

RADIAÇÃO X EM GLÂNDULA PARÓTIDA DE RATO JOVEM. AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA COMPARATIVA

Eleny Balducci ROSLINDO*
Lídia Sabbag UTRILLA*
Raphaël Carlos Comelli LIA**
Nelson Caldeira ROSLINDO*
Reinaldo AZOUBEL***
Paulo Sérgio CERRI*

- RESUMO: Este trabalho tem por objetivo verificar por meio de técnicas morfológicas as alterações estruturais da glândula parótida de rato jovem, causadas pela radiação X, com dose de 300 rads repetidas a cada 48 horas até um total de 1.200 rads, através de aparelho de radioterapia convencional (Eldorado Co 60). Foram utilizados 70 ratos machos (*Rattus norvegicus*, albinus Holtzman) com 25 dias de idade, peso corporal médio de 47,08 g, distribuídos em dois grupos experimentais: Grupo 1 – irradiado e Grupo 2 – controle. Decorridos os períodos predeterminados de 3, 8, 13, 18, 28, 70 e 150 dias após a irradiação, procedeu-se tramitação laboratorial para análise histopatológica. Os resultados obtidos sugerem que os ácinos serosos mostraram-se radiossensíveis, com acentuada desorganização e degeneração do parênquima nos períodos iniciais e atividade regenerativa predominante, ainda que fossem observados fenômenos reparativos de padrões anormais com atipias celulares e substituição fibrosa nos períodos finais. Os ductos estriados mostraram-se mais estáveis, caracterizando-se como mais radiorresistentes.
- UNITERMOS: Glândulas salivares; efeitos de radiação; glândula parótida; radiação ionizante.

Introdução

A sensibilidade do organismo à radiação com relação à sobrevivência é maior na fase embrionária, mais sujeita a efeitos somáticos, que podem causar dismorfogê-

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

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

*** Departamento de Morfologia – Faculdade de Odontologia – USP – 14100 – Ribeirão Preto – SP.

nese. De uma forma geral, quanto mais jovem o indivíduo mais sensível à radiação^{4,5,9,13,15,23}.

O uso indiscriminado das radiações ionizantes tornou-se um fator negativo evidente em pacientes portadores de doenças neoplásicas. Assim, durante várias décadas, autores^{8,11,27} pesquisaram sobre este assunto, chamando a atenção para os efeitos colaterais.

A absorção da energia veiculada pela radiação determina na célula uma série de reações físico-químicas, resultando em alteração molecular e depois exteriorização da lesão, conseqüência da supressão de uma função ou da morte da célula^{4,5,20,21}.

A dose, o tempo de exposição aos raios X, a idade e a sensibilidade do indivíduo e dos tecidos em geral, são fatores apontados como agravantes dos efeitos das radiações^{4,9,10,12,16,27,30}.

As células acinares serosas são mais vulneráveis à ação da radioterapia^{12,31}. Assim, os efeitos das radiações ionizantes que atingiram a parótida têm provocado xerostomia, aumento significativo na incidência de cárie dentária, alterações na mucosa bucal, perda do paladar e disfagia^{6,9,10,12}.

Os estudos em glândulas salivares de rato mostraram que as células acinares renovam-se aproximadamente a cada 40-60 dias. A parótida de rato jovem apresenta alto índice mitótico, evidentes períodos de diferenciação e crescimento e uma maior radiosensibilidade.

Baseando-nos na rara ocorrência de atividade mitótica em glândulas salivares adultas humanas, pode-se dizer que as células acinares de ratos jovens possuem um período de duração comparável provavelmente aos aspectos existentes em crianças em desenvolvimento^{7,17,25,26,29}.

Vários autores^{2,3,8,15,16,18,22,28} pesquisaram e analisaram os efeitos da radiação em glândulas salivares de ratos, utilizando doses únicas que variavam de 200 a 4.000 rads ou fracionadas de 500 a 850 rads, totalizando 8.000 rads, em que observaram reações inflamatórias e degenerativas, seguidas de atrofia dos ácinos, núcleos picnóticos, fragmentados, necrose celular, redução na quantidade de ácinos e do número de grânulos secretores, além de vacuolização citoplasmática.

Em glândula parótida de rato jovem submetida a dose fracionada de 300 rads, totalizando 1.200 rads, verificou-se que a fase crítica de desorganização glandular ocorreu 8 dias após a irradiação; que nos períodos de 18 e 28 dias ocorreram sinais sugestivos de regeneração do parênquima glandular e que os ácinos foram as estruturas mais radiosensíveis²⁰.

Considerando que as radiações X 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 estudo visa avaliar, através de método histológico, a glândula parótida de rato jovem em diferentes intervalos de tempos após a radiação.

Material e método

Foram utilizados 70 ratos machos (*Rattus norvegicus*, albinus Holtzman) com 25 dias de idade e peso corporal médio de 47,08 g, divididos em dois grupos experimentais.

Os animais do Grupo 1 foram pesados, anestesiados com Thionenbutal 1 g (pó) diluído em 40 ml de água destilada, na dose de 0,2 ml/100 g de peso corporal, com injeção intraperitoneal e imobilizados em mesa cirúrgica especial, na posição dorsal. Foi utilizado um aparelho de radioterapia convencional (Eldorado Co 60) e constantes físicas, distância – foco – superfície – 60 cm, campo de 3,5 x 20 cm e tempo de exposição de 7,23 minutos. A região ao nível das glândulas salivares foi irradiada com dose de 300 rads, sendo o procedimento repetido a cada 48 horas, totalizando uma exposição de 1.200 rads.

Os animais do Grupo 2 serviram como controle, recebendo tratamento igual aos animais do Grupo 1, com exceção da radiação.

Decorridos os períodos de 3, 8, 13, 18, 28, 70 e 150 dias após a última exposição (idades de 34, 39, 44, 49, 59, 100 e 180 dias, respectivamente), os ratos de ambos os grupos foram novamente pesados, anestesiados por inalação com éter sulfúrico, suas glândulas parótidas removidas e, em seguida, foram sacrificados. As peças foram fixadas por FMA durante duas horas (Ridley¹⁹) e incluídas em parafina, segundo rotina laboratorial. Para cada glândula foram feitos cortes seriados com a espessura de 6 µm e os cortes obtidos foram corados pela Hematoxilina e Eosina e Tricrômico de Mallory.

Resultado

Peso corporal

Tabela 1 – Média do peso corporal (g) segundo Grupo e idade (dias) durante e após exposição aos raios X

Grupo de animais	Idade de exposição				Idade de sacrifício				
	25	31	34	39	44	49	59	100	180
C	47,08	62,30	75,04	93,15	130,25	168,12	205,06	316,50	404,05
I	47,08	54,50	60,55	78,75	101,60	128,35	178,75	258,03	367,12

Com os dados da Tabela 1, foi elaborada a Figura 1.

PESO CORPORAL MÉDIO (g) EM FUNÇÃO DA IDADE (dias) RATOS CONTROLE E IRRADIADO.

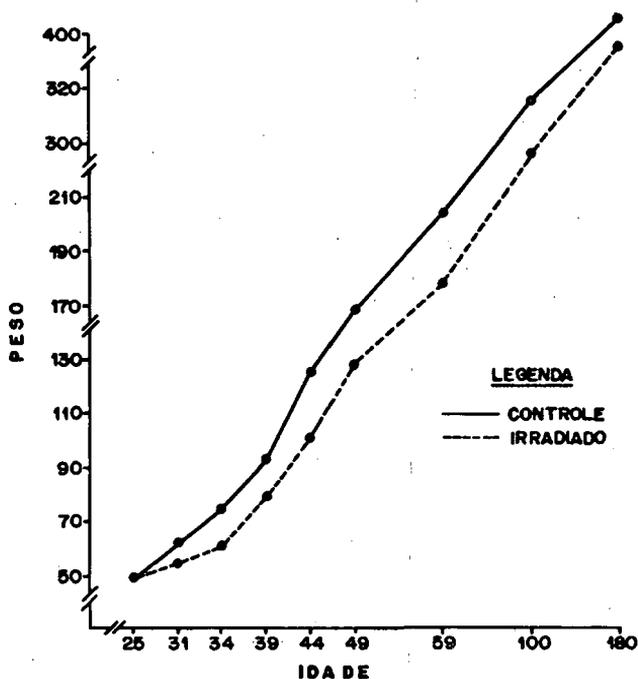


FIGURA 1 – Peso corporal médio (g) segundo grupo e idade (dias).

Analisando a projeção das médias dos pesos corporais, verificamos que nos animais do grupo controle, eram maiores do que nos animais irradiados, nas respectivas idades.

Resultados morfológicos

Grupo controle

O parênquima acinar apresenta nos períodos de 3 e 8 dias aspecto tintorial homogêneo; o ácino seroso pequeno e imaturo é constituído por células piramidais baixas, núcleo único, esferóide, localizado na região basal, com nucléolo evidente. Frequentemente observam-se figuras de mitose.

O ducto intercalar é curto, com luz pequena, formado por epitélio cúbico simples, citoplasma eosinófilo e núcleo alongado situado na região média da célula.

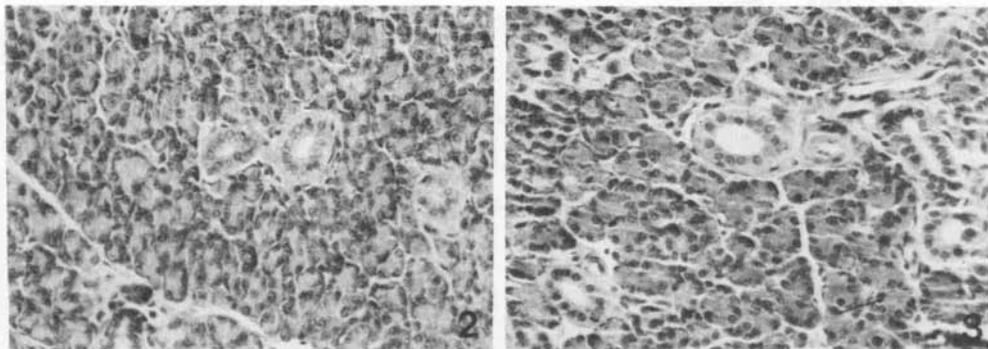


FIGURA 2 – Grupo controle (13 dias) – Aspectos panorâmicos da glândula parótida mostrando ácinos com núcleos na região basal, nucléolos e ductos estriados. H/E – Zeiss Jena 157,5 X.

FIGURA 3 – Grupo controle (150 dias) – Aspectos da glândula parótida. Ácinos serosos, ductos estriados inter e intralobulares. H/E – Zeiss Jena 157,5 X.

O ducto estriado longo e com luz ampla é formado por epitélio cilíndrico com células altas; o citoplasma apresenta na região basal estriações verticais regulares e acidófilas; o núcleo localizado no terço médio, de forma esferóide com cromatina frouxa e nucléolo evidente.

O ducto excretor envolto por tecido conjuntivo é formado por epitélio cilíndrico simples, com núcleo esferóide, localizado no terço médio.

O estroma constituído por tecido conjuntivo, com densidade colágena variável, formando cápsula e septos, possui rica vascularização, fibroblastos, macrófagos e tecido adiposo.

Nos períodos de 13, 18 e 28 dias o parênquima glandular completa sua morfogênese. O ácino seroso de volume maior é formado por células piramidais altas, com citoplasma basófilo.

Os ductos intercalares, estriados e excretores apresentam características morfológicas semelhantes ao período anterior.

O estroma apresenta estruturas semelhantes às descritas anteriormente.

A aparência da glândula parótida nos períodos de 70 e 150 dias corresponde à de um animal adulto, com características semelhantes ao período de 28 dias.

Grupo irradiado

Nos períodos de 3 e 8 dias o parênquima glandular apresenta alterações distribuídas focalmente envolvendo um ou mais grupos de ácinos ou abrangendo grandes áreas com intensa redução das células acinares. Nos períodos de 13 e 18 dias os ácinos serosos exibem citoplasma eosinófilo e núcleos localizados na região basal, alguns picnóticos ou em cariorrexise e cromatólise.

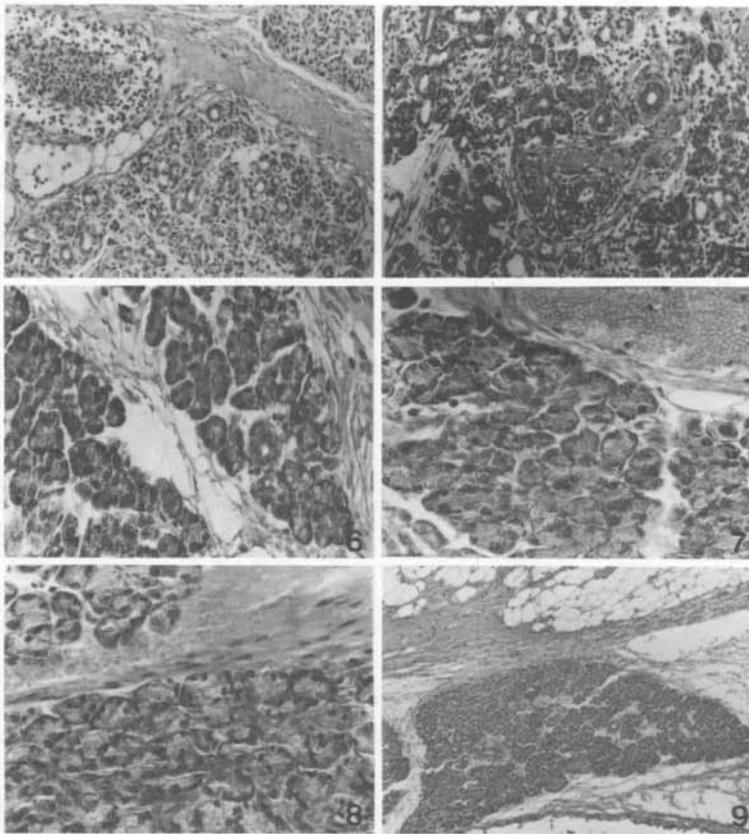


FIGURA 4 – Grupo irradiado (3 dias) – Glândula parótida. Ácinos irregulares, ductos com luz dilatada. Marginação e diapedese leucocitária. Intenso infiltrado inflamatório. H/E – Zeiss Jena 128 x.

FIGURA 5 – Grupo irradiado (8 dias) – Glândula parótida. Ácinos irregulares e corrugados. Ductos estriados com luz ampla. Degradação do colágeno com intenso infiltrado inflamatório. Vasos sanguíneos ingurgitados com marginação e diapedese leucocitária. H/E – Zeiss Jena 128 x.

FIGURA 6 – Grupo irradiado (13 dias) – Glândula parótida. Ácinos desagregados com vacuolizações citoplasmáticas, alguns em desintegração. Estroma em divulsão. H/E – Zeiss Jena 252 x.

FIGURA 7 – Grupo irradiado (18 dias) – Glândula parótida. Ácinos irregulares, em desintegração e em formação. Vaso sanguíneo ingurgitado. H/E – Zeiss Jena 252 x.

FIGURA 8 – Grupo irradiado (18 dias) – Glândula parótida. Ácinos geralmente irregulares e/ou em desintegração, com vacuolizações citoplasmáticas. Núcleos picnóticos, em cariorrexis e em cromatólise. H/E – Zeiss Jena 252 x.

FIGURA 9 – Grupo irradiado (28 dias) – Glândula parótida, aspecto panorâmico. Ácinos regulares entre outros alterados e desagregados. Infiltrado inflamatório. Tecido adiposo adjacente. H/E – Zeiss Jena 80 x.

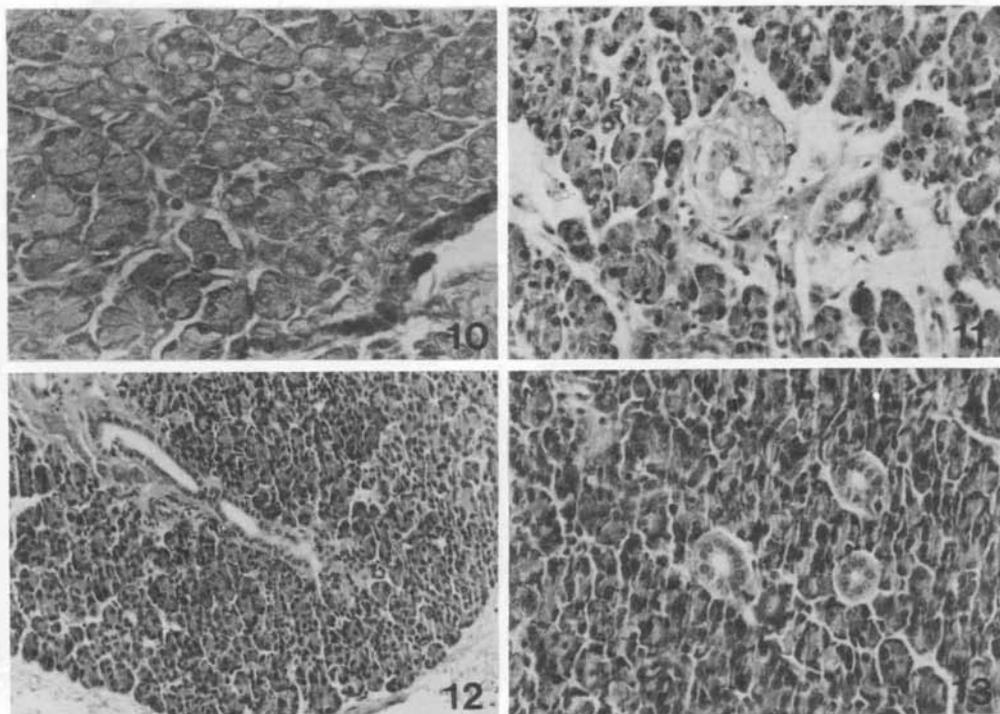


FIGURA 10 – Grupo irradiado (70 dias) – Glândula parótida. Ácinos claros com vacuolizações citoplasmáticas. Mitose atípica. H/E – Zeiss Jena 252 x.

FIGURA 11 – Grupo irradiado (70 dias) – Glândula parótida. Ácinos em disjunção com pleomorfismo nuclear e ductos com núcleos dispostos irregularmente. H/E – Zeiss Jena 252 x.

FIGURA 12 – Grupo irradiado (150 dias) – Glândula parótida. Ácinos regulares entre outros alterados com núcleos atípicos e hiper cromáticos. Ductos estriados com aspecto de normalidade. H/E – Zeiss Jena 128 x.

FIGURA 13 – Grupo irradiado (150 dias) – Glândula parótida. Ácinos irregulares. Presença de núcleos pleomorfos. Ductos estriados dispostos regularmente. H/E – Zeiss Jena 252 x.

A presença de ácinos alterados entre outros, com aspecto de normalidade, exibindo células de tamanho variável com vacúolos e núcleos picnóticos ao lado de outras células remanescentes, é observada no parênquima glandular nos períodos de 18 e 28 dias.

Nos períodos de 70 e 150 dias são notados ácinos de contorno irregular cujas células têm citoplasma acidófilo, núcleo esférico, com volume e afinidade tintoriais variáveis, localizado na região basal com cromatina frouxa e nucléolo evidente. Em várias áreas são visualizados ácinos claros com núcleo hiper cromático.

O ducto intercalar revestido por epitélio cúbico apresenta nos períodos analisados luz aumentada ou pequena, cujas células exibem núcleos alongados.

O ducto estriado formado por epitélio cúbico simples mostra nos períodos de 3, 8, 13 e 18 dias luz aumentada, citoplasma palidamente eosinófilo, poucas estriações verticais e irregulares e núcleos esféricos com posição variável.

Nos períodos de 28 e 70 dias o ducto estriado mostra células com acidofilia citoplasmática reduzida; presença de vacúolos e estriações verticais basais, algumas vezes irregulares; núcleo esférico localizado na região média ou apical. Aos 150 dias mostra células com acidofilia aumentada e estriações verticais basais organizadas.

O ducto excretor formado por epitélio cilíndrico com estratificação apresenta, nos períodos considerados, células com citoplasma acidófilo e núcleo de volume variável, localizado na região média ou apical.

Nos períodos de 3, 8, 13 e 18 dias, o estroma exibe edema moderado com divulsão de fibras, infiltrado inflamatório variando de moderado a intenso, com predomínio de polimorfonucleares neutrófilos e linfócitos, além de fibroblastos e macrófagos; vasos sanguíneos ingurgitados com marginação e diapedese leucocitária; áreas de tecido adiposo.

Nos períodos de 28 e 70 dias, no estroma em graus de discreto a moderado, observaram-se áreas em colagenização e celularizado, vasos sanguíneos ingurgitados com discreto número de linfócitos, macrófagos e poucos polimorfonucleares neutrófilos. Tanto na cápsula como nos septos estão presentes blocos de células adiposas.

No estroma, no período de 150 dias, há preponderância de tecido conjuntivo fibroso denso, que se interpõe às estruturas lobulares; presença de algumas células inflamatórias, vasos ingurgitados e células adiposas.

Em alguns casos são vistos neste período e no anterior, alterações estruturais acinares, representadas por fenômenos atípicos como núcleos pleomórficos, por vezes hiper cromáticos e citoplasma grumoso.

Em todos os grupos irradiados, os linfonodos adjacentes mostraram-se com linfadenite específica.

Discussão

A utilização de ratos jovens em desenvolvimento, com 25 dias de idade e peso corporal médio de 47,08 g, irradiados e não-irradiados, permitiu-nos a avaliação comparativa pelos efeitos somáticos, considerando-se que quanto mais jovem o indivíduo mais sensível é à radiação^{5,9,13,14}.

Os ratos do grupo irradiado receberam, dos 25 aos 31 dias de idade, 1.200 rads de radiação X, em doses fracionadas de 300 rads e em intervalos de 48 horas. Durante

este período e os subseqüentes, os animais irradiados apresentaram um ganho de peso corporal médio menor, como demonstram a Tabela 1 e a Figura 1.

Uma exposição do organismo à radiação desencadeia uma série de reações progressivas que poderão resultar até na morte do organismo ou na indução de mutações em seu material genético^{5,9,13,14}.

As células podem sofrer alterações morfológicas e funcionais dependendo da dose, tempo de exposição, idade e sensibilidade do indivíduo, bem como dos tecidos. Os resultados finais dessas alterações podem ser reversíveis ou irreversíveis, conforme as agressões sofridas^{4,12,13,16,23,24,27}.

A análise histológica dos resultados obtidos para o grupo controle, relacionados com a organização estrutural da glândula parótida de rato, revelou nos períodos preestabelecidos um padrão normal de crescimento, diferenciação e desenvolvimento^{7,17,26,29,31}.

Os resultados histológicos, encontrados na parótida aos 3 e 8 dias após a irradiação, mostraram alterações que envolviam um grupo de ácinos ou grandes áreas com intensa redução do parênquima, constituindo fase crítica do processo em desorganização^{8,22}. Assim, alguns ácinos exibiam volume e luz aumentados, com contorno irregular, formados por células piramidais com citoplasma eosinófilo e núcleo em cariorrexis e cromatólise na região média, enquanto outros apresentaram-se com luz pequena, contorno irregular, citoplasma denso, fortemente acidófilo, exibindo picnose nuclear, concordantes com relatos que verificaram, em glândulas salivares adultas, lesões mais severas entre o 1º e 14º dias após a irradiação^{2,3,6,8,15,16,20}.

Em relação às alterações encontradas nos ductos, os estriados mostraram-se constituídos por epitélio cilíndrico ou cúbico, com poucas estriações basais verticais irregulares, dilatados com frequência e núcleo esferóide com posições variáveis, sugerindo pseudo-estratificação. Estes achados são compatíveis com alguns trabalhos^{16,20}, enquanto outros^{3,6} não evidenciaram alterações significativas.

No estroma verificamos divulsão de fibras colágenas, determinada pelo edema, com presença de polimorfonucleares neutrófilos, além de linfócitos e macrófagos, e vasos sanguíneos dilatados, ingurgitados, com inúmeros leucócitos, marginação e diapedese, caracterizando o quadro inflamatório corroborado por Becciolini et al.¹, Greenspan et al.⁸, Shafer²² e Van Den Brenk²⁸.

Nos períodos de 13 e 18 dias após a irradiação, o parênquima apresentou alterações celulares menos intensas. Os ácinos mostraram-se com citoplasma eosinófilo, exibindo vacuolização e núcleo localizado na região média para basal, com cromatina frouxa, alguns em picnose, cariorrexis e cromatólise e nucléolo evidente. Assim, grupos de ácinos nestas condições foram vistos ao lado de outros praticamente íntegros e em processo regenerativo.

Em alguns ductos intercalares, estriados e excretores as alterações persistiram semelhantes ao período anterior, dados concordantes com os achados^{3,15,16}.

A presença de edema com infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos e linfócitos, ingurgitamento sanguíneo, desintegração de fibras colágenas e de blocos de células adiposas persistiam, ainda que abrandados. Alguns trabalhos^{8,28} têm demonstrado, em tempos semelhantes de avaliações, a permanência da inflamação, embora houvesse indícios da possibilidade de reparação com regeneração acinar.

Em relação ao período de 28 dias observamos ácinos com aspecto de normalidade entre outros alterados, exibindo células de tamanho variado, com vacúolos citoplasmáticos e núcleos picnóticos.

Em alguns lóbulos, o parênquima glandular mostrou blocos de ácinos com características normais e em regeneração, e outros blocos de ácinos apresentaram-se desorganizados e com modificações na forma, luz e unidade celular. Assim, áreas do parênquima mostraram-se indefinidas entre persistência degenerativa, quadro regenerativos e atípicos de regeneração, com aparência de normal e até mesmo com áreas de substituição fibrosa inicial. Os resultados por nós encontrados foram compatíveis com os dos pesquisadores^{3,20,22}.

O sistema de ductos em condições próximas àquelas descritas aos 18 dias mantinha variações de luz, posição nuclear e estriações verticais. A estabilidade morfológica do conjunto diante dos ácinos era maior, fato este defendido por vários autores^{3,15,16} que salientaram que os ductos eram mais radiorresistentes.

Os fenômenos reacionais na estrutura de suporte ainda evidenciados são caracterizados pela inflamação. Pela evolução, mesmo havendo possibilidades de regeneração parenquimal, foram visualizadas áreas em reparação por substituição fibrosa inicial. Alguns trabalhos^{1,3,22} têm realçado este processo de reparo, ainda que parcial, como quadro comum na desintegração de órgãos, em que a velocidade de cicatrização pode suplantar a de regeneração.

Nos períodos finais do experimento, 70 e 150 dias após a irradiação, observamos no parênquima glandular inconstância estrutural, notando-se lóbulos com ácinos com aparência morfológica normal até aquelas com alterações degenerativas e outros com atipias celulares regenerativas. Assim, notamos ácinos de tamanhos variáveis e contornos irregulares, cujas células apresentaram citoplasma acidófilo, núcleo esférico, com volume e afinidades tintoriais variáveis, cromatina frouxa e nucléolo evidente. Estes achados são concordantes com trabalhos^{3,22} que observaram fenômenos regenerativos, alguns atípicos nos ácinos.

O complexo de ductos aos 70 dias apresentou-se mais estável; assim, enquanto alguns exibiam morfologia normal, outros mostravam luz aumentada, posicionamento nuclear diverso e variações nas estriações basais verticais nos estriados e estratificação nos excretorios.

No período de 150 dias, o conjunto de ductos acompanhando as circunstâncias imprimidas seqüencialmente nos períodos anteriores exibiu com freqüência estrutura regular, como encontraram os autores^{6,23}.

Conclusão

A avaliação dos resultados obtidos neste trabalho permitiu as seguintes conclusões:

1. Os ratos do grupo irradiado ganharam peso corporal uniforme a partir do 13º dia do experimento (44 dias de idade), embora não equivalente aos respectivos controles.
2. Os ácinos serosos mostraram-se radiosensíveis, mesmo utilizando-se dose considerada baixa e fracionada, enquanto a estrutural ductal apresentou-se mais estável.
3. Nos períodos mais próximos à radiação, a desorganização e a degeneração do parênquima glandular foram acentuadas.
4. A parótida mostrou, nos períodos finais do experimento, atividade regenerativa predominante, ainda que notados fenômenos reparativos de padrões anormais com atipias celulares e substituição fibrosa.

ROSLINDO, E. B. et al. X radiation in parotid gland of young rats. Avaliação histopatológica comparativa. Rev. Odontol. UNESP, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 133-145, 1992.

- **ABSTRACT:** *The objective of this work is to verify by means of morphologic technique the effects of radiation X on the structure of the parotid glands of young rats. Seventy male rats, twenty five days old rats (Rattus norvegicus, albinus Holtzman), with a medium body weight of 47,08 g, were distributed in two experimental groups: Group 1 - irradiated, Group 2 - control. Using a conventional X ray apparatus (Eldorado Co 60) the region of the parotid glands was irradiated with a dose of 300 rads, this procedure was repeated every 48 hours up to an exposition of 1,200 rads. The Group 2, as the control group, received a treatment similar to Group 1, with the exception of radiation. After predetermined periods of 3, 8, 13, 18, 28, 70 and 150 days, after irradiation, the animals belonging to both groups were sacrificed and the parotid glands removed and fixed in FMA for two hours and included in parafin. The sections were stained by Hematoxylin/Eosin and Mallory's Thricromic. The results obtained suggest that serous acini showed to be radium sensitive even using low and fractionated doses; in the periods closer to the radiation, the glandular structure desorganization and degeneration was noted. In the last periods of the experience, the parotid glands showed a predominance of the regenerative activity although it was also observed the reparative phenomena of the anormal models with atypical cells and a fibrose substitution. The striated ducts, because they were radium resistant, showed to be more stable with it in the period of 150 days after irradiation.*
- **KEYWORDS:** *Salivary glands; radiation effects; parotid gland; ionizing radiation.*

Referências bibliográficas

1. BECCIOLINI, A. et al. Radiation effects on the parotid gland of mamals. Part 4: Biochemical and morphological changes after local irradiation. *Strahlentherapie*, v. 156, p. 69-72, 1980.
2. BODNER, L. et al. Rat parotid cell function *in vitro* following X irradiation *in vivo*. *Radiat. Res.*, v. 97, p. 386-95, 1984.
3. CHERRY, C.P., GLUCKSMANN, A. Injury and repair following irradiation of salivary glands in male rats. *Br. J. Radiat.*, v. 32, p. 596-608, 1959.
4. DAMANTE, J.H. Efeitos biológicos dos raios X. *Ars Curandi Odontol.*, v. 2, n. 1, p. 31-42, 1975.
5. ELKIND, M.M. Repair processes in radiation biology. *Radiat. Res.*, v. 100, p. 425-49, 1984.
6. EL MOFTY, S. et al. Parotid radiosensitivity changes: a temporal relation to glandular circadian rhythms. *Int. J. Radiat. Biol.*, v. 41, p. 335-42, 1982.
7. FAVA DE MORAES, F. Alguns dados morfológicos, associados ao estudo histoquímico dos polissacarídeos em glândulas salivares de animais pertencentes às seguintes ordens: Marsupialia, Chiroptera, Primates, Edentata, Lagomorpha, Rodentia, Carnívora e Artiodactyla (Mammalia). *Rev. Fac. Odontol.*, São Paulo, v. 3, p. 231-90, 1965.
8. GREENSPAN, J.S., MELAMED, M.R., PEARSE, A.G.E. Early histochemical changes in irradiated salivary glands and lymphnodes of the rat. *J. Pathol. Bacteriol.*, v. 88, p. 439-53, 1964.
9. MAIER, H., BIHL, H. Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function. *Acta Otolaryngol.*, v. 103, p. 318-24, 1987.
10. MIRA, J.G. et al. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 7, p. 535-41, 1981.
11. MODAN, B. et al. Radiation-induced head and neck tumours. *Lancet*, v. 1, p. 277-9, 1974.
12. MOSSMAN, K.L. Quantitative radiation dose-response relationships for normal tissues in man. II - Response of the salivary glands during radiotherapy. *Radiat. Res.*, v. 95, p. 392-8, 1983.
13. OKUNO, E. *Radiação: efeitos, riscos e benefícios*. São Paulo: Harbra, 1988. p. 1-77.
14. PATT, H.M., QUASTLER, H. Radiation effects on cell renewal and related systems. *Physiol. Rev.*, v. 43, p. 357-96, 1963.
15. PHILLIPS, R.M. X-ray-induced changes in function and structure of the rat parotid gland. *J. Oral Surg.*, v. 28, p. 432-7, 1970.
16. PRATT, N.E., SODICOFF, M. Ultrastructural injury following X irradiation of rat parotid gland acinar cells. *Arch. Oral Biol.*, v. 17, p. 1177-86, 1972.
17. REDMAN, R.S., SREEBNY, L.M. Morphologic and biochemical observations on the development of the rat parotid gland. *Develop. Biol.*, v. 25, p. 248-79, 1971.
18. RICE, J.C. et al. Rat parotid gland pathophysiology following Cs¹³⁷ irradiation. *Radiat. Res.*, v. 90, p. 330-8, 1982.

19. RIDLEY, D.S. The biopsy and its preparation. In: *Skin biopsy in leprosy*. Basle, Documenta Geigy, 1977. p. 13-5.
20. ROSLINDO, E.B. *Estudo histomorfológico da glândula parótida de rato jovem, submetida a radiação ionizante*. Araraquara, 1988. Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista.
21. SASAKI, T., YAMAMOTO, M., TAKEDA, M. Function of parotid gland following irradiation and its relation to biological parameters. *Radiat. Res.*, v. 83, p. 579-91, 1980.
22. 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.*, v. 32, p. 796-806, 1953.
23. SODICOFF, M., PRATT, N.E., SHOLLEY, M.M. Ultrastructural radiation injury of rat parotid gland: a histopathologic dose – response study. *Radiat. Res.*, v. 58, p. 196-203, 1974.
24. SODICOFF, M. et al. Effects of X irradiation and the resultant inanition on amylase content of the rat parotid gland. *Arch. Oral Biol.*, v. 22, p. 261-7, 1977.
25. STEPHENS, L.C. et al. Target cell and mode of radiation injury in rhesus salivary glands. *Radiother. Oncol.*, v. 7, p. 165-74, 1986.
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, 1976. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
27. VAN DEN BRENK, H.A.S. Changes in serum amylase and irradiation. *Br. Med. J.*, v. 285, p. 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 and duct components. *Int. J. Radiat. Biol.*, v. 16, p. 241-66, 1969.
29. VILLA, N. *Alguns dados histológicos e historrádio-gráficos da glândula parótida do rato (Rattus norvegicus albinus Rodentia, Mammalia), durante o desenvolvimento pós-natal*. São Paulo, 1968. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
30. WALKER, M.J. et al. Radiation – induced parotid cancer. *Arch. Surg.*, v. 116, p. 329-31, 1981.
31. WILBORN, W.H., SHAKCLEFORD, J.M. Anatomia microscópica das glândulas salivares humanas. In: MENAKER, L. (ed.). *Cáries dentárias: bases biológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984. p. 2-59.

Recebido em 16.12.1991.