

Os sumares cicatrizantes da medicina tradicional brasileira, ou, as surpresas químicas ativas do desconhecido gênero *Cyrtopodium* (Orchidaceae)

Healing smarés from Brazilian traditional medicine or, the surprises of active phytochemicals of the unknowwn genus *Cyrtopodium* (Orchidaceae)

Ary G Silva^{1,3} *, Rômulo F Boldrini^{2,3} e Ricardo M Kuster⁴

1. Laboratório de Ecologia Funcional. Programa de Pós-graduação em Ecologia de Ecossistemas. Professor Titular V, bolsista FUNADESP de produtividade em pesquisa; 2. Bolsista FAPES de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas; 3. Universidade Vila Velha – UVV. Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha, ES, Brasil. CEP: 29.102-770; 4. Laboratório de Fitoquímica de Plantas Medicinais. Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais - NPPN. Professor Associado. Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Bloco H, CCS, NPPN, UFRJ. Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 21941-590

*Autor para correspondência: arygomes@uvv.br

O mercado farmacêutico brasileiro oferece extratos das raízes e base dos rizomas de espécies de *Cyrtopodium*, apresentações na forma de cremes e pomadas, inclusive homeopáticas, destinadas à cicatrização de feridas. Tanta facilidade de acesso, inclusive de registro no Ministério da Saúde, nos surpreendeu em função da quase total ausência de informações quanto ao perfil fitoquímico para este gênero.

Na verdade, a fitoquímica das Monocotiledôneas de uma maneira geral é pouco conhecida, talvez até pelo grande número de táxons que se abrigam sob o guarda chuva deste nome. Este fato se reflete também em relação ao conhecimento da fitoquímica de Orchidaceae, uma família da classe Liliopsida, e uma das mais numerosas em espécies do planeta. Estima-se que tenha entre 28.000 e 30.000 espécies distribuídas em 980 gêneros, tendo sido publicadas 2.650 espécies brasileiras, agrupadas em 205 gêneros, número de espécies que é apenas menor do que na Colômbia e no Equador. Vale ressaltar que o endemismo das Orchidaceae brasileiras é significativo, com 35 gêneros e 1.800 espécies.

Apesar de uma química pouco conhecida, outro fator importante sobre as orquídeas é o seu uso na fitoterapia. Ao longo dos séculos, muitos benefícios à saúde humana foram atribuídos ao uso de extratos de orquídeas. Entre estes benefícios encontramos propriedades diuréticas, relaxantes, antirreumáticas, anti-inflamatórias, anticarcinogênicas, antimicrobianas, antivirais, hipoglicemiantes, anticonvulsivantes, neuroprotetora, e outras. As propriedades etnofarmacológicas das orquídeas são utilizadas em muitas partes do mundo, no tratamento de inúmeras doenças como as de pele, respiratórias e infecciosas, problemas relacionados com o trato digestivo, órgãos reprodutores, circulação, propriedade antitumoral, antinociceptivo, e para reduzir a febre.

Uma vasta gama de compostos químicos com atividade biológica, como alcalóides, derivados bibenzílicos, flavonóides, fenantrenos, e terpenóides, foram isolados recentemente a partir de espécies de

orquídeas. As principais atividades farmacológicas registradas estão relacionadas aos extratos e metabólitos dessas plantas, em especial aos extraídos de folhas e flores. A maior parte dos trabalhos relacionados a orquídeas com propriedades medicinais estão restritos às espécies asiáticas e europeias, com poucos estudos feitos com plantas brasileiras.

Os registros indicam que espécies de orquídeas foram utilizadas como fonte de fármacos fitoterápicos desde 2800 a.C., na China. No período Védico (2000 a.C. – 600 a.C.), na Índia, a população utilizava algumas orquídeas por terem propriedades curativas e afrodisíacas. Nas escrituras védicas indianas há inclusive a menção da orquídea ‘Vanda’ que atualmente é um gênero de orquídeas asiáticas. Em algumas partes da Europa, América, Austrália e África, as orquídeas também foram utilizadas como ervas medicinais por um logo período de tempo.

Um total de 365 vegetais, incluindo várias orquídeas, é listado na antiga “Matéria Medica Chinesa”, do Imperador Shen Nung Pen-tsoo Ching, conhecido e venerado na China como o “Pai da Medicina Chinesa”. Estas escrituras relatam vários benefícios à saúde que incluem propriedades diuréticas, relaxantes, anti-reumáticas, anti-inflamatórias, anti-carcinogênicas, atividades antimicrobiana, antiviral, hipoglicemiantes, anti-convulsivante e neuroprotetora. Em diversas partes do mundo, as propriedades etnofarmacológicas das orquídeas são utilizadas no tratamento de inúmeras doenças como as de pele, respiratórias e infecciosas, nos problemas relacionados com o trato digestivo, órgãos reprodutores, circulação, na terapia antitumoral, e como antinociceptivo e antitérmico.

A espécie asiática *Dendrobium nobile* Lindl., que é extensamente cultivada em todo o Brasil, é o maior exemplo de orquídea medicinal. No Brasil esta espécie é conhecida popularmente como “orquídea olho de boneca”. Esta espécie ocorre também no Himalaia e na China, onde são comercializadas em pedaços desidratados). Esta espécie é muito valorizada na China, desde a dinastia Han (200 a.C. a 200

d.C.), e sua popularidade na medicina chinesa advém da fama de promover longevidade e de servir como afrodisíaco.

Poucas orquídeas brasileiras são utilizadas para fins fitoterápicos, em contraste com tamanha diversidade de espécies. Uma delas, *Epidendrum mosenii* Rchb, reclassificada como *Epidendrum fulgens*, tem seu uso popular contra processos infecciosos e dolorosos. Ensaios demonstraram que esta espécie possui efeito analgésico importante e baixa toxicidade *in vivo*.

Há no Brasil a produção de pomadas à base de *Cyrtopodium punctatum*, comercializadas como por exemplo a Pomada de *C. punctatum* D1, Homeopatia Almeida Prado, e a Pomada de *C. punctatum*, Homeopatia Sal da Terra) com indicações no auxílio do tratamento de fístulas, caxumba, flebite, furúnculos e inflamações fechadas, porém esta espécie não ocorre no Brasil. É provável que o produto seja produzido a partir de diversas espécies de *Cyrtopodium* brasileiras, popularmente chamadas de “Sumaré”, já que o *C. saint-legerianum* e *C. gigas* são muito semelhantes à espécie utilizada. Além das indicações acima, o “Sumaré” também é utilizado popularmente contra queda de cabelo.

Na Amazônia, a comunidade de índios da tribo Carajás utiliza orquídeas nativas do gênero *Sobralia* como contraceptivo feminino, porém, ainda não há testes científicos que comprovem a eficiência do tratamento. Ainda assim, estas plantas são citadas como abortivas na literatura médica.

Moléculas bioativas da espécie *Miltonia flavescens* Lindl, nativa do sul brasileiro, apresentaram efeito antifúngico contra *Cladosporium herbarum* e um flavonóide isolado dela, a Hortensina demonstrou ação contra sete linhas de células cancerosas, sendo seletiva para células MCF-7 do câncer de mama.

Cyrtopodium é um gênero Neotropical da família Orchidaceae, distribuindo-se desde o sul da Flórida, nos Estados Unidos até o norte da Argentina. O Brasil é o país com o maior número de espécies neste gênero, com 39, seguido por Bolívia e Venezuela, com nove espécies cada, Paraguai, com seis e Suriname e Guiana com quatro espécies cada. Destas 39 espécies do Brasil, 25 são endêmicas.

O cerrado brasileiro é o maior foco de diversidade do gênero, comportando 29 espécies, das quais 13 são endêmicas deste bioma. A maioria das espécies é terrestre, porém existem espécies litófitas, epífitas ou tanto terrestre quanto rupícola. As de hábito epífita ou litófitas apresentam grandes pseudobulbos fusiformes, com folhas articuladas. Já as terrestres apresentam normalmente pseudobulbos menores, que podem ser superficiais ou subterrâneos, com folhas articuladas ou não, ocupando predominantemente os campos abertos numa ampla gama de habitats.

Apesar das flores vistosas de muitas espécies, o gênero nunca recebeu muita atenção dos entusiastas e cultivadores de orquídeas, porém, o interesse no cultivo tem aumentado nos últimos anos, com o avanço da colonização nas áreas de cerrado do Brasil central, tornando muitas espécies disponíveis ao cultivo.

Há muitos registros do uso de espécies de *Cyrtopodium* para fins medicinais. Em 1926, Pio-Corrêa considerou o uso do sumo de

C. paranaensis Schltr. e de *Cyrtopodium punctatum* (L.) Lindl. para estancar sangue em cortes e lesões, além de cicatrizar ferimentos. Devido às suas propriedades medicinais, várias espécies do gênero são conhecidas popularmente com os nomes de ‘lanceta-milagrosa’, ‘bisturi-vegetal’ e ‘bisturi-do-mato’. Espécies do gênero também são utilizadas na forma de pomadas para o tratamento de lesões nas pálpebras; na forma de sumo para o tratamento de abscessos, foliculite, ou na forma de xaropes para tratar tosse e coqueluche.

A espécie *C. andersonii* Lamb. ex Andr., conhecida pelo nome popular ‘rabo-de-tatu’, é usada popularmente como antiinflamatório e analgésico, no qual são utilizados pseudobulbos. Em estudo para análise de atividade analgésica e antiinflamatória, detectaram atividade antiinflamatória do extrato aquoso do pseudobulbo a 20% e de um polissacarídeo extraído do mesmo, a cirtopodina, não havendo atividade analgésica. A atividade antiinflamatória foi analisada pelo ensaio das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e a analgésica central pelo teste de placa quente (“Hot plate test”).

Em pesquisas de triagem de efeito citotóxico e antimicrobiano de várias plantas brasileiras, uma espécie de *Cyrtopodium* foi testada. Na cidade de Governador Valadares (Minas Gerais – Brasil) há o uso popular dos pseudobulbos desta espécie como antibiótico tópico, com o nome popular de Sumaré. A despeito do uso popular, o extrato etanólico da espécie testada não apresentou nenhuma atividade antimicrobiana detectável nos testes.

Uma glucomanana isolada dos pseudobulbos frescos de *Cyrtopodium cardiochilum*. apresentou atividades anti-inflamatória e imunológica. A atividade anti-inflamatória foi mensurada pelo teste de permeabilidade vascular induzida por ácido acético em ratos e a glucomanana inibiu o aumento da permeabilidade vascular causada pelo ácido acético, que é um modelo típico de reação inflamatória imediata, sugerindo excelente atividade anti-inflamatória. A atividade imunológica foi medida pelo teste do índice de fagocitose, que aumentou significativamente com a glucomanana, indicando propriedades imunomoduladoras. As atividades observadas pelas metodologias aplicadas comprovam a capacidade terapêutica desta espécie na medicina popular.

No Rio de Janeiro, pseudobulbos de *Cyrtopodium andersonii* são utilizados popularmente para curar feridas e cicatrizar lesões e em Quissamã, o sumo dos pseudobulbos de *C. paranaense* Schltr., popularmente denominada de sumaré, também é utilizado na cicatrização de feridas, porém nenhuma atividade biológica foi estabelecida cientificamente.

O conhecimento sobre as possibilidades de uso medicinal das espécies de *Cyrtopodium* não está restrito ao conhecimento tradicional brasileiro. Na Argentina, nos distritos de Corrientes e Misiones, utilizam-se os pseudobulbos de *Cyrtopodium palmifrons* Rchb. f. & Warm., de nome popular ‘Calaguala’ e ‘Calaguala macho’, para desordens pulmonares, infecções do trato urinário, e como emenagogo e antiarréico. Já no distrito de Tucumán, utiliza-se a planta inteira de *C. pflanzii* Schltr. para o combate à tosse. Nenhum dado científico de teste de atividade biológica ou identificação de constituintes químicos foi publicado.

Este panorama de indicações terapêuticas se contrasta com a muito pequena quantidade de informações fitoquímicas para o gênero *Cyrtopodium*. Uma de suas espécies, *Cyrtopodium flavum* Link & Otto ex. Rchb., que já foi denominada *C. paranaense* e *C. poliphyllum*, e cresce nos afloramentos rochosos e nas restingas no Espírito Santo, foi tomada como modelo de estudo para avaliação experimental da atividade cicatrizante, num projeto em andamento numa parceria entre o Laboratório de Ecologia Funcional e o de Cultura de Células da Universidade Vila Velha - UVV, e o Laboratório de Fitoquímica de Plantas Mediciniais do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, NPPN-UFRJ.

Dentre os principais desafios, está o de lançar luzes sobre a composição química dos extratos de espécies do gênero. Para isto, os extratos etanólicos de raízes e pseudobulbos serão analisados aplicando-se a metodologia de espectrometria de massas de ressonância ciclôtrônica de íons por transformação de Fourier (FT-ICR MS) acoplado com a fonte de ionização por electrospray (ESI). Os achados exploratórios já indicam que a diversificação fitoquímica das raízes é maior que a dos pseudobulbos. Porém, os componentes fitoquímicos ainda estão longe de ser completamente conhecidos.

Os ensaios exploratórios com de atividade cicatrizante, feito em cultura de uma linhagem de fibroblasto de pele humana, revelaram que os concentrados dos extratos etanólicos de raízes e rizomas dispersos no meio de cultura com auxílio do dimetilfulfóxido - DMSO, não induziram à morte celular. Os fibroblastos são células de tecido conjuntivo que produzem fibras (por exemplo, colágenos e fibras elásticas) a fim de manter a matriz extracelular (especialmente durante a cicatrização de feridas ou a reparação de tecidos), e para proporcionar uma estrutura para muitos tecidos. São células grandes, planas, alongadas possuindo processos que se estendem para fora a partir das extremidades do corpo da mesma. O núcleo da célula é plano e oval. Fibroblastos produzem tropocolágeno, que é o precursor do colágeno. Desempenham um papel importante na cicatrização de feridas. Após lesão do tecido, os fibroblastos migram para o local da lesão, onde colagenos novos são depositados facilitando o processo de cura.

A linhagem de células que será utilizada é a a incubação da cultura de fibroblastos de pele humana ATCC nº HTB-102, da linhagem MALME-103 somente com etanol, para descartar influência do solvente no resultado. Após a incubação da cultura de células somente com etanol, poderão ser identificadas alterações na morfologia na cultura de células decorrentes do solvente.

O esperado para que se possa constatar experimentalmente a atividade cicatrizante, pela ativação moderada dos fibroblastos, de tal maneira que possa participar efetivamente do processo de reparação tecidual. Duplo então será o desafio, pois além de evidenciar que os extratos não induzem a morte celular, também estimula o processo de reparação, devido à estimulação do fibroblasto pelos extratos em questão.