

## POSSÍVEIS MECANISMOS DE ALTERAÇÕES VASCULARES PROVOCADAS POR CHÁS COMERCIALIZADOS

FABIANA LOREA PAGANINI\*  
SIMONE NASCIMENTO SILVEIRA\*  
FERNANDO AMARANTE SILVA\*\*  
TÂNIA REGINA VENSKE DE ALMEIDA\*\*  
ELI SINNOTT SILVA\*\*

### RESUMO

A fim de verificar os efeitos vasculares provocados por chás comercializados, bem como os mecanismos envolvidos nesses efeitos, utilizou-se a técnica de McGregor, modificada para perfusão do leito vascular mesentérico. Esse leito foi pré-contraido com noradrenalina (NA) em concentrações crescentes até que se atingisse uma pressão de perfusão de 80mmHg. Foi utilizada a Acetilcolina (ACh) ( $3 \times 10^{-5}$  mmol) como padrão vasodilatador. Observou-se que os chás testados - Cacau, Sabugueiro, Endro, Erva-doce e Mate - provocaram um efeito vasodilatador. Passou-se então ao estudo do mecanismo de ação desses chás. Ao líquido de perfusão (Krebs-ringer-bicarbonato + NA) acrescentou-se atropina ( $1,48 \times 10^{-10}$  mM), e foi verificada uma redução ( $p < 0,05$ ) dos efeitos dilatadores provocados pelo chá de Cacau (0,15mg) e Mate (0,15mg), não havendo redução em relação ao chá de Sabugueiro (1,10mg), Endro (0,08mg) e Erva-doce (1,11mg). Foi verificada também a influência da integridade do endotélio vascular no efeito vasodilatador do Sabugueiro, Cacau e Mate. A remoção do endotélio através da perfusão de água destilada durante 15 minutos (Criscione, 1984) reduziu os efeitos vasodilatadores da ACh, do Mate, do Sabugueiro e do Cacau. Esses resultados sugerem um envolvimento dos receptores muscarínicos na resposta vasodilatadora provocada pelos chás de Cacau e Mate, e que as células endoteliais modulam a vasodilatação provocada pelos chás de Mate, Sabugueiro e Cacau.

**PALAVRAS-CHAVE:** reatividade vascular, leito vascular mesentérico, chás.

### ABSTRACT

The aim of the present study was to verify the vascular effects produced by commercialized teas, and also the mechanisms

---

\* Bolsista CNPq.

\*\* Setor de Farmacologia - Dep. de Ciências Fisiológicas - URG.

involved in these effects. It was used McGregor's technique, modified for the perfusion of the mesenteric vascular bed of the rat. This bed was previously contracted with noradrenaline (NA). It was used acetylcholine (ACh) ( $3 \times 10^{-5}$  mmol) as a vasodilator pattern. It was observed that the tested teas: *Theobroma cacao* (Cacau), *Sambucus australis* (Sabugueiro), *Anethum graveolens* (Endro), *Pimpinella anisum* (Erva-doce) and *Illex paraguariensis* (Mate) caused a vasodilator effect. Then we passed on to the study of the action mechanism of these teas. It was added atropine ( $1.48 \times 10^{-10}$  mM) to the perfusion liquid (Krebs-ringer-bicarbonato + NA) and it was observed a reduction ( $p < 0,05$ ) of the dilator effects in response to Cacau tea (0.15mg) and Mate tea (0.15mg), but the responses to Sabugueiro tea (1.10mg), to Endro tea (0.08mg) and to Erva-doce tea (1.11mg) were not altered by atropine. It was also observed the influence of the integrity of the vascular endothelium in the vasodilator effect of Sabugueiro, Cacau and Mate. The removal of the endothelium, by water during 15min (Criscione, 1984), reduced the vasodilator effect of ACh, Mate tea, Sabugueiro tea and Cacau tea. These results suggest that muscarinic receptors are involved in the vasodilator response evoked by Cacau and Mate teas. Furthermore, it appears likely that endothelial cells play a modulatory role in the vasodilatation induced by Mate, Sabugueiro and Cacau teas.

KEY WORDS: vascular reactivity, mesenteric vascular bed, teas.

## 1 - INTRODUÇÃO

A utilização de chás como bebidas é uma prática muito difundida na região sul do Brasil. Em uma simples verificação nas prateleiras de casas comerciais é possível encontrar mais de uma dezena de chás embalados à disposição do usuário. A idéia popular de que o produto natural só traz benefícios é sempre estimulada pelos meios de comunicação.

Preocupados com a possibilidade de se demonstrarem possíveis efeitos vasculares desses produtos, iniciamos este estudo. Alguns chás, como Cacau, Endro, Erva-doce, Mate e Sabugueiro, foram aleatoriamente escolhidos para os primeiros testes.

O Cacau (*Theobroma cacao* Linné) é popularmente indicado como tonificante, diurético, em cardiopatias, nefrites crônicas e bronquites. É conhecido que na semente do Cacau são encontradas substâncias como ácido oxálico, taninos e mistura de alcalóides derivados da purina (cafeína e teobromina), enzima hidrolizante glicoside "cacaonina" e mistura de alcalóides derivados da purina (cafeína e metilcafeína ou teobromina).

O Endro (*Anethum graveolens* Linné) é empregado nos casos de digestão difícil, meteorismo, vômitos e soluços. A tradição popular localiza sua atividade nas sementes.

A Erva-doce (*Pimpinella anisum* Linné), com flores brancas e fruto

ovóide-oblongo, diferencia-se do Funcho (*Foeniculum vulgare* Mill.), que apresenta fruto oblongo. A Erva-doce, apesar de ser encontrada no comércio do Rio Grande do Sul, não é cultivada neste Estado (Simões et al., 1986). O produto comercializado com o nome de Erva-doce vem com a observação de que é Funcho. Os produtos químicos e farmacológicos descritos para ambos os vegetais são os mesmos, predominando entre os óleos essenciais o anetol (Leung, 1980; Morelli, 1983, apud Simões et al., 1986), e a este componente é atribuída a atividade estrogênica (Albert-Puleo, 1980, apud Simões et al., 1986). Outras substâncias encontradas são: fenchona, para esta atribuídas atividades antiespasmódicas, antibacterianas e carminativas (Wagner, 1980, apud Simões et al., 1986), cumarinas, flavonóides, açúcares, tocoferóis, vitaminas, sais minerais e ácidos graxos (Leung, 1980; Morelli, 1983, apud Simões et al., 1986).

O Mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.), conhecido como Chá de mate, Chá-mate, Chá do Paraguai, Erva de São Bartolomeu, Chá dos Jesuítas, Chá das Missões, Orelhas de Burro e Mate do Paraguai, é popularmente considerado fonte prodigiosa de força, energia, vitalidade e dinamismo. É laxativo e indicado nas afecções dos rins e bexiga, entre muitas outras (Cruz, 1982). É espécie de uso estabelecido na preparação do chimarrão, mate ou tererê. Os principais componentes conhecidos da Erva-mate são os alcalóides e os taninos (16%). A cafeína (2,2%) e a teobronina, as retilxantinas, a teobromina são os principais alcalóides das folhas novas (Garcia Paula, 1962, apud Simões et al., 1986). Derivados do ácido cafeico (Scarpati, 1963; Hegnauer, 1964, apud Simões et al., 1986), o ácido fólico (Martelli, 1959, apud Simões et al., 1986), vitaminas e sais minerais (Hegnauer, 1964; Garcia Paula, 1968, apud Simões et al., 1986), e ainda o óleo essencial, constituído predominantemente por ácidos graxos (Montes, 1964, apud Simões, 1986), são também substâncias encontradas na Erva-mate.

Existe no Rio Grande do Sul uma espécie nativa de Sabugueiro (*Sambucus australis* Chamisso et Schelectendal), semelhante ao Sabugueiro europeu (*Sambucus nigra* Linné). Essa espécie nativa é reputada como medicinal, mas não são encontradas referências químicas ou farmacológicas na literatura. Com as flores trituradas do vegetal são preparados chás para utilização como diurético, sudorífico, anti-reumático, laxante suave e em afecções respiratórias (Simões et al., 1986).

Com o objetivo de estudar o mecanismo dos efeitos dos extratos obtidos de vegetais, foi utilizada a técnica de perfusão do leito vascular mesentérico, um modelo experimental utilizado para esse fim pelo Laboratório de Farmacologia da FURG desde 1980. A técnica, descrita originalmente por McGregor (1965) e modificada por Amarante Silva et al. (1984), permite estudar a reatividade do leito vascular mesentérico "in vitro".

Amarante Silva et al. (1984 e 1989), Muccillo Baisch (1987) e

Miguens (1989) demonstraram, com essa preparação, efeitos dilatadores da nicotina e Pariparoba e o envolvimento do endotélio vascular nesses efeitos.

Estudos do mecanismo de ação de substâncias com ação vascular utilizando a mesma técnica, também foram realizados por Aikawa & Akatsuka (1990), Correa et al. (1991), Lorea Paganini (1992) e Rives & Duling (1992).

Essas informações asseguram a confiabilidade desse modelo experimental para estudos de mecanismos relacionados com alterações vasculares produzidas por extratos de plantas medicinais.

## 2 - MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 - Animais de experimentação

Para a execução dos testes experimentais, foram utilizados ratos machos (*Rattus norvegicus*, variedade Wistar), com idade entre três e seis meses e peso médio de  $331,6 \pm 5,4g$  ( $n = 88$ ), fornecidos pelo Biotério Central da FURG. Esses animais foram alimentados com ração da marca Guabi e água *ad libitum*.

### 2.2 - Substâncias utilizadas

As substâncias utilizadas na seqüência dos trabalhos experimentais foram:

- éter etílico pa-acs (Grupo Química);
- noradrenalina (Sigma);
- acetilcolina (Merck).

As partes dos vegetais utilizadas foram adquiridas no comércio em embalagens individuais (saquinhos) de 1,5g em papel filtro:

- Cacau (Sanitas) - *Theobroma cacao* Linné, cascas da semente trituradas;
- Endro (Sanitas) - *Anethum graveolens* Linné, sementes;
- Erva-doce (Sanitas) - *Pimpinella anisum* Linné, sementes;
- Mate (Real) - *Ilex paraguariensis* St. Hil., folhas;
- Sabugueiro (Sanitas) - *Sambucus australis* Chamisso et Schelectendal, flores trituradas.

### 2.3 - Preparo do chá

O chá era preparado colocando-se 150ml de água 96 °C, destilada e desionizada a 96 °C, deixando-se o saquinho em infusão durante 10 minutos. O pH foi mantido entre 5 e 7. A concentração do chá foi determinada através da secagem total de uma amostra de 10ml na balança

digital para esse fim, marca AMD - AD 4714 (186 °C), durante 50 minutos.

## 2.4 - Técnica de perfusão do mesentério

Foi utilizada a técnica de McGregor (1965), modificada, para perfusão do leito vascular mesentérico.

O leito vascular mesentérico, após isolado, foi perfundido, inicialmente, em um sistema de pressão constante com 3ml de Krebs-ringer-bicarbonato com heparina.

O mesentério, juntamente com a cânula, foi pesado e montado em um sistema de perfusão termostatzado a 30 °C. A seguir perfundiu-se o leito vascular durante 15 minutos, para adaptação, com uma bomba dosadora peristáltica da marca Milan, com débito de 5ml/min. Como líquido de perfusão utilizou-se a solução Krebs-ringer-bicarbonato (Altura, 1975), contendo: NaCl (118 mM), KCl (4,7 mM),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1,2 mM),  $\text{MgSO}_4$  (1,2 mM),  $\text{NaHCO}_3$  (2,1 mM),  $\text{CaCl}_2$  (2,5 mM), glicose (10 mM) e EDTA ( $6,8 \times 10^{-5}$  mM). Essa solução foi equilibrada com carbogênio (95%  $\text{O}_2 \pm 5\% \text{CO}_2$ ) e mantido o pH entre 7,0 e 7,2. A pressão de perfusão foi registrada, conectando-se a cânula da artéria mesentérica a um transdutor de pressão (HP Model 1290 A) associado a um polígrafo (HP 7754 B SYSTEM).

Nessas condições, a pressão inicial de perfusão foi de  $22,9 \pm 0,7$ mmHg (n = 88), concordando com os dados da literatura (McGregor, 1965). Mesmo assim, para comprovar a integridade da preparação, foram feitos bolus consecutivos de noradrenalina (NA) (5 mmol).

A seguir, iniciou-se a perfusão com NA em concentrações crescentes de  $4 \times 10^{-4}$  mM até ser atingida uma pré-contração do leito vascular que elevasse a pressão de perfusão a, aproximadamente 80mmHg, considerada como pressão de trabalho. A acetilcolina (ACh), administrada em bolus de  $3 \times 10^{-5}$  mmol, foi utilizada como padrão de relaxamento. Procedeu-se então a uma seqüência de três bolus de cada substância: ACh e dois dos chás selecionados, sendo que entre um chá e outro foram feitos bolus de ACh. Ao final da seqüência de bolus das substâncias, foi testada a integridade da preparação com a administração de mais um bolus de ACh. Todos os bolus respeitaram um volume de 0,05ml.

Concluída a seqüência, voltou-se a perfundir o leito vascular mesentérico com Krebs sem NA, para a recuperação da pressão inicial.

Ao final da experiência todas as preparações foram pesadas.

## 2.5 - Rotina para bloqueio com atropina

Após o isolamento do leito vascular mesentérico e sua perfusão, atingida a pressão de trabalho, foram administrados bolus de ACh e bolus do

chá. A seguir, ao líquido de perfusão com NA acrescentou-se atropina na concentração de  $1,48 \times 10^{-10}$  mM e novamente foram administrados bolus de ACh e do chá.

## **2. 6 - Rotina para desendotelização**

Para a remoção do endotélio vascular utilizou-se a técnica de Criscione (1984), perfundindo-se o leito vascular mesentérico durante 15 minutos com água destilada e desionizada.

Testada a integridade da preparação, pré-contraíram-se os vasos com perfusão de NA e repetiram-se as seqüências de bolus de ACh e chás.

## **2. 7 - Análise estatística dos resultados**

Os resultados foram analisados estatisticamente pela aplicação do teste "t" de Student bicaudal para amostras pareadas e o índice "F" para análise de variância (Centeno, 1982). As alterações foram consideradas significativas para  $p < 0,05$ .

Os resultados estão expressos como média  $\pm$  erro padrão.

# **3 - RESULTADOS**

## **3.1 - Comprovação da integridade da preparação**

Foram consideradas íntegras as preparações que responderam aos bolus de NA ( $5 \times 10^{-3}$  mmol) com aumento médio de pressão de  $55,8 \pm 1,9$  mmHg ( $n = 86$ ), utilizados como padrões vasoconstritores.

A dose padrão vasodilatadora de  $3 \times 10^{-5}$  mmol de ACh provocou um efeito de redução na pressão de perfusão de  $73,3 \pm 4,6\%$  ( $n = 26$ ), em vasos pré-contraídos com NA.

## **3.2 - Efeito dos chás**

A administração de bolus dos chás de Cacau (0,15 mg,  $n = 5$ ), Sabugueiro (1,10mg,  $n = 6$ ), Endro (0,08mg,  $n = 6$ ), Erva-doce (1,11mg,  $n = 5$ ) e Mate (0,15mg,  $n = 2$ ) provocaram diminuições na pressão de perfusão de  $45,3 \pm 7,4\%$ ,  $27,6 \pm 3,6\%$ ,  $16,1 \pm 3,8\%$ ,  $26,8 \pm 12,3\%$  e  $46,1 \pm 5,0\%$ , respectivamente (Fig. 1). Os efeitos da ACh e dos chás não variaram pela repetição das doses.

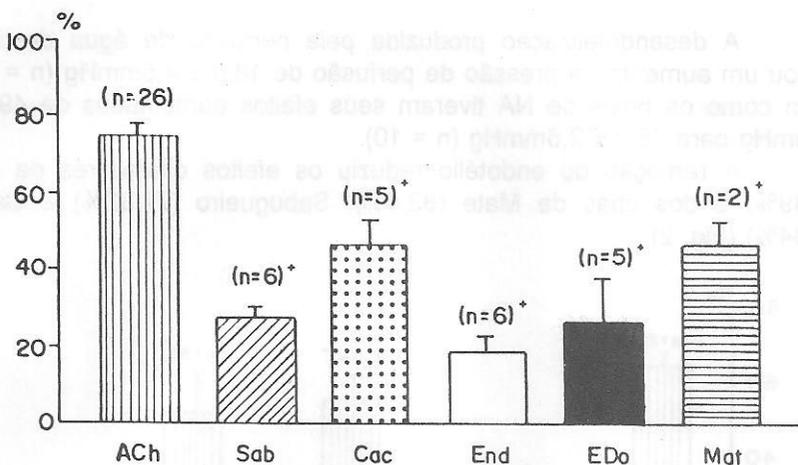


FIGURA 1 - Comparação entre bolus de acetilcolina e dos chás. As colunas representam médias  $\pm$  erro padrão da porcentagem de redução da pressão de perfusão do leito vascular mesentérico provocadas por bolus (0,05ml) de  $3 \times 10^{-5}$ mmol de acetilcolina (ACh); 1,10mg de Sabugueiro (Sab); 0,15mg de Cacau (Cac); 0,08mg de Endro (End); 1,11mg de Erva-doce (EDo) e 0,15 mg de Mate (Mat); n = número de preparações (+) p < 0,05.

### 3. 3 - Efeitos da atropina

Em preparações pré-contraídas pela perfusão de NA, a atropina causou redução nos efeitos da ACh e dos chás de Cacau e Mate. Não houve alteração nos efeitos dos chás de Sabugueiro, Endro e Erva-doce (Tabela 1).

TABELA 1 - Efeitos da atropina sobre a porcentagem de redução da pressão de perfusão do leito vascular mesentérico provocados por bolus de ACh e chás. Os valores são médias  $\pm$  erro-padrão; n = número de preparações (\*) p < 0,05.

DROGAS	ANTES DA PERFUSÃO DE ATROPINA	APÓS A PERFUSÃO DE ATROPINA	n
ACh	62,4 $\pm$ 2,6%	11,3 $\pm$ 1,4% *	25
Cacau	54,6 $\pm$ 10,6%	12,0 $\pm$ 5,7% *	05
Sabugueiro	26,5 $\pm$ 5,2%	26,4 $\pm$ 6,0%	05
Endro	6,3 $\pm$ 1,8%	5,8 $\pm$ 2,0%	05
Erva-doce	13,7 $\pm$ 2,4%	8,4 $\pm$ 2,3%	05
Mate	56,0 $\pm$ 6,6%	12,6 $\pm$ 4,5% *	05

### 3.4 - Efeitos da remoção do endotélio

A desendotelização produzida pela perfusão de água destilada causou um aumento na pressão de perfusão de  $18,9 \pm 4,5$  mmHg ( $n = 17$ ), assim como os bolus de NA tiveram seus efeitos aumentados de  $49,8 \pm 2,8$  mmHg para  $75,2 \pm 2,6$  mmHg ( $n = 10$ ).

A remoção do endotélio reduziu os efeitos dilatadores da ACh (73,39%) e dos chás de Mate (83,4%), Sabugueiro (77,32%) e Cacau (84,34%) (Fig. 2).

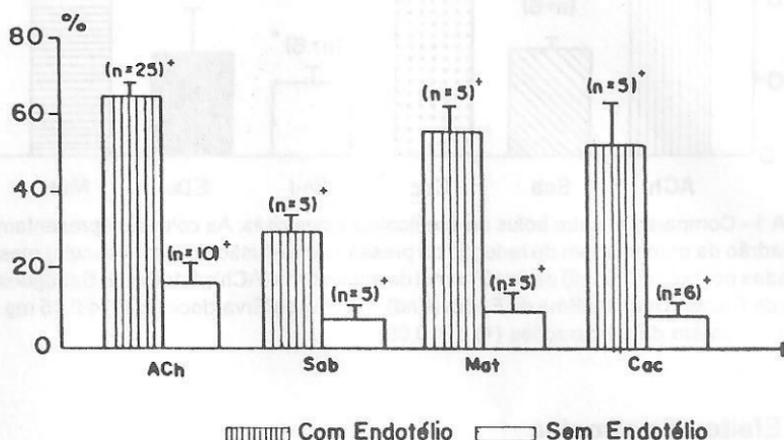


FIGURA 2 - Efeitos da remoção do endotélio sobre a redução da pressão de perfusão do leito vascular mesentérico provocados por bolus de ACh e chás. As colunas representam médias  $\pm$  erro-padrão dos efeitos de bolus ( $0,05$  ml) de  $3 \times 10^{-5}$  mmol de Acetilcolina (ACh);  $1,10$  mg de Sabugueiro (Sab);  $0,15$  mg de Cacau (Cac) e  $0,15$  mg de Mate (Mat);  $n =$  número de preparações (+)  $P < 0,05$ .

## 4 - DISCUSSÃO

Tomou-se como padrão de vasoconstritor a NA, considerando-se hígidas as preparações que responderam a bolus da mesma ( $5$  mmol) com aumento da pressão de perfusão, resposta mediada pela estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos (Weiner, 1983).

A desendotelização aumentou a sensibilidade do leito vascular mesentérico aos bolus de NA. Esse resultado reforça os encontrados em várias espécies (Cocks & Angus, 1983, apud Criscione, 1984; Garland, 1985; Connor & Feniuk, 1989, apud Urabe, 1991). Parece que a resposta vasoconstritora a NA é naturalmente diminuída pela liberação do fator relaxante derivado do endotélio (EDRF). Segundo Furchgott (1984),

substâncias tais como NA, serotonina, ACh, bradicinina, histamina e outras interagem com o endotélio, liberando o EDRF, que tem um efeito inibitório sobre o tônus do músculo liso vascular.

O aumento da sensibilidade também poderia ser devido ao desaparecimento da participação do endotélio nos processos de captação e metabolismo da NA (Junod & Rorie, apud Criscione, 1984; Tesfamariam et al., 1987; Cohen & Weisbrod, 1988, apud Urabe, 1991).

Por outro lado, Pascual & Bevan, apud Criscione (1984) mostraram que as células da camada muscular lisa próximas à luz do vaso são mais sensíveis a vários agentes farmacológicos e, portanto, com a retirada das células endoteliais vasculares, essa camada estaria mais propensa à ação da NA.

Como padrão de vasodilatador usou-se a ACh, cuja resposta no músculo liso vascular resulta de ação em receptores muscarínicos endoteliais (Furchgott et al., 1981), sensíveis ao bloqueio pela atropina.

Os resultados apresentados neste trabalho evidenciam respostas vasodilatadoras desencadeadas pelos chás de Cacau, Sabugueiro, Endro, Erva-doce e Mate. Porém, apenas as respostas aos chás de Cacau e Mate foram sensíveis ao bloqueio pela atropina, sugerindo um mecanismo colinérgico muscarínico. Tal mecanismo foi demonstrado resultar do estímulo para a produção, pelas células endoteliais, de EDRF, identificado com óxido nítrico (Chen et al., 1992).

A remoção do endotélio do leito vascular mesentérico pela técnica da perfusão de água destilada (Criscione, 1984) abole a resposta vasodilatadora da ACh.

No presente trabalho, a remoção do endotélio foi responsável pela redução dos efeitos dilatadores dos chás de Sabugueiro, Mate e Cacau, à semelhança da ACh, permitindo sugerir um mecanismo endotélio-dependente para esses efeitos dos chás.

Chama-se a atenção para a observação de que a resposta ao chá de Sabugueiro não foi reduzida pela atropina, mas mostrou-se sensível à remoção do endotélio.

Considerando-se os chás utilizados como uma mistura de substâncias, uma afirmação definitiva exige a necessidade do isolamento de substâncias ativas.

## 5 - CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que:

1. o leito vascular mesentérico mostrou respostas dilatadoras aos chás de Cacau, Sabugueiro, Endro, Erva-doce e Mate;

2. o Cacau, Sabugueiro, Endro, Erva-doce e Mate não interferem nas respostas dilatadoras à ACh;
3. a diminuição do efeito dos chás de Cacau e Mate pela atropina permite sugerir um envolvimento dos receptores muscarínicos na resposta dilatadora provocada pelos mesmos;
4. o efeito vasodilatador do Sabugueiro, Endro, e Erva-doce não parece depender dos receptores muscarínicos;
5. as respostas dilatadoras aos bolus de Sabugueiro, Mate e Cacau parecem depender das células endoteliais;
6. após a remoção do endotélio há um aumento do efeito vasoconstritor da NA.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Luciano Mibielli Stein pelo auxílio prestado na elaboração dos gráficos.

## BIBLIOGRAFIA

1. AIKAWA, J. & AKATSUKA, N. 1990. Vascular smooth muscle relaxation by endothelium - dependent  $B_1$  - adrenergic action. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 97 c(2): 311-15.
2. ALTURA, B. T. & ALTURA, B. M. 1975. Pentobarbital and contraction of vascular smooth muscle. *American Journal of Physiology*, 229(6).
3. AMARANTE SILVA, F. et alii. 1984. A vasodilator action of Nicotine on the isolated superior mesenteric artery of the rat. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 17(5-6): 510.
4. AMARANTE SILVA, F. et alii. 1989. Influência da Integridade do Endotélio Vascular na Resposta Relaxante da *Piper* sp. Caxambu, Legis Summa. In: *Reunião da Federação das Sociedades de Biologia Experimental*, 4.
5. CENTENO, J. A., 1982. *Curso de Estatística Aplicada à Biologia*. Goiânia. Ed. Universidade Federal de Goiás, 188 p.
6. CHEN, C. et alii. 1992. Role of endothelium - derived nitric oxide in the renal hemodynamic response to amino acid infusion. *American Physiological Society*: 510-16.
7. CORREA, P. S. et alii, 1991. Estudo da participação de canais de potássio ATP-sensíveis na dilatação da aorta isolada e mesentérico perfundido de rato causada pelo Cromakalim, Acetilcolina e Iloprost. In: *Seminário Catarinense de Iniciação Científica*, 1, Florianópolis. *Anais...* Florianópolis, Santa Catarina. p. 14.
8. CRISCIONE, L. et alii. 1984. Endothelial cell loss enhances the pressor response in resistance vessels. *Journal of Hypertension*. Switzerland, 2(SUPPL 3): 441-44.
9. CRUZ, G. L. 1982. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil*. 2. ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil. 599 p.
10. FURCHGOTT, R. F. et alii. 1981. Role of endothelium in the vasodilator response to Acetylcholine. Separata de VANHOUTTE, P. M. & LEUSEN, I. (ed). *Vasodilatation*. New York, Raven. p.49-66.
11. \_\_\_\_\_ 1984. The role of endothelium in the response of vascular smooth muscle to

- drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 24: 175-97.
12. LORÉA PAGANINI, F. 1992. *Triagem Farmacológica de chás comercializados - Estudo de mecanismos de ação*. Monografia. Rio Grande: Fundação Universidade do Rio Grande.
  13. MCGREGOR, D. D. 1965. The effect of sympathetic nerve stimulation on vasoconstrictor responses in perfused mesenteric blood vessels of the rat. *Journal of Physiology*, 177: 21-30.
  14. MIGUENS, S. R. 1989. Participação do endotélio vascular no efeito do extrato aquoso da *Piper* sp sobre o leito vascular do mesentério de rato. Rio Grande: Fundação Universidade do Rio Grande. Monografia.
  15. MUCCILLO BAISCH, A. L. 1987. *Étude du mécanisme des effets de la Nicotine sur les vaisseaux artériels mesentériques*. Tese para D.E.A.. Université de Bordeaux II. França.
  16. RIVES, R. J. & DULING, B. R. 1992. Arteriolar endothelial cell barrier separates two populations of muscarinic receptors. *American Journal of Physiology*, 262: 41.311-15.
  17. SIMÕES, C. M. O. et alii. 1986. *Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul*. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS. 173 p.
  18. URABE, M. et alii. 1991. Effect of endothelium removal on the vasoconstrictor response to neuronally released 5-hydroxytryptamine and Noradrenaline in the rat isolated mesenteric and femoral arteries. *Brazilian Journal of Pharmacology*, 102: 85-90.
  19. WEINER, N. 1983. Noradrenalina, Adrenalina e as aminas simpatomiméticas. p. 123-28 e 135-35. In GOODMAN, L. S. et alii. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan.