

Atividade antiulcerogênica do extrato aquoso de *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae)

ROMAN JUNIOR W.A.^{1,2*}; PICOLLI A.L.²; MORAIS B.³; LOEBLEIN M.³; SCHÖNELL A.P.³

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Rua Sen. Atílio Fontana, 591-E, Efapi, 89809-000, Chapecó (SC), Brasil, ²Programa de Pós-graduação em Farmacologia Clínica, Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Rua Sen. Atílio Fontana, 591-E, Efapi, 89809-000, Chapecó (SC), Brasil, ³Laboratório de Farmacognosia, Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Rua Sen. Atílio Fontana, 591-E, Efapi, 89809-000, Chapecó (SC), Brasil. *Autor para correspondência: romanwa@unochapeco.edu.br

RESUMO: As úlceras pépticas são decorrentes de um desequilíbrio entre os agentes agressores endógenos, exógenos e agentes protetores. Neste estudo avaliou-se a atividade antiulcerogênica *in vivo* para o extrato aquoso de *Salvia officinalis* (EAS). Após os tratamentos (n = 6; v.o) com o controle (C) água; pantoprazol (30 mg/kg) e EAS (100, 250 e 400 mg/kg, respectivamente) os ratos receberam uma solução de HCl 0,3 M em etanol 60% (v.o) e realizaram-se avaliações morfológicas dos estômagos por meio de uma tabela de escores de lesão (ANOVA; *one way* e Tukey). EAS (400 mg/kg) apresentou atividade antiulcerogênica (31,47%) semelhante ao pantoprazol (33,83%) em comparação (p<0,0001) com o grupo C. A análise fitoquímica por cromatografia líquida de alta eficiência revelou uma elevada concentração de ácido rosmarínico (3,53%) para EAS. Os flavonoides (0,25%) e os fenóis totais (309,0 EAG) foram quantificados por espectrofotometria de UV/Vis. EAS e ácido rosmarínico apresentaram elevadas atividades antioxidantes por DPPH (Concentração Efetiva 50%-CE₅₀ 9,2 e 0,7 mg/mL, respectivamente) justificando pelo menos em parte, o efeito antiulcerogênico do extrato.

Palavras-chave: *Salvia officinalis*, antiulcerogênica, polifenóis, antioxidante.

ABSTRACT: Antiulcerogenic activity of aqueous extract of *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae).

Peptic ulcers are caused by an unbalance among endogenous, exogenous damaging agents and protective agents. In this study we evaluated the *in vivo* antiulcerogenic activity for the aqueous extract of *Salvia officinalis* (EAS). After treatments (n = 6; v.o) with control (C) water; pantoprazole (30 mg/kg) and EAS (100, 250 and 400 mg/kg, respectively) the rats received a 0.3 M HCl solution in ethanol 60% (v.o) and it were performed morphological evaluations of the stomachs through the use of a table of injury scores (ANOVA, *one way* and Tukey). The EAS (400 mg/kg) showed an antiulcerogenic activity (32.53%). Similar to the pantoprazole (29.91%), in comparison with (p<0.0001) the group C. The phytochemical analysis through high performance liquid chromatography revealed high acid rosmarinic (3.53%) for the EAS. The flavonoids (0.25%) and the total phenolics (GAE 309.0) were quantified by spectrophotometry UV/Vis. The EAS and the rosmarinic acid exhibited elevated antioxidant activities by DPPH (Effective Concentration 50% -EC₅₀ 9.2 and 0.7 mg/mL, respectively,) at least partially explaining the antiulcerogenic effect of the extract.

Keywords: *Salvia officinalis*, antiulcerogenic activity, polyphenols, antioxidants.

INTRODUÇÃO

As úlceras gástricas são caracterizadas por danos na mucosa e estão predominantemente relacionadas à infecção por *Helicobacter pylori*, utilização de ácido acetilsalicílico (Yeomans et al., 2009), fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), tabagismo e ao consumo de álcool (Soberg

et al., 2010). Estas lesões resultam basicamente de um desequilíbrio entre mecanismos de defesa (secreção de muco, regeneração celular e agentes protetores endógenos) e fatores agressivos (secreção de ácido e pepsina) (Maity et al., 2003). O etanol especificamente provoca lesões necróticas

na mucosa gástrica através de vários mecanismos que reduzem os fatores de defesa: a secreção de bicarbonato e a produção de muco (Marhuenda et al., 1993). Atualmente têm-se considerado que as lesões agudas da mucosa podem evoluir para uma injúria do endotélio vascular, provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo, a redução do fornecimento de oxigênio e conseqüentemente o transporte de nutrientes (Jung et al., 2013). Para o tratamento das lesões gástricas são utilizados os antibióticos (quando constatada a presença de *Helicobacter pylori*), anti-histamínicos (H₂), antiácidos e inibidores de bomba de prótons, porém, estes fármacos apresentam reações adversas como hipersensibilidade, arritmia e impotência (Braz et al., 2013), além de causarem resistência antimicrobiana (Batran et al., 2013).

Neste contexto, o uso de plantas medicinais e os produtos naturais estão recuperando espaço e importância na indústria farmacêutica como fontes inspiradoras de novas moléculas potencialmente bioativas (Nabi et al., 2013), diversas delas com propriedades farmacológicas e químicas únicas (Cooper, 2005; Firenzuoli et al., 2007).

A espécie *Salvia officinalis* L., Lamiaceae, é conhecida como chá-da-frança, salva-das-boticas ou sálvia sendo suas folhas utilizadas na culinária desde os tempos medievais (Lorenzi & Matos, 2002). É nativa da região mediterrânea da Europa e suas partes aéreas são popularmente utilizadas para o tratamento da dispepsia, ansiedade, dos sintomas do climatério, como anti-inflamatória e no controle do diabetes (Walch et al., 2011). Alguns estudos têm mostrado que extratos de *S. officinalis* podem reduzir significativamente os níveis de glicose em ratos diabéticos (Eidi et al., 2005), potencializar a capacidade antioxidante do fígado (Lima, 2005) e apresentarem *in vitro*, efeitos antimutagênico (Patenkovic et al., 2009) e antiangiogênico (Keshavarz et al., 2010). A atividade gastroprotetora do extrato hidroalcoólico *S. officinalis* foi observada por Mayer et al. (2009) e as atividades farmacológicas, provavelmente estão relacionadas com a presença de polifenóis como carnosol (Topçu, 2006), apigenina, hispidulina, ácidos caféico, rosmarínico e ursólico (Imanshahidi et al., 2006).

Neste estudo, com a finalidade de mimetizar a forma de preparo da população e dar preferência aos componentes polares do vegetal, foi investigada *in vivo* a atividade antiulcerogênica do extrato aquoso das folhas de *S. officinalis* em lesões da mucosa gástrica induzidas por etanol.

MATERIAL E MÉTODO

Material vegetal

As folhas de *S. officinalis* foram coletadas

em Pinhalzinho (SC) 26° 49' 19,16" S e 53° 00' 59,52" e uma excisada da planta foi depositada no Herbário do Museu Botânico Municipal de Curitiba com o número de registro MBM 388402. O material vegetal foi desidratado em temperatura ambiente, triturado em moinho de facas, selecionado em tamis de 425 µm (35 Tyler/Mesh), identificado e armazenado ao abrigo da luz.

Preparo do extrato aquoso

Uma amostra do material vegetal (10 g) foi misturada com água destilada (100 mL) a 100°C e o método extrativo de infusão foi mantido por 15 min visando reproduzir o preparado caseiro com a planta (Lorenzi & Matos, 2002). O extrato aquoso de *S. officinalis* (EAS) foi filtrado em papel filtro, submetido à liofilização e estocado em freezer a -20°C (Przygodda et al., 2010).

Cromatografia em camada delgada

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada com o material vegetal (1 g) adicionado de água (10 mL) e aquecimento em banho-maria (60°C) por 5 min. Alíquotas de do extrato aquoso (20 µL) e dos padrões (ácido clorogênico, quercetina, rutina, apigenina; Sigma-Aldrich®, Germany) (5 µL) diluídos em MeOH foram aplicadas em placa de gel de sílica 60 F₂₅₄ Merck® (lote HX772843). O sistema eluente utilizado foi uma mistura das soluções: AcOEt:HCO₂H:AcOH:H₂O (100:11:11:27 v/v). As placas foram secas em temperatura ambiente, reveladas com difenilboriloxidietilamina a 1% em MeOH (m/v) e as bandas foram observadas em 366 nm em câmara de UV/Vis (Wagner & Bladt, 1996).

Determinação de flavonoides

Realizou-se doseamento de flavonoides para o material vegetal desidratado de *S. officinalis* conforme método farmacopeico (FB 5, 2010; p. 716) com três repetições.

Determinação de fenóis totais

A determinação do teor de fenóis totais foi realizada conforme Souza et al. (2007) utilizando-se o método de Folin-Ciocalteu na região do visível com modificações. EAS (0,1 g) foi dissolvido em MeOH e transferido quantitativamente para um balão volumétrico (100 mL) e o volume final foi completado com o mesmo solvente. Uma alíquota (7,5 mL) da solução foi transferida para um balão volumétrico (50 mL) e esta segunda solução foi completada com MeOH. Uma alíquota de 100 µL desta solução foi agitada com o reagente de Folin-Ciocalteu (500 µL) e água destilada (6 mL) por 1 min e na sequência, adicionaram-se Na₂CO₃ a 15% (m/v) (2 mL) sendo a solução mantida em agitação (30 s). A solução foi completada para 10 mL com água destilada e após

2 h as absorbâncias das amostras foram medidas a 750 nm utilizando-se cubetas de quartzo. Como controle foi utilizado MeOH e todos os reagentes, menos os extratos. O teor de fenóis totais (FT) foi determinado por interpolação da absorbância da amostra em curva analítica obtida com o padrão de ácido gálico (2,5 a 50 µg/mL) e expresso como miligramas de EAG (equivalentes de ácido gálico) por grama de extrato com três repetições.

Cromatografia líquida de alta eficiência do extrato aquoso de *Salvia officinalis*

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para o EAS foram realizadas de acordo com Oliveira et al. (2013) com modificações. Utilizou-se cromatógrafo Varian® Pró-Star com injetor automático (20 µL), gradiente ternário de bombas, detector UV/Vis e coluna Kromasil® ODS (5 µm) fase reversa C-18 (250 x 4,5 mm) em temperatura de 20 ± 2 °C. Os solventes metanol e ácido fosfórico (0,1%) foram utilizadas de modo isocrático com vazão de 1 mL/min com tempo de análise de 10 min. A detecção foi realizada em 300 nm e os resultados foram comparados com padrão externo autêntico com tempos de retenção seguido de espectro de UV. Para obtenção de curva analítica foram utilizadas soluções metanólicas do padrão ácido rosmarínico (98%≥ Sigma-Aldrich®) nas concentrações de 50; 125; 250; 500 e 1000 µg/mL sendo o perfil cromatográfico em CLAE realizado em triplicata. As amostras foram dissolvidas em metanol e filtradas como os solventes em filtros Micropore® (0,45 µm) antes da análise.

Determinação da atividade antioxidante pela captura do radical livre DPPH

O método está baseado na transferência de elétrons de uma substância antioxidante para o radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) que ao se reduzir, perde a sua coloração púrpura, tornando-se amarelo. Os ensaios foram realizados em triplicata (Bianco & Santos, 2010) e o consumo de DPPH foi monitorado através da medida do decréscimo da absorbância das soluções das amostras, em um espectrofotômetro UV-1601 Shimadzu a 518 nm. EAS e ácido rosmarínico foram diluídos em etanol, obtendo-se soluções nas concentrações: 1; 5,0; 10; 25; 50; 100 e 150 µg/mL que foram adicionadas (2,5 mL) à solução de DPPH/etanol (1,0 mL; 0,3 mmol/L). O controle se deu apenas pela reação de etanol (2,5 mL) com a solução de DPPH/etanol (1,0 mL; 0,3 mmol/L), enquanto que o branco apenas pela mistura de etanol (1 mL) com as soluções tratamentos (2,5 mL), de modo que, para cada concentração existiu um branco. Todas as reações foram realizadas em triplicatas e nas mesmas condições de análise (30

min; 25 °C) e os resultados foram expressos a partir da seguinte base de cálculo:

$$AA\% = \{ [(Abs_{controle} - (Abs_{amostra} - Abs_{branco})) . 100] / Abs_{controle} \}$$

Onde:

Abs = absorbância. Para comparação foram utilizados como controles positivos os padrões de apigenina e ácido ascórbico.

A concentração eficiente (CE₅₀), quantidade de antioxidante necessária para decrescer a concentração inicial de DPPH em 50% foi determinada usando o programa GraphPad Prism®, a partir de uma curva exponencial de primeira ordem, obtida plotando-se na abscissa as concentrações da amostra (mg/mL) e na ordenada, a porcentagem de DPPH remanescente.

Animais

De acordo com Cazarin et al. (2004) e a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos – DBCA (Concea, 2013) que visa diminuir, refinar e substituir quando possível, o número de animais em experimentação, neste estudo foram utilizados 30 ratos (*Rattus norvegicus*) albinos da linhagem Wistar, machos, pesando aproximadamente 350 g (variação de ± 5%) com idade de 80 dias, mantidos no centro de Bioterismo da Unochapecó. Os animais foram acomodados em gaiolas plásticas de 17 x 33,5/40,5 cm, mantidos em fotoperíodo de 12 h de ciclo claro/escuro, com ruídos mínimos, temperatura ambiente de aproximadamente 22 ± 2 °C e a umidade mantida por sistema de climatização. Os animais foram alimentados com ração balanceada para roedores Nuvilab CR₁ (Nuvital®) e água *ad libitum*. O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada (URI) Campus de Erechim (RS) n° 887/11.

Protocolo experimental

Os animais foram divididos de forma randomizada em 5 grupos (n = 6 cada grupo) com jejum de sólidos por 19 h e retirada de água 1 h antes de iniciar o experimento. As lesões gástricas foram induzidas por HCl 0,3 M em EtOH 60% (1mL/100 g; v.o) (Mizui et al., 1983). Antes da indução (30 min) os grupos de animais receberam como tratamento: água destilada (1 mL/100 g; v.o); grupo controle (C), pantoprazol (30 mg/kg; v.o); (PAN), extrato aquoso de *S. officinalis* (EAS) (100; 250; 400 mg/kg; v.o, respectivamente) (Batan et al., 2013). Decorrida 1 h da administração do agente ulcerogênico foi realizado procedimento de eutanásia utilizando tiopental sódico (150 mg/kg) (Conselho Federal de Medicina Veterinária - Guia Brasileiro de Boas Práticas para Eutanásia em Animais, 2012). Na sequência realizou-se uma incisão na parede

abdominal, e os estômagos foram removidos. Os conteúdos gástricos foram desprezados e os estômagos abertos ao longo da curvatura maior. As mucosas gástricas foram lavadas com água destilada e mantidas em placas de *Petry* sendo avaliadas de acordo com uma tabela de escores (Gamberini et al., 1991) (Tabela 1).

TABELA 1. Escores para avaliação de lesões nas mucosas estomacais.

Características	Pontuação
Perda da morfologia normal	1 ponto
Descoloração da mucosa	1 ponto
Até 9 petéquias	2 pontos
Mais de 10 petéquias	3 pontos
Edema na mucosa	1 ponto
Hemorragias	1 ponto
Úlceras até 1 mm	n° de úlceras X 2 pontos
Úlceras >1 mm	n° de úlceras X 3 pontos
Úlceras perfuradas	n° de úlceras X 4 pontos

Análise estatística

Na análise fitoquímica os resultados foram representados por meio da média \pm desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (%). Os resultados da parte experimental *in vivo* foram expressos como média \pm DP e submetidos à análise de variância (ANOVA) *one way* e teste de Tukey para comparação de médias. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise em CCD do EAS comparado com padrões (Sigma-Aldrich®) revelou positividade para as substâncias polifenólicas ácido clorogênico, apigenina e quercetina (Rf: 0,95; 0,90 e 0,82, respectivamente). Na determinação do teor flavonoides ($n = 3$) representados como hiperosídeo obteve-se $0,25 \pm 0,02$ (0,1); média \pm DP CV (%). Estas substâncias podem variar em concentração, conforme os métodos de secagem empregados no vegetal (Hamrouni-Sellami et al., 2013) e da polaridade dos extratos produzidos (Velickovic et al. 2007).

Na determinação de fenóis totais, por meio de curva analítica de ácido gálico ($2,5 - 50 \mu\text{g/mL}$; $y = 0,035x + 0,006$; $r = 0,999$) obteve-se $309,0 \pm 3,0$ (0,9); média \pm DP CV (%) de equivalentes de ácido gálico (EAG) por grama de EAS. Este resultado é considerado elevado para o vegetal e provavelmente esteja relacionado com o efeito antioxidante de EAS (Asolini et al., 2006; Rababah et al., 2011).

A análise e quantificação de ácido

rosmarínico (AR) no EAS por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi possível, substituindo o gradiente de eluição proposto por Oliveira et al. (2013) por um sistema isocrático que não promove a elevação de pressão do sistema. Com a curva analítica ($y = 0,462x + 1,623$; $r = 0,999$) obteve-se a concentração de 3,53% de AR no material vegetal (Figura 1). Na quantificação de AR em diferentes extratos hidroalcoólicos de *Salvia*, Coisin et al. (2012) obtiveram 728,6; 663,0 e 19,7 mg/g em *S. officinalis*, *Salvia glutinosa* e *Salvia nutans*, respectivamente. Oliveira et al. (2013) determinaram o AR em extratos hidroalcoólicos de 2 amostras comerciais de *S. officinalis* e observaram o rendimento de 5,0 e 20,7 mg/g, respectivamente. Segundo os autores, a concentração de AR pode variar no vegetal em função dos aspectos sazonais e geográficos, porém, fica evidente um maior rendimento de AR na extração aquosa.

A atividade antioxidante por captura do radical livre DPPH foi elevada para o ácido rosmarínico na concentração de $5 \mu\text{g/mL}$ ($94,9 \pm 0,5$; média \pm DP) (Concentração Efetiva 50%- CE_{50} de $0,7 \mu\text{g/mL}$) com valores semelhantes ao ácido ascórbico (CE_{50} $0,8 \mu\text{g/mL}$). Para EAS os resultados mais expressivos foram obtidos a partir da concentração de $50 \mu\text{g/mL}$ ($93,2 \pm 0,3\%$; média \pm DP) (Concentração Efetiva 50%- CE_{50} de $9,2 \mu\text{g/mL}$) com valores semelhantes à apigenina (CE_{50} $8,3 \mu\text{g/mL}$) (Figura 2).

A elevada concentração de ácido rosmarínico em EAS é relevante, pois, Tepe (2008) estabeleceu para várias espécies de *Salvia* uma forte correlação entre a concentração de ácido rosmarínico e o potencial antioxidante sugerindo também, uma relação com a propriedade adstringente, anti-inflamatória, antibacteriana e antiviral, verificadas para as diversas espécies.

Na avaliação antiulcerogênica o extrato aquoso de *Salvia officinalis* L., na dose de 400 mg/kg (EAS 400) apresentou efeito bastante significativo ($p < 0,0001$) quando comparado com o grupo controle (C) (Tabela 2) (Figura 3), revelando proteção gástrica semelhante ao grupo pantoprazol (PAN) (reduções de 31,47 e 33,83%, respectivamente).

O etanol é causa comum de lesão gástrica em humanos (Srikanta et al., 2010). Sua ingestão excessiva pode resultar em gastrite aguda caracterizada por edema de mucosa, hemorragias subepiteliais, esfoliação celular e infiltração de células inflamatórias (Guslandi, 1987). O modelo de danos na mucosa gástrica de ratos induzidos por etanol acidificado é uma maneira rápida e conveniente de realizar a avaliação de atividade citoprotetora para extratos vegetais (Abdulla et al., 2010). O etanol produz lesões necróticas na mucosa gástrica e a presença de ácido clorídrico acelera e

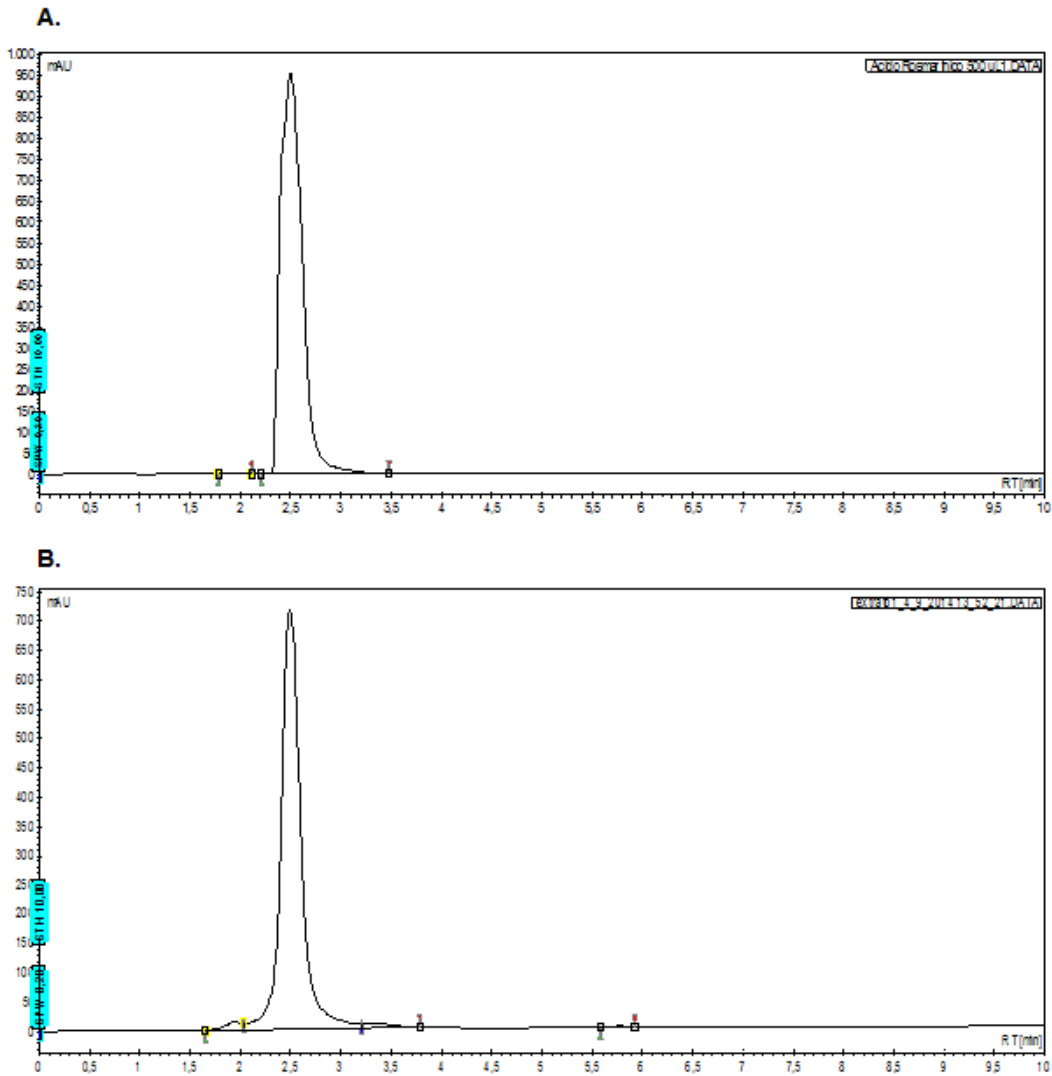


FIGURA 1. Cromatografia líquida de alta eficiência do ácido rosmarínico e do extrato aquoso das folhas de *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae): **A.** ácido rosmarínico (500 µg/mL em MeOH) (Rf: 2,5 min); **B.** Extrato aquoso de *S. officinalis* (10 mg/mL). Cromatógrafo Varian®, coluna Kromasil® ODS (5 µm) fase reversa C-18 (25 x 4,5 mm) em temperatura de 24 ± 2 °C. Solventes utilizados: MeOH:H₃PO₄ (0,1% v/v) modo isocrático por 10 min com vazão de 1 mL/min e detecção em 300 nm (n = 3).

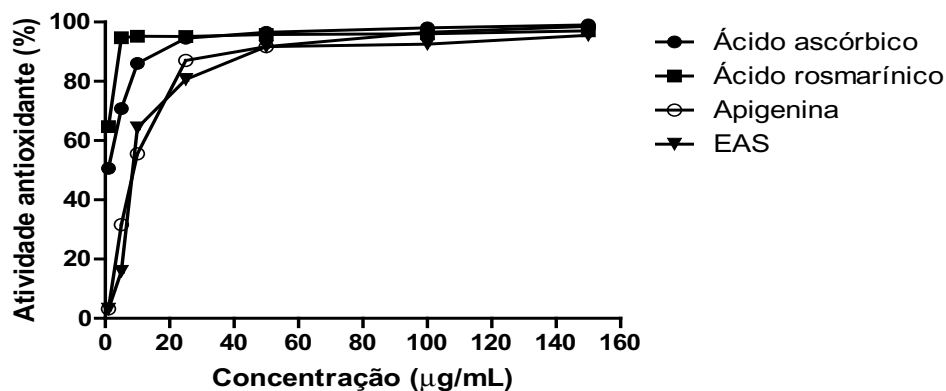


FIGURA 2. Atividade antioxidante do extrato aquoso das folhas de *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae) e ácido rosmarínico comparado com os padrões apigenina e ácido ascórbico (1 – 150 µg/mL). Resultados expressos em média ± desvio padrão (n = 3).

TABELA 2. Efeito antiulcerogênico do extrato aquoso de *Salvia officinalis* L., (Asteraceae), no desenvolvimento de lesões na mucosa gástrica em ratos induzidos com etanol acidificado (EtOH 60% + 0,3 M HCl) (n = 6).

Grupo experimental	Dose	Pontuação das lesões nas mucosas gástricas (média ± DP)	Inibição das ulcerações (%)
C	1 mL/100g	21,16 ± 0,70	-
PAN	30 mg/kg	14,00 ± 1,41*	33,83
EAS	100 mg/kg	20,00 ± 2,12	5,48
EAS	250 mg/kg	19,50 ± 0,70	7,84
EAS	400 mg/kg	14,50 ± 2,12*	31,47

C= controle; PAN = pantoprazol, EAS= extrato aquoso de *S. officinalis* (100, 250 e 400 mg/kg, respectivamente) (n = 6). *p< 0,0001 comparado com o grupo C (ANOVA *one way* e teste de Tukey).



FIGURA 3. Atividade antiulcerogênica do extrato aquoso de *Salvia officinalis* (EAS): **A.** Estômago do rato com a indução por etanol acidificado e tratamento com água destilada comparado com o estômago de rato normal; **B.** Estômago de rato tratado com EAS na concentração de 400 mg/kg comparado com o estômago de rato normal.

agrava esse processo (Mizui et al., 1983). Dessa forma, as ulcerações induzidas não são inibidas por agentes que interferem na secreção de ácido, mas, por substâncias que aumentam os fatores de defesa da mucosa, como por exemplo, os antioxidantes e as prostaglandinas (Miller et al., 1979).

As lesões induzidas na mucosa estomacal podem estar relacionadas à produção excessiva de radicais livres e aumento do conteúdo de peróxidos lipídicos derivados de oxigênio resultando em alterações significativas em nível celular causando danos às membranas, morte celular e erosão epitelial (La Casa et al., 2000; Birdane et al., 2007; Li et al., 2008 Jung et al., 2013).

Várias substâncias polifenólicas já foram descritas na prevenção de lesões gástricas produzidas por vários modelos experimentais apresentando proteção contra diferentes agentes necróticos (Gonzalez & Di Stasi, 2002; Repetto et al., 2002; Zayachkivska et al., 2005). O canferol e a nobelitina demonstraram efeitos antiulcerogênicos em modelos de indução com aspirina e etanol

acidificado (Izzo et al., 1994; Hirano et al., 1994). Os polifenóis como ácido rosmarínico e flavonoides exercem efeitos de citoproteção pelo aumento na produção de prostaglandinas endógenas, reduzem a secreção de histamina, inibem o desenvolvimento do *Helicobacter pylori*, além de reduzirem a formação de radicais livres de oxigênio (Alimi et al., 2010; Awaad et al., 2013; Yesilada et al., 2014). Estas moléculas são capazes aumentar a atividade de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, glutatona peroxidase e glutatona redutase, quelar íons ferro e cobre, inibir a reação de Fenton; interferir no transporte de elétrons e nas reações de oxi-redução, bem como, reduzirem os radicais lipídicos (Harborne & Williams, 2000; Zheng & Wang, 2001). As atividades biológicas estão correlacionadas principalmente, com a presença de grupos hidroxila doadores de elétrons e as ligações duplas (Mota et al., 2009) como observados para a rutina e quercetina (Pietta, 2000).

O ácido rosmarínico juntamente com flavonoides e polifenóis presentes no extrato

aquoso de *S. officinalis* apresentam atividade antiulcerogênica que provavelmente resulta da atividade antioxidante.

CONCLUSÃO

O presente estudo revelou uma significativa ação gastroprotetora do extrato aquoso de *Salvia officinalis* L., (Lamiaceae) em modelo biológico de úlceras induzidas por etanol acidificado, justificando em parte, o uso popular desse vegetal no combate a problemas digestivos. Investigações científicas posteriores devem ser realizadas com o objetivo de estabelecer os além da atividade antioxidante os demais mecanismos de ação envolvidos.

REFERÊNCIAS

- ABDULLA, M.A. et al. Gastroprotective effect of *Phyllanthus niruri* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.4, n.5, p.226-230, 2010.
- ALIMI, H. et al. Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* root extract in rats. **Phytomedicine**, v.17, n.14, p.1120-1126, 2010.
- AWAAD, A.S. et al. Antiulcerogenic Activities of the extracts and isolated flavonoids of *Euphorbia cuneata* Vahl. **Phytotherapy Research**, v.27, n.1, p.126-130, 2013.
- ASOLINI, F.C. et al. Atividade antioxidante e antibacteriana dos compostos fenólicos dos extratos de plantas usadas como chás. **Brazilian Journal of Food Technology**, v.9, n.3, p. 209-215, 2006.
- BATRAN, R.A. et al. In vivo antioxidant and antiulcer activity of *Parkia speciosa* ethanolic leaf extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Plos one**, v.8, n.5, p.1, 2013.
- BIANCO, E.M.; SANTOS, C.A.M. Propriedades antioxidantes de folhas e caules de *Bauhinia microstachya* (Raddi) J. F. Macbr. **Revista Brasileira de Biociências**, v.8, n.1, p.238-241, 2010.
- BIRDANE, F.M. et al. Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol induced acute gastric mucosal injury in rats. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.4, p.607-611, 2007.
- BRAZ, D.C. et al. Atividade antiulcerogênica do extrato aquoso de *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) kurz. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.15, n.1, p.86-90, 2013.
- CAZARIN, K.C.C. et al. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.3, p.289-299, 2004.
- COISIN, M. et al. Phytochemical evaluation of some *Salvia* species from romanian flora. In: ANALELE ȘTIINȚIFICE ALE UNIVERSITĂȚII "AL. I. CUZA", n.1, 2012, Iași. **II a. Biologie vegetale**, Iași, România, Ed. Uaic, 2012, p.35-44.
- CONCEA, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos**. v.1, n.1, p. 1-50. 2013. Brasília: Anvisa. 2013. 50 p. Disponível em: <http://www.cobea.org.br/arquivo/download/20>. acesso em: 12/06/2014.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Guia brasileiro de boas práticas para eutanásia em animais - Conceitos e procedimentos recomendados**. 1 ed. Brasília: CFMV, 2012. 62 p.
- COOPER, E.L. Drug discovery, CAM and natural products. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v.1, n.13, p.215-217, 2005.
- EIDI, M. et al. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, n.3, p.310-313, 2005.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA, 5. ed. v. 2. Brasília, 2010. 852 p.
- FIRENZUOLI, F. et al. Herbal medicine today: Clinical and research issues. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v.4, n.1, p.37-40, 2007.
- GAMBERINI, M.T. et al. Inhibition of gastric secretion by a water extract from *Baccharis triptera*, Mart. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.86, n.2, p.137-139, 1991.
- GONZALEZ, F.G.; DI STASI, L.C. Antiulcerogenic and analgesic activities of the leaves of *Wilbrandia ebracteata* in mice. **Phytomedicine**, v.9, n.2, p.125-134, 2002.
- GUSLANDI, M. Erosive gastritis-does acid matter?. **Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.28, n.10, p.1321-1322, 1987.
- HAMROUNI-SELLAMI, I. et al. Total phenolics, flavonoids, and antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* L.) plants as affected by different drying methods. **Food and Bioprocess Technology**, v.6, n.3, p.806-817, 2013.
- HARBORNE, J.B.; WILLIAMS, C.A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**. v.55, n.6, p.481-504, 2000.
- HIRANO, H. et al. Nobiletin as ulcer inhibitor. **Patent-Japan KokaiTokkyoKoho**. v.870, n.4, p. 06-72, 1994.
- IMANSHAHIDI, M. et al. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system. **Phytotherapy Research**, v.20, n.6, p.427-437, 2006.
- IZZO, A.A. et al. Antiulcer effect of flavonoids: role of endogenous PAF. **Phytotherapy Research**. v.8, n.1, p.179-181, 1994.
- JUNG, J. et al. Anti-*Helicobacter pylori* and antiulcerogenic activities of the root cortex of *Paeonia suffruticosa*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.36, n.10, p.1535-1539, 2013.
- KESHAVARZ, M. et al. In vitro and ex vivo antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. **Phytotherapy Research**, v.24, n.10, p.1526-1531, 2010.
- LA CASA, C. et al. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. **Journal of Ethnopharmacology**, v.71, n.1-2, p.45-53, 2000.
- LI, C.Y. et al. Gastroprotective effect of cyanidin 3-glucoside on ethanol-induced gastric lesions in rats. **Alcohol**, v.40, n.8, p.683-687, 2008.
- LIMA, C.F. The drinking of a *Salvia officinalis* infusion improves liver antioxidant status in mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.97, n.2, p.383-389,

- 2005.
- LORENZI, H.; MATOS F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. São Paulo, Editora Instituto Plantarum, 2002, 512 p.
- MAITY, P. et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer—recent mechanistic update. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.253, n.1-2, p.329-338, 2003.
- MARHUENDA, E. et al. Antiulcerogenic activity of aescine in different experimental models. **Phytotherapy Research**, v.7, n.1, p.13-16, 1993.
- MAYER, B. et al. Gastroprotective constituents of *Salvia officinalis* L. **Fitoterapia**, v.80, n.7, p.421-426, 2009.
- MILLER, T.A. et al. Gastroenterology Cytoprotection by prostaglandins. **Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.77, n.1, p.761-767, 1979.
- MIZUI, T. et al. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v.33, n.5, p.939-945, 1983.
- MOTA, K.S.L. et al. Flavonoids with Gastroprotective Activity. **Molecules**, v.14, n.1, p.979-1012, 2009.
- NABI, S.A. et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Piper longum* root aqueous in STZ induced diabetic rats. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v.13, n.1, p.1-9, 2013.
- OLIVEIRA, K.B. et al. HPLC/DAD Determination of Rosmarinic Acid in *Salvia officinalis*: Sample Preparation Optimization by Factorial Design. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.24, n.1, p.85-91, 2013.
- PATENKOVIC, A. et al. Antimutagenic effect of sage tea in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. **Food and Chemical Toxicology**, v.47, n.1, p.180-183, 2009.
- PIETTA, P.G. Flavonoids as antioxidant. **Journal of Natural Products**, v.62, n.1, p.1035-1042, 2000.
- PRZYGOĐDA, F. et al. Effect of erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae) on serum cholesterol, triacylglycerides and glucose in Wistar rats fed a diet supplemented with fat and sugar. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.6, p.956-961, 2010.
- RABABAH, T.M. et al. Antioxidant activities, total phenolics and HPLC analyses of the phenolic compounds of extracts from common Mediterranean plants. **Natural Product Letters**, v.25, n.6, p.596-605, 2011.
- REPETTO, M.G. et al. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.35, n.5, p.523-34, 2002.
- SOBERG, T. et al. Risk factors for peptic ulcer bleeding. **Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin ny Raekke**, v.130, n.11, p.1135-1139, 2010.
- SOUZA, C.M.M. et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v.30, n. 2, p.351-355, 2007.
- SRIKANTA, B.M. et al. Alterations of matrix metalloproteinases, gastric mucin and prostaglandin E(2) levels by pectic polysaccharide of swallow root (*Decalepis hamiltonii*) during ulcer healing. **Biochimie**, v.92, p.194-203, 2010.
- TEPE, B. Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia virgata* (Jacq), *Salvia staminea* (Montbret & Aucher ex Benth) and *Salvia verbenaca* (L.) from Turkey. **Bioresource Technology**, v.99, p.1584-1588, 2008.
- TOPÇU, G. Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. **Journal of Natural Products**, v.69, n.1, p.482-487, 2006.
- WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis**. 2 ed. New York: Springer Verlag. 1996. 384 p..
- VELICKOVIC, D. et al. Extraction of flavonoids from garden (*Salvia officinalis* L.) and glutinous (*Salvia glutinosa* L.) sage by ultrasonic and classical maceration. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v.72, n.1, p.73-80, 2007.
- WALCH, S.G. et al. Antioxidant capacity and polyphenolic composition as quality indicators for aqueous infusions of *Salvia officinalis* L. (sage tea). **Frontiers in Pharmacology**, v.2, n.79, p.1-6, 2011.
- YEOMANS, N.D. et al. Gastroduodenal toxicity of low-dose acetylsalicylic acid: a comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Current Medical Research & Opinion**, v.25, n.11, p.2785-2793, 2009.
- YESILADA, E. et al. Anti-ulcerogenic activity and isolation of the active principles from *Sambucus ebulus* L. leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v.153, n.1, p.478-483, 2014.
- ZHENG, W.; WANG, S.Y. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.49, n.11, p.5165-5170, 2001.
- ZAYACHKIVSKA, O.S. et al. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. **Journal Physiology and Pharmacology**, v.56, n.1, p.219-231, 2005.