperatura antes de consumi-lo. Este processo poderá ser repetido inúmeras vezes, sem alterar a qualidade do produto. Este produto não é um medicamento nem deve ser usado como tal.

(Conclusão).

## Anexo – 2 Certidão de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Investigação da atividade do óleo de coco virgem sobre parâmetros murinométricos e reatividade traqueal de ratos obesos asmáticos", protocolada sob o CEUA nº 9133040520 (ID 001135), sob a responsabilidade de **Fabiana de Andrade Cavalcante** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB) na reunião de 19/06/2020.

We certify that the proposal "Investigation of the activity of virgin coconut oil on murinometric parameters and tracheal reactivity of obese asthmatic rats", utilizing 248 Heterogenics rats (228 males and 20 females), protocol number CEUA 9133040520 (ID 001135), under the responsibility of **Fabiana de Andrade Cavalcante** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Paraíba (CEUA/UFPB) in the meeting of 06/19/2020.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de 08/2020 a 02/2024      Área: [Fisiologia E Patologia](#)

Origem:	Unidade de Produção Animal IPeFarM			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Fêmeas	idade: 50 a 60 dias      N: 20
Linhagem:	Rattus Norvegicus - Wistar			Peso: 160 a 180 g
Origem:	Unidade de Produção Animal IPeFarM			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Machos	idade: 50 a 60 dias      N: 228
Linhagem:	Rattus Norvegicus - Wistar			Peso: 160 a 180 g

Local do experimento: Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas/PgPNSB/CCS/UFPB.

João Pessoa, 19 de agosto de 2020

Profa. Dra. Jailane de Souza Aquino  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Carlos Augusto Alanis Clemente  
Vice-Cordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal da Paraíba

**Anexo 3-** Triagem comportamental do óleo de coco virgem (OCV) nas doses de 1000 e 2000 mg/kg (v.o.) (Adaptado de Almeida et al., 1999).

<b>SNC ESTIMULANTE</b>	<b>Até 30 min.</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>3 h</b>	<b>4 h</b>
Agressividade					
Ambulação aumentada					
Andar em círculo					
Autolimpeza					
Bocejo					
Contorções abdominais					
Convulsões					
Escalar					
Estereotipia					
Irritabilidade					
Levantar					
Movimentação intensa das vibrissas					
Pedalar					
Sacudir a cabeça					
Saltos					
Tremores					
Vocalização					
<b>SNC DEPRESSOR</b>	<b>Até 30 min.</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>3 h</b>	<b>4 h</b>
Abdução das patas do trem posterior					
Ambulação diminuída					
Analgesia					
Anestesia					
Ataxia					
Catatonía					
Cauda de Straub					
Hipnose					
Perda de reflexo auricular					
Perda de reflexo corneal					

(Continuação).

Ptose palpebral					
Reflexo de endireitamento					
Resposta ao toque diminuída					
Sedação					
<b>SNA</b>	<b>Até 30 min.</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>3 h</b>	<b>4 h</b>
Cianose					
Constipação					
Defecação					
Diarreia					
Força para agarrar					
Lacrimejamento					
Micção					
Piloereção					
Respiração					
Salivação					
Tônus muscular					

(Conclusão).