

# **CRESCIMENTO DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES DE ROEDORES INDUZIDO PELO ISOPROTERENOL. UMA REVISÃO\***

GROWTH OF MAJOR SALIVARY GLANDS OF RODENTS INDUCED BY ISOPROTERENOL.  
A REVIEW.

**Mirian Aparecida ONOFRE**

Professora Doutora do Departamento de Diagnóstico e Semiologia da  
Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP.

**Rumio TAGA**

Professor Associado do Departamento de Morfologia da  
Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, Pesquisador do CNPq.

---

**R** evisão sobre vários aspectos do enorme crescimento de glândulas salivares de roedores sob estímulo crônico com isoproterenol.

**Unitermos:** Glândulas salivares, crescimento; Isoproterenol.

---

\* O presente trabalho é parte da Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, para obtenção do grau de Doutor em Patologia Bucal.

## **INTRODUÇÃO**

Em patologia humana existem várias doenças que caracterizam-se por um crescimento anormal e exagerado de um tecido ou de um órgão.

Esses crescimentos, que podem ser devido a uma hiperatividade funcional ou a perda do controle genético intracelular, ocorrem pelo aumento da atividade mitótica e/ou por aumento de volume celular e/ou por aumento de matriz extracelular.

Apesar dos inúmeros trabalhos sobre estas patologias, pouco se conhece sobre a cinética desses crescimentos anormais, devido às dificuldades de estudá-las em seres

humanos. Deste modo, a maioria das pesquisas que procuram esclarecer os mecanismos de um crescimento patológico, utilizam-se de modelos experimentais. Um desses modelos, extensivamente estudado é o do enorme crescimento de glândulas salivares maiores de roedores estimulado por tratamento crônico com isoproterenol.

## **Ação do isoproterenol em glândulas salivares**

O isoproterenol (IPR) é um agonista -simpatomimético sintético com potente efeito secretagogo sobre as glândulas salivares maiores de roedores, causando rapidamente uma abundante exocitose dos grãos de secreção de suas células

secretoras<sup>2,18,71,84</sup>. Por outro lado, a administração diária de IPR por um longo período (semanas), provoca, notadamente nas glândulas parótidas e submandibulares, um exuberante aumento em suas massas frescas<sup>47,77,81,95</sup>, respectivamente, de até 750% e 525%<sup>96</sup>.

Esse efeito do IPR no crescimento de glândulas salivares, foi apresentado pela primeira vez por SELYE; VEILLEUX; CANTIN<sup>81</sup>. Esses pesquisadores verificaram acidentalmente, que ratos tratados cronicamente com essa droga, apresentavam salivagem abundante e um excessivo aumento em suas glândulas salivares, concluindo, que essa substância, além do efeito sialagogo, exibia um potente e seletivo efeito estimulador de crescimento glandular.

Segundo OHLIN<sup>64</sup>, a ação do IPR não deve-se a liberação de catecolaminas das fibras nervosas simpáticas ou das células da medula da adrenal, mas à sua ligação direta com receptores adrenérgicos, que seria assim, a responsável pelo efeito sialagogo e sialadenotrófico<sup>21,47,65</sup>. A ligação do IPR aos receptores do plasmalema das células secretoras, causaria uma elevação no nível intracelular de AMPc, que por sua vez, ativaría uma série de enzimas relacionadas com os mecanismos de secreção, proliferação e outros processos básicos das células glandulares<sup>59</sup>.

O estímulo à função secretora induzido por administração diária de IPR, leva a um aumento na massa e volume das glândulas salivares maiores<sup>7,12,22,23,27,31,34,37,38,41,42,45,50,58,59,60,61,66,68,77,78,79,81,87,88,89,93,96</sup>.

Apesar da estimulação ser mais pronunciada em ratos do que em ratos<sup>9</sup>, observou-se que o IPR induz, tanto na glândula parótida como na submandibular de ratos de ambos os sexos, a uma fase de crescimento linear rápido, um crescimento adaptativo; e que após 5 a 7 dias de tratamento, o índice de aumento glandular diminui rapidamente e, com a continuidade do tratamento até o 12º dia, ocorre somente uma pequena elevação de massa, o que caracterizaria uma fase de manutenção<sup>93</sup>. Segundo SCHNEYER; FINLEY; FINLEY<sup>79</sup>, o aumento é máximo por volta do 8º a 10º dia de tratamento.

O percentual de aumento de massa entre as glândulas varia, sendo que, a parótida apresenta um aumento maior do que a submandibular<sup>22,37,46,77,94,96</sup> e a sublingual não apresenta aumento significativo<sup>22,37,67,77,96</sup>. A magnitude do crescimento das glândulas depende da dose administrada e da duração do tratamento<sup>26,67,68,77,78,95</sup>. Após o 70º dia de tratamento, ocorre uma diminuição de sensibilidade da glândula à droga<sup>11</sup>.

## Modificações morfológicas durante o crescimento induzido

O estudo histopatológico mostrou hipertrofia das células acinosas após 1 dia de tratamento com o IPR, que progrediu com o passar do tempo, atingindo o máximo após 6 a 8 dias de tratamento<sup>3,28,66,79,92</sup>, mantendo-se constante após esse período<sup>79</sup>.

Após o 8º dia de tratamento, as células acinosas estão aumentadas no tamanho<sup>5,22,35,37,38,39,43,46,60,66,73,74,82,93</sup> e mais eosinofílicas<sup>28</sup>. Após o 14º dia de tratamento, o diâmetro externo dos ácinos aumentou 2 a 3 vezes em relação ao controle<sup>15</sup>, e as células acinosas das parótidas exibem no citoplasma acúmulo de grãos de secreção basofílicos<sup>19,22,28,38,46,60,73,74,82</sup>.

Os núcleos das células acinosas apresentam-se às vezes pequenos, densos e desiguais, estando comprimidos e deslocados para a base das células. Especialmente nas glândulas parótidas<sup>46,66</sup>, mostram-se uniformemente aumentados de tamanho, com uma área de cromatina densa central, circundada por uma área clara delimitada pelo envoltório nuclear. O aumento no número de figuras de mitose e a formação de novos ácinos são observados nos períodos iniciais do tratamento<sup>28,35,37,46,60,77,79,81,93</sup>, principalmente na glândula parótida<sup>67</sup>.

Ao microscópio eletrônico, as células acinosas exibem aumento no seu tamanho<sup>20,44,58,61,82</sup> e redução nos espaços intercelulares<sup>62</sup>. Em nível subcelular, ocorre aumento do retículo endoplasmático granular<sup>20,51,83,90</sup> que, na glândula submandibular, muitas vezes, assume configuração tubular e, na parótida, exibe dilatação das suas cisternas<sup>83</sup>; do complexo de Golgi<sup>20,51</sup>; do número de ribossomos<sup>20,83,90</sup> e mitocôndrias<sup>83</sup> e na quantidade de lisossomos<sup>18</sup>. Os núcleos apresentam-se arredondados e proeminentes<sup>4,90</sup>, com diminuição da heterocromatina<sup>83</sup>, e localizam-se na porção basal das células<sup>2</sup>. Os nucleólos encontram-se aumentados em tamanho e número<sup>1,83,90</sup>. Os grânulos de secreção aumentam em quantidade e tamanho, e a estrutura do componente intragranular sofre modificações<sup>71,83</sup>, com isso, tornam-se mais evidentes e aumentados, preenchendo grande parte do citoplasma<sup>4,18,82,88</sup>. Nas glândulas submandibulares esses grânulos contêm inclusões lamelares peculiares<sup>48,49,50,83</sup>, que podem assumir várias configurações<sup>45</sup>. Nas parótidas a densidade eletrônica dos grânulos, mostra uma redução acentuada 24 horas após a injeção do IPR, assim após múltiplas injeções de IPR, os grânulos aumentados de tamanho, tornam-se mais claros e com aparência floculenta, sugerindo agora, a presença de produto de secreção mucoso e não seroso<sup>86</sup>. Deste modo, a maioria das células apresentam grânulos eletro-lúcidos,

sendo que umas poucas exibem grânulos eletrodensos<sup>4,61,82,83,86</sup>. A modificação de eletrodensidade nos grânulos da parótida e a presença de estruturas lamelares nos grânulos das glândulas submandibulares, sugeriram a vários pesquisadores<sup>71,83</sup>, que isto poderia estar relacionada à mudança na constituição molecular do material de secreção. MATSUURA; HAND<sup>59</sup>, utilizando-se de métodos quantitativos de imunocitoquímica ao microscópio eletrônico, observaram que a administração crônica de IPR modifica a ultraestrutura dos grânulos de secreção das células acinosas da glândula submandibular, e altera a distribuição e a concentração relativa de 5 proteínas de secreção dentro dos grânulos, sugerindo que a droga afeta a expressão dos gens dessas proteínas de maneiras diferentes.

Os grânulos de secreção de glândulas salivares normais contém material lipídico em sua matriz, porém, esse material é perdido ou alterado nos grânulos formados sob estímulo do IPR<sup>86</sup>. KANDA; MAYFIELD; GHIDONI<sup>51</sup>, descreveram uma forma incomum de grânulo de secreção na glândula submandibular após administração de IPR, esses grânulos exibiam ao microscópio eletrônico, aspecto de "rodela de cebola", contendo lamelas densas e matriz finamente granular.

Vacuólos autofágicos também estavam presentes nas células acinosas induzidas pelo IPR<sup>6,18,20,58</sup>. Estes foram encontrados, em grande número junto a face trans do complexo de Golgi, após 3 horas e 8 dias de tratamento<sup>18,20</sup>. A análise morfométrica de glândulas submandibulares de ratos, mostrou que 10 minutos após administração de IPR, ocorre redução na fração de volume ocupado por esses vacuólos, sugerindo a ocorrência de uma ação anticatabólica da droga, ou seja, o IPR provocaria a inibição da autofagia celular, que seria um evento importante no crescimento glandular<sup>6</sup>. Por outro lado, BOGART<sup>18</sup>, observou na glândula submandibular do rato, entre 1 e 5 horas depois da administração do IPR, aumento no número de gotículas lipídicas fazendo parte de corpos residuais ou livres no hialoplasma, e que estavam localizadas na porção basal das células e, muitas vezes, próximo à membrana plasmática.

As células acinosas de glândulas salivares apresentam tres tipos de junções intercelulares: oclusivas, comunicantes e desmosomas. O tratamento com IPR provoca um crescimento significativo das junções de oclusão, que aumentam sua profundidade em direção basal<sup>50</sup>. As vezes as margens dessas junções conectam-se a pequenas junções comunicantes ("gap"). O diâmetro das junções comunicantes e dos desmosomas não é diferente daquela das células normais<sup>50</sup>. Com o soberbo crescimento,

as células acinosas passam a exibir ausência de pregas no plasmalema<sup>62</sup>.

Os canalículos intercelulares presentes entre as células acinosas, tornam-se proeminentes e contém material de secreção semelhante ao localizado no lume dos ductos intralobulares, e os ductos intercalares apresentam-se mais evidentes devido a distensão do lume pelo material de secreção<sup>22,66</sup>. Os ductos estriados da glândula parótida apresentam as suas células comprimidas na sua base, o lume dilatado por secreção basofílica e as estriações do citoplasma basal, em alguns casos, menos evidentes ou ausentes<sup>22,66</sup>. Por outro lado, os ductos granulosos da glândula submandibular, tornam-se menos conspicuos em decorrência do maior crescimento das células acinosas<sup>3,22</sup>. Alguns pesquisadores, consideram que os ductos granulosos, ao serem comprimidos pelos ácinos hipertrofiados, perdem seus grânulos de secreção e sofrem processo de atrofia<sup>5,28,35,93</sup>.

HAND; HO<sup>44</sup>, observaram maior número de mitoses nas células dos ductos intercalares no período de 2 a 8 dias de tratamento, que retorna aos parâmetros normais após o 10º dia de administração do IPR. Essas células aumentam de tamanho, contém numerosos grânulos eletrolúcidos e estão circundados por células acinosas<sup>44,93</sup>.

O estroma glandular mostra moderado grau de edema<sup>81</sup>, com perda de tecido conjuntivo intraglandular<sup>4</sup>, dilatação capilar e pequeno aumento no número de núcleos de células do endotélio capilar, do estroma e mioepiteliais<sup>93</sup>. TAGA et al.<sup>89</sup> em estudo estereológico do crescimento de glândulas parótidas do rato estimulado pelo IPR<sup>89</sup>, mostrou que o volume total e o número absoluto de células do compartimento estromal, aumentam significativamente durante a 1ª semana de tratamento com a droga.

### **Mecanismos de crescimento das glândulas salivares sob estímulo do IPR**

O aumento volumétrico das glândulas salivares maiores, após administração repetida de IPR, segundo SELYE; VEILLEUX; CANTIN<sup>81</sup>, ocorre por uma intensa proliferação mitótica de células serosas, mucosas e ductais. Neste sentido, medidas do índice mitótico mostraram que o mesmo apresenta-se sensivelmente aumentado, principalmente nos primeiros 2 a 3 dias de tratamento, caindo à seguir, no restante do período total de 14 dias<sup>35,78,79</sup>. Segundo BARKA<sup>7</sup>, a proliferação celular, medida através da detecção radioautográfica ou bioquímica da incorporação de timidina triciada(Thy-H<sup>3</sup>), é o maior responsável pelo aumento da glândula submandibular induzido pelo IPR, uma vez que, 2 dias após administração

de IPR, ocorreu um aumento de cerca de sessenta vezes na taxa de marcação radioativa.

Uma única dose de IPR produz, segundo BASERGA; SASAKI; WHITLOCK JÚNIOR<sup>17</sup>, uma explosão na síntese de DNA e na divisão celular. A biossíntese de DNA detectada pela incorporação de Thy-<sup>3</sup>H, tem início entre 16 a 22 horas após a estimulação, alcançando pico máximo entre 24 a 30 horas<sup>8,11,13,15,16,17,24,32,40,56,57,70,76,91</sup>. Segue-se uma onda de mitoses, que atinge o pico máximo, entre 32 a 36 horas pós-administração de IPR<sup>13,15,32,36,63,70</sup>. Picos menores de marcação radioativa, são observados após 7 e 21 dias de tratamento; após 28 dias, a marcação dos núcleos é equivalente à do grupo controle<sup>7</sup>.

Em relação às células do conjuntivo e às células dos ductos, o percentual maior de marcação ocorre após 3 dias de tratamento, porém, sem um significado estatístico<sup>7</sup>. RADLEY<sup>70</sup>, também observou pequena taxa de marcação nas células ductais.

Segundo BASERGA; SASAKI; WITLOCK JÚNIOR<sup>17</sup>, a síntese de DNA nas glândulas salivares é regulada em nível do genoma, sendo que apenas uma fração de células da população é acionada a entrar na fase sintética do DNA e a dividir-se<sup>10</sup>. O estímulo à síntese de DNA é dose dependente<sup>14,29</sup>. Pequenas doses administradas por via intraperitoneal, não são suficientes para induzir a proliferação celular<sup>33,55</sup>; mas desenvolvem crescimento nuclear heterossintético<sup>29,33</sup>. Por outro lado, a administração direta no interior da glândula, estimula, mesmo em pequenas doses, a biossíntese de DNA<sup>55</sup>.

O aumento de síntese de DNA e da subsequente mitose nesse sistema, ocorre tanto em ratos hipofisectomizados<sup>5</sup> como adrenalectomizados<sup>55,64</sup>. A denervação cirúrgica da glândula salivar, não inibe a síntese de DNA estimulada pelo IPR<sup>12</sup> e mesmo, células acinosas "in vitro", sofrem estimulação pelo IPR<sup>54</sup>.

O IPR causa bloqueio temporário das células acinosas de no mínimo 2 horas, tanto na metáfase como na fase G<sub>2</sub><sup>52,72</sup>. O bloqueio é prolongado pelas injeções repetidas da droga<sup>72</sup>. KOSCHEL; HODGSON; RADLEY<sup>53</sup> concluíram que há um significativo encurtamento do ciclo celular das células acinosas, quando se compara o tratamento com múltiplas doses de IPR com um em que se utiliza dose única; este encurtamento do ciclo ocorreria na fase G<sub>1</sub>. Por outro lado, BYBEE; TUFFERY<sup>25</sup> observaram que, minutos após dose única de IPR, ocorre uma pequena, mas significativa elevação do índice mitótico, mas não, do índice de marcação radioativa das células acinosas. Segundo esses pesquisadores<sup>25</sup>, as células são recrutadas da porção G<sub>2</sub> da população de células circulantes do ciclo, quer pela ação direta da droga ou por

mecanismos de ativação do sistema adenil-ciclase-AMPC, e a resposta ocorre apenas nos primeiros minutos, não sendo mantida em seguida.

Um aumento de cinco vezes no nível do GMPc e AMPc após dose única de IPR, foi observado por Durham<sup>40</sup>. Segundo Tsang, Rixon e Whitfield<sup>91</sup>, o nível de AMPc, após administração do IPR, eleva-se em duas ocasiões, entre 5 a 30 minutos e entre 10 a 16 horas, sendo que, o nível máximo de síntese de DNA que ocorre após 24 horas, estaria relacionado com a elevação do AMPc após 12 horas da administração da droga.

Apesar da grande maioria dos trabalhos anteriormente citados, mostrarem que a atividade proliferativa de células acinosas é o principal fator para o enorme crescimento de glândulas salivares após indução pelo IPR, outros pesquisadores consideram que este crescimento ocorra principalmente, por processo hipertrófico<sup>22,34,43,46,77,95</sup>.

SCHNEYER; FINLEY; FINLEY<sup>79</sup> e WAKADE<sup>94</sup> admitiram que tanto a hiperplasia como a hipertrofia são importantes no aumento glandular. A hiperplasia predominaria nos primeiros 5 dias e a hipertrofia ocorreria em todo o período de tratamento, predominando num período subsequente ao 5º dia de aplicação da droga, e seria o fator mais importante na manutenção do crescimento glandular durante tratamentos prolongados, fato este confirmado por outros pesquisadores<sup>63</sup>. Seguindo esta mesma linha, vários outros autores admitiram, que tanto a hiperplasia como a hipertrofia, contribuem para este crescimento glandular induzido<sup>10,30,43,48,50,74,87</sup>.

Em trabalhos mais recentes, ONOFRE<sup>66</sup> e ANDRADE; ONOFRE; TAGA<sup>3</sup>, estudando através de quantificações morfométricas o crescimento, respectivamente, da glândula parótida e da submandibular do rato induzido pelo IPR, verificaram que o crescimento do compartimento acinar, em ambas as glândulas, é essencialmente hipertrófico. Os pesquisadores inferem que o número significativo de mitoses multipolares presentes nos períodos iniciais do tratamento, estaria associado ao crescente aparecimento de células poliploides e que as mitoses bipolares, também presentes, direcionariam-se para a reposição de células acinosas que degeneram durante esta fase inicial de maior crescimento glandular.

Convém salientar em relação a poliploidia, que SCHNEYER; FINLEY; FINLEY<sup>79</sup> observaram que o número de células poliploides é superior ao das diploides, após 4 dias de tratamento, chegando a representar 100% das células em mitose no 5º dia; e RADLEY<sup>69</sup> verificou que após 7 dias de tratamento, ocorre um aumento acentuado na porcentagem de núcleos tetraploides, juntamente com alguns núcleos octaploides.

## **Danos celulares observados durante o crescimento induzido**

O tratamento prolongado com IPR pode produzir danos de natureza variada nas glândulas salivares, durante o seu enorme crescimento induzido. Já no exame macroscópico, as glândulas apresentam-se noduladas e muito duras<sup>80</sup>.

No exame histopatológico observam-se áreas de necrose<sup>77</sup> e de fibrose com atrofia acinar<sup>28,35,39</sup>. No lume dos ductos, pode-se observar tampões mucosos e cálculos salivares<sup>28,35,80</sup>, cujas presenças, provavelmente levam à atrofia do parênquima por pressão<sup>80</sup>. Infecção nos ductos e no tecido glandular periductal também pode ser observada.<sup>35</sup>

De acordo com SIMSON<sup>85</sup>, após uma única dose de IPR, o estímulo à replicação celular pode provocar danos provavelmente subletais nas células acinosas, tais como a ruptura do citoplasma, perda da densidade citoplasmática, vesiculação do retículo endoplasmático e o aparecimento de gotículas de lipídeos no interior das células. O aumento do número de partículas intracitoplasmáticas com aparência de lisossomas, também foi observado<sup>84</sup>. TUCH; MATTHIESEN<sup>92</sup> verificaram, após tratamento com IPR, células acinosas em aparente degeneração, exibindo cariorrexe e retenção de grânulos de secreção.

SASAKI; YAMAMOTO<sup>75</sup>, estudando o metabolismo do colágeno durante a fase pré-replicativa de síntese de DNA, verificaram que o colágeno pré-existente marcado com prolina-<sup>3</sup>H, é rapidamente degradado após a injeção de isoproterenol, e que a seguir, ocorre aumento de colágeno novo no estroma glandular.

## **Regressão glandular após a suspensão do tratamento**

O crescimento da glândula salivar induzido pelo IPR é reversível. Após a suspensão da droga, a glândula gradualmente retorna ao seu tamanho e massa normal<sup>7,12,23,60,67,77,79,93,95</sup>; sendo que, a redução mais significativa ocorre, já na 1<sup>a</sup>. semana após suspensão do tratamento<sup>7</sup>.

O percentual de incorporação de Thy-<sup>3</sup>H se reduz<sup>39,87</sup>, porém, a média do conteúdo de DNA total mantém-se 20 a 25% acima do normal<sup>12</sup>.

A regressão glandular ocorre por degeneração dos lóbulos, seguida da sua reconstrução à partir das células que permaneceram nos lóbulos degenerados. A reconstrução lobular é realizada, segundo DOMON et al.<sup>39</sup>, pelas células que não sofreram estímulo para a síntese de DNA durante o tratamento pelo IPR, resultando com

isso, um mecanismo de eliminação celular seletiva. Com a regressão, os ductos tornam-se mais visíveis no campo histológico<sup>45</sup>.

Ao microscópio eletrônico, tanto no 5<sup>o</sup> como no 7<sup>o</sup> dia de regressão, as células ainda são semelhantes, exceto pela menor quantidade de grânulos, às presentes nas glândulas 24 horas após a última dose de IPR. No 11<sup>o</sup> dia de regressão, a aparência geral das células é semelhante a do grupo controle<sup>71</sup>.

Com essa regressão, ocorre uma queda gradual no conteúdo glandular de proteína total<sup>60</sup>.

---

### **ABSTRACT**

In this paper, the authors present a review of various aspects of the growth of rodent salivary glands induced by chronic treatment with isoproterenol.

**UNITERMS:** Salivary gland, growth; Isoproterenol.

---

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem a Sra. *Beonildes Teresinha Ruiz Correia* pelos serviços de digitação do manuscrito.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ALLIENDE, C.; ESPONDA, P. Nucleolar changes induced by isoproterenol in mouse acinar parotid cells. *J. Submicrosc. Cytol Pathol.*, v. 20, n.1, p. 67-72, Jan. 1988.
2. AMSTERDAN, A.; OHAD, I.; SCHRAMM, M. Dynamic changes in the ultrastructure of the acinar cell of the rat parotid gland during the secretory cycle. *J. Cell Biol.*, v. 41, n.3, p. 753-73, June 1969.
3. ANDRADE, C.L.; ONOFRE, M.A.; TAGA, R. Estudo estereológico do crescimento de glândulas submandibulares de ratos induzido pelo isoproterenol. I. Modificações no compartimento acinar. *Rev. FOB*, v.2, n.3, p. 41-45, jul./set. 1994.
4. ANSEL, D.G. Rat salivary glands after long-term isoproterenol administration. *Arch. Otolaryngy.*, v. 100, n.4, p. 256-61, Oct. 1974.

5. ARGONS, J.J. The action of isoproterenol on the salivary glands. *Acta Physiol lat. Amer.*, v. 12, p. 231-42, 1962.
6. BAHRO, M.; DÄMMRICH, J.; PFEIFER, V. Short-term inhibition of cellular autophagy by isoproterenol in the submandibular gland. *Virchows Arch B*, v. 53, p. 32-6, 1987.
7. BARKA, T. Induced cell proliferation: the effect of isoproterenol. *Exp. Cell Res.*, v. 37, p. 662-79, 1965.
8. BARKA, T. Stimulation of DNA synthesis by isoproterenol in the salivary gland. *Exp. Cell Res.*, v. 39, p. 355-64, 1965.
9. BARKA, T. Stimulation of deoxyribonucleic acid synthesis in the salivary gland by isoproterenol. The effect of sex. *Exp. Cell Res.*, v. 48, n.1, p. 53-60, Jan. 1967.
10. BARKA, T. Stimulation of protein and ribonucleic acid synthesis in rat submaxillary gland by isoproterenol. *Lab. Invest.*, v. 18, n.1, p. 38-41, Jan. 1968.
11. BARKA, T. Further studies on the stimulation of deoxyribonucleic acid synthesis in the submandibular gland by isoproterenol. *Lab. Invest.*, v. 22, n.1, p. 73-80, Jan. 1970.
12. BARKA, T.; VAN DER NOEN, H. - Stimulated growth of submandibular gland. *Lab. Invest.* v. 35, n. 5, p. 507-14, Nov. 1976.
13. BASERGA, R. Inhibition of stimulation of DNA synthesis by isoproterenol in submandibular glands of mice. *Life Sci.*, v. 5, n.22, p.2033-9, 1966.
14. BASERGA, R. Inductions of DNA synthesis by a purified chemical compound. *Fed. Proc.*, v. 29, n.4, p. 1443-46, July/Aug. 1970.
15. BASERGA, R.; HEFFLER, S. Stimulation of DNA synthesis by isoproterenol and its inhibition by actinomycin D. *Exp. Cell Res.*, v. 46, p. 571-80, 1967.
16. BASERGA, R.; MALAMUD, D. Direct mechanism in isoproterenol-stimulated DNA synthesis of salivary glands of rodents. *Fed. Proc.*, v. 26, n.1, p. 468, Apr. 1967. /Abstract n. 1179/
17. BASERGA, R.; SASAKI, T.; WHITLOCK JUNIOR, J.P. The prereplicative phase of isoproterenol-stimulated DNA synthesis In: BASERGA, R., ed. **Biochemistry of cell division**. Springfield: Charles C. Thomas, 1969. p. 77-90.
18. BOGART, B.I. Secretory dynamics of the rat submandibular gland. An ultrastructural and cytochemical study of the isoproterenol-induced secretory cycle. *J.Ultrastr. Res.*, v. 52, n.2, p. 139-55, Aug. 1975.
19. BORSANYI, S.J.; BLANCHARD, C.L. Assymtomatic parotid swelling and isoproterenol. *Laryngoscope*, v. 72, p. 1777-83, 1961.
20. BOSHELL, J.L. Effects of isoproterenol on the ultrastructure of pig parotid gland. *Acta anat.*, v. 109, n.3, p. 270-4, 1981.
21. BRENNER, G.M.; WULF, R.G. Adrenergic beta receptors mediating submandibular salivary gland hypertrophy in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 218, p. 608-703, 1981.
22. BROWN-GRANT, K. Enlargement of salivary gland in mice treated with isopropylnoradrenaline. *Nature*, v. 191, n. 19, p. 1076-8, Sept. 1961.
23. BUCHNER, A.; SREEBNY, L.M. Enlargement of salivary glands, *Oral Surg.*, v. 34, n.2, p. 209-22, Aug. 1972.
24. BURNS, E.R.; SCHEVING, L.E.; TSAI, T.H. Circadian rhythm in uptake of tritiated thymidine by kidney, parotid, and duodenum of isoproterenol-treated mice. *Science*, v. 175, n. 4017, p. 71-3, Jan. 1972.
25. BYBEE, A.; TUFFERY, A.R. The short-term effects of a single injection of isoproterenol on proliferation in the submandibular gland, parotid gland and oesophagus "in vivo". *Cell Tissue Kinet.*, v. 21, n.2, p. 133-41, Mar.1988.

26. BYRT, P.N.; GLANVILL, S. Effect of isoproterenol on the secretion of sialoproteins from rat salivary glands. **Biochem. Biophys. Acta**, v. 148, p. 215-21, 1967.
27. CATALDO, E.; SHKLAR, G.; PELUSO, D. The histology and histochemistry of isoproterenol-treated salivary glands of albino rats. **J. dent. Res.**, v. 43, n.5, p. 815, 1964. /Abstract n. 169/
28. CATALDO, E. ; SHKLAR, G.; REID, D.P. Submaxillary salivary glands treated with isoproterenol. **Arch. Pathol.**, v. 80, p. 3-8, July 1965.
29. CATANZARO-GUIMARÃES, S.A. **Efeitos da uretana na sialodense experimental da glândula parótida de Rattus norvegicus var.albinus (Rodendia, Mammalia) induzida pelo isoproterenol. Estudo histométrico e citofotométrico.** Bauru, 1969. Tese (Livre-Docência)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
30. CATANZARO-GUIMARÃES, S. A. -Valores estereométricos em glândulas parótidas de ratos submetidos ao tratamento com isoproterenol e uretana. **Arq. Cent. Est. Fac. Odont., Belo Horizonte**, v. 11, n.1, p. 23-30, 1974.
31. CATANZARO-GUIMARÃES, S.A. Efeito da uretana em glândulas parótidas de rato estimuladas pelo isoproterenol: peso corporal e peso glandular. **Arq. Cent. Est. Curso Odont., Belo Horizonte**, v. 11, n.2, p. 109-15, 1974.
32. CATANZARO-GUIMARÃES, S. A. Glândulas salivares estimuladas pelo isoproterenol: um modelo de proliferação celular. **Ciênc. e Cult.**, v. 26, n.8, p. 729-44, ago. 1974.
33. CATANZARO-GUIMARÃES, S. A.; MORAES, N. Effect of urethane on the nuclear growth of isoproterenol stimulated parotid gland analysed by Feulgen microspectrophotometry. **Ann. Histochem.**, v. 17, p. 79-88, 1972.
34. CATANZARO-GUIMARÃES, S. A.; ALLE, N.; LOPES, E.S. A quantitative morphological study of the effect of urethane on the stimulation of salivary gland growth by isoproterenol in the rat. **Arch. oral Biol.**, v. 17, n.1, p. 77-82, Jan. 1972.
35. CHAN, W.C. Enlargement of the rat's salivary glands and salivary calculus formation induced with isoprenaline. **J. Pathol. Bacteriol.**, v. 88, p. 563-74, 1964.
36. CHAPOLA, A. et al. Beta-adrenergic stimulation of mouse parotid gland: amylase activity and secretory granules during isoproterenol-induced mitoses. **Gen. Pharmac.**, v. 16, n.4, p. 419-21, 1985.
37. CURBELO, H. M. et al. Effects of the optical isomers of isoproterenol upon salivary glands in rats. **Acta Physiol. lat. Amer.**, v. 17, n.4, p. 267-75, 1967.
38. DENNY, P.C.; DENNY, P. A. Non developmental modifications induced in submandibular glands of young rats by chronic isoproterenol administration. **Arch. oral Biol.**, v. 26, n.4, p. 297-301, Feb. 1981.
39. DOMON, M. et al. Regression of the mouse parotid gland induced with isoproterenol. **Cell Tissue Kinet.**, v. 11, n.5, p. 567-71, Sept. 1978.
40. DURHAM, J.P. Effect of ethanol upon isoproterenol stimulation of growth and secretion in the mouse parotid gland. **Life Sci.**, v. 26, n. 17, p. 1423-30, Apr. 1980.
41. GARCIA, R. B.; CATANZARO-GUIMARÃES, S. A.. Efeitos da uretana no crescimento celular das glândulas parótidas de rato estimuladas pelo isoproterenol. Estudo histométrico e citofotométrico. **Estomat. e Cult.**, v. 8, n. 2, p. 215-25, jul./dez. 1974.
42. GARCIA, R. B.; CATANZARO-GUIMARÃES, S. A.; ALLE, N. Estudo da variação do peso corporal e glandular em ratos tratados com isoproterenol e uretana. **Estomat. Cult.**, v. 9, n.1, p. 73-7, jan./jun. 1975.

43. GOLDRAJ, A.; RINS DE DAVID, M.L. Effects of isoproterenol on the submaxillary gland of castrated male rats. **Arch. int. Physiol. Biochem.**, v. 90, n. 2, p. 123-7, 1982.
44. HAND, A.R.; HO, B. Mitosis and hypertrophy of intercalated duct cells and endothelial cells in the isoproterenol-treated rat parotid gland. **J. dent. Res.**, v. 64, n.8, p. 1031-8, Aug. 1985.
45. HORIUCHI, T. An ultrastructural study of rat submandibular gland induced by long-term repeated administration of isoproterenol. Morphological changes in acinar cell after the administration. **J. Tokyo Dent. Coll. Soc.**, v. 84, n.10, p. 1663-94, Oct. 1984.
46. HOUSSAY, A.B. et al. Acción del isoproterenol en glandulas salivares normales y patológicas. **Rev. Asoc. Odont. Argent.**, v. 53, n.9, p. 299-306, set. 1965.
47. HUMPHREYS-BEHER, M.; SCHNEYER, C.A. - Adrenergic receptors and cAMP levels of rat parotid and submandibular glands during chronic isoproterenol treatment. **J. Auton. Nerv. Syst.** v. 17, p. 263-9, 1986.
48. INOUE, T. Ultrastructural study of rat submandibular gland induced by long-term repeated administration of isoproterenol. **J. Tokyo Dent. Coll. Soc.**, v. 82, n. 9, p. 1267-97, Sept. 1982.
49. INOUE, T.; SHIMONO, M.; YAMAMURA, T. Unusual lamellar inclusions in secretory granules of the submandibular gland induced by long-term repeated administration of isoproterenol. **J. electron. Microsc.**, v. 29, p. 261-5, 1980. Apud Inoue, et al.<sup>50</sup>.
50. INOUE, T. et al. Morphological changes of intercellular junctions in the rat submandibular gland treated by long-term repeated administration of isoproterenol. **J. dent. Res.**, v. 66, n.8, p. 1303-9, Aug. 1987.
51. KANDA, T.; MAYFIELD JUNIOR, E.D.; GHIDONI, J.J. Ultrastructural alterations in submaxillary acinar cells following isoproterenol administration: a new form of secretion granule. **Exp. molec. Pathol.**, v. 9, p. 189-96, 1968.
52. KLEIN, R.M.; HARRINGTON, D.B.; PILLIERO, S.J. Isoproterenol-induced changes in cell cycle kinetics of parotid gland acinar cells in 8-day-old rats. **J. dent. Res.**, v. 55, n. 4, p. 611-6, July/Aug. 1976.
53. KOSCHEL, K.W.; HODGSON, G.S.; RADLEY, J.M. Characteristics of the isoprenaline stimulated proliferative response of rat submaxillary gland. **Cell Tissue Kinet.**, v. 9, n.2, p. 157-65, Mar. 1976.
54. KREIDER, J.W. Stimulation of DNA synthesis of rat salivary gland cells in monolayer cultures by isoproterenol. **Cancer Res.**, v. 30, p. 980-3, Apr. 1970.
55. MALAMUD, D.; BASERGA, R. On the mechanism of action of isoproterenol in stimulating DNA synthesis in salivary glands of rats and mice. **Life Sci.**, v. 6, n. 16, p. 1765-9, 1967.
56. MALAMUD, D.; BASERGA, R. Glycogen concentration and DNA synthesis in isoproterenol stimulated salivary glands. **Exp. Cell Res.**, v. 50, n.4, p. 581-8, 1968.
57. MALAMUD, D.; MALT, R.A. Stimulation of cell proliferation in mouse kidney by isoproterenol. **Lab. Invest.**, v. 24, n.2, p. 140-3, Feb. 1971.
58. MANGOS, J. A. et al. Isolated parotid acinar cells from DL-isoproterenol-treated rats. A cellular model for cystic fibrosis. **J. dent. Res.**, v. 60, n.1, p. 80-5, Jan. 1981.
59. MATSUURA, S.; HAND, A.R. Quantitative immunocytochemistry of rat submandibular secretory proteins during chronic isoproterenol administration and recovery. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 39, n.7, p. 945-54, July 1991.
60. MEDNIEKS, M.J.; HAND, A.R. Microheterogeneity of rat parotid gland proteins after chronic treatment with isoproterenol. **J. dent. Res.**, v. 63, n. 2, p. 87-93, Feb. 1984.
61. MENAKER, L. et al. Gel eletrophoresis of whole saliva and associated histologic changes in submandibular glands of isoproterenol-treated rats. **Lab. Invest.**, v. 30, n. 3, p. 341-9, 1974.



62. MULLER, R.M.; ROOMANS, G.M. The chronically isoproterenol - treated rat in the study of cystic fibrosis: x-ray microanalysis of the submandibular gland. *Exp. mol. Pathol.*, v. 40, p. 391-400, 1984.
63. NOVI, A.M.; BASERGA, R. Association of hypertrophy and DNA synthesis in mouse salivary glands after chronic administration of isoproterenol. *Am. J. Pathol.*, v. 62, n. 3, p. 295-308, Mar. 1971.
64. OHLIN, P. Isoprenaline as a secretory agent in salivary glands. *Acta Univ. Lund.*, n. 17, p. 3-8, 1964.
65. OHLIN, P.; PEREC, C. Salivary secretion of the major sublingual gland of rats. *Experiencia*, v. 21, n. 7, p. 408-9, 1965.
66. ONOFRE, M.A.. **Estudo estereológico do crescimento da glândula parótida de rato induzido pelo isoproterenol.** Bauru, 1991 Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
67. POHTO, P. Catecholamine-induced salivary gland enlargement in rats. *Acta odont. Scand.*, v. 24, p. 1-73, May. 1966, Supplement 45.
68. POHTO, P.; PAASONEM, M.K. Studies on the salivary gland hypertrophy induced in rats by isoprenaline. *Acta pharmacol. toxicol.*, v. 21, p. 45-50, 1964.
69. RADLEY, J.M. Changes in ploidy in the rat submaxillary gland induced by isoprenaline. *Exp. Cell Res.*, v. 48, p. 679-81, 1967.
70. RADLEY, J.M. DNA synthesis in the rat submaxillary gland following injection of isoprenaline. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, v. 46, p. 795-7, 1968.
71. RADLEY, J. M. Ultrastructural changes in the rat submaxillary gland following isoprenaline. *Z. Zellforsch.*, v. 97, p. 196-211, 1969.
72. RADLEY, J.M.; HODGSON, G.S. Effect of isoprenaline on cells in different phases of the mitotic cycle. *Exp. Cell Res.*, v. 69, p. 148-60, 1971.
73. ROBINOVITCH, M. R. et al. Changes in rat parotid salivary proteins induced by chronic isoproterenol administration. *J. dent. Res.*, v. 56, n.3, p. 290-303, Mar. 1977.
74. SAHARA, N. et al. The effect of chronic isoproterenol administration on the plasma membrane of acinar cells in rat submandibular gland. *J. dent. Res.*, v. 63, n. 8, p. 1028-31, Aug. 1984.
75. SASAKI, T.; YAMAMOTO, M. Collagen turnover in isoproterenol-induced DNA synthesis and its modification by x-ray irradiation. *Biochem. biophys. Acta*, v. 610, p. 130-40, 1980.
76. SASAKI, T.; LITWACK, G.; BASERGA, R. Protein synthesis in the early prereplicative phase of isoproterenol-stimulated synthesis of deoxyribonucleic acid. *J. biol. Chem.*, v. 244, n. 18, p. 4831-7, Sept. 1969.
77. SCHNEYER, C.A. Salivary gland changes after isoproterenol-induced enlargement. *Am. J. Physiol.*, v. 203, n.2, p. 232-6, Aug. 1962.
78. SCHNEYER, C.A. Beta-adrenergic effects by autonomic agents on mitosis and hypertrophy in rat parotid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 131, p. 71-5, 1969.
79. SCHNEYER, C. A.; FINLEY, W.H.; FINLEY, S. C. Increased chromosome number of rat parotid cells after isoproterenol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 125, p. 722-8, 1967.
80. SELYE, H.; CANTIN, M.; VEILLEUX, R. Abnormal growth and sclerosis of the salivary glands induced by chronic treatment with isoproterenol. *Growth*, v. 25, p. 243-8, 1961.
81. SELYE, H.; VEILLEUX, R.; CANTIN, M. Excessive stimulation of salivary gland growth by isoproterenol. *Science*, v. 133, p. 44-5, Jan. 1961.
82. SHEETZ, J.H.; MORGAN, A.H.; SCHNEYER, C.A. Morphological and biochemical changes in the rat parotid gland after compensatory and isoproterenol-induced enlargement. *Arch. oral Biol.*, v. 28, n.5, p. 441-5, May 1983.

83. SIMSON, J.A.V. Alterations in salivary glands of rats following isoproterenol administration as revealed by electron microscopy. **Anat. Rec.**, v. 157, p. 321-2, Apr. 1967.
84. SIMSON, J.A.V. Discharge and restitution of secretory material in the rat parotid gland in response to isoproterenol. **Z. Zellforsch.**, v. 101, p. 175-91, 1969.
85. SIMSON, J.A.V. Evidence of cell damage in rat salivary glands after isoproterenol. **Anat. Rec.**, v. 173, n.4, p. 437-52, Aug. 1972.
86. SIMSON, J.A.V.; SPICER, S.S.; HALL, B.J. Morphology and cytochemistry of rat salivary gland acinar secretory granules and their alteration by isoproterenol. I. Parotid gland. **J. Ultrastruc. Res.**, v. 48, n.3, p. 465-82, Sept. 1974.
87. SRINIVASAN, R. et al. The effect of isoproterenol on the postnatal differentiation and growth of the rat submandibular gland. **Anat. Rec.**, v. 177, n.2, p. 243-53, Oct. 1973.
88. STURGES, J.; REID, L. The effect of isoprenaline and pilocarpine on (a) bronchial mucus-secreting tissue and (b) pancreas, salivary glands, heart, thymus, liver and spleen. **Brit J. exp. Pathol.**, v. 54, p. 388-403, 1973.
89. TAGA, R. et al. Estudo estereológico do crescimento da glândula parótida do rato induzido pelo isoproterenol. Modificações no estroma glandular. **Unimar Cienc.**, v. 2, p. 43-8, ago/dez., 1993.
90. TAKAHAMA, M.; BARKA, T. Electron microscopic alterations of submaxillary gland produced by isoproterenol. **J. ultrastr. Res.**, v. 17, p. 452-74, 1967.
91. TSANG, B.K.; RIXON, R.H.; WHITFIELD, J.F. A possible role for cyclic AMP in the initiation of DNA synthesis by isoproterenol-activated parotid gland cells. **J. cell. Physiol.**, v. 102, p. 19-26, 1980.
92. TUCH, K.; MATTHIESEN, T. Light-microscopic and fluorescent histochemical investigations on the salivary glands of rats after isoproterenol treatment. **Exp. Pathol.**, v. 8, p. 151-62, 1980.
93. VAN DEN BRENK, H.A.S.; SPARROW, N.; MOORE, V. Effect of x-irradiation on salivary gland growth in the rat. II. Quantitative studies of sialodendotrophism induced with isopropylnoradrenaline and its modification, by single doses of x-rays. **Int. J. radiat. Biol.**, v. 17, n. 2, p. 135-61, 1970.
94. WAKADE, A.R. Parallel changes in the size and norepinephrine content of the rat salivary glands after teeth amputations, papain or isoproterenol treatment, or duct ligation. **J. Pharmacol. exp. Ther.**, v. 209, n. 2, p. 249-55, 1979.
95. WELLS, H. Submandibular salivary gland weight increase by administration of isoproterenol to rats. **Am. J. Physiol.**, v. 202, n. 3, p. 425-8, Mar. 1962.
96. WILK, A.L.; KING, C.T.G. The effect of isoproterenol-induced salivary-gland hypertrophy and diet on the chemistry of rat saliva. **J. dent. Res.**, v. 44, n.6, p. 1374-7, Nov/Dec. 1965.

#### Endereço para Correspondência:

Prof. Dr. Rumio Taga  
 Faculdade de Odontologia de Bauru  
 Departamento de Morfologia  
 Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisola 9-75 Vila Universitária  
 CEP 17.043-101 BAURU SP BRASIL