



## Extratos metanólico e acetato de etila de *Solanum megalonyx* Sendtn. (Solanaceae) apresentam atividade espasmolítica em íleo isolado de cobaia: um estudo comparativo

Rita de Cássia M. Oliveira<sup>1,2\*</sup>, Fabio de S. Monteiro<sup>1</sup>, Joelmir L.V. Silva<sup>1</sup>, Luciano A.A. Ribeiro<sup>1</sup>, Rosemeire F. Santos<sup>1</sup>, Roberto J.B. Nascimento<sup>1</sup>, José C. Duarte<sup>1</sup>, Maria de F. Agra<sup>1</sup>, Tania M.S. Silva<sup>1</sup>, Fernanda R.C. Almeida<sup>2</sup>, Bagnolia A. Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia Farmacêutica “Prof. Delby Fernandes de Medeiros”, Universidade Federal da Paraíba; Caixa Postal 5009, 58051-970, João Pessoa, PB, Brasil,

<sup>2</sup>Núcleo de Pesquisas em Plantas Mediciniais, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí, 64049-550, Teresina, PI, Brasil

**RESUMO:** *Solanum megalonyx* Sendtn. (Solanaceae) é conhecida popularmente por “jurubeba” no Nordeste do Brasil e se apresenta na forma de arbusto. Várias espécies de *Solanum* apresentam efeito espasmolítico em órgãos isolados. Assim, objetivou-se investigar e comparar o efeito dos extratos metanólico (SM-MeOH) e acetato de etila (SM-AcOEt), obtidos das partes aéreas de *S. megalonyx*, em íleo isolado de cobaia. SM-MeOH e SM-AcOEt antagonizaram (n = 5) as contrações fásicas induzidas por 1 µM de acetilcolina (logCI<sub>50</sub> = 3,2 ± 0,1 e 1,8 ± 0,6 µg/mL, respectivamente) ou de histamina (logCI<sub>50</sub> = 2,8 ± 0,5 e 1,7 ± 0,3 µg/mL, respectivamente). SM-MeOH e SM-AcOEt também relaxaram (n = 5) o íleo pré-contraído por 40 mM de KCl (logCE<sub>50</sub> = 1,9 ± 0,09 e 1,9 ± 0,1 µg/mL, respectivamente), por 1 µM de histamina (logCE<sub>50</sub> = 1,9 ± 0,07 e 1,7 ± 0,08 µg/mL, respectivamente) ou de acetilcolina (logCE<sub>50</sub> = 1,9 ± 0,02 e 1,7 ± 0,09 µg/mL, respectivamente) de maneira dependente de concentração e equipotente. Demonstra-se pela primeira vez que *S. megalonyx* apresenta efeito espasmolítico não seletivo em íleo isolado de cobaia, sugerindo que os extratos podem estar agindo em um passo comum da via de sinalização dos agentes contráteis testados.

**Unitermos:** *Solanum megalonyx*, Solanaceae, íleo de cobaia, atividade espasmolítica.

**ABSTRACT:** “Methanol and ethyl acetate extracts from *Solanum megalonyx* Sendtn. (Solanaceae) present spasmolytic activity in guinea-pig ileum: a comparative study”. *Solanum megalonyx* Sendtn. (Solanaceae) is known popularly as “jurubeba” in Northeastern Brazil where it can be found as a shrub. Several species of *Solanum* present spasmolytic effect in several tissues, thus this study was aimed to investigate and compare the effect of the methanol extract (SM-MeOH) and ethyl acetate extract (SM-AcOEt), obtained from aerial parts of *Solanum megalonyx* Sendtn., in guinea-pig ileum. In this work, both SM-MeOH and SM-AcOEt antagonized the phasic contraction induced by acetylcholine 1 µM (logIC<sub>50</sub> = 3.2 ± 0.1 and 1.8 ± 0.6 µg/mL) and histamine 1 µM (logIC<sub>50</sub> = 2.8 ± 0.5 and 1.7 ± 0.3 µg/mL, respectively) (n = 5), without statistical differences between these values. In another set of experiments, SM-MeOH and SM-AcOEt also relaxed the isolated guinea-pig ileum pre-contracted by KCl 40 mM (logEC<sub>50</sub> = 1.9 ± 0.09 and 1.9 ± 0.1 µg/mL, respectively), histamine 1 µM (logEC<sub>50</sub> = 1.9 ± 0.07 µg/mL and 1.7 ± 0.08 µg/mL, respectively) or acetylcholine (logEC<sub>50</sub> = 1.9 ± 0.02 µg/mL and 1.7 ± 0.09 µg/mL, respectively) (n = 5) in a concentration-dependent and equipotent manner. This study demonstrates for the first time that aerial parts of *S. megalonyx* present a non-selective spasmolytic effect in guinea-pig ileum, suggesting that the extracts could be acting in a common step of the pathway signaling that leads to contraction induced by the contractile agents tested.

**Keywords:** *Solanum megalonyx*, Solanaceae, guinea-pig ileum, spasmolytic activity.

### INTRODUÇÃO

Na vegetação do Nordeste Brasileiro estão presentes várias famílias, entre elas a Solanaceae que é rica em metabólitos secundários ativos (Barbosa-Filho et al., 1991; Silva et al., 2002; Braga et al., 2003; Silva et al., 2005). O gênero *Solanum* produz uma grande variedade

de saponinas esteroidais e glicoalcalóides de importância na resistência natural destas plantas contra muitas pestes (Friedman et al., 1991). Este gênero é um dos mais amplos do reino vegetal com cerca de 1250 espécies (Nee, 2001) e tem sido extensivamente estudado, devido principalmente as atividades biológicas apresentadas por muitas de suas espécies (Ribeiro et al., 2002; Barbosa-

Filho et al., 2005; Barbosa-Filho et al., 2006).

No Brasil algumas espécies do gênero *Solanum* (*S. paniculatum* L., *S. melongena* L. e *S. stipulaceum* Roem & Schult.) foram relatadas por induzirem hipotensão em ratos (Almeida et al., 1984; Ribeiro et al., 1986; Shum; Chiu, 1991; Ribeiro, 2001). Várias outras espécies também apresentaram efeito espasmolítico significativo como exemplo: *S. indicum* L., *S. torvum* Sw., *S. melongena* L. e *S. dulcamara* L. (Boyd, 1928; Bhakuni et al., 1969; Abraham et al., 1986; Shum; Chiu, 1991).

Desde 1999 vem sendo desenvolvido, pelo nosso grupo de pesquisa, estudos de monitoração da atividade espasmolítica de extratos e partições (fases) obtidos de algumas espécies de *Solanum* do Nordeste Brasileiro à saber: *S. paludosum* Moric, *S. jabrense* Agra & Nee, *S. agrarium* Sendtn. e *S. stipulaceum* Roem & Schult (Silva et al., 2000; Claudino et al., 2001, Claudino, 2003; Cavalcante, 2001; Santos et al., 2003). Sabendo-se que outras espécies do gênero *Solanum* apresentam grande potencial farmacológico e terapêutico, o objetivo desse trabalho foi investigar a atividade espasmolítica de *Solanum megalonyx* Sendtn., uma espécie típica do Nordeste Brasileiro, em óleo isolado de cobaia.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Material botânico

*S. megalonyx* Sendtn. foi coletada em abril de 2002 na Chapada Diamantina no estado da Bahia e determinada pela Dra. Maria de Fátima Agra. Uma excisada está depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (JPB/UFPB) e duplicatas estão depositadas na coleção de referência do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros (LTF)/UFPB, com Voucher Agra nº 5177. Após coleta, folhas e partes aéreas foram secas em estufa com circulação de ar, à temperatura de 40 °C, e trituradas em moinho de facas. Posteriormente, o material triturado foi extraído com metanol (PA) e acetato de etila (PA), em aparelho de Soxhlet, até o esgotamento, e seco em evaporador rotatório.

### Animais

Foram utilizadas cobaias (*Cavia porcellus*) de ambos os sexos pesando entre 350 – 500 g, provenientes do Biotério Prof. Thomas George (LTF/UFPB). Antes dos experimentos os animais eram mantidos sob rigoroso controle alimentar, com uma dieta balanceada a base de ração tipo “pellets” (Purina) com livre acesso à água, com ventilação e temperatura ( $22 \pm 1$  °C) controladas e constantes. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Experimentação Animal da UFPB (Parecer 0512/2005).

### Substâncias e sais

A acetilcolina, histamina, cloreto de cálcio hidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), cloreto de sódio (NaCl), glicose ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) e fosfato monossódico 1-hidratado ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) foram obtidos da Merck (Brasil). O cremofor foi obtido da Sigma-Aldrich (EUA); cloreto de potássio (KCl), bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) e sulfato de magnésio hepta-hidratado ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) foram obtidos do REAGEN (Brasil).

### Solução fisiológica

Foi utilizada a solução fisiológica de Krebs modificado (Sun; Benishin, 1994) com a seguinte composição em mM: NaCl (117,0);  $\text{NaHCO}_3$  (25,0);  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,2);  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2,5); KCl (4,7);  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1,3) e glicose (11,0) aerada com mistura carbogênica (95 % de  $\text{O}_2$  e 5 % de  $\text{CO}_2$ ) e pH ajustado para 7,4 com HCl 1 N.

### Aparelhos

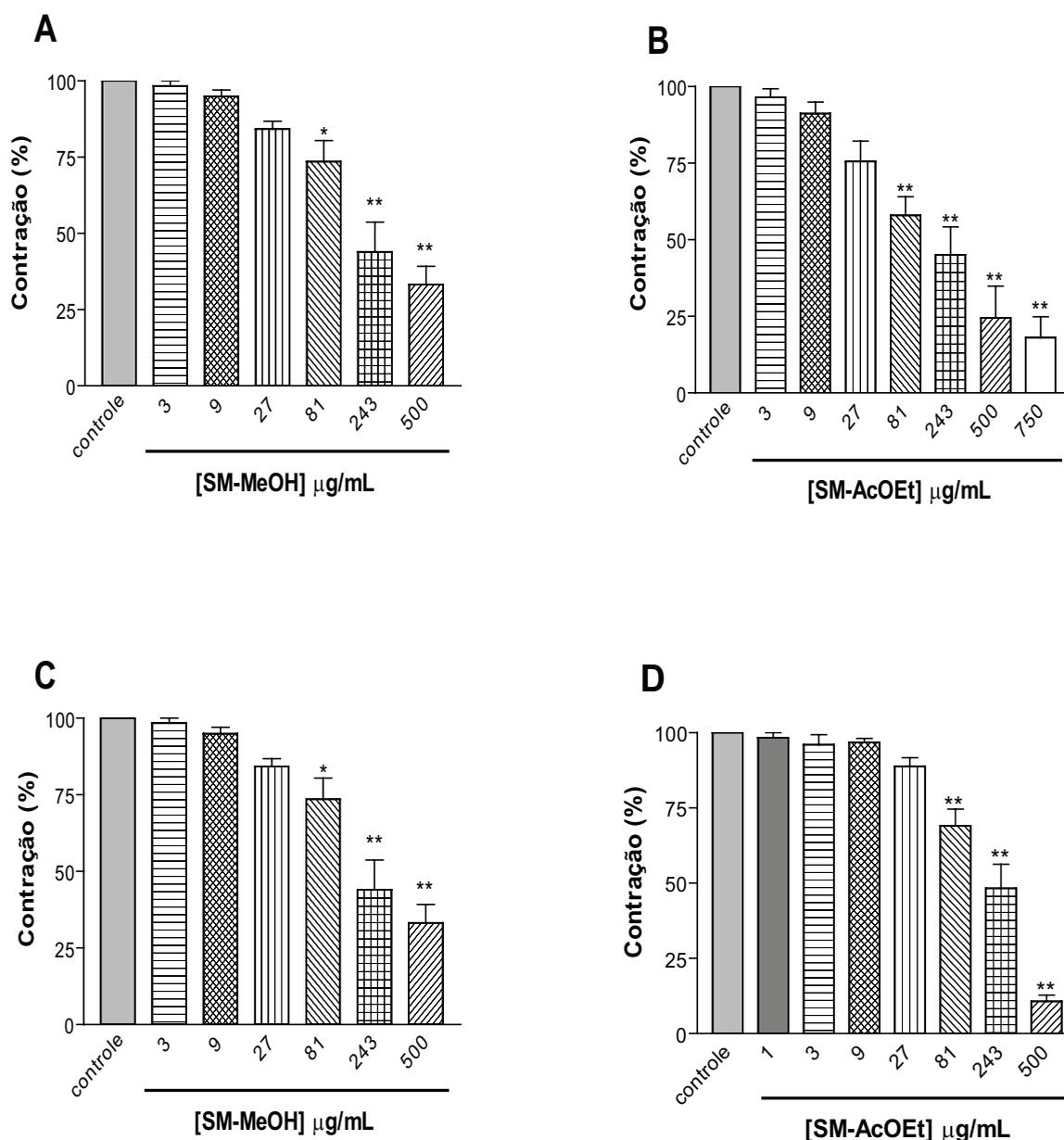
Para registro das contrações isométricas, utilizou-se transdutores de força isométricos 7003 acoplados a um polígrafo modelo GEMINI 7070 (UGO BASILE, Itália) e transdutores de força isométricos FORT-10 conectados a um amplificador modelo TMB4M (World Precision Instruments, EUA), ligados a um computador utilizando o programa BioMed (BioData, Brasil). As contrações isotônicas foram registradas por uma alavanca isotônica de inscrição frontal em cilindros esfumados de quimógrafos (DTF, Brasil). Os valores de pH eram verificados através de um pHmetro digital PG 2000 (GEHAKA, Brasil).

### Preparação dos extratos para os ensaios farmacológicos

Os extratos foram solubilizados em cremofor (3 %, v/v) e diluídos em água destilada (pH 7,0) para obtenção da solução estoque (10 mg/mL) que era estocada a 0 °C. No momento da realização dos experimentos diluía-se esta solução de acordo com a exigência do protocolo. A concentração final de cremofor na cuba nunca excedeu 0,01 %. Nesta concentração, o cremofor foi desprovido de efeito próprio.

### Efeito dos extratos SM-MeOH e SM-AcOEt frente às contrações fásicas induzidas por 1 $\mu\text{M}$ de acetilcolina e de histamina em íleo isolado de cobaia

Os animais eram mantidos em jejum por 18 horas (dando-lhe somente água nesse período) e sacrificados por deslocamento cervical. O abdômen era aberto e um segmento do íleo de aproximadamente 15 cm de comprimento, era retirado e colocado em uma placa de Petri contendo solução fisiológica de Krebs modificado a



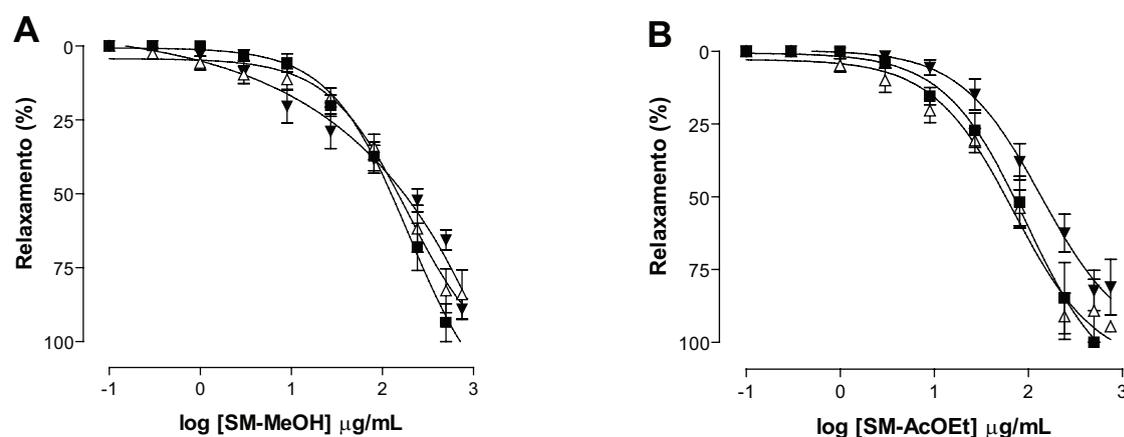
**Figura 1.** Efeito dos extratos SM-MeOH (A e C) e SM-AcOEt (B e D) frente às contrações fásicas (n = 5) induzidas por 1 µM de acetilcolina (A e B) e de histamina (C e D) em íleo isolado de cobaia. Colunas e barras verticais representam a média ± e.p.m. ANOVA “one-way” seguido do teste de Bonferroni, \*p < 0,05 e \*\*p < 0,001 (controle x extrato).

37 °C. Após cuidadosa dissecação, o segmento do íleo era seccionado em fragmentos de 2 a 3 cm de comprimento, suspensos individualmente em cubas de vidro (6 mL) e deixados em repouso por 30 min. Após esse período de estabilização eram obtidas pelo menos duas contrações isotônicas de amplitude similares induzidas por acetilcolina ou histamina e consideradas como controle (100%). Os extratos eram incubados em concentrações diferentes (1, 3, 9, 27, 81, 243, 500 e 750 µg/mL) em preparações diferentes, e após 15 min., na presença dos extratos, era induzida uma nova contração pelo agonista. Os efeitos inibitórios exercidos pelos extratos foram

comparados com as respostas obtidas antes de sua adição à cuba (controle).

#### Efeito dos extratos SM-MeOH e SM-AcOEt sobre as contrações tônicas induzidas por KCl, acetilcolina ou histamina em íleo isolado de cobaia

Após o período de estabilização sob as condições anteriormente descritas, duas contrações isométricas sub-máximas similares para 40 mM de KCl, 1 µM de acetilcolina e de histamina eram obtidas. Durante a fase tônica sustentada da segunda resposta, o extrato era



**Figura 2.** Efeito dos extratos SM-MeOH (A) e SM-AcOEt (B) sobre as contrações tônicas induzidas por 40 mM de KCl (▼), 1  $\mu$ M de histamina ( $\Delta$ ) ou de acetilcolina (■), em íleo isolado de cobaia (n = 5). Os símbolos e barras verticais representam a média  $\pm$  e.p.m., respectivamente.

adicionado de maneira cumulativa (0,1 – 750  $\mu$ g/mL). O relaxamento foi expresso como a porcentagem reversa da amplitude da contração inicial produzida pelos agentes contráteis.

#### Análise estatística

Os resultados obtidos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média ( $X \pm$  e.p.m.) e a diferença entre as médias foram analisados estatisticamente empregando-se o teste “t” de Student (não-pareado) ou ANOVA “one-way” com o pós-teste de Bonferroni, onde os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes. Os valores de  $\log CE_{50}$  (logaritmo na base 10 da concentração do extrato que produz uma resposta de 50 % de seu efeito máximo) e  $\log CI_{50}$  (logaritmo na base 10 da concentração do extrato que inibe 50 % da resposta máxima de um agonista) (Jenkinson et al., 1995) foram calculados por regressão não-linear. Todos os dados foram analisados usando o programa GraphPad Prism<sup>®</sup> versão 3.03.

## RESULTADOS

### Efeito dos extratos SM-MeOH e SM-AcOEt frente às contrações fásicas induzidas por 1 $\mu$ M de acetilcolina ou de histamina em íleo isolado de cobaia

Tanto o extrato SM-MeOH (3,0 – 500  $\mu$ g/mL) como o SM-AcOEt (1,0 – 750  $\mu$ g/mL) antagonizaram (n = 5) as contrações fásicas induzidas por 1  $\mu$ M de acetilcolina ( $\log CI_{50} = 3,2 \pm 0,1$  e  $1,8 \pm 0,6$   $\mu$ g/mL, respectivamente) (Figura 1 A e B), ou de histamina ( $\log CI_{50} = 2,8 \pm 0,5$  e  $1,7 \pm 0,3$   $\mu$ g/mL, respectivamente) (Figura 1 C e D), de maneira dependente de concentração e equipotente. Estes efeitos foram reversíveis em cerca

de 30 minutos após a retirada dos extratos da cuba (dados não mostrados).

### Efeito dos extratos SM-MeOH e SM-AcOEt sobre as contrações tônicas induzidas por 40 mM de KCl ou por 1 $\mu$ M de histamina ou de acetilcolina em íleo isolado de cobaia

Os extratos (0,1 – 750  $\mu$ g/mL) SM-MeOH e SM-AcOEt relaxaram o íleo pré-contraido (n = 5) com 40 mM de KCl ( $\log CE_{50} = 1,9 \pm 0,09$  e  $1,9 \pm 0,1$   $\mu$ g/mL, respectivamente), 1  $\mu$ M de histamina ( $\log CE_{50} = 1,9 \pm 0,07$  e  $1,7 \pm 0,08$   $\mu$ g/mL, respectivamente) ou de acetilcolina ( $\log CE_{50} = 1,9 \pm 0,02$  e  $1,7 \pm 0,09$   $\mu$ g/mL, respectivamente) de maneira dependente de concentração e equipotente (Figura 2 A e B). Estes efeitos foram reversíveis em cerca de 30 minutos após a retirada dos extratos da cuba (dados não mostrados).

## DISCUSSÃO

No presente trabalho investigou-se os efeitos dos extratos SM-MeOH e SM-AcOEt em músculo liso visceral, e o achado mais importante deste estudo é a demonstração pela primeira vez que as partes aéreas de *Solanum megalonyx* Sendtn. exercem efeito espasmolítico não seletivo em íleo isolado de cobaia. Portanto, os resultados aqui apresentados trarão uma grande contribuição para a farmacologia do gênero *Solanum* e por sua vez para a família Solanaceae.

Os extratos SM-MeOH e SM-AcOEt inibiram as contrações fásicas induzidas tanto por acetilcolina quanto por histamina em íleo isolado de cobaia (Figura 1). O fato de não haver nenhuma diferença estatística entre os valores de  $CI_{50}$  é sugestivo de que os extratos podem estar agindo em um passo comum da via de sinalização

que leva à contração muscular pelos agentes contráteis utilizados. Além disso, esses resultados sugerem que o(s) metabólito(s) secundário(s) responsável por esse efeito podem estar presentes nos dois extratos.

A contração no músculo liso em resposta a vários agentes, é frequentemente composta por duas fases: um componente fásico rápido seguido por um lento mais sustentado, o componente tônico (Bolton, 1979). Esta resposta bifásica é devido à fonte dupla de  $Ca^{+2}$  no músculo liso. Em íleo de cobaia os agonistas muscarínicos produzem esta resposta bifásica, e é sugerido que a contração fásica é causada por liberação de  $Ca^{+2}$  dos estoques intracelulares mediados por  $IP_3$  (Abdellatif, 1989; Kobayashi et al., 1989). Por outro lado, a contração tônica induzida por agonistas muscarínicos em íleo de cobaia é atribuída ao influxo de  $Ca^{+2}$  através dos canais de  $Ca^{+2}$  operados por voltagem ( $Ca_v$ ), uma vez que a contração tônica é suprimida pelo bloqueador de  $Ca_v$ , verapamil (Jim et al., 1981). A probabilidade de abertura dos  $Ca_v$  é favorecida por uma despolarização de membrana por estímulo mediado por acoplamento fármaco e eletromecânico (Rembold, 1996).

Com o objetivo de verificar se os extratos SM-MeOH e SM-AcOEt estariam agindo em nível de influxo de  $Ca^{+2}$  através da membrana plasmática em íleo de cobaia, avaliou-se seus efeitos sobre o componente tônico da resposta contrátil induzida por KCl (acoplamento eletromecânico) e por histamina ou acetilcolina (acoplamento fármaco e eletromecânico), onde foi observado que os extratos inibiram de maneira dependente de concentração e equipotente as contrações tônicas induzidas pelos três agentes contráteis (Figura 2). Esses resultados são sugestivos de que os extratos podem estar promovendo efeito relaxante em íleo isolado de cobaia por bloquear o influxo de  $Ca^{+2}$  via  $Ca_v$ , no entanto outros estudos são necessários para comprovar esta hipótese.

Pode-se concluir que os extratos SM-MeOH e SM-AcOEt, obtidos das partes aéreas de *Solanum megalonyx* Sendt, possuem metabólitos secundários com atividade espasmolítica não seletiva em íleo isolado de cobaia, em relação aos agentes contráteis testados.

## REFERÊNCIAS

- Abdellatif AA 1989. Calcium mobilizing receptors, polyphosphoinositides, generation of second messengers and contraction in mammalian smooth muscle: historical perspectives and current status. *Life Sci* 45: 757-786.
- Abraham Z, Bhakuni SD, Garg HS, Goel AK, Mehrotra BN, Patnaik GK 1986. Screening of Indian plants for biological activity. Part XII. *Indian J Exp Biol* 24: 48-68.
- Almeida ER, Santos ER, Lins CFB, Mello AC, Souccar C, Lapa AJ 1984. Presença da acetilcolina no fruto de *Solanum melongena* L. *Rev Inst Antibiotico* 22: 113-120.
- Barbosa-Filho JM, Agra MF, Oliveira RAG, Paulo MQ, Troling G, Cunha EVL, Ataíde JR, Bhattacharyya J 1991. Chemical and pharmacological investigation of *Solanum* species of Brazil - a search for solasodine and other potentially useful therapeutic agents. *Mem I Oswaldo Cruz* 86:189-191.
- Barbosa-Filho JM, Vasconcelos THC, Alencar, AA, Batista LM, Oliveira RAG, Guedes DN, Falcão HS, Moura MD, Diniz MFFM, Modesto-Filho J 2005. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Rev Bras Farmacogn* 15: 392-413.
- Barbosa-Filho JM, Piuvezam MR, Moura MD, Silva MS, Lima KVB, Cunha EVL, Fachine IM, Takemura OS 2006. Anti-inflammatory activity of alkaloids: A twenty-century review. *Rev Bras Farmacogn* 16: 109-139.
- Bhakuni OS, Dhar ML, Dhar MM, Dhawan BN, Mehrotra BN 1969. Screening of Indian plants for biological activity. Part II. *Indian J Biol* 7: 250-262.
- Bolton TB 1979. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 59: 606-718.
- Boyd LJ 1928. Pharmacology of the homeopathic drugs. *J Amer Ins Homeopathy* 21: 209.
- Braga FC, Valadares YM, Costa MA, Lombardi JA, Oliveira AB 2003. Estudo fitoquímico de *Erythraea centaurium*, *Jacaranda caroba*, *Remijia ferruginea* e *Solanum paniculatum* visando identificar marcadores químicos para o fitoterápico Ierobina®. *Rev Bras Farmacogn* 13(Supl. 1): 28-31.
- Cavalcante FA 2001. *Mecanismo de ação espasmolítica de solavetivona, sesquiterpeno isolado das partes aéreas de Solanum jabrense Agra & Nee (Solanaceae)*. João Pessoa, 81p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba.
- Claudino FS, Medeiros AFD, Silva TMS, Carvalho MG, Braz-Filho R, Silva BA 2001. Avaliação do efeito espasmolítico dos extratos metanólico e metanólico aquoso de *Solanum jabrense* Agra & Nee. *XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*. Caxambú, Brasil.
- Claudino FS 2003. *Atividade espasmolítica de extratos obtidos de Solanum jabrense Agra & Nee (Solanaceae)*. João Pessoa, 113p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba.
- Friedman M, Rayburn JR, Bantle JA 1991. Developmental toxicology of potato alkaloids in the frog embryo teratogenesis assay - *Xenopus* (FETAX). *Food Chem Toxicol* 29: 537-547.
- Jenkinson DH, Barnard EA, Hoyer D, Humphrey PPA, Leff P, Shankley NP 1995. International union of pharmacology committee on receptor nomenclature and drug classification. IX. Recommendations on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacol Rev* 42: 255-266.
- Jim K, Harris A, Rosenberger LB, Triggle DJ. 1981. Stereoselective and non-stereoselective effects of D 600 (methoxyverapamil) in smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 76: 67-72.
- Kobayashi S, Kitazawa T, Somlyo AV, Somlyo AP 1989. Cytosolic heparin inhibits muscarinic and  $\alpha$ -adrenergic  $Ca^{+2}$ -release in smooth muscle: physiological role of

- inositol 1,4,5-triphosphate in pharmacomechanical coupling. *J Biol Chem* 264: 17997-18004.
- Nee, M 2001. Solanaceae Systematics the 21<sup>st</sup> Century. In: Van Der Berg RG, Barendse GWM; Van Der Weerden CM. (eds). *Solanaceae V. Advances in Taxonomy and Utilization*, Nijmegen University Press, p.3-22.
- Rembold CM 1996. Biochemistry of Smooth Muscle Contraction In: Bárány, M. (org.) *Electromechanical and pharmacomechanical coupling*. San Diego: Academic Press, p.227-239.
- Ribeiro EAN 2001. *Estudo das ações cardiovasculares da fração aquosa do extrato etanólico do caule de Solanum stipulaceum Roem & Schult. (Solanaceae) em ratos*. João Pessoa, 101p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba.
- Ribeiro EAN, Batitucci MCP, Lima JAT, Araújo IGA, Mauad H, Medeiros IA 2002. Cardiovascular effects induced by the aqueous fraction of the ethanol extract of the stem of *Solanum stipulaceum* in rats. *Rev Bras Farmacogn* 12 (Supl. 1): 34-35.
- Ribeiro R, Fiuza de Melo MMR, Barros F, Gomes C, Trolin G 1986. Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medical plants used in the state of São Paulo. *J Ethnopharmacol* 15: 261-269.
- Santos RF, Medeiros AFD, Alarcón KM, Sousa JP, Claudino FS, Cavalcante FA, Silva TMS, Silva BA 2003. Estudo comparativo do efeito espasmolítico entre *Solanum agrarium* Sendtner e *Solanum stipulaceum* Roem & Schult. In: Souza, M.F.W. (org.) *Iniciados*. 9ª série. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, p.99-114.
- Shum OL, Chiu KW 1991. Hypotensive action of *Solanum melogena* on normotensive rats. *Phytother Res* 5: 76-81.
- Silva JLV, Costa VCO, Cavalcante FA, Silva CC, Silva TMS, Agra MF, Silva BA 2000. Avaliação da atividade espasmolítica de *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae). *XVI Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil*. Recife, Brasil.
- Silva TMS, Silva CC, Braz-Filho R, Carvalho MG, Silva MS, Agra MF 2002. Constituintes químicos do extrato acetato de etila das partes aéreas de *Solanum paludosum* Moric. *Rev Bras Farmacogn* 12(Supl 1): 85-86.
- Silva TMS, Agra MF, Jnanabrata Bhattacharyya J 2005. Studies on the alkaloids of *Solanum* of northeastern Brazil. *Rev Bras farmacogn* 15: 292-293.
- Sun YD, Benishin CG 1994. K<sup>+</sup> channel openers relax longitudinal muscle of guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol* 271: 453-459.