

EVOLUÇÃO PÓS-NATAL DA GLÂNDULA PARÓTIDA DE ANIMAIS NASCIDOS DE RATAS INJETADAS COM DIFERENTES DOSES DE PAROTIN. ESTUDO MORFOLÓGICO

Gildo MATHEUS*

RESUMO: Foram estudadas morfológicamente as glândulas parótidas de 48 filhotes nascidos de ratas injetadas com Parotin quando foi constatado que, em relação aos animais controle, tais glândulas mostraram antecipação em sua morfodiferenciação, especialmente nos filhotes nascidos de ratas injetadas com 4 doses da droga.

UNITERMOS: Parótida; parotin; morfodiferenciação.

INTRODUÇÃO

Em roedores, do ponto de vista morfológico, o desenvolvimento das glândulas salivares têm merecido a atenção de diferentes pesquisadores, existindo na literatura vários trabalhos relativos ao assunto.^{16, 24, 32}

Tais pesquisas demonstram que durante a vida pré-natal a morfogênese da glândula parótida é mais lenta do que da submandibular e sublingual², sendo que a atividade proliferativa varia de glândula para glândula. Assim, a proliferação celular menos intensa na parótida é responsável, ao nascimento, pelo seu aspecto de indiferenciação²⁴ quando comparada com a submandibular^{1, 15} e sublingual.

Durante a morfodiferenciação, a formação do sistema de ductos da parótida mostra um atraso de, aproximadamente, três dias em relação às outras duas glândulas²⁴ sendo que, concomitantemente a ramificação do parênquima epitelial, verifica-se uma condensação do tecido mesenquimal ao redor dos brotos terminais²⁹.

O desenvolvimento intra-uterino da parótida, no rato, tem início no 14.º dia e caracteriza-se pelo espessamento do epitélio

junto à cavidade bucal primitiva, em sua porção lateral²⁴.

Por outro lado, o estudo das glândulas salivares como órgãos efetores de hormônios, avolumou-se a partir do isolamento²¹ e cristalização¹³ de uma substância extraída da parótida de bovinos, de natureza protéica, biologicamente ativa, considerada como um hormônio e denominada Parotin.

Segundo TAKIZAWA³⁰, OGATA²⁰ e ITO¹² as glândulas parótidas seriam a principal fonte de Parotin, auxiliadas pelas submandibulares, sendo que as glândulas sublinguais não participariam desta função.

Ainda no que diz respeito à função hormonal das glândulas salivares, deve-se ter em conta que o Parotin possui diversas atividades biológicas, sendo que, em ratos, atua sobre derivados mesenquimais, especialmente sobre o tecido conjuntivo^{12, 30}; atua ainda sobre o crescimento e desenvolvimento geral, especialmente sobre o tecido ósseo¹⁹.

Assim, como as glândulas salivares principais do rato são profundamente influenciadas por diferentes hormônios e como os efeitos das glândulas endócrimas ou de seus hormônios interfere na morfodiferenciação das glândulas salivares, propomo-

* Departamento de Patologia — Faculdade de Odontologia — UNESP — 16.100 — Araçatuba — SP.

nos a estudar, morfológicamente, a evolução pós-natal da glândula parótida de filhotes nascidos de ratas injetadas com Parotin.

MATERIAL E MÉTODOS

Na realização do presente trabalho foram utilizados 48 animais (machos), nascidos de ratas injetadas com 1, 2 e 4 doses de Parotin* e animais nascidos de ratas injetadas com solução fisiológica (grupo controle).

A administração de Parotin ocorreu por via intraperitoneal, na proporção de 3 mg da droga diluída em 0,5ml de solução fisiológica, imediatamente após a constatação do "plug" vaginal nos animais injetados com uma dose; imediatamente após a constatação do "plug" vaginal e no 6.º dia de prenhez, nos animais injetados com duas doses e imediatamente após a constatação do "plug" vaginal, no 6.º, 12.º e 18.º dia de prenhez, nos animais injetados com 4 doses.

A administração de solução fisiológica nos animais controle ocorreu também, intraperitonealmente, na proporção de 0,5 ml, e se fez segundo a mesma conduta adotada para os animais injetados com Parotin, tanto com relação aos períodos considerados quanto com relação ao número de doses administradas.

Para cada grupo analisado foram sacrificados, por concussão, 4 animais, nas faixas etárias de 5, 15, 30 e 60 dias de idade, os quais tiveram removidas suas glândulas parótidas que após recortadas em diversos fragmentos, foram fixadas em Helly⁹. A fixação durou 6 horas, após o que as peças foram lavadas por 12 horas em água corrente, desidratadas, diafanizadas, incluídas em parafina, cortadas na espessura de 6 micrômetros e coradas pela hematoxilina de Harris e eosina a 1%, para estudo histológico.

RESULTADOS

Animais nascidos de ratas controle

Aos 5 dias (Fig. 1), observa-se que alguns cordões já começam a constituir túbu-

los, sendo que nesta fase podem ser reconhecidos como ductos estriados aqueles túbulos formados por células cilíndricas, com núcleos elípticos e citoplasmas escassamente acidófilos, sem limites nítidos. Os ductos intercalares, que são menores, mostram em suas extremidades grânulos de secreção, acidófilos. As células dos brotos terminais começam a sofrer morfodiferenciação para dar origem a ácinos ainda imaturos. Estas células apresentam, nos seus dois terços basais, núcleo ovóide ou arredondado com cromatina frouxamente distribuída e nucléolo, na maioria das vezes, evidente. O citoplasma mostra-se basófilo em sua porção basal; na sua porção apical observam-se quantidades variáveis de finas granulações fracamente acidófilas. Alguns poucos ácinos imaturos exibem, também, células com características mucosas. Estes são maiores que os ácinos seromucosos e as células que os compõem apresentam núcleo com contorno irregular, cromatina frouxa, nucléolo bem evidente e são de localização basal. Na porção apical do seu citoplasma são evidenciados grânulos de secreção claros, com tendência a basófilos. Tanto nos ácinos imaturos quanto nos ductos, são observadas células em mitose. O estroma glandular está representado por grandes espaços interparenquimatosos ocupados por tecido conjuntivo frouxo cujos fibroblastos apresentam moderada fibrogênese; a cápsula externa que envolve a glândula e emite prolongamentos para o interior do parênquima glandular, igualmente está constituída por conjuntivo frouxo.

Aos 15 dias (Fig. 2), destaca-se a evidente diminuição dos espaços interparenquimatosos e a elevada população celular do parênquima, especialmente devido a intensa proliferação de células acinosas. Os ácinos estão aumentados de tamanho em relação aos animais de 5 dias e apresentam maior quantidade de grânulos de secreção. O número de ductos estriados está aumentado enquanto que os ductos intercalares estão ligeiramente diminuídos. É observada intensa atividade mitótica especialmente nas células acinosas e em menor proporção nas células dos ductos. O estroma glandular está representado por septos de tecido conjuntivo bem

* Teikoku Hormone MFG. Co. Ltd. Tokio, Japão.

celularizado, observando-se fibroblastos em vários estágios de diferenciação enquanto que a cápsula que reveste externamente a glândula, está constituída por tecido conjuntivo denso fibroso.

Aos 30 dias (Fig. 3) a parótida apresenta nítido aumento do tamanho dos ácinos e das células acinosas que exibem marcada acidofilia em forma de grânulos, especialmente na sua porção apical enquanto que na porção basal observa-se forte coloração basófila. Apenas ocasionalmente os núcleos aparecem achatados e estão, aparentemente, acolados à porção basal do citoplasma. A expansão do parênquima glandular se faz acompanhar de evidente redução do estroma, estando,

nesta fase, os ductos intercalares, estriados e excretores bem caracterizados. Raras figuras de mitose são observadas, tanto nas células acinares quanto nas dos ductos. A divisão da glândula em lóbulos, faz-se a partir de septos de tecido conjuntivo denso fibroso que interpenetram o parênquima, partindo da cápsula externa.

Aos 60 dias (Fig. 4) observa-se o aumento máximo do tamanho das células acinares e dos ácinos, os quais estão constituídos por menor proporção de células. É evidente a diminuição do número de ácinos com características mucosas assim como de ductos intercalares e estriados. Raras figuras de mitose são observadas tanto nas células acinares

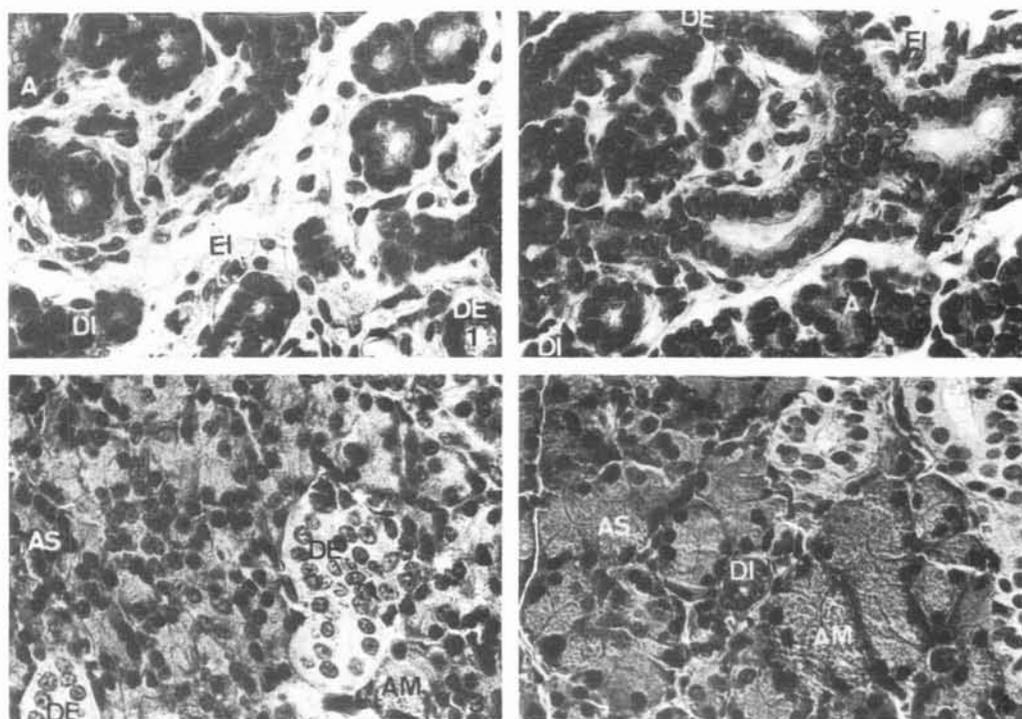


FIG. 1 — Glândula parótida. Animal controle, 5 dias. Ácinos (A) imaturos; ductos intercalares (DI) imaturos de pequeno calibre e ductos estriados imaturos (DE) de maior calibre. Espaços interparenquimatosos (EI) constituídos por tecido conjuntivo frouxo. H.E. 126 X.

FIG. 2 — Glândula parótida. Animal controle, 15 dias. Ácinos (A); ductos intercalares (DI); ductos estriados (DE). Espaços interparenquimatosos (EI) ocupados por tecido conjuntivo pouco fibrosado. H.E. 126 X.

FIG. 3 — Glândula parótida. Animal controle, 30 dias. Observam-se ácinos seromucosos (AS), ácinos mucosos (AM) e ductos estriados (DE). H.E. 126 X.

FIG. 4 — Glândula parótida. Animal controle, 60 dias. Ácinos seromucosos (AS) maduros; presença de poucos ácinos mucosos (AM); ductos estriados característicos (DE) e espaços interparenquimatosos (EI). H.E. 126 X.

quanto nas dos ductos. A divisão da glândula em lóbulos, a partir de septos de tecido conjuntivo denso fibroso que interpenetram o parênquima, partindo da cápsula externa é evidente.

Animais nascidos de ratas injetadas com Parotin

Aos 5 dias, nos animais nascidos de ratas injetadas com 1 dose de Parotin (Fig. 5), a glândula parótida mostra menor grau de diferenciação morfológica, notando-se que o parênquima glandular é mais reduzido enquanto que os espaços interparenquimatosos são mais amplos, mais intensamente celularizados e exibem maior proporção de tecido conjuntivo frouxo. O número de cordões e túbulos que ainda não sofreram morfodiferenciação é maior, ao passo que o número de ácinos e ductos é menor. Há o predomínio de ductos intercalares sobre os demais, e o citoplasma das células que os compõem exibe poucas granulações acidófilas no seu polo apical. Os ácinos, pouco numerosos, são mais imaturos e tanto nos ácinos quanto nos ductos é observada maior proporção de células em mitose. No estroma glandular observam-se fibroblastos que exibem discreta atividade proliferativa.

Nos animais nascidos de ratas injetadas com 2 doses de Parotin, a glândula parótida, em quaisquer dos períodos analisados, exibe características morfológicas e tintoriais ligeiramente diferentes das já relatadas para os animais nascidos de ratas injetadas com 1 dose indicando um grau de morfodiferenciação discretamente mais avançado em todos os períodos estudados.

Nos animais nascidos de ratas injetadas com 4 doses de Parotin (Fig. 6), os espaços interparenquimatosos são pouco amplos e estão ocupados por tecido conjuntivo mais intensamente celularizado que exibe discreta atividade mitótica. No parênquima glandular a morfodiferenciação torna-se mais evidente, verificando-se ligeira diminuição da quantidade de cordões e brotos terminais e consequentemente, maior proporção de ductos e ácinos imaturos. Estes exibem núcleos e citoplasmas mais volumosos, sendo que o número de mitoses, tanto nos ácinos quanto nos ductos é superior ao observado nos ani-

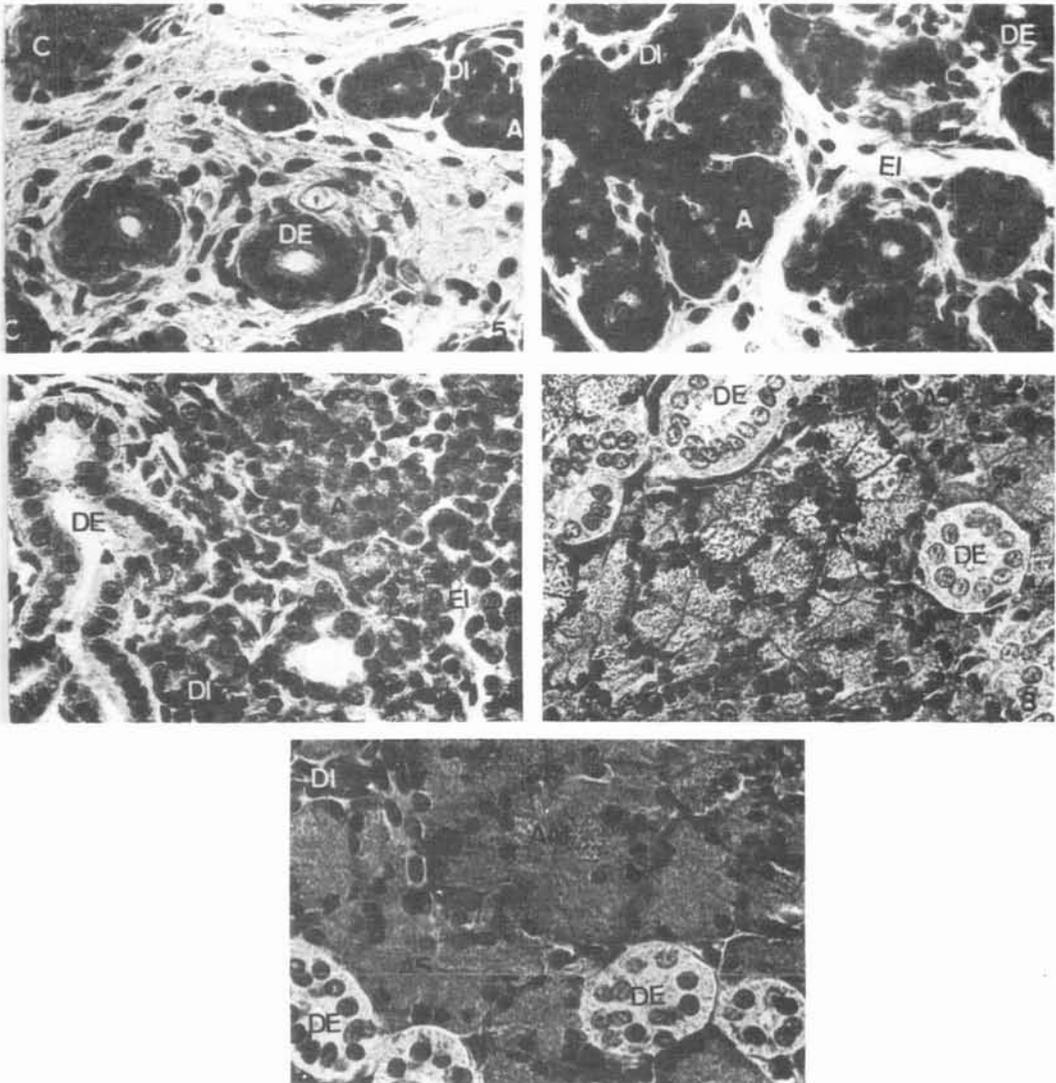
mais nascidos de ratas controle; igualmente o estroma glandular e a cápsula externa são ligeiramente mais fibrosados.

Aos 15 dias (Fig. 7), nos animais nascidos de ratas injetadas com 1 dose de Parotin, a glândula parótida mostra-se, em relação aos animais controle, com maior população parenquimatosa e com ácinos mais volumosos e mais diferenciados, cujas células apresentam núcleos volumosos que ocupam seus dois terços basais e citoplasma com finas granulações na sua porção apical; também o número de ácinos e de ductos está aumentado. São observadas mitoses em número elevado tanto nos ácinos quanto nos ductos, sendo mais evidente o aumento da atividade mitótica nas células acinosas. O estroma glandular está diminuído, sendo representado por tecido conjuntivo fibrosado, o mesmo ocorrendo em relação à cápsula de revestimento.

Aos 30 dias, nos animais nascidos de ratas injetadas com 1 dose de Parotin (Fig. 8), a glândula parótida exibe maior celularização e tanto o número quanto o tamanho dos ácinos assim como as células que os compõem, estão aumentados de volume em relação aos animais controle. É também evidente o aumento de número de ácinos com características mucosas. Verifica-se ligeiro aumento da quantidade de ductos intercalares e estriados sendo que os ductos estriados apresentam maior diâmetro e exibem citoplasma com acidofilia mais intensa. O número de mitoses tanto nos ácinos quanto nos ductos é superior ao observado nos animais controle enquanto que o estroma glandular e a cápsula externa estão representados por menor proporção de tecido conjuntivo intensamente fibrosado.

Aos 60 dias, nos animais injetados com 1 dose de Parotin (Fig. 9), a glândula parótida continua a exibir aumento do tamanho dos ácinos e das células acinosas, em relação ao observado nos animais controle. Os ácinos mostram contorno mais nítido, notando-se acidofilia pouco intensa e granulação citoplasmática mais grosseira distribuída esparsamente em todo o citoplasma das células acinosas.

Persiste discreto aumento do número de ductos intercalares e estriados, que exibem características morfológicas e tintoriais se-



- FIG. 5 — Glândula parótida. 1 dose, 5 dias. Observar menor celularização do parênquima glandular que exhibe cordões celulares sólidos (C); ácinos (A); ductos intercalares (DI) e estriados (DE). Espaços interparenquimatosos (EI) amplos. H.E. 126 X.
- FIG. 6 — Glândula parótida. 4 doses, 5 dias. Observar maior celularização do parênquima no qual aparece maior número de ácinos (A); ductos intercalares (DI) e estriados (DE) bem diferenciados; evidente redução dos espaços interparenquimatosos (EI). H.E. 126 X.
- FIG. 7 — Glândula parótida. 1 dose, 15 dias. Observar maior população de celular parenquimatosa com aumento do número de ácinos (A); ductos intercalares (DI) ductos estriados (DE) maiores e diminuição dos espaços parenquimatosos (EI) em relação à Fig. 4. H.E. 126 X.
- FIG. 8 — Glândula parótida. 1 dose, 30 dias. Aumento do número e tamanho dos ácinos seromucosos (AS) dos ácinos mucosos (AM) e dos ductos estriados (DE) em relação à Fig. 7. H.E. 126 X.
- FIG. 9 — Glândula parótida. 1 dose, 60 dias. Presença de ductos estriados (DE) e de ácinos seromucosos (AS) mais voluminosos em relação à Fig. 10. H.E. 126 X.

melhantes às observadas no período anterior. As figuras de mitose, embora raras, estão presentes tanto nos ácinos quanto nos ductos, em número superior ao observado nos animais controle. É evidente o decréscimo dos espaços interparenquimatosos e tanto os septos interlobulares quanto a cápsula externa estão constituídos por tecido conjuntivo denso fibroso.

Nos animais nascidos de ratas injetadas com 4 doses de Parotin, aos 15, 30 e 60 dias, praticamente repetem-se as alterações morfológicas e tintoriais relatadas para os animais nascidos de ratas injetadas com 1 dose de Parotin; tais alterações são contudo mais acentuadas.

DISCUSSÃO

Do ponto de vista morfológico, nos animais nascidos de ratas controle, nas fases etárias estudadas, o desenvolvimento pós-natal da glândula parótida mostra-se semelhante ao relatado por REDMAN & SREEBNY²⁵; SCHNEYER & SCHACKLEFORD²⁷ e LAWSON¹⁷.

A análise morfológica comparativa da parótida dos animais nascidos de ratas injetadas com Parotin e seus controles correspondentes mostra, aos 5 dias, que naqueles animais nascidos de ratas injetadas com 4 doses, o parênquima glandular evidencia maior proporção de ácinos e ductos já diferenciados. Tais diferenças acentuam-se aos 15, 30 e 60 dias quando a glândula é mais celularizada, com ácinos e ductos que exibem nítidas características de antecipação na sua maturação. Os espaços interparenquimatosos são menores e mais fibrosados enquanto que a cápsula de revestimento é intensamente fibrosada.

Morfológicamente, a única exceção verificada quanto ao padrão de evolução glandular ocorreu na parótida dos animais nascidos de ratas injetadas com 1 e 2 doses de Parotin que, aos 5 dias, mostrou atraso no crescimento e morfodiferenciação, quando comparada com a dos animais nascidos de ratas controle.

No entanto, como a administração de 1 dose de Parotin ocorreu imediatamente após a constatação do "plug" vaginal, época em que se inicia a prenhez, e como o brotamento da glândula parótida ocorre em torno do

14.º dia de vida intra-uterina²⁴, presume-se que devido ao grande intervalo de tempo decorrido entre a administração da droga e o início do desenvolvimento da parótida, possa ter ocorrido a metabolização do Parotin. Consequentemente, devido a insuficiência de Parotin circulante, seu efeito pode ter sido inverso ao que acontece quando existe quantidade suficiente dessa droga na circulação, o que estaria de acordo com observações^{26,12}, que preconizam resultados opostos aos esperados, de conformidade com a variação da quantidade de Parotin administrada. Assim, no lugar de uma antecipação na morfodiferenciação glandular, tivemos um fenômeno inverso, ou seja um atraso.

No caso da administração de duas doses de Parotin, verifica-se que embora de forma discreta, sua ação já se faz sentir na glândula parótida, a qual apresenta ligeira antecipação no seu desenvolvimento e morfodiferenciação em relação aos animais nascidos de ratas injetadas com 1 dose.

Os resultados obtidos com a administração de 2 doses de Parotin podem estar relacionados com o fato de que, neste caso, os produtos intermediários resultantes do metabolismo do Parotin, presentes na corrente circulatória materna e provenientes da administração da segunda dose, devem ter sido suficientes para estimular outras glândulas de secreção interna como, por exemplo, hipófise, tireóide, adrenais e pâncreas. Este raciocínio parece completar-se quando é analisada a glândula parótida dos animais nascidos de ratas injetadas com 4 doses de Parotin, quando, igualmente, pode ser observado aumento de peso corporal, dos pesos glandulares, absoluto e relativo, assim como antecipação do seu desenvolvimento e morfodiferenciação¹⁸.

Além da dosagem, devemos considerar também que segundo GUYTON⁷, no início da prenhez, a permeabilidade da membrana placentária é relativamente insignificante devido ao fato da área total placentária ser ainda muito pequena, o que redundará em grande espessura desta membrana. Tal fato ajudaria a compreender as discrepâncias de resultados verificadas na fase inicial de prenhez. Já para os animais nascidos de ratas injetadas

com 4 doses de Parotin, além da maior quantidade de droga administrada que possibilitaria a obtenção de resultados diferentes daqueles observados quando são administradas doses menores de Parotin^{26,12} poderia explicar as modificações relatadas, novamente, baseados na afirmativa segundo a qual permeabilidade da membrana placentária aumenta progressivamente com a evolução da prenhez, sendo que tal aumento de permeabilidade é causado tanto pela ampliação progressiva da área da membrana quanto pelo adelgaçamento progressivo das vilosidades placentárias⁷. Como nos animais deste grupo a administração de Parotin persistiu até o 18.º dia, é possível que sua passagem através da placenta possa ter sido facilitada pela existência de uma membrana placentária mais delgada e ampla, possibilitando assim a manutenção de um nível sanguíneo de Parotin suficientemente elevado para atuar sobre as glândulas endócrinas dos filhotes, as quais através de seus hormônios específicos atuariam sobre o metabolismo geral, justificando assim, a antecipação de maturação das glândulas parótidas nestes animais.

Ainda, do ponto de vista morfológico, é interessante frisar que nos animais nascidos de ratas injetadas com Parotin, de maneira geral, verificou-se não só diminuição dos espaços interparenquimatosos, como também da espessura da cápsula de revestimento, que se mostrou constituída por tecido conjuntivo denso fibroso pouco celularizado e com características de maturação antecipada em relação ao observado nos animais nascidos de ratas controle.

Como na fase inicial de evolução das glândulas salivares do rato existe um mecanismo de interação entre a porção epitelial do parênquima e o mesênquima^{6,2}, de maneira que a citodiferenciação epitelial depende do mesênquima subjacente e, como no início do desenvolvimento glandular a porção epitelial e o mesênquima estão separados apenas por uma espécie de delgada lâmina, presume-se que certas macromoléculas originárias do mesênquima induzem à formação e desenvolvimento dos brotos epiteliais³². Ainda devido ao fato da aplicação de colagensae retardar a formação de brotos epiteliais⁶, acredita-se que o colágeno seja res-

ponsável pela morfodiferenciação glandular, sendo que BERNFIELD *et alii*³ demonstram que a remoção de mucopolissacárides da lâmina que rodeia os brotos epiteliais inibe seu desenvolvimento.

Tais observações nos levam a supor que nos animais injetados, a maturação antecipada do tecido conjuntivo interparenquimatoso, provavelmente, deve ter ocorrido em função da presença de maiores proporções de substrato, tais como os polissacárides, já que, no tecido de granulação de animais injetados com Parotin, verifica-se aumento da quantidade deste substrato^{10,31}. Então, a presença de maior proporção de mucopolissacárides ou de outros substratos deve ter possibilitado a passagem de maior quantidade de macromoléculas, as quais teriam induzido à morfodiferenciação antecipada da porção epitelial do parênquima glandular, nos animais nascidos de ratas injetadas. Além disso, à semelhança do observado na porção acinosa, o Parotin deve ter contribuído, através de mecanismo endócrino, para aumentar a atividade mitótica também na porção epitelial glandular, o que explicaria o aumento da quantidade de ductos bem como o elevado índice mitótico observado a esse nível, nos animais nascidos de ratas injetadas.

A antecipação na morfodiferenciação da glândula parótida poderia também ser explicada com base no fato de que, em ratos, a salivariadenectomia leva à diminuição do crescimento e do peso corporal²⁸ enquanto que a administração de Parotin é capaz de corrigir tal redução de peso. Assim, é possível que a administração da referida droga, em ratas prenhes, justifique o aumento do peso corporal dos filhotes¹⁸ e consequentemente as modificações morfológicas já relatadas. Neste caso, o Parotin poderia ter desencadeado uma alteração endócrina e/ou metabólica²³, aumentando o metabolismo das proteínas⁵ e carboidratos¹⁴ ou ter atuado sobre algumas glândulas de secreção interna já que sua ação poderia ser exercida diretamente sobre os centros de crescimento^{22,11} ou sobre a hipófise⁵, tireóide⁸, adrenais^{4,22} e pâncreas³⁰, promovendo o aumento dos hormônios específicos das referidas glândulas, o que contribuiria para explicar as diferenças morfológicas observadas nos animais injetados com Parotin.

CONCLUSÕES

A administração de Parotin em ratas prenhes ocasiona alterações morfológicas no parênquima glandular da parótida que se mostra mais celularizada, exibindo maior proporção de ácinos e ductos já diferenciados aos 5 dias de vida, sendo que tais diferenças acentuam-se ao 15, 30 e 60 dias quando tanto os ácinos quanto os ductos apresen-

tam nítidas características de antecipação de maturação.

AGRADECIMENTOS

A análise das lâminas utilizadas no estudo morfológico do presente trabalho foi realizada em microscópio LEITZ DIALUX-20, com MPV adquirido com auxílio da FA-PESP, conforme Processo 80/1784-0.

MATHEUS, G. — Post natal parotid gland evolution of animals born from female rats injected with different dosis of Parotin. Morphological study. *Rev. Odont. UNESP*, São Paulo, 13(1/2):79-87, 1984.

ABSTRACT: The parotid glands of 48 young born from female rats injected with Parotin were studied morphologically. These glands, in comparison to those of control animals, showed advance morphodifferentiation, mainly in the descendants from dams injected with four doses of Parotin.

KEY-WORDS: Parotid gland; parotin; morphodifferentiation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVARES, E. P. — *Observações morfológicas e radioautográficas sobre a citodiferenciação e proliferação celular na glândula submandibular do rato*. São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, 1972. (Tese-Doutoramento).
2. BALL, W. D. — Development of the rat salivary glands. III. Mesenchymal specific in the morphogenesis of the embryonic submaxillary and sublingual glands of the rat. *J. exp. Zool.*, 188:277-88, 1974.
3. BERNFIELD, M. R.; BANERJEE, S. D. & COHN, R. H. — Dependence of salivary epithelial morphology and branching morphogenesis upon acid mucopolysaccharide-protein (proteoglycan) at the epithelial surface. *J. Cell Biol.*, 52:674-89, 1972.
4. BIXLER, D.; WEBSTER, R. C. & MUHLER, J. C. — The histochemistry of the adrenal cortex following removal of the major salivary glands. *J. dent. Res.*, 35:547-54, 1956.
5. GODLOWSKI, Z. Z. — Endocrine function of submaxillary glands. *Archs. Otolar.*, 75:346-363, 1962.
6. GROBSTEIN, C. & COHEN, J. — Collagenase: effect on morphogenesis of embryonic salivary epithelium in vitro. *Science*, 150:626-8, 1965.
07. GUYTON, A. C. — *Tratado de fisiologia médica*. 5. ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1977. p. 1016, 1099.
8. HALMOS, T. & SAMOGYI, B. — Investigations on the correlation between human saliva and carbohydrate metabolism. *Naggy Belor. Arch.*, 15:200-5, 1962.
9. HOCHEREAU, M. T. — Étude comparee de la vague spermatogénétique chez le taureau et chez le rat. *Ann. Biol. Anim. Biophys.*, 3:5-20, 1963.
10. IMAGAWA, Y. — The clinical effects of salivary gland hormone (Parotin and Saliva-Parotin) for the treatment of alveolar pyorrhea. *Bull. Tokyo med. Univ.*, 5:135-43, 1957.
11. INOUE, T. — Effects of alpha-parotin on tibial epiphysis with special reference to its made of actions. *J. jap. Orthop. Ass.*, 37:851-62, 1974.
12. ITO, Y. — Parotin: a salivary gland hormone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 85:228-310, 1960.
13. ITO, Y. & MYZUTANI, A. — Studies on the salivary glands hormones. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 72:239-44, 1952.
14. ITO, Y. & TSURUFUJI, S. — Studies on the salivary gland hormone. XXIII. Effect of parotin on serum protein level. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 73:151-5, 1953.
15. JACOBY, F. & LEESON, C. R. — The postnatal development of the rat submandibullary gland. *J. Anat.*, 93:201-16, 1959.
16. KIM, S. K.; HAN, S. S. & NASJLETI, C. E. — The fine of secretory granules in submandibular glands of the rat during early postnatal development. *Anat. Rec.*, 168:463-76, 1970.
17. LAWSON, K. A. — Morphogenesis and functional differentiation of the rat parotid gland in vivo and in vitro. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 24:411-24, 1970.
18. MATHEUS, G. — Administração de Parotin em ratas prenhes e seu efeito sobre o peso ponderal dos filhotes. *Rev. Odont. UNESP*, 12:37-45, 1983.
19. MORI, T. — The influence of the salivary gland (parotin) on the chick embryo. II. The influence on the general development and on bone of the chick embryo. *Showa Igakukai Zasshi.*, 13:15-23, 1953.
20. OGATA, T. — Ueber die innere Sekretion der mundspescheldrüsen. Trans. 9th Congress Far. Eastern. Ass. Trop. Med., 1934. V. 2 p. 709-713. *Apud* OGATA, T. — The internal secretion of salivary gland. *Endocr. jap.*, 2:247-61, 1955.
21. OGATA, A.; ITO, Y.; NOZAKI, Y.; OKABE, T. & ISHIT, Z. — Chemical and pathological studies on the isolation of salivary hormone. *Igaku-to-Seibutsugaku*, 5:253-7, 1944.

22. OSÓRIO, J. A. & KRAEMER, A. — Effect of parotin on mice body weight. *Rev. bras. Biol.*, 25:233-6, 1964.
23. PINHEIRO, C. E. & ARRUDA, M. C. — Purificação e caracterização de um peptídeo em glândulas submandibulares de camundongos com atividade tóxica renal. In: REUNIÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOQUÍMICA, 8, Caxambú, 1978. *Anais*. p. D1.
24. REDMAN, R. S. & SREEBNY, L. M. — The prenatal phase of the morphosis of the rat parotid gland. *Anat. Rec.*, 168:127-138, 1970.
25. REDMAN, R. S. & SREEBNY, L. M. — Morphologic and biochemical observation on the development of the rat parotid gland. *Dev. Biol.*, 25:248-79, 1971.
26. SATO, T. — Effects of parotid gland extract upon calcification of dentine of rabbit. *Gunna J. med. Sci.*, 2:183-8, 1953.
27. SCHENEYER, C. A. & SHACKLEFORD, J. M. — Accelerated development glands of early postnatal rats following isoproterenol. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 112:320-4, 1963.
28. SHAW, J. H. & WOLLMAN, P. H. — The influence of sialoadenectomy in rats on food and water consumption. *J. dent. Res.*, 37:805-10, 1958.
29. TAGA, R. — *Evolução das populações celulares das glândulas parótida e sublingual do rato durante a vida pós-natal inicial avaliada por estudos morfométricos, bioquímicos, radioautográficos e ultraestruturais*. São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, 1976. (Tese - Doutorado).
30. TAKIZAWA, N. — A pathological research on the internal secretion of salivary glands. *Acta path. jap.*, 4:129-66, 1954.
31. TEIXEIRA, D. — *Efeitos do Parotin sobre a hiperglicemia, incorporação de glicose e consumo de oxigênio pelo epidídimo de ratos normais e diabéticos*. Piracicaba, Faculdade de Odontologia, UNICAMP, 1979. (Tese - Livre-Docência).
32. YOUNG, J. A. & VAN LENNEP, E. W. — *The morphology of salivary glands*. London, Academic Press, 1978. p. 145-52.

Recebido para publicação em 09.09.83.