

ESTUDO HISTOMORFOLÓGICO DA GLÂNDULA PARÓTIDA DE RATO JOVEM, SUBMETIDA À RADIAÇÃO IONIZANTE*

Eleny Balducci ROSLINDO**
Lídia Sabbag UTRILLA**
Nelson Caldeira ROSLINDO**
Mirian Aparecida ONOFRE***

RESUMO: Foram utilizados 30 ratos (Holtzman) com 25 dias de idade, com o objetivo de avaliar os efeitos da radiação ionizante sobre as estruturas das glândulas parótidas de ratos jovens. Os animais foram distribuídos eqüitativamente em dois grupos experimentais: Grupo I, irradiado; e Grupo II, controle. Utilizando um aparelho de radioterapia convencional, a região ao nível das glândulas parótidas foi irradiada com uma dose de 300 R, sendo o procedimento repetido a cada 48 horas, totalizando uma exposição de 1200 R. Decorridos os períodos de 3, 8, 13, 18 e 28 dias, os animais de ambos os grupos foram sacrificados e as glândulas parótidas removidas e fixadas em formol a 10% e líquido de Bouin, por 24 horas. Os cortes foram corados pela hematoxilina e eosina e Tricrômico de Mallory, permitindo análise pela microscopia óptica comum. Com base na metodologia empregada concluiu-se que: os ratos do grupo irradiado ganharam peso corporal uniforme a partir do 13º dia, embora não equivalente ao do grupo controle respectivamente; a fase crítica de desorganização glandular determinada pela radiação correspondeu ao período de 8 dias, decrescendo nos seqüentes; os ácinos serosos e os ductos estriados mostraram-se mais radiosensíveis, mesmo com o uso de dose baixa e fracionada; a glândula parótida apresentou sinais de reparação morfológica à medida que se distanciou da última exposição aos raios X.

UNITERMOS: Glândula parótida; radiação ionizante.

INTRODUÇÃO

Com a descoberta dos raios X, em 1895, por Wilhelm Conrad Röntgen, as radiações ionizantes têm sido amplamente utilizadas em Ciências Biológicas para fins de diagnóstico, terapêutica e pesquisas.

* Resumo de Tese de Mestrado – Curso de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Odontopediatria.

** Departamento de Morfologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14800 – Araraquara – SP.

*** Departamento de Patologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14800 – Araraquara – SP.

Atualmente, as alterações teciduais provocadas pelos raios X podem ser analisadas desde o nível celular até o molecular. Segundo ELKIND⁴ e PATT & QUASTLER¹⁶, as células em geral são capazes de modificar os danos das radiações, através, possivelmente, de um metabolismo normal de crescimento e divisão celular.

Um fator negativo no uso indiscriminado das radiações tornou-se evidente em pacientes portadores de doenças neoplásicas, comprovado através de estudos realizados^{5,6,9,10,11,14,28,30}, chamando a atenção, principalmente, para os efeitos colaterais, apresentando xerostomia, doenças periodontais, osteorradionecrose e até cancerização como devidas a inúmeras radiações no mesmo local.

A dose, o tempo de exposição aos raios X, a idade e a sensibilidade do indivíduo bem como dos tecidos, são fatores que podem agravar os efeitos da radiação^{3,7,13,14,18,28,30}.

O estudo da ação lesiva dos raios X em glândulas salivares de rato tem contribuído para minimizar os efeitos colaterais indesejáveis, principalmente em células em processo de mitose e diferenciação.

Assim, vários autores^{1,2,9,12,15,17,18,23,24,27} estudaram os efeitos da radiação X em glândulas salivares e, em particular, na parótida de ratos adultos, com doses fracionadas, variando de 4000 a 8000 R, e dose única de 200 rads e 6400 R. Sacrificando os animais em vários períodos, observaram resultados semelhantes, como reações inflamatória e degenerativa, atrofia e necrose de células acinares, núcleo picnótico e figuras de mitose; no estroma, áreas de fibrose e edema intersticial. Os resultados foram semelhantes entre si, modificando apenas as formas progressivas de agressão quando empregaram doses altas.

Vários pesquisadores^{8,20,21,26,29} observaram que no rato a glândula parótida inicia sua formação no 14º dia de vida intra-uterina e, ao nascimento, apresenta-se menos desenvolvida e diferenciada quando comparada às submandibular e sublingual. Aos 25 dias de idade, a parótida apresenta apreciável secreção ao nível de ácinos e inúmeras figuras de mitose. A partir desse período, a glândula se desenvolve, e as figuras de mitose diminuem até alcançar sua maturidade.

Considerando que as radiações ionizantes interferem na morfogênese das glândulas salivares e que suas manifestações biológicas dependem da idade do organismo, da dose e do tempo de exposição, o presente trabalho visa avaliar histomorfologicamente a glândula parótida de ratos jovens em diferentes intervalos de tempo após irradiação.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 30 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*, Holtzman) com 25 dias de idade e peso corporal médio de 54,20 g, procedentes do Biotério da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, divididos equitativamente em dois grupos experimentais.

Os animais do Grupo I foram pesados, anestesiados com Pentobarbital sódico a 3% na dose de 0,1 ml/100 g de peso corporal, administrado através de injeção intraperitoneal, e imobilizados em mesas cirúrgicas especiais, na posição dorsal. O corpo foi protegido por uma placa de chumbo de 4 mm de espessura, dotada de uma abertura suficiente para expor o pescoço dos animais na região das glândulas salivares.

Utilizando-se de um aparelho de radioterapia convencional (PHILLIPS-RT) e como constantes físicas: 250 Kv, 15 mA, filtro de cobre de 0,5 mm, distância foco-superfície de 40 cm e tempo de exposição de 2,15 segundos, a região ao nível das glândulas parótidas foi irradiada com uma dose de 300 R, sendo o procedimento repetido a cada 48 horas, totalizando uma exposição de 1200 R.

Os animais do Grupo II receberam tratamento simulado, servindo como controles.

Decorridos os períodos de 3, 8, 13, 18 e 28 dias após a última exposição (idades de 34, 39, 44, 49 e 59 dias, respectivamente), com a finalidade de fazer um estudo comparativo entre o peso corporal médio de ambos os grupos, os animais foram novamente pesados. Em seguida, anestesiados por inalação com éter sulfúrico, suas glândulas parótidas removidas e, ato contínuo, foram sacrificados. As peças foram fixadas em formalina a 10% e líquido de Bouin, por 24 horas, e incluídas em parafina, segundo rotina de laboratório.

Pela microtomia obtiveram-se cortes seriados com espessura de 6 μ m, que foram corados pela hematoxilina e eosina e Tricrômico de Mallory.

RESULTADOS

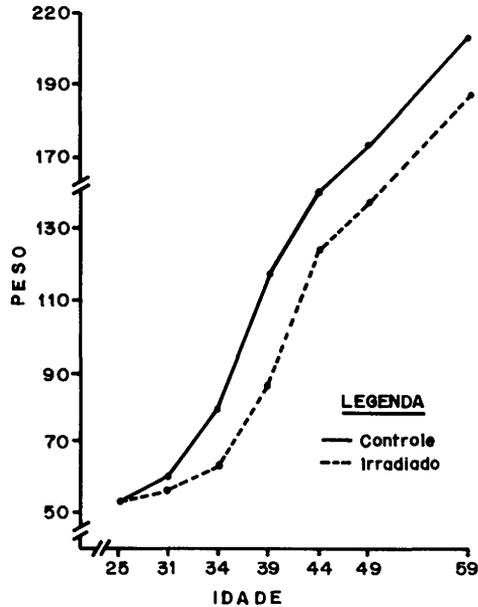
Peso Corporal

TABELA 1 – Média do peso corporal (g) segundo grupo e idades de exposição e sacrifício (dias)

Grupos de Animais	Idade de exposição		Idade de Sacrifício				
	25	31	34	39	44	49	59
Controle	54,20	62,00	82,87	117,50	140,05	172,50	218,00
Irradiado	54,20	60,35	64,12	86,75	121,25	138,75	186,25

De posse dos dados da Tabela 1, foi elaborado o gráfico abaixo.

GRÁFICO I - Peso corporal médio (g) em função da idade (dias) ratos controle e irradiado.



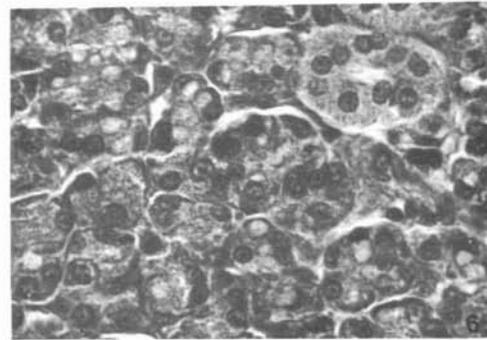
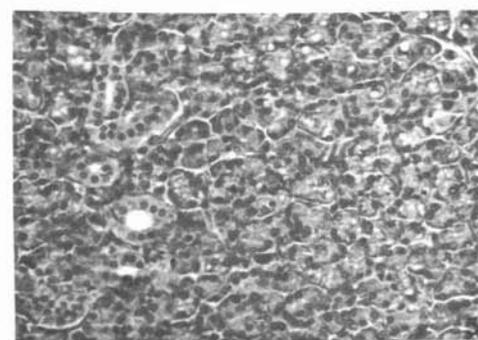
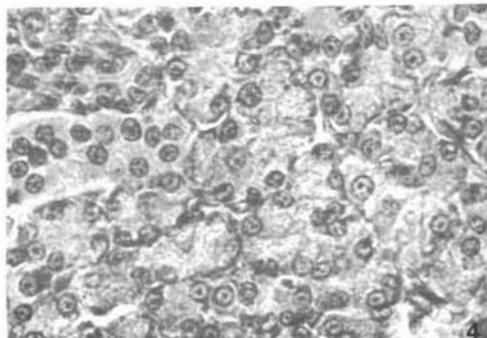
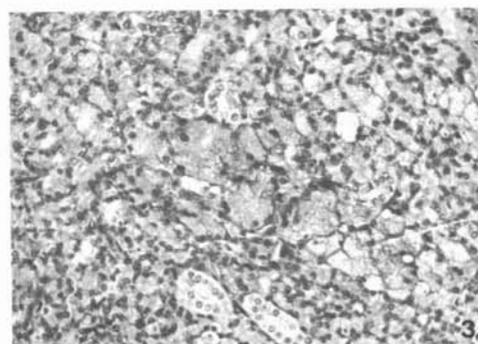
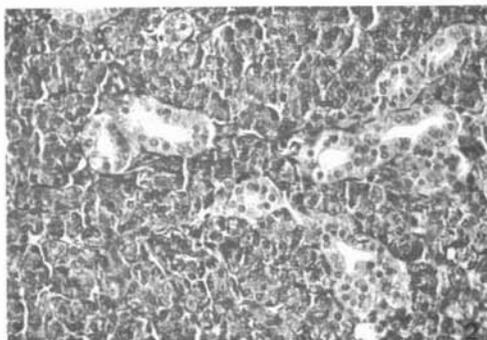
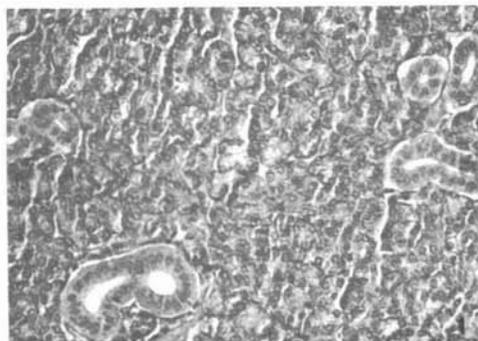
Resultados histomorfológicos

Grupo controle

A glândula parótida de ratos nos períodos de 3 e 8 dias (34 e 39 dias de idade) apresenta o parênquima constituído por ácinos pouco desenvolvidos, com características serosas, prevalentemente, e alguns sugerindo mucosas.

Os ductos intercalares, estriados e excretor diferem quanto ao diâmetro e caracteres morfológicos. O ducto estriado predomina sobre os demais – constituído por epitélio prismático baixo, cujas células exibem estriações acidófilas e núcleos esferóides –, localizado no terço basal ou médio do citoplasma (Fig. 1).

No estroma, o tecido conjuntivo frouxo contém delicadas fibras colágenas com fibroblastos jovens.



- FIG. 1 - Grupo controle - 8 dias - Aspecto panorâmico. Glândula parótida em desenvolvimento. Ácinos serosos e ductos estriados. H.E. Zeiss 204X
- FIG. 2 - Grupo controle - 28 dias - Aspecto panorâmico. Glândula parótida diferenciada. Ácinos serosos e ductos estriados. H.E. Zeiss 204X
- FIG. 3 - Grupo irradiado - 8 dias - Aspecto panorâmico. Glândula parótida. Células acinares com inchaço turva e núcleos densos e deslocados à basal. Ductos estriados comprometidos. H.E. Zeiss 204X
- FIG. 4 - Detalhe da figura anterior. Deslocamento nuclear e citoplasma grumoso em células acinares. Ductos estriados alterados. H.E. Zeiss 512X
- FIG. 5 - Grupo irradiado - 13 dias - Aspecto panorâmico. Glândula parótida. Células acinares com vacuolizações citoplasmáticas. Ductos estriados alterados. H.E. Zeiss 204X
- FIG. 6 - Grupo irradiado - 13 dias - Glândula parótida. Detalhe. Hiperchromatismo e vacuolizações citoplasmáticas em células acinares. Ductos estriados alterados. H.E. Zeiss 512X

Nos períodos de 13, 18 e 28 dias (44, 49 e 59 dias de idade), a glândula parótida completa gradativamente sua morfogênese, ocorrendo aumento na sua capacidade de secreção de grânulos acidófilos. O ácino é constituído por 4 a 6 células, com núcleo no terço médio, e o citoplasma apresenta basofilia e acidofilia nos pólos basal e apical, respectivamente (Fig. 2).

Grupo irradiado

O aspecto histomorfológico apresentado no período de 3 dias (34 dias de idade) era de ácinos serosos íntegros, ao lado de alguns parcial ou totalmente danificados. As alterações acinares mais evidentes foram a presença de desintegração acinar, edema intracelular, citoplasma pálido e grumoso, núcleos claros com cromatina frouxa.

Nos ductos estriados, o citoplasma mostra-se palidamente corado pela eosina, com desorganização das estriações basais, onde os núcleos deslocados para a região apical apresentam densidade e afinidade tintoriais diferentes.

Os septos mostram-se edematosos, com ocorrência maior de células inflamatórias dos tipos macrófagos e linfócitos, enquanto as fibras colágenas encontram-se hialinizadas.

Os efeitos da irradiação observados no período de 8 dias (39 dias de idade) determinam injúrias severas, caracterizando a fase crítica de desorganização celular.

As alterações acinares são mais intensas, com maior número de células com degeneração ou inchaço turva, e núcleos deslocados para a região basal (Fig. 3). Entretanto, notam-se nesse parênquima células acinares com deslocamento nuclear e citoplasma grumoso. Ductos estriados apresentam-se alterados (Fig. 4).

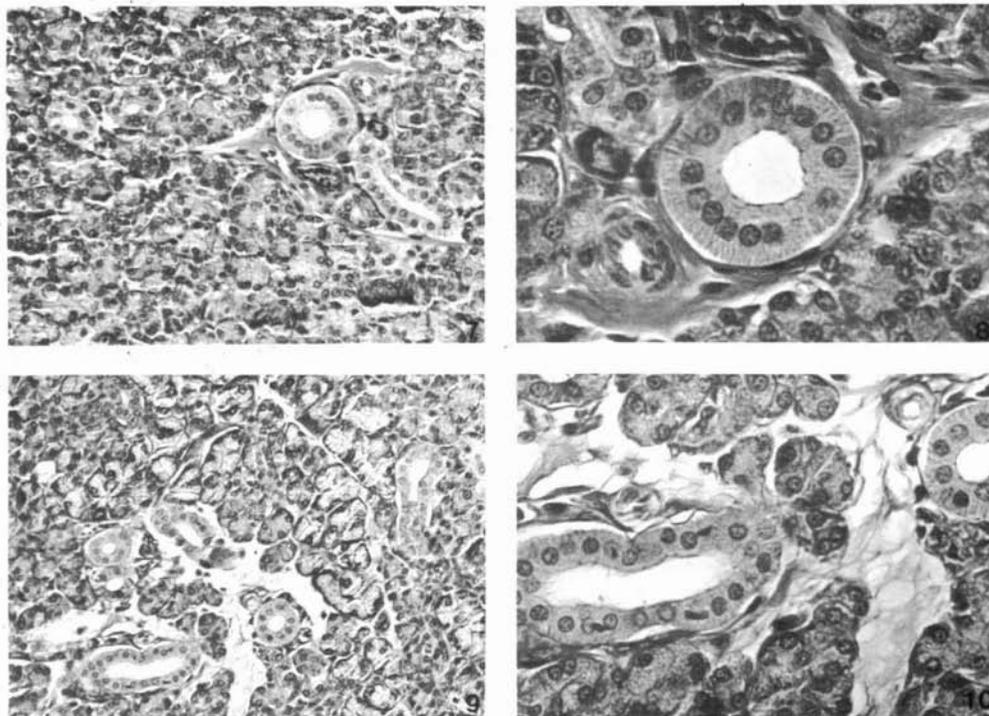
No estroma, as fibras colágenas reabsorvidas cedem lugar para um infiltrado histolinfocitário. A cápsula delgada apresenta processos hemorrágicos e acúmulo de células adiposas.

Nos períodos de 13 e 18 dias (44 e 49 dias de idade) observam-se consideráveis sinais de reparação, com ácinos serosos parcialmente danificados ao lado de outros destruídos, e grupos de células acinares com vacuolização citoplasmática (Figs. 5, 6, 7 e 8).

Nos ductos estriados persistem as mesmas alterações dos períodos de 3 e 8 dias.

No estroma, o edema intersticial mostra-se discreto e os capilares ligeiramente dilatados. Nos septos observa-se início de colagenização (Figs. 7 e 8).

A glândula parótida, no período de 28 dias (59 dias de idade), apresenta sinais evidentes de reparação; figuras de mitose estão presentes. Ácinos serosos com características morfológicas de normalidade somam maior número, embora persistam células secretoras degeneradas (Fig. 9). As células sugestivas de mucosas apresentam, nesse período, variações morfológicas de tamanho, exibindo vacuolização central, com citoplasma denso e grumoso (Fig. 9). Os ductos estriados com luz reduzida apresentam discretas estriações basais (Fig. 9).



- FIG. 7 - Grupo irradiado - 18 dias - Aspecto panorâmico. Glândula parótida. Ácinos parcialmente alterados e em reparação. Colagenização em septo. Estriações basais em ducto estriado. H.E. Zeiss 204X
- FIG. 8 - Detalhe da figura anterior. Ácinos serosos alterados e em reparação. Ductos estriados com núcleos celulares em disposição central e estriações basais. H.E. Zeiss 512X
- FIG. 9 - Grupo irradiado - 28 dias - Aspecto panorâmico. Glândula parótida. Ácinos serosos irregulares e em reparação. Estroma em colagenização. Núcleos centrais em células dos ductos estriados. H.E. Zeiss 152X
- FIG. 10 - Detalhe da figura anterior. Ácinos serosos alterados e em reparação. Núcleos centrais e estriações basais em células de ductos estriados. H.E. Zeiss 400X

O edema intersticial generalizado do estroma mantém-se discreto, enquanto nos septos e cápsula observa-se a formação de fibras colágenas com fibroblastos maiores. Células inflamatórias presentes em menor número (Fig. 10).

DISCUSSÃO

Os efeitos da radiação ionizante sobre os tecidos, e em particular nas estruturas bucais e para-bucais, podem ser diretos, levando as células a apresentarem alterações morfológicas e funcionais, e às vezes até à morte. A intensidade dessas manifestações depende da dose, tempo de exposição, idade e sensibilidade do indivíduo bem como dos tecidos^{3,7,13,14,18,28,30}.

Os resultados observados nos ratos do grupo controle obedecem ao padrão de desenvolvimento considerado normal, descrito por vários autores^{8,21,26,29}.

Os aspectos observados aos 3 e 8 dias (34 e 39 dias de idade) após a exposição aos raios X demonstraram um intenso comprometimento ao nível do parênquima glandular, em especial nos ácinos e ductos estriados. Notamos ácinos aumentados em seu volume pela presença de edema intracelular, cujas células apresentavam citoplasma pálido e grumoso, com características de inchação turva. Os núcleos exibiam-se claros, com cromatina frouxa, em fase de degeneração. Houve infiltrado de células inflamatórias nas áreas de necrose. Essa situação se aproxima muito dos resultados de outros pesquisadores^{1,9,11,17,18,19,25,28}, os quais demonstraram em glândulas adultas que as lesões mais severas ocorriam entre o 1º e o 14º dias após a irradiação.

Em relação aos ductos estriados, as injúrias encontradas foram ao nível de núcleos, situados no terço médio ou apical das células; o citoplasma apresentou-se pálido, com ausência ou desorganização das estriações basais. Esses achados encontram apoio em diversos trabalhos^{15,17,19}; no entanto, outros autores^{2,22,24}, em suas pesquisas, não observaram danos nos ductos estriados.

No estroma e nos septos, as fibras colágenas, desintegradas em grande quantidade, cediam lugar para um infiltrado histiolinfocitário. A cápsula delgada apresentava pontos de hemorragia e áreas de células adiposas. Essas ocorrências foram relatadas em vários trabalhos^{11,17,18,23,28} sobre irradiação X nas glândulas parótidas de ratos adultos.

Em relação aos períodos de 13 e 18 dias (44 e 49 dias de idade), notaram-se discretos sinais que sugerem uma fase inicial de reparação do parênquima glandular. Assim, ao lado de processos degenerativos das células acinares, verificou-se conjunto de ácinos serosos praticamente íntegros. As células acinares apresentavam citoplasma com moderada eosinofilia e vacuolização citoplasmática abundante. Os ductos estriados persistiram semelhantes aos períodos anteriores, coincidindo com os resultados de alguns trabalhos^{2,11,17}, muito embora alguns exibiam sinais de normalidade.

No estroma verificou-se presença de células adiposas e fibras colágenas hialinizadas. O edema era discreto e os capilares ligeiramente dilatados. Nos septos, início de colagenização e áreas de material amorfo eosinofílico confirmam os relatos de VAN DEN BRENK *et alii*²⁷, os quais afirmam que a ausência de uma cápsula envolvendo a glândula parótida facilitava a presença de edema intersticial.

No período final do experimento, 28 dias (29 dias de idade), o quadro histológico demonstrou uma evolução na reparação. Alguns ácinos serosos apresentaram características morfológicas de normalidade, embora persistissem células secretoras degeneradas. Algumas células sugestivas de mucosas, apresentaram variações morfológicas de tamanho e vacuolização central com citoplasma denso e grumoso. Essas alterações, embora tenham-se manifestado tardiamente em relação ao ácino seroso, encontram apoio nos achados de STERN *et alii*²⁵, os quais verificaram que havia uma diferença na sensibilidade dos ácinos serosos e mucosos irradiados, dependendo apenas de algum tempo para as injúrias celulares manifestar-se.

Os ductos estriados apresentaram estriações basais evidentes, com tendência a regularidade de contorno e núcleos celulares centrais.

Em relação ao estroma, o edema mantinha-se discreto, difuso, observando-se franca evolução por colagenização na cápsula e septos no geral aumentados.

Esta constatação nos permite sugerir sobre a continuidade reparativa, possibilitando a regeneração parenquimatosa nas áreas não tomadas pela fibrose. Esses dados encontram apoio em vários trabalhos^{1,2,11,15} em que se observaram, no parênquima glandular, sinais evidentes de reparação após algumas semanas da exposição aos raios X.

A avaliação comparativa do peso corporal médio dos animais nos diferentes períodos do experimento, mostrada na Tabela 1 e no Gráfico I, demonstrou nos períodos de 3 e 8 dias (34 e 39 dias de idade) que os animais do grupo irradiado, quando comparados com seus respectivos controles, mostraram notáveis diferenças em seu peso médio corporal.

No entanto, a partir do 13º dia, os ratos irradiados ganharam peso corporal relevante, mas não conseguiram igualar-se aos pesos médios obtidos pelos do grupo controle.

Desta forma, é de se supor que realmente a dose de irradiação, ainda que fracionada, interfere no animal, de forma geral, provavelmente por efeito cumulativo, mesmo que por decorrência da insuficiência da atividade glandular. Esta suposição vem de encontro aos achados de BODNER *et alii*¹ e RICE *et alii*²², que realizaram estudos comparativos das alterações morfológicas presentes nas glândulas parótidas com redução do fluxo salivar e com a perda do peso corporal em ratos submetidos a radiação ionizante.

Uma avaliação global de nossos resultados nos permite admitir que a glândula parótida em desenvolvimento apresenta uma sensibilidade à radiação X e que novos trabalhos de pesquisas com períodos mais longos de avaliação devem ser feitos, possibilitando acompanhamento do processo de reparação total.

CONCLUSÕES

Com base na metodologia utilizada e frente aos resultados obtidos, concluiu-se que:

1 – Os ratos do grupo irradiado ganharam peso corporal uniforme a partir do 13º dia (44 dias de idade), embora não equivalente aos respectivos controles;

2 – A fase crítica de desorganização glandular determinada pela radiação correspondeu ao período experimental de 8 dias, decrescendo progressivamente nos seguintes;

3 – Os ácinos serosos e ductos estriados mostraram-se como estruturas de maior radiosensibilidade, mesmo com o uso de dose baixa e fracionada;

4 – A glândula parótida apresentou sinais de reparação morfológica à medida que se distanciou a última exposição aos raios ionizantes.

ROSLINDO, E. B. *et alii* – Histomorphologic study of the parotidglands of young rats exposed of ionizing radiation. **Rev. Odont. UNESP, São Paulo, 18:131-142, 1989.**

ABSTRACT: A study was performed on rats to verify the effects of ionizing radiation on the structure of the parotid glands of young rats. Thirty twenty five-day old rats (Holtzman) were equally distributed into two experimental groups: Group I – irradiated; Group II – control. Using a conventional X-ray apparatus, the region of the parotid glands was irradiated with a dose of 300 R, this procedure was repeated every 48 hours up to an exposition of 1200 R. After periods of 3, 8, 13, 18, and 28 days, the animals belonging to both groups were sacrificed and the parotid glands removed and fixed in 10% formalin and Bouin liquid for 24 hours. The sections were stained by hematoxylin and eosin and Mallory's Thricromic, allowing analysis through the usual optical microscope. The following conclusions may be drawn through the methodology used: the Group I – rats gained body weight uniformly after the 13th day, although this was not equivalent to the control group; the critical phase of glandular disorganization determined by irradiation corresponded to the experimental period of 8 days, decreasing in the subsequent days; the serous acini and the striated ducts showed to be more radium sensitive even under the use of low fractionated doses; the parotid glands showed indications of gradual morphological recovery after the last exposition to X-rays.

KEY-WORDS: Parotid gland; ionizing radiation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BODNER, L.; KUGATT, B. L.; HAND, A. R. & BAUM, B. G. – Rat parotid cell function in vitro following X-irradiation in vivo. *Radiat. Res.* 97: 386-95, 1984.
2. CHERRY, C. P. & GLUCKSMANN, A. – Injury and repair following irradiation of salivary glands in male rat. *Br. J. Radiat.* 32: 596-608, 1959.
3. DAMANTE, J. H. – Efeitos biológicos dos raios X. *Ars Curandi Odontol.*, 2(1): 31-42, 1975.
4. ELKIND, M. M. – Repair processes in radiation biology, *Radiat. Res.* 100: 425-49, 1984.
5. ELLIS, F. – Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clin. Radiol.*, 20: 1-7, 1969.
6. ENEROTH, C. M.; HENRIKSON, C. O. & JAKOBSSON, P. A. – Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer.*, 30: 1147-53, 1972.
7. ENEROTH, C. M.; HENRIKSON, C. O. & JAKOBSSON, P. A. – Pre-irradiation qualities of a parotid gland predicting the grade of functional disturbance by radiotherapy. *Acta Otolaryngol.*, 74: 436-44, 1972.
8. GABE, M. – Contribution à l'histogénèse des glandes salivaires chez la souris albinos. *Z. Zellforsch.*, 45: 74-95, 1956.

9. GREENSPAN, J. S.; MELAMED, M. R. & PEARSE, A. G. E. – Early histochemical changes in irradiated salivary glands and lymph-nodes of the rat. *J. Pathol. Bacteriol.*, 88: 439-53, 1964.
10. HOLLAENDER, A. – *Radiation biology*. New York, McGraw Hill, 1954. cap. 5, 17.
11. ITO, M. – Biological effects of X-irradiation on salivary glands of mice. *Radiat. Res.*, 30: 283-300, 1967.
12. KASHIMA, H. K.; KIRKHAM, W. R. & ANDREWS, J. R. – Postirradiation sialadenites: a study of the clinical features, histopathologic changes, and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. nucl. Med.*, 94: 271-91, 1965.
13. MIRA, J. G.; WESCOTT, W. B.; STARCKE, E. N. & SHANNON, I. L. – Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. biol. Phys.*, 7: 535-41, 1981.
14. MOSSMAN, K. L. – Quantitative radiation dose-response relationships for normal tissues in man. II – Response of the salivary glands during radiotherapy. *Radiat. Res.*, 95: 392-98, 1983.
15. NICOLATOU, O. E. – Morphologic changes in rat parotid following isoproterenol administration and fractionated X-irradiation. *J. oral Pathol.*, 10: 311-21, 1981.
16. PATT, H. M. & QUASTLER, H. – Radiation effects on cell renewal and related systems. *Physiol. Rev.* 43: 357-96; 1963.
17. PHILLIPS, R. M. – X-ray-induced changes in function and structure of the rat parotid gland. *J. oral Surg.* 28: 432-37, 1970.
18. PRATT, N. E. & SODICOFF, M. – Ultrastructural injury following X-irradiation of rat parotid gland acinar cells. *Arch. oral Biol.* 17: 1177-86, 1972.
19. PRATT, N. E.; SODICOFF, M.; LISS, J.; DAVIS, M. & SINESI, M. – Radioprotection of the parotid gland by W.R.-2721: morphology at 60 days post-irradiation. *Int. J. Rad. Oncol. biol. Phys.*, 6: 431-5, 1980.
20. REDMAN, R. S. & SREEBNY, L. M. – The prenatal phase of the morphosis of the rat parotid gland. *Anat. Rec.*, 168: 127-38, 1974.
21. REDMAN, R. S. & SREEBNY, L. M. – Morphologic and biochemical observations on the development of the rat parotid gland. *Develop. Biol.*, 25: 248-79, 1971.
22. RICE, J. C.; IZUTSU, K. T.; TRUELOVE, E. L.; MENARD, T. W.; ANDERSON, M. W.; MORTON, T. H. & SIEGEL, I. A. – Rat parotid gland pathophysiology following Cs¹³⁷ irradiation. *Radiat. Res.*, 90: 330-8, 1982.
23. SHAFER, W. G. – The effect of single and fractionated doses of selectively applied X-ray irradiation on the histologic structure of the major salivary glands of the rat. *J. dent. Res.* 32: 796-806, 1953.
24. SHOLLEY, M. M.; SODICOFF, M. & PRATT, N. E. – Early radiation injury in the rat parotid gland: reaction of acinar cells and vascular endothelium. *Lab. Investig.* 31: 340-54, 1974.
25. STERN, M. H.; TURNER, G. E.; GETT, L. S.; MINCER, H. & MCGINNIS, G. P. – Electron microscopic changes in rat parotid and submandibular glands subsequent to total body irradiation with fast neutrons. *Oral Surg.* 42: 620-30, 1976.
26. TAGA, R. – *Evolução das populações celulares das glândulas parótidas e sublingual do rato durante a vida pós-natal e inicial avaliada por estudos morfológicos, bioquímicos, radioautográficos e ultra-estruturais*. São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas – USP, 1976 (Tese de Doutorado).

27. VAN DEN BRENK, H. A. S. – Changes in serum amylase and irradiation. *Br. med. J.*, 285: 1118, 1982.
28. VAN DEN BRENK, H. A. S.; SPARROW, N. & MOORE, V. – Effect of X-radiation on salivary gland growth in the rat. I – Effect of single doses on post-natal differentiation and growth of acinar duct components. *Int. J. Radiat. Biol.*, 16: 241-66, 1969.
29. VILLA, N. – *Alguns dados histológicos e historradiográficos da glândula parótida do rato (Rattus norvegicus albinus Rodentia, Mammalia), durante o desenvolvimento pós-natal.* São Paulo, Faculdade de Odontologia – USP, 1968 (Tese de Doutorado).
30. WALKER, M. J.; CHAUDHURI, P. K.; WOOD, D. C. & DAS GUPTA, T. K. – Radiation – induced parotid cancer. *Arch. Surg.*, 116: 329-31, 1981.

Recebido para publicação em 16.10.88