

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS GLÂNDULAS SUBMANDIBULARES, APÓS LESÃO DA EMINÊNCIA MÉDIA DO HIPOTÁLAMO, EM RATOS

Edison Calixto FONSECA*

Almir Lima de CASTRO**

Gildo MATHEUS***

RESUMO: Os autores utilizam 65 ratos divididos em 3 grupos: grupo I – controle; grupo II – operação simulada; e grupo III – submetidos a lesão da eminência média do hipotálamo. Nesses animais procedeu-se à remoção cirúrgica das glândulas submandibulares, tendo-se nelas estudado o peso ponderal, assim como as alterações histológicas. A análise dos resultados permitiu concluir que a lesão da eminência média do hipotálamo ocasionou alterações nas glândulas submandibulares, representadas por diminuição da massa dessas glândulas, acompanhada de alterações morfológicas caracterizadas por hipertrofia dos ácinos, picnose nuclear das células acinosas e aumento da quantidade de ductos granulosos.

UNITERMOS: Glândula submandibular; hipotálamo; histologia.

INTRODUÇÃO

O aparecimento de alterações bucais que levam o profissional ao campo da endocrinologia, quer pela interpretação de sinais e sintomas – visando principalmente o diagnóstico diferencial de patologias próprias da boca – quer pela interpretação de doenças sistêmicas de origem endócrina com repercussão nos tecidos bucais, é achado freqüente no campo da Odontologia.

Nas investigações sobre as glândulas endócrinas, a hipófise tem merecido destaque não só pela singularidade em seu mecanismo de atuação, dependente de influências hipotalâmicas, mas também pelo seu comando sobre outras glândulas. Quando é interrompida a ligação anátomo-funcional do hipotálamo com a hipófise pela lesão da eminência mediana, as suas repercussões devem ser

* Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015 – Araçatuba – SP.

** Departamento de Ciências Fisiológicas – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015 – Araçatuba – SP.

*** Departamento de Patologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015 – Araçatuba – SP.

bem analisadas. Diversos trabalhos têm demonstrado que essa lesão acarreta sensíveis alterações à distância, não só morfológicas mas também bioquímicas e hormonais^{6,7,8,10,34}.

Com relação às glândulas salivares, sabe-se que a primeira observação clínica a respeito do seu comportamento endócrino foi feita por HARKIN¹⁵, ao observar, em uma paciente, que a dor provocada pela tumefação bilateral das glândulas parótidas diminuía sempre que ela se encontrava em período de gestação; achados semelhantes foram relatados por PHILLIPS³¹. Por outro lado, os primeiros estudos experimentais relativos ao comportamento endócrino das glândulas salivares são atribuídos a OGATA *et alii*³⁰ e ITO & MIZUTANI¹⁶. A seguir, diversos trabalhos foram publicados relacionando as glândulas salivares com órgãos endócrinos^{3,18,21,24,28}. Considerando-se os aspectos abordados, que preconizam uma íntima relação hipotálamo-hipófise-glândulas salivares, é que nos propomos a realizar o estudo morfológico e ponderal das glândulas submandibulares de ratos submetidos a lesão da eminência mediana do hipotálamo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 65 ratos machos jovens, com massa corporal entre 180 e 220 gramas. Os animais foram divididos em 3 grupos de trabalho, a saber: grupo I – controle – 5 animais; grupo II – operação simulada – 30 animais; grupo III – com lesão da eminência mediana do hipotálamo – 30 animais. Antes e durante todo o período experimental, os animais foram mantidos em condições adequadas de acondicionamento, alimentados com ração granulada (BATAVO – Cooperativa Agrícola de Cotia – PB – Brasil) e água à vontade.

Para todos os grupos a alimentação foi suspensa 24 horas antes das intervenções cirúrgicas. Para os grupos II e III, os animais foram anestesiados com Pentobarbital Sódico a 3% (ABBOT S/A), na dose de 45 mg/kg de massa corporal, via intraperitoneal, e colocados no instrumento estereotáxico (DAVID KOPP Instruments, USA) com a barra incisiva posicionada 5 mm acima da linha interaural. Após cuidadosa tricotomia e antisepsia dos tecidos moles da região a ser intervinda, foi feita uma incisão reta de aproximadamente 1,0 cm de comprimento, seguindo a linha sagital da abóboda craniana. Após a incisão e divulsão dos tecidos moles, foi localizado o bregma e procedida a trepanação do osso, bilateralmente a essa área.

A lesão hipotalâmica foi feita na eminência mediana do túber cinério, para cuja localização foram usados os planos estabelecidos por De GROOT¹⁰, e obedecendo técnica descrita por McCANN²⁴. Os ratos receberam 80.000 UI de Pentabiótico para animais de pequeno porte (FONTOURA WYETH S/A) e foram colocados individualmente em gaiolas metabólicas por 24 horas, sendo anotados o consumo de água, através do uso de bebedouros de vidro graduados (em ml), e a diurese.

Para a continuidade do trabalho experimental foram selecionados os animais que tiveram consumo de 110 ml de água ou mais e aumento da diurese nesse período^{25,26}.

Os animais do grupo II (operação simulada) receberam o mesmo tratamento dos animais do grupo III, porém, sem a passagem da corrente eletrotérmica. No grupo I (controle), os animais permaneceram intactos até o momento da remoção cirúrgica das glândulas submandibulares, para a obtenção dos dados padrões. Os animais dos grupos II e III foram sacrificados aos 3, 7, 14, 21, 28 e 35 dias após as intervenções na eminência mediana, ocasião em que tiveram removidas suas glândulas submandibulares.

Após remoção do excesso de tecido circunjacente, as glândulas submandibulares foram pesadas para obtenção das médias ponderais, tendo os dados obtidos sido submetidos à análise estatística, usando-se o teste "t" de Student para dados não pareados, ao nível de significância de 5%.

Em seguida, foram cortadas em diversos fragmentos com aproximadamente 1 mm de espessura, que foram fixados em solução de Helly modificada, por seis horas, e a seguir lavados em água corrente por 12 horas, após o que foi realizada a sua inclusão em parafina, a vácuo. As peças assim obtidas foram submetidas a cortes semi-seriados com 6 micrômetros de espessura, corados pela hematoxilina de Harris e eosina aquosa a 1%, para análise histológica.

RESULTADOS

Resultado Ponderal

A tabela 1 mostra os dados de massa, em mg/100 g de massa corporal, das glândulas submandibulares dos animais dos grupos II e III e seus respectivos erros padrão. Esses dados correspondem à média das glândulas submandibulares esquerda e direita. Na tabela 1 são representados os dados de massa das glândulas submandibulares correspondentes aos grupos II e III e os resultados estatísticos.

TABELA 1 – Média das massas das glândulas submandibulares (em mg/100 g de massa corporal) dos animais dos grupos II (operação simulada) e III (lesados na eminência média) e seus respectivos erros padrões

GRUPOS	DIAS	3	7	14	21	28	35
OP. SIM.		57,39	65,27	79,95	69,95	77,29	63,50
E.P.M.		±3,73	±1,71	±3,29	±1,46	±2,89	±2,20
LESADOS		56,94	56,63*	53,92*	44,33*	41,87*	40,19*
E.P.M.		±2,30	±1,77	±1,71	±2,10	±2,04	±1,63

OP. SIM. = Operação simulada; E.P.M. = erro padrão da média;

* = estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Resultado Morfológico

Animais Controle e Operação Simulada

A glândula submandibular apresenta-se com características típicas e bem definidas, estando dividida em lóbulos. Seus adenômeros são constituídos por ácinos, ductos intercalados, ductos granulosos, ductos estriados e ductos excretores.

São evidenciados ácinos com características tipicamente seromucosas, que são menores e estão constituídos por pequeno número de células piramidais – cujos citoplasmas apresentam finas granulações acidófilas – localizadas em sua porção apical e que exibem ligeira basofilia na porção basal. Tais células exibem núcleo esférico, volumoso, com cromatina frouxamente distribuída e nucléolo, na maioria das vezes, bem evidente. Observa-se, ainda, um segundo tipo de ácino com características mucosas, formado por células volumosas com citoplasma claro e cromatina densamente distribuída, unido a porção basal da célula. Os ductos estriados são de médio calibre e estão constituídos por células cilíndricas, com citoplasma acidófilo nitidamente estriado em seu pólo basal; os núcleos esféricos ou alongados apresentam, no geral, cromatina frouxamente distribuída e situam-se na porção média da célula. Estas células apresentam seu longo eixo orientado perpendicularmente à luz do ducto. Os ductos granulosos, que predominam sobre os demais, apresentam-se sinuosos e constituídos por células cilíndricas com núcleos elipsóides, vesiculosos, com cromatina frouxamente distribuída, dispostos no pólo basal. O citoplasma apresenta, nos seus dois terços superiores, grande quantidade de grânulos de secreção acidófilos; num mesmo ducto, variações de intensidade de coloração e de quantidade de granulações podem ser notadas (Figs. 1 e 2).

Os ductos excretores estão localizados na porção intralobular e apresentam-se revestidos por epitélio do tipo cúbico estratificado, sendo que as células que os compõem mostram o núcleo localizado na região central e o citoplasma acidófilo. Os espaços interparenquimatosos, bem como a delgada cápsula que reveste externamente a glândula, são constituídos por tecido conjuntivo denso fibroso.

Animais Lesados

Nos animais lesados na eminência mediana do hipotálamo, muito embora a glândula submandibular esteja dividida em lóbulos, tal divisão é pouco nítida. Estruturalmente, numa vista panorâmica, aparenta ser mais celularizada, já que existe desarranjo dos ácinos, dando a impressão da existência de maior quantidade de células por unidade de área; tal fato decorre da hipotrofia observada nas células acinosas. Portanto, apesar de seus adenômeros exibirem todos os constituintes descritos nos animais controle e de operação simulada, deles diferem morfológicamente, especialmente quanto aos ácinos. Assim, estes ácinos mostram-se diminuídos em tamanho, sendo que as células que os compõem não apresentam a forma piramidal característica; possuem citoplasma reduzido em volume e sem limites nítidos, que exhibe colora-

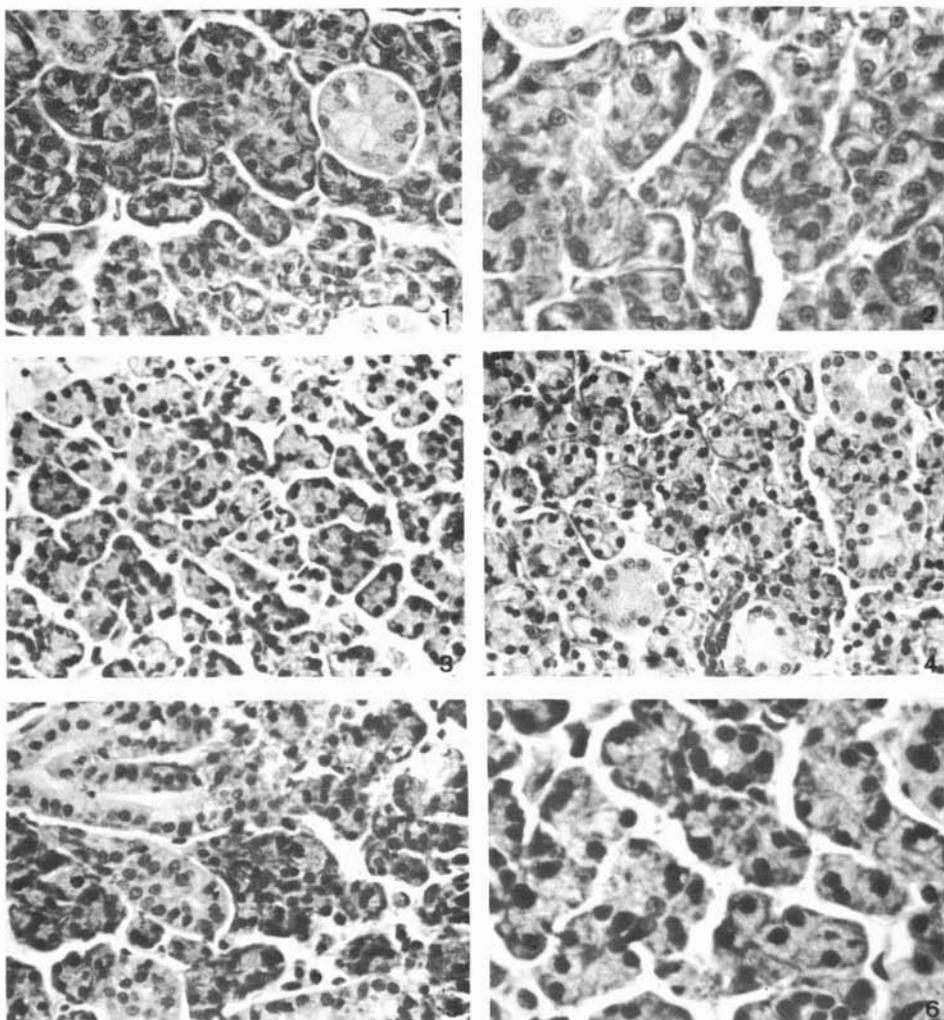


FIG. 1 - Glândula submandibular, animal controle. Ácinos constituídos por células piramidais, acidofílica pouco intensa e núcleos esféricos com cromatina frouxa; ductos estriado e granuloso com características típicas. H.E. 400 X

FIG. 2 - Glândula submandibular, animal controle. Ácinos com características morfológicas e tintoriais normais. H.E. 630 X

FIG. 3 - Glândula submandibular, animal lesado, 3 dias. Desarranjo arquitetural do estroma glandular com ácinos menores, constituídos por células com citoplasmas arredondados que exibem coloração atípica e núcleos esféricos intensamente picnóticos. H.E. 400 X

FIG. 4 - Glândula submandibular, animal lesado, 14 dias. Características morfológicas e tintoriais semelhantes às descritas na figura 3. H.E. 400 X

FIG. 5 - Glândula submandibular, animal lesado, 35 dias. Intensificação do desarranjo arquitetural do estroma glandular com acentuação da diminuição do tamanho dos ácinos e intensificação da picnose nuclear das células acinares. Ductos estriados normais. H.E. 400 X

FIG. 6 - Glândula submandibular, animal lesado, 3 dias. Ácinos menores em relação à Figura 2, constituídos por menor número de células que exibem citoplasmas arredondados e núcleos esféricos picnóticos. H.E. 630 X

ção geralmente uniforme. Estas células exibem núcleo esférico, pouco volumoso, cromatina densamente distribuída e nucléolo, quase sempre, não evidenciável, sendo as principais características destes núcleos a intensa picnose e o fato de estarem unidos à porção basal da célula. É evidente a diminuição do número de ácinos com características essencialmente mucosas, apresentando-se, também estes, diminuídos em volume; os núcleos de tais células exibem intensa picnose (Figs. 3, 4, 5 e 6).

Quanto à porção epitelial da glândula, seus ductos não mostram diferenças morfológicas em relação aos dos animais dos outros grupos. No entanto, verifica-se ligeiro incremento dos ductos granulados em relação aos demais, fato não observado tão intensamente nos animais dos outros grupos de trabalho. Igualmente, a quantidade de glânulos de secreção é maior nas células dos ductos granulados dos animais com lesão hipotalâmica. As alterações morfológicas descritas já são evidentes nos animais do grupo lesado após 3 dias, mantendo-se mais ou menos constantes nos períodos de 7 e 14 dias, para acentuarem-se nos animais desse grupo aos 28 e 35 dias. No estroma glandular, não foram observadas modificações morfológicas ou tintoriais em relação aos animais dos grupos controle e operação simulada.

DISCUSSÃO

A destruição do centro hipotalâmico ou das seções das fibras diencéfalo-hipofisárias produz atrofia da neuro-hipófise, com transtornos característicos relacionados à poliúria, ao parto e à ejeção do leite. Não está claro, ainda, que da lesão da eminência mediana resulte diminuição da secreção de todos os hormônios da hipófise. Uma exceção é a prolactina, cuja secreção é aumentada^{26,27}. Supõe-se que essa lesão interrompe o fluxo sanguíneo nos vasos portais, ao menos parcialmente.

Em trabalhos recentes^{1,6,7} conseguiu-se estabelecer, em ratos, um tempo médio de 11 dias em que a hipófise consegue manter uma função muito distante dos padrões normais, após a lesão da eminência mediana. Os autores fizeram essas afirmações em função de neoformação óssea, dosagens de TSH, T3 e T4, e de testosterona, e pelo estudo de alguns aspectos do eixo hipotálamo-hipófise-córtex-supra-renal.

Deve ser destacado que o conhecimento da meia vida de um hormônio não fornece necessariamente uma idéia segura do tempo de ação hormonal. Alguns hormônios produzem seus efeitos imediatamente e outros com latência até de horas antes dos eventos considerados como resposta fisiológica²⁸. Outro aspecto que merece atenção é o fato de que os hormônios apresentam efeitos, mesmo quando existem em concentrações extremamente baixas²⁷. Essas observações validam nossa hipótese de que, embora a lesão da eminência mediana efetuada nesse trabalho tenha acarretado alterações funcionais na hipófise, o grau de atuação dessa glândula pode ter sido mantido por algum tempo, o que explica a pouca variabilidade da massa da glândula submandibular, aos 3 dias, portanto, no estágio inicial pós-lesão.

A análise morfológica das glândulas submandibulares dos animais controle e dos de operação simulada, efetuada no presente trabalho, é semelhante às relatadas por JACOBY & LEESON¹⁷, MATHEUS²⁴ e RABELLO³².

A análise dos resultados morfológicos da glândula submandibular indica que a lesão da eminência mediana acarreta variações consideráveis na morfologia da glândula salivar. Esse dado é bastante sugestivo e reforça comprovações anteriores^{13,14} de que a glândula salivar mantém estreita relação com as glândulas endócrinas. Assim, embora não tenhamos dados de hormônios relativos a outros eixos ligados à hipófise, em função da lesão da eminência mediana é de pressupor-se que outros hormônios tróficos liberados pela hipófise também tenham sofrido diminuição. Conseqüentemente, se a glândula salivar tem um componente endócrino, era de se esperar alterações dessa natureza na morfologia das células das glândulas submandibulares.

As alterações na estrutura da glândula submandibular, representadas especialmente por hipotrofia do parênquima glandular e intensa picnose nuclear, são, até certo ponto, semelhantes às obtidas por UTRILLA³⁶, que, ao estudar histologicamente a glândula submandibular de ratos com lesão do núcleo paraventricular, relata atrofia da glândula submandibular. Ainda, a hipotrofia verificada em nível morfológico justifica, a nosso ver, a diminuição do peso glanular observado nestes animais.

No que concerne aos resultados sobre massa das glândulas submandibulares, estes concordam, em parte, com as observações de BACKER & ABRAMS², GABE¹², LACASSAGNE & CHAMORRO²⁰ e LUCAS *et alii*²², segundo os quais verifica-se decréscimo na massa das glândulas parótidas e submandibulares após a realização da hipofisectomia.

Considerando-se a existência do eixo hipotálamo-hipófise e frente a nossos resultados, é de se prever que, com a lesão provocada, aconteçam modificações na síntese e liberação de hormônios hipofisários. ALMEIDA *et alii*¹, investigando os níveis séricos de Na^+ e K^+ e a morfologia das glândulas adrenais de ratos com lesão da eminência mediana do hipotálamo, observaram significativa diminuição do peso dessas glândulas. Concluíram que essa diminuição foi à custa das camadas fasciculada e reticulada, representadas por atrofia, e que a camada glomerulosa não sofre modificações significativas. Possivelmente, as alterações verificadas nas glândulas adrenais, frente à lesão da eminência mediana, podem estar contribuindo para explicar as variações verificadas nas glândulas submandibulares.

Ainda, partindo do fato de que animais com lesão da eminência mediana do hipotálamo têm diminuída a quantidade de hormônios tireoideanos, podemos deduzir que as alterações morfológicas ocorridas nos animais operados sejam decorrentes dessa modificação hormonal, já que, nestas circunstâncias, o metabolismo protéico da glândula submandibular deve ter diminuído de intensidade. Além disso, como o aumento dos hormônios tireoideanos circulantes leva à reabsorção mais rápida dos hidratos de carbono em nível intestinal⁴, e com base na diminuição do peso ponderal e no quadro de hipotrofia constatado na glândula submandibular dos animais lesados, poderíamos sugerir que o inverso é verdadeiro, ou seja, que a diminuição da quantidade de T_3 e T_4 circulantes possa ter levado à reabsorção deficiente dos hidratos de carbono da dieta alimentar desses animais, ocasionando como conseqüência uma queda no metabolismo geral, que também teve reflexos na glândula submandibular.

Ainda a favor destas hipóteses, podemos invocar a afirmativa de RAMIREZ *et alii*³³, segundo a qual a baixa do metabolismo da glicose e a depressão do metabolismo protéico, pela reduzida síntese de ATP, levam à diminuição de síntese de DNA. Evidentemente, tais alterações metabólicas explicariam não só a diminuição da celularização do parênquima glandular como também as alterações tintoriais ocorridas nos núcleos das células acinosas, já que, segundo VOITKEVICK & BUKHONOVA³⁷ e KAWADA¹⁹, a hipofunção tireoideana leva à deficiência do metabolismo das nucleoproteínas e do ácido ribonucléico.

Portanto, os resultados morfológicos das glândulas submandibulares de animais com lesão da eminência mediana do hipotálamo parecem ser decorrentes de modificações na liberação dos vários hormônios, pela quebra do eixo hipotálamo-hipófise. Neste caso, o hormônio tireotrófico poderia estar excessivamente diminuído em virtude de que também a função tireoideana seria afetada. Como SHAFER & MUHLER³⁵ sugerem uma íntima relação entre a glândula tireóide e as glândulas salivares, a ponto de alterações tireoideanas refletirem-se no desenvolvimento das glândulas salivares e vice-versa, parece-nos que os resultados do presente trabalho são coerentes e reforçam dados da literatura, segundo os quais as glândulas salivares sofrem ação de diversas modificações hormonais, e fortalecem a evidência de que tais glândulas participam de um provável mecanismo endocrinológico.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem-nos concluir que a lesão da eminência média do hipotálamo ocasiona alterações na glândula submandibular de ratos, evidenciáveis já aos 3 dias após a lesão e que se acentuam gradativamente, atingindo grau máximo aos 35 dias. Tais alterações são representadas por: a) diminuição da massa das glândulas submandibulares; b) modificações morfológicas das glândulas submandibulares, quais sejam: hipotrofia das células acinosas e dos ácinos; hiper-cromatismo do núcleo das células acinosas (picnose nuclear); e aumento aparente da quantidade de ductos granulosos.

FONSECA, E. C. *et alii* – Study of the submandibular glands following lesion of the hypothalamus middle eminence in rats. *Rev. Odont. UNESP*, São Paulo, **18**: 165-174, 1989.

ABSTRACT: Sixty-five Wistar rats were divided into three groups: group I – control; group II – sham; group III – submitted to lesion in the hypothalamus middle eminence. The submandibular gland of these animals was surgically removed for ponderal weight and histological analysis. Based on the results obtained the authors concluded that the lesion of the middle eminence of the hypothalamus produced a weight loss of the glands together with morphological alterations such as acinus hypertrophy, nuclear pyknosis of the acinar cells and increase in amount of the granular ducts.

KEY-WORDS: Submandibular gland; hypothalamus; histology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, E. F.; VADENAL, R.; BEDRAN DE CASTRO, J. C.; DURIGHETTO, Jr. A. F. & CASTRO, A. L. – Alteração do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide provocada pela lesão da eminência média hipotalâmica. *In: Congresso da Sociedade Brasileira de Fisiologia*. 18º. São Lourenço-MG, 17 a 20 de abril, 1983.
2. BACKER, B. L. & ABRAMS, G. D. – Growth hormone (somatropin) and the glands of the digestive system. *In: SMITH Jr., R. W.; GAEBLER, H. O.; LONG, C. N. H. – The hypophyseal growth hormone nature and sections*. New York, Mc Graw Hill, 1954. p. 107-22.
3. BIXLER, D.; MUHLER, J. C. & SHAFER, W. G. – The effects of castration, sex hormones and desalivation of dental caries in the rat. *J. dent. Res.*, 35: 547-54, 1956.
4. CANTAROW, A. & SCHEPARTZ, B. – *Bioquímica*. 4. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1968. p. 262, 764.
5. CINTRA, P. A.; CASTRO, A. L.; BEDRAN DE CASTRO, J. C. & MELHADO, R. M. – Histological survey of the healing process on tooth extraction wounds in rats after hypothalamic median eminence lesion. *Rev. Odont. UNESP*, São Paulo, 11: 81-9, 1982.
6. CINTRA, P. A.; BEDRAN DE CASTRO, J. C.; INADA, M. & CASTRO, A. L. – Temperatura, massa corporal e proteinemia de ratos lesados na eminência média do hipotálamo. *Rev. cient. APEC.*, 3: 27-36, 1983.
7. CINTRA, P. A. – *Estudo do processo de reparo em fratura de arco zigomático e dos níveis plasmáticos de íons cálcio e fosfato e de testosterona, em ratos lesados na eminência média do hipotálamo*. Araçatuba, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP, 1987. (Tese – Doutorado)
8. DeGROOT, T. – The rat hypothalamic in stereotaxic coordinates. *J. comp. Neurol.*, 113: 389-99, 1959.
9. GABE, M. – Action de la thyroxine sur la glande sous maxillaire du rat hypophisectomie. *Compt. Rend. Séanc. Acad. Sci.*, 230: 1317, 1950.
10. GRAD, B. & LEBLOND, C. P. – The necessity of testis and thyroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the submaxillary glands in the male rats. *Endocrinology*, 45: 250-6, 1949.
11. HAMMETT, F. S. – Studies of the thyroid apparatus. XV. The growth of the heart, lungs, liver, kidneys, spleen, submaxillary glands and eyeballs in male and female albino rats thyroparathyroidectomized and parathyroidectomized when 100 days of age. *Am. J. Anat.*, 32: 75-94, 1923.
12. HARKIN, A. – Connection between the parotid glands and the generative organs. *Lancet*, 1: 374, 1886.
13. ITO, Y. & MIZUTANI, A. – Studies on the salivary glands hormones. *J. pharm. Soc. Japan*, 72: 239-44, 1952.
14. JACOBY, F. & LEESON, C. R. – The postnatal development of the rat submandibular gland. *J. Anat.*, 93: 201-16, 1959.
15. KAKIZAKI, G.; NOTO, N.; ONUMA, T.; SAITO, T. & IZUMI, S. – Experimental study on the correlation between the pancreas and parotid glands. *Tohoku J. exp. Med.*, 105: 223-31, 1971.
16. KAWADA, J. – On the function correlation between salivary glands and other endocrine organs. V. Changes in rat salivary glands following thyroidectomy, administration of antithyroid drugs and thyroxine. Treatment. *Endocr. jap.*, 8: 259-71, 1961.

17. LACASSAGNE, A. & CHAMORRO, A. – Reactions a la testosterone de la glande sous-maxillaire atrophiée consecutivement a l'hypophysectomie chez la souris. *Compt. Rend. Séanc. Soc. Biol. Fil.*, 134: 223-4, 1940.
18. LIMA, J. E. O. – *Influência da remoção das glândulas salivares maiores sobre o ganho de peso corporal e o desenvolvimento ósseo do rato.* Bauru, Faculdade de Odontologia, USP, 1978. (Tese – Doutorado)
19. LUCAS, D. R.; PEAKMAN, E. M. & SMITH, C. – The effect on insulin steroid and other hormones on the survival of the rat salivary gland in organ culture. *Exp. Cell Res.*, 60: 262-68, 1970.
20. McCANN, S. M. – The ACTH-releasing activity of extracts of the posterior lobe of the pituitary in vivo. *Endocrinology*, 60: 664-76, 1957.
21. McCANN, S. M. & FRUIT, A. – Effect of synthetic vasopressin on release of adrenocorticotrofin in rats with hypothalamic lesion. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 96: 566-7, 1957.
22. McCANN, S. M. & PORTER, J. C. – Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones. *Physiol. Rev.*, 49: 240, 1969.
23. MORGAN, H. E. – Introdução ao controle do sistema endócrino. Cap. 1 da Seção – Controle do Sistema Endócrino. In: BEST & TAYLOR'S – *As bases fisiológicas da prática médica.* 9. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976. p. 665-70.
24. MOUNTCASTLE, V. B. – *Fisiologia Médica.* 13. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978. p. 1609-17.
25. OGATA, I.; ITO, Y.; NOZAKI, Y. & OKABE, S. – Studies on the salivary gland hormones. Reports I-XII. *J. pharm. Soc. Japan*, 64: 79-88, 1944.
26. PHILLIPS, L. G. – Parotid swelling associated with lactation. The case report. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 22: 434-5, 1931.
27. RABELLO, A. S. – Contribuição para estudo morfológico e funcional da glândula submandibular do rato (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia) durante o desenvolvimento embrionário pós-natal. *Rev. Fac. Odont. USP.*, 9: 149-67, 1971.
28. RAMIREZ, O.; TOTO, P. D. & GARGIULO, A. W. – The effects of hipophysectomy upon DNA synthesis in rat oral epithelium. *J. Periodont.*, 48: 654-8, 1977.
29. SCHALLERT, T. L. R.; LEACH, R. & BRAUN, J. J. – Saliva hypersecretion during following lateral hypothalamic lesions. *Physiol. Behav.*, 21: 461-3, 1978.
30. SHAFER, W. G. & MUHLER, J. C. – The effects of desiccated thyroid, propylthiouracil, testosterone and fluorine on the submaxillary glands of the rat. *J. dent. Res.*, 6: 922-9, 1956.
31. UTRILLA, L. V. S. – *Aspectos histológicos e histoquímicos das glândulas submandibular e sublingual de ratos submetidos à lesão do núcleo paraventricular do hipotálamo.* Araraquara, Faculdade de Farmácia e Odontologia, UNESP, 1977. (Tese – Livre-Docência)
32. VOITKEVICH, A. A. & BUKHONOVA, A. I. – Histochemical shifts in the restorative process during various hormonal influences. *Problemy Endokr. Gormonoter.*, 7: 59-65, 1961.

Recebido para publicação em 28.07.1988