



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

MAÍRA DANTE FORMAGIO

**AÇÃO ANTIDEPRESSIVA E ANTINOCICEPTIVA DO
EXTRATO E DA FRUTICULINA A OBTIDO DE FOLHAS
DE *Salvia lachnostachys* Benth EM ROEDORES**

DOURADOS

2015

MAÍRA DANTE FORMAGIO

**AÇÃO ANTIDEPRESSIVA E ANTINOCICEPTIVA DO
EXTRATO E DA FRUTICULINA A OBTIDO DE FOLHAS DE
Salvia lachnostachys Benth EM ROEDORES**

Trabalho de Conclusão de Curso,
no curso de Nutrição da
Universidade Federal da Grande
Dourados.

Orientadora: **Prof^a. PhD CANDIDA
AP. LEITE KASSUYA**

DOURADOS
2015

Elsevier Editorial System(tm) for Fitoterapia
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: ANTIDEPRESSIVE AND ANTI-NOCICEPTIVE ACTIONS OF THE EXTRACT AND FRUTICULIN A OBTAINED FROM *Salvia lachnostachys* Benth. LEAVES IN RODENTS

Article Type: Research Paper

Keywords: *Salvia*; hyperalgesia; depression; spared nerve injury; nociception; Fruticulin A

Corresponding Author: Prof. Candida Aparecida Leite Kassuya, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Federal University of Grande Dourados

First Author: Joyce A Santos, PhD student

Order of Authors: Joyce A Santos, PhD student; Ana Claudia Piccinelli, PhD student; Maira D Formagio, graduate student; Ubirajara Lanza Junior, PhD; Élide P Santos, PhD; Cristhian S Oliveira, MSc student; Maria Élide Stefanello, PhD; Mário M Sugizaki, PhD; Candida Aparecida Leite Kassuya, PhD.

Abstract: Objectives: The present work investigated the antihyperalgesic, antidepressant and anti-nociceptive activities of the ethanolic extract (SLEE) and Fruticulin A obtained from *Salvia lachnostachys* leaves in rodents. Methods: SLEE (100 mg/kg, per oral route (p.o.)) was evaluated for its effects on spared nerve injury (SNI) model in rats. The animals were submitted to mechanical sensitivity testing, forced swimming and sensitivity to cold 10 and 15 days after surgery. SLEE (100 mg/kg, p.o.) and Fruticulin A (3 mg/kg, p.o.) were also evaluated with respect to nociceptive behavior induced by formalin. In addition, clonidine-induced depressive-like behavior was also analyzed. Results: Oral administration of SLEE up to 15 days and a subcutaneous 10 mg/kg dose of ketamine (positive control) significantly inhibited SNI-induced mechanical hyperalgesia and decreased immobility in the forced swim test. On the 15th day of oral treatment, SLEE prevented the SNI-induced increase in sensitivity to cold stimulus. In the formalin test, SLEE and Fruticulin A significantly reduced the frequency of paw licking and edema in formalin model. SLEE and Fruticulin A induce significant attenuation of clonidine induced-suppressant effects on spontaneous locomotor activity (square reared and lifting) and emotionality (grooming and freezing) compared with controls, with results similar to the naive group.

Conclusion: Together, the results demonstrate that SLEE exhibits antihyperalgesic, antidepressant, and anti-nociceptive activity and that Fruticulin A appears to be

the compound responsible for SLEE's effects. Together, this result underscores the convincing antidepressive actions of SLEE and Fruticulin A and emphasizes that *S. lachnostachys* act against spontaneous in neuropathic pain.

Suggested Reviewers: Ciomar A Amado PhD Professor,
Pharmacology Department, Universidade Estadual de Maringá ciomar.amado@gmail.com
Professor Ciomar Aparecida Bersani Amado has great expertise in study with natural products in inflammation and pain.

Aleksander Zampronio PhD Professor,
Pharmacology Department, Universidade Federal do Paraná azampronio@gmail.com
Professor Aleksander Roberto Zampronio has expertise in experimental inflammation and pain study.

Suzana Mello PhD Professor,
Medical Department, USP svmello@usp.br Professor Suzana Mello has expertise in experimental inflammation and pain study.

Dear Editor of Fitoterapia,

Please find enclosed the manuscript: **“ANTIDEPRESSIVE AND ANTINOCICEPTIVE ACTIONS OF THE EXTRACT AND FRUTICULIN A OBTAINED FROM *Salvia lachnostachys* Benth. LEAVES IN RODENTS”**, by Joyce Alencar Santos, et al., to be submitted as a full length article to the Fitoterapia for consideration of publication. All co-authors have seen and agree with the contents of the manuscript and there is no financial interest to report. We certify that the submission is original work and is not under review at any other publication. We believe that our findings could be of interest to the readers of Fitoterapia because they bring new and strong evidence that the *S. lachnostachys* Benth. have antidepressive, antinociceptive, and antihyperalgesic effects. Indeed, we demonstrate that this plant reduces pain and depressive parameters in rodents. This study could, thus, have a great pharmacologic interest and bring new and important possibilities in the therapy with medicinal plants.

We hope that the editor will agree on the interest of this study.

Sincerely yours,

Joyce Alencar Santos and Cândida Aparecida Leite Kassuya on behalf of the authors.

Corresponding author: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 79825-070, MS, Brazil, Phone: +55 67 3410- 2326 Fax: +55 67 3410-2326. E-mail address:candida2005@gmail.com

**AÇÃO ANTIDEPRESSIVA E ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO E DA
FRUTICULINA A OBTIDO DE FOLHAS DE *Salvia lachnostachys* Benth EM
ROEDORES**

Joyce Alencar Santos^a, Ana Claudia Piccinelli^a, Maíra Dante Formagio^a Ubirajara Lanza Junior^a, Élide Pereira dos Santos^b Cristhian Santos Oliveira^b Maria Élide Alves Stefanello^b, Mário Mateus Sugizak^d, Cândida Aparecida Leite Kassuya^a.

^a Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados, MS, Brasil

^b Universidade Federal do Paraná, Faculdade de Química, Curitiba, PR, Brasil

^c Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Departamento botânico, PR, BRASIL.

^d Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências da Saúde, Sinop, MT, Brasil

* Autor correspondente. Endereço para correspondência: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Dourados, Mato Grosso do Sul, CEP 79804-970, Brasil. Telefone: + 55 67 34102327. Fax: + 55 67 34102320. E-mail: candida2005@gmail.com

RESUMO

Objetivos: O presente trabalho investigou a atividade anti-hiperalgésica, antidepressiva, e antinociceptiva do extrato etanólico (SLEE) e da Fruticulina A obtidos a partir das folhas de *Salvia lachnostachys* em roedores.

Métodos: Foi avaliada atividade farmacológica de SLEE (100 mg/kg, administrada por via oral (v.o.)) em modelo de lesão do nervo ciático (SNI) em ratos. Os animais foram submetidos ao teste de sensibilidade mecânica, nado forçado e sensibilidade ao frio 10 e 15 dias após a cirurgia. A SLEE (100 mg/kg, v.o.) e Fruticulina A (3 mg/kg, v.o.) também foram avaliados em relação ao comportamento nociceptivo induzido por formalina. Além disso, o comportamento depressivo induzido por clonidina também foi analisado.

Resultados: A administração oral de SLEE por 15 dias inibiu significativamente a hiperalgesia mecânica induzida pelo SNI e diminuiu a imobilidade no teste de nado forçado, assim como, o grupo controle positivo (cetamina, 10 mg/kg). No 15º dia de tratamento oral, SLEE impediu o aumento na sensibilidade ao estímulo frio induzido pelo SNI. No teste de formalina, SLEE e Fruticulina A reduziram significativamente a frequência de lamber/morder a pata e, diminuiu a formação de edema na pata. SLEE e Fruticulina A atenuaram significativamente os efeitos supressores em atividade locomotora espontânea (quadrados invadidos e o levantar) e emocionalidade (limpeza e congelamento) induzidos pela clonidina, em comparação com os controles, com resultados semelhantes ao grupo selvagem (naive).

Conclusão: Em conjunto, os resultados demonstram que SLEE possui efeito anti-hiperalgésico, antidepressivo, e a atividade antinociceptiva e a Fruticulina A parece ser o composto responsável pelos efeitos do SLEE. Juntos, esses resultados reforçam as ações antidepressivas convincentes de SLEE e Fruticulina A e enfatiza que ambos os produtos de *S. lachnostachys* tem potencial terapêutico contra dor espontânea e neuropática.