

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**BIOPROSPECÇÃO DE *Syagrus cocooides* MARTIUS EM  
MODELO EXPERIMENTAL DE DESORDEM ISQUÊMICA  
CARDÍACA INDUZIDA EM RATOS**

ELLEN CAROLINE DA SILVA PENHA

SÃO LUÍS – MA

2023

ELLEN CAROLINE DA SILVA PENHA

**BIOPROSPECÇÃO DE *Syagrus cocoides* MARTIUS EM  
MODELO EXPERIMENTAL DE DESORDEM ISQUÊMICA  
CARDÍACA INDUZIDA EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão para a Defesa, como requisitos parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Rachel Melo Ribeiro

Coorientadora: Dra. Thamara P.R.S. Pires

SÃO LUÍS – MA  
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Penha, Ellen Caroline da Silva.

BIOPROSPECÇÃO DE *Syagrus cocoides* MARTIUS EM MODELO  
EXPERIMENTAL DE DESORDEM ISQUÊMICA CARDÍACA INDUZIDA EM  
RATOS / Ellen Caroline da Silva Penha. - 2023.  
98 f.

Coorientador(a): Thâmara de Paula Reis Sousa Pires.

Orientador(a): Rachel Melo Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, 2023.

1. Cardioprevenção. 2. Coco ariri. 3. Extrato de  
Plantas. 4. Infarto do Miocárdio. I. Pires, Thâmara de  
Paula Reis Sousa. II. Ribeiro, Rachel Melo. III. Título.

ELLEN CAROLINE DA SILVA PENHA

**BIOPROSPECÇÃO DE *Syagrus cocoides* MARTIUS EM  
MODELO EXPERIMENTAL DE DESORDEM ISQUÊMICA  
CARDÍACA INDUZIDA EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão para a Defesa, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 29/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dra. Rachel Melo Ribeiro (Orientadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

1º Examinador Prof. Dr. Eduardo Martins de Sousa  
Universidade Ceuma

---

2º Examinador Prof. Dr. Lucas Martins França  
Universidade Federal do Maranhão

---

3º Examinador Prof. Dra. Débora Luana Ribeiro Pessoa  
Universidade Federal do Maranhão

Dedico esta monografia a minha amada mãe, Josineide Veras, que sempre priorizou e incentivou o estudo e a busca de realizações cada vez maiores, a mim e as minhas irmãs.

A minha filha Elizabeth, que ainda na barriga é meu combustível diário.

Ao meu marido, Jedeilson Penha Pereira, pelo seu amor, incentivo e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida, por ter me dado saúde, força e capacidade para concluir esta pesquisa, além de ter me guardado e ter me dado forças nos momentos difíceis.

As minhas irmãs Ester Nayara da Silva Moura Costa e Elionara Veras da Silva Moura por estarem sempre dispostas a me ajudar. Agradeço-as pelas conversas, pelas brigas, por tudo!

Aos meus sogros Maria José Penha Pereira e Francisco das Chagas Brito Pereira, pelo carinho e motivação na jornada.

À minha orientadora professora Rachel Melo Ribeiro, pela parceria, pelos ensinamentos, carinho, dedicação e por tornar a caminhada mais leve além de ser esta “mãe e pai” durante a pesquisa, porque não é todo professor que ajuda aos seus como ela faz.

Aos queridos Jhônata Moura Costa, Beatriz da Silva Ferreira de Lima, Mateus Balbino Barbosa de Carvalho, Lara Possapp Andrade, Gabriel Antônio Bezerra Costa e Souza e Emanuel Ribeiro Brito Junior, que foram essenciais durante a fase de experimentação animal.

A minha turma de mestrado, porque se não fosse pelas informações em nosso grupo de WhatsApp teríamos perdido muito prazos.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram e incentivaram nessa caminhada sem fim que é a busca por conhecimento.

## RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um problema global de saúde, responsáveis por mais de 17 milhões de mortes anualmente, configurando a principal causa de óbitos em especial, as doenças isquêmicas do coração (DIC) constituem a DCV mais prevalente, ocupando a primeira posição como causa de morte em todo o mundo. Estudos demonstraram que compostos polifenólicos apresentam ação cardioprotetora. *Syagrus cocoides* Martius, é uma palmeira popularmente conhecida como coco ariri, rica em polifenóis. O presente estudo avaliou o potencial cardioprotetor do extrato hidroalcoólico das amêndoas *S. cocoides* (SYA) sobre danos cardíacos causados por isoproterenol (ISO) em modelo experimental de Infarto do miocárdio. Para isto, foi obtido o SYA, que passou uma caracterização química, determinação fenóis e flavonoides totais, avaliação do potencial antioxidante pelo método de eliminação de DPPH e desenvolvimento de formulação farmacêutica (FFL) à base de SYA, que foi utilizada no tratamento dos animais. Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais: Controle (recebeu água), Veículo (água; 0,01 ml/kg/dia), SYA 100 (100 mg/kg/dia) e SYA 300 (300 mg/kg/dia), tratados por gavagem, durante 15 dias consecutivos, em dose única diária, seguidos por injeções subcutâneas de isoproterenol (ISO; 85 mg/kg) nos 14º e 15º dias de tratamento para os grupos Veículo, SYA 100 e SYA 300. No 16º dia foram avaliados os parâmetros eletrocardiográficos, hemodinâmicos, estimativa de hipertrofia cardíaca, determinação da área de infarto e parâmetros bioquímicos séricos dos animais submetidos a IAM. O teor de fenóis totais no SYA foi de  $266,38 \pm 0,01$  mg EAG/g e o teor de flavonoides foi de  $83,50 \pm 1,98$  mg EQ/g de extrato, associado a um elevado potencial antioxidante *in vitro* no ensaio de eliminação de radicais livres frente ao DPPH. A caracterização química do SYA por LC-MS/MS e GC/MS mostra que o SYA possui uma grande diversidade química contendo alcanos, ácidos graxos, éteres, amidas, cetonas e ésteres, com elevada quantidade de procianidinas. O tratamento oral com a FFL do SYA reverteu as alterações eletrocardiográficas induzidas por ISO, manteve os padrões pressóricos dentro da normalidade quando comparado ao grupo Veículo e Controle, respectivamente, sugerindo que SYA contém compostos que modulam o sistema cardiovascular, com ações sobre o ritmo cardíaco. O tratamento prévio com FFL (SYA 100 e SYA 300) reduziu significativamente a hipertrofia miocárdica e área de infarto promovidas pelo ISO. Corroborando com esses achados, a FFL, em ambas as doses, reduziu significativamente os níveis séricos de creatinoquinase e creatinoquinase-MB, lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase, a valores comparáveis ao grupo Controle. Em conjunto, os resultados obtidos permitem sugerir propriedade cardioprotetora para o coco ariri, com geração de patente, abrindo, assim, novas perspectivas para o aproveitamento biotecnológico da espécie *Syagrus cocoides*, ampliando as possibilidades de aplicação dessa espécie em modelos biológicos e farmacológicos, especialmente no tratamento e prevenção do infarto do miocárdio.

**Palavras-chave:** Coco ariri. Extrato de Plantas. Cardioprevenção. Infarto do Miocárdio.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) constitute a global health problem, responsible for more than 17 million deaths annually, being the main cause of death, in particular, ischemic heart disease (IHD) is the most prevalent CVD, occupying the first position as a cause of death worldwide. Studies have shown that polyphenolic compounds have cardioprotective action. *Syagrus cocoides* Martius, is a palm tree popularly known as coconut ariri, rich in polyphenols. The present study evaluated the cardioprotective potential of the hydroalcoholic extract of *S. cocoides* almonds (SYA) on cardiac damage caused by isoproterenol (ISO) in an experimental model of myocardial infarction. For this, SYA was obtained, which underwent chemical characterization, determination of total phenols and flavonoids, evaluation of the antioxidant potential using the DPPH elimination method and development of a pharmaceutical formulation (FFL) based on SYA, which was used in the treatment of animals. . The animals were divided into 4 experimental groups: Control (received water), Vehicle (water; 0.01 ml/kg/day), SYA 100 (100 mg/kg/day) and SYA 300 (300 mg/kg/day) , treated by gavage, for 15 consecutive days, in a single daily dose, followed by subcutaneous injections of isoproterenol (ISO; 85 mg/kg) on the 14th and 15th days of treatment for the Vehicle, SYA 100 and SYA 300 groups. On the 16th day electrocardiographic and hemodynamic parameters, estimation of cardiac hypertrophy, determination of the infarction area and serum biochemical parameters of animals subjected to AMI were evaluated. The total phenol content in SYA was  $266.38 \pm 0.01$  mg EAG/g and the flavonoid content was  $83.50 \pm 1.98$  mg EQ/g of extract, associated with a high in vitro antioxidant potential in the elimination of free radicals against DPPH. The chemical characterization of SYA by LC-MS/MS and GC/MS shows that SYA has a great chemical diversity containing alkanes, fatty acids, ethers, amides, ketones and esters, with a high amount of procyanidins. Oral treatment with SYA's FFL reversed the electrocardiographic changes induced by ISO, maintaining blood pressure patterns within normal limits when compared to the Vehicle and Control groups, respectively, suggesting that SYA contains compounds that modulate the cardiovascular system, with actions on the heart rate. Prior treatment with FFL (SYA 100 and SYA 300) significantly reduced myocardial hypertrophy and infarction area promoted by ISO. Corroborating these findings, FFL, in both doses, significantly reduced serum levels of creatine kinase and creatine kinase-MB, lactate dehydrogenase and aspartate aminotransferase, to values comparable to the Control group. Taken together, the results obtained suggest a cardioprotective property for the ariri coconut, generating a patent, thus opening new perspectives for the biotechnological use of the *Syagrus cocoides* species, expanding the possibilities of applying this species in biological and pharmacological models, especially in treatment and prevention of myocardial infarction.

**Keywords:** Coco ariri. Plant Extract. Cardioprevention. Acute myocardial infarction.



## LISTA DE FIGURAS

<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>		<b>Página</b>
Figura 1	Infarto do Miocárdio tipo 1.	17
Figura 2	Etiologias Coronarianas do Infarto do Miocárdio Tipo 2.	18
Figura 3	Modelo de cardiomiopatia por ISO.	26
Figura 4	<i>Syagrus cocoides</i> Martius.	28
 <b>CAPÍTULO 1</b>		
Figura 1	Síntese de produção do extrato hidroalcoólico das amêndoas do coco ariri.	43
Figura 2	Síntese da Sequência Experimental da Pesquisa.	48
Figura 3	Inibição do DPPH• induzido pelo SYA e pelo padrão Catequina.	50
Figura 4	Cromatograma de íons totais por LC-MS/MS do extrato hidroalcoólico da amêndoa <i>Syagrus cocoides</i> Martius (SYA)	51
Figura 5	Estruturas químicas dos compostos identificados no extrato hidroalcoólico da amêndoa <i>Syagrus cocoides</i> Martius (SYA) por LC-MS/MS.	51
Figura 6	Efeito do tratamento prévio com SYA sobre parâmetros eletrocardiográficos de ratos submetidos a IAM	54
Figura 7	Efeito do tratamento prévio com SYA sobre a estimativa de hipertrofia miocárdica após a indução de IAM	56
Figura 8	Efeito do tratamento prévio com SYA sobre a área de infarto após a indução do IAM	56
Figura 9	Cortes de coração corados com TTC para demonstração de área de infarto	57
Figura 10	Efeito do tratamento prévio com SYA sobre a Atividade Enzimática após a indução do IAM	58

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- (hs)-cTn – Troponina Cardíaca de Alta Sensibilidade
- Ac – Absorbância da Amostra ou Padrão
- AlCl<sub>3</sub> – Cloreto de Alumínio
- Ao – Absorbância do Controle
- AST – Aspartato Transaminase
- ATP – Adenosina trifosfato
- Ca<sup>2+</sup> - Íon Cálcio
- CK-MB – Isoenzima MB da Creatina Quinase
- CPK – Creatina Fosfoquinase Plasmática
- cTnI – Troponina Cardíaca I
- cTnT – Troponina Cardíaca T
- DAC – Doença Arterial Coronariana
- DCV – Doenças Cardiovasculares
- DOX – Doxorrubicina
- DPPH – 2,2-difenil-1-picril-hidrazil
- ECG – Eletrocardiograma
- SYA – Extrato Hidroalcoólico das Amêndoas de *S. cocoides*
- eNOS - Óxido Nítrico Endotelial
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de Hidrogênio
- IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
- IAMCSST – IAM Com Supradesnivelamento do Segmento ST
- IAMSST – IAM Sem Supradesnivelamento do Segmento ST
- IC – Insuficiência Cardíaca
- IC<sub>50</sub> – Concentração Inibitória de 50%
- IL – Interleucina

IM – Infarto do miocárdio

IMC – Índice de Massa Corporal

IMT1 – Infarto do Miocárdio Tipo 1

IMT2 – Infarto do Miocárdio Tipo 2

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial

ISO – Isoproterenol

LDH – Lactato Desidrogenase

LPPF – Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia

MAO – Monoamina Oxidase

MEC – Matriz Extracelular

O<sub>2</sub><sup>-</sup> – Aniônico Superóxido

OH – Hidroxila

*S. cocoides* – *Syagrus cocoides* Martius

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UV – Ultravioleta

WHO – World Health Organization

β<sub>1</sub>AR – Receptor Adrenérgico β<sub>1</sub>

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	16
2.1 Fisiopatologia do IAM.....	16
2.1.1 Biomarcadores cardíacos no infarto agudo do miocárdio.....	20
2.1.3 A hiperglicemia e corpos cetônicos durante o infarto agudo do miocárdio .....	21
2.2 Prevenção e abordagem terapêutica no infarto agudo do miocárdio.....	23
2.3 Modelo experimental de injúria isquêmica induzida por isoproterenol.....	25
2.4 O gênero <i>Syagrus</i> .....	28
2.5 <i>Syagrus cocoides</i> Martius.....	28
REFERÊNCIAS.....	31
3 OBJETIVOS .....	38
3.1 Objetivo geral.....	38
3.2 Objetivos específicos .....	38
Capítulo I.....	39
RESUMO GRÁFICO.....	42
1 INTRODUÇÃO .....	43
2 MATERIAL E MÉTODOS .....	44
2.1 Material botânico .....	44
2.1.1 Preparação do extrato hidroalcolólico de <i>Syagrus cocoides</i> Martius (SYA).....	44
2.1.2 Fenóis e flavonoides totais.....	45
2.1.3 Avaliação do potencial antioxidante do SYA.....	45
2.2 Prospecção química.....	45
2.3 Desenvolvimento do produto farmacêutico .....	46
2.3.1 Controle de qualidade da formulação.....	46
2.4 Animais .....	46
2.5 Sequência experimental .....	47
2.6 Avaliação Multiparamétrica e Traçado Eletrocardiográficos de animais submetidos a IAM.....	48
2.7 Determinações de glicemia e beta-cetona e marcadores bioquímicos de avaliação cardiovascular .....	49
2.8 Estimativa de hipertrofia cardíaca.....	49
2.9 Determinação da área de infarto.....	49

2.10 Análise estatística .....	50
3 RESULTADOS .....	50
3.1 Teor de fenóis e flavonoides totais e potencial antioxidante do SYA.....	50
3.2 Prospecção química.....	51
3.3 Características organolépticas da formulação farmacêutica .....	53
3.4 Determinação do pH, viscosidade e estabilidade térmica e temporal .....	53
3.5 Efeito cardiopreventivo do tratamento oral com a FFL obtida do SYA .....	53
3.5.1 Efeito sobre parâmetros eletrocardiográficos .....	53
3.5.3 Efeito sobre padrões hemodinâmicos, peso corporal e temperatura.....	54
3.5.4 Efeito sobre a estimativa de hipertrofia cardíaca.....	55
3.5.5 Efeito sobre a área de Infarto .....	56
3.5.6 Glicemia, Cetona, AST e ALT .....	57
3.5.7 Atividade Enzimática.....	58
3.6 Depósito de Patente junto ao INPI .....	59
4 DISCUSSÃO.....	60
5. CONCLUSÃO .....	66
REFERÊNCIAS .....	66
Capítulo II .....	72
Produção científica e Tecnológica .....	72
Depósito de Patente.....	78
Considerações Finais.....	80
Perspectivas futuras.....	80
ANEXOS.....	81
ANEXO 1 – COMPROVANTE DE CADASTRO DE ACESSO – SISGEN.....	81
ANEXO 2: CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA CEUA .....	83
ANEXO 3: DIRETRIZES PARA AUTORES (REVISTA FITOTERAPIA) .....	84