

MARIA LUISA TAGLIARO

**EFEITO DO ESTÍMULO BIOMECÂNICO NO CRESCIMENTO DA
MANDÍBULA, DO CÔNDILO E DO DISCO ARTICULAR EM
CAMUNDONGOS JOVENS E IDOSOS**

Tese apresentada como requisito para a
obtenção do grau de Doutor, pelo Programa de
Pós-graduação em Gerontologia Biomédica da
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Emílio Antônio Jeckel-Neto

Porto Alegre
2006

RESUMO

O avanço mandibular através das técnicas ortopédicas funcionais é atualmente utilizado em pacientes jovens para estimular o crescimento mandibular. A morfologia da mandíbula depende da manutenção da cartilagem condilar. As mudanças degenerativas na articulação temporomandibular associadas ao envelhecimento podem influir na forma da mandíbula e reduzir o potencial de crescimento quando estimulado pelo tratamento com aparelho funcional. O propósito deste estudo foi avaliar as mudanças morfológicas associadas com o envelhecimento e o avanço mandibular na mandíbula, côndilo e disco articular de camundongos machos e fêmeas de 2, 7, 15 e 16 meses de idade. A cada 3 dias, durante um mês, os incisivos inferiores foram desgastados em 1mm para induzir a protrusão mandibular quando o animal estava se alimentando. Após, as mandíbulas esquerdas de 53 animais experimentais e 55 controles foram dissecadas e imagens digitais foram obtidas para analisar oito medidas lineares e uma angular. A microestrutura condilar também foi analisada através do Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV). Os côndilos e discos articulares do lado direito da mandíbula de 30 camundongos fêmeas experimentais e 27 controles foram analisados pela microscopia de luz para medir a espessura dos discos articulares e verificar o número de células proliferativas e hipertróficas da cartilagem condilar nas regiões: posterior, média e anterior. Os resultados mostraram mudanças nas medidas lineares e angulares com o envelhecimento no grupo controle e resposta de crescimento no côndilo mandibular após o estímulo biomecânico em camundongos machos com 7 e 15 meses. A análise pelo MEV revelou depressões na cartilagem condilar dos animais de 7 e 15 meses experimentais em comparação com os controles. Nas fêmeas com 2 e 16 meses, os resultados demonstraram que o avanço mandibular induz ao crescimento mandibular e aos 7 meses foi detectada a regeneração da cartilagem pelo MEV e análise histológica. A espessura do disco articular na região média é modificada durante o envelhecimento no crescimento natural e estimulado com as médias maiores aos 2 meses de idade. Foi observada uma interação entre a idade e o tratamento na região anterior do disco articular do grupo de animais mais jovens e sugestiva na região posterior dos animais de 16 meses. Nos animais tratados, as células proliferativas aumentaram na região posterior do côndilo nos camundongos de 7 e 16 meses, na média dos animais de 16 meses e em todas as idades na região anterior. As médias do número de células proliferativas em todas as regiões e das células hipertróficas na região média confirmaram o efeito da idade e a interação com o tratamento ocorreu nos animais de 16 meses com um aumento de células proliferativas na região posterior e média. Concluindo, o estímulo

biomecânico muda os padrões de crescimento da mandíbula, do côndilo e do disco articular em camundongos fêmeas de diferentes idades. Nos machos, as medidas lineares mudam durante o processo de envelhecimento e o avanço mandibular pode estimular o crescimento do côndilo mandibular em animais idosos.

Palavras-chave: Envelhecimento. Articulação temporomandibular. Cartilagem condilar. Crescimento mandibular. Ortopedia funcional dos maxilares.

ABSTRACT

Mandibular advancement (MA) by means of functional orthopedic techniques is currently used in young patients to stimulate mandibular growth. Mandibular morphology depends on the maintenance of the condylar cartilage. Degenerative changes in the temporomandibular joint associated with aging could affect the shape of the mandible and reduce growth potential when stimulated by functional appliance therapy. The purpose of this study was to evaluate the morphological changes associated with aging and mandibular advancement (MA) in the mandible, condyle and articular disc of male and female mice of 2-, 7-, 15- and 16-month-old. Every 3 days during 1 month, the lower incisors were trimmed by 1 mm to induce protrusion when the animal was feeding. The left mandibles of the 53 experimental and 55 control individuals were subsequently dissected and digital images were obtained to analyze nine linear/angular measurements. The condylar microstructure was also analyzed by scanning electron microscopy (SEM). The right mandibular condyles and articular discs of the 30 experimental and 27 control female mice were analyzed by light microscopy to measure the thickness of articular disc and verify the number of proliferative and hypertrophic cells in the condylar cartilage in three regions: posterior, middle and anterior. The results showed changes in linear/angular measurements of the mandible with age in the control group and a growth response in the mandibular condyle in 7- and 15-month-old male mice after MA. Moreover, SEM analysis revealed many depressions in the condylar cartilage in the 7- and 15-month-old treated mice in comparison with controls. In female mice, the results demonstrated that MA produces mandibular growth in 2- and 16-month-old. Although there was no mandibular growth in 7-month-old mice, regeneration of the condylar cartilage was detected by SEM and histological analysis. The thickness of articular cartilage in the middle region changes during aging in natural and stimulated growth with higher averages in 2-month-old animals. An interaction between age and treatment occurred in the anterior region of the articular disc in youngest mice and in the posterior region was suggestive in 16-month-old mice. In treated mice, the proliferative cells in the condylar cartilage enhanced in the posterior region of 7- and 16-month-old, in the middle of 16-month-old and in the anterior in all ages as the hypertrophic cells in the anterior region. The averages of proliferative cells in all regions and hypertrophic cells in the middle region confirmed the age effect and the interaction to treatment occurred in 16-month-old mice with an increase of proliferative cells in posterior and middle regions. In conclusion, the mechanical stimulus changes the growth patterns of the mandible, condyle and articular disc of female mice of different ages. In addition, linear

measurements change during the aging process and MA can stimulate condylar growth in aged male mice.

Keywords: Aging. Temporomandibular joint. Condylar cartilage. Mandibular growth. Functional maxillary orthopedics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 CAPÍTULO 1 - Mandibular advancement and morphological changes in the mandibles of female mice of different ages.....	12
3 CAPÍTULO 2 - Morphological changes in the mandibles of male mice associated with aging and mandibular advancement	21
4 CAPÍTULO 3 - The growth effect of the mandibular advancement in the condyle and articular disc of female mice of different ages	46
5 DISCUSSÃO	71
6 REFERÊNCIAS	74
7 ANEXO A - Instruções para autores - Mechanisms of Ageing and Development.....	76
8 ANEXO B - Instruções para autores - Aging Cell	81

INTRODUÇÃO

A cartilagem condilar é um centro de crescimento craniofacial e por conta disto, a morfologia da articulação temporomandibular (ATM) se torna um fator de interferência no processo de desenvolvimento do complexo craniofacial, onde qualquer alteração resultará na aceleração da maturação, principalmente nas áreas de compressão da cartilagem. O crescimento da cartilagem condilar mandibular é mais influenciado por fatores extrínsecos do que intrínsecos, diferentemente da cartilagem da epífise em ossos longos (Behrents, 1993; Hinton, 1986). Assim, considerando que as mandíbulas dos roedores se posicionam diferentemente na incisão e na mastigação e que a redução da função incisal, removendo ou cortando ao nível gengival os incisivos, diminui o estímulo de crescimento da ATM (Fanghanel and Mieke, 1994), a protrusão ou avanço mandibular tem papel fundamental no crescimento e desenvolvimento desta articulação (Hinton RJ, 1986).

A Ortopedia Funcional dos Maxilares tem como um dos princípios fundamentais a protrusão mandibular, um estímulo biomecânico que pode ser obtido através de aparelhos ortopédicos móveis intraorais e bimaxilares que induzem a excitação neural das articulações, músculos, periodonto, mucosa e periósteo (Simões, 2003). Segundo o estudo com o hiperpropulsor postural de Petrovic e Stutzmann (1999), a resposta de crescimento ocorre após uma cascata de eventos que se inicia com o aumento da atividade contrátil do músculo pterigóideo lateral levando a uma intensificação da atividade repetitiva da zona bilaminar e aumento dos fatores de crescimento locais, como resultado ocorre o alongamento da mandíbula em animais jovens. Porém, existem dúvidas quanto a resposta ao estímulo biomecânico em animais adultos e velhos. Durante o processo de envelhecimento, ocorrem modificações bioquímicas no organismo. Diminuem fatores de crescimento e aumentam citocinas pró-inflamatórias circulantes como: fator de necrose tumoral- α , interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-10 (Krabbe et al., 2004). Devido à estas alterações, algumas estruturas do organismo animal como a articulação temporomandibular (ATM), podem sofrer uma diminuição da resposta de crescimento e da capacidade regenerativa (Blumenfeld and Livne, 1999; Gepstein et al., 2002; Livne, 1994; Livne et al., 1997). Entretanto, de acordo com estudos longitudinais sobre crescimento craniofacial em humanos realizados por Bolton e Rolf Behrents (1985), foi observado que ocorria um crescimento ósseo natural e contínuo do complexo craniofacial em indivíduos que foram assistidos por 66 anos (Behrents, 1993), o que sugere que o tratamento ortopédico funcional dos maxilares também pode ser empregado em adultos e idosos.

O crescimento da cartilagem condilar ocorre por aposição, incorporação de células condrogênicas à superfície da cartilagem; e crescimento intersticial, mitose de condrócitos. No côndilo mandibular, os condrócitos se posicionam aleatoriamente distribuídos, conferindo ao côndilo a possibilidade de modificar a sua forma e adaptar-se conforme as solicitações funcionais. Durante o processo de envelhecimento esta cartilagem vai gradualmente diminuindo a sua espessura e atividade celular (Simões, 2003). Entretanto, o côndilo mandibular mantém em sua superfície uma camada de células mesenquimais indiferenciadas durante a fase adulta (Katchburian, 2004). O côndilo mandibular aumenta com o disco articular e fossa glenóide, envolvendo a formação de osso intramembranoso e endocondral, por crescimento aposicional, com algum intersticial, e diferenciação de cartilagem. A fossa glenóide cresce por relocação remodeladora anterior e desenvolvimento do tubérculo temporal (Dibbets, 1993). Qualquer estímulo biomecânico proporcionará uma resposta bioquímica, através de mudanças da atividade metabólica e da expressão gênica que precedem as alterações na atividade proliferativa, modificando assim a sua estrutura original (Fuentes et al., 2003a; Fuentes et al., 2003b). Portanto, os estímulos biomecânicos, levam a uma alteração dos fatores intrínsecos responsáveis pelo crescimento e manutenção da ATM.

A integridade da cartilagem articular depende do equilíbrio entre a síntese de matriz extracelular pelos condrócitos e a taxa de degradação, qualquer interferência neste mecanismo poderá alterar a dinâmica celular desta estrutura. Durante o processo de envelhecimento, foram observadas algumas modificações na cartilagem condilar da ATM de camundongos. Ocorre a redução do número de condrócitos, da síntese de matriz e surgem lesões características da osteoartrite na superfície articular condilar (Gepstein et al., 2002). O crescimento é intersticial, talvez relacionado à reparação tecidual, apresentando somente condroblastos e colágeno tipo I, com apenas uma camada de células na zona hipertrófica. A mineralização da cartilagem não existe neste período (Livne et al., 1990). A atividade das metaloproteinases (MMPs) e síntese de proteoglicanas, que são fundamentais na remodelação da cartilagem, são reduzidas (Gepstein et al., 2003). Porém, permanece uma camada de células mesenquimais indiferenciadas na superfície articular (Rabie et al., 2003b) e após a suplementação com hormônio de crescimento em experimento *in vitro*, a cartilagem do côndilo mandibular apresenta uma resposta de proliferação celular e um aumento da síntese de proteoglicanas (Livne et al., 1997).

Em humanos, até a vigésima década de vida, se distingue no côndilo mandibular e na fossa glenóide: o tecido conjuntivo denso que é a camada mais externa, uma segunda camada de células indiferenciadas, uma região de ossificação endocondral e por último o osso

(Katchburian, 2004). Ao se aproximar dos trinta anos, ocorre uma diminuição da espessura da cartilagem do côndilo mandibular. Nesta fase, o côndilo apresenta 4 camadas, assim constituídas: a mais externa de tecido conjuntivo denso com células de aparência de fibrocondrócitos; uma camada de células indiferenciadas, uma terceira camada de fibrocartilagem e a seguir o osso. Entre a fibrocartilagem e o osso podem permanecer algumas áreas de cartilagem calcificada. As superfícies articulares do osso temporal mantém a mesma estrutura do côndilo mandibular, porém, a camada de células indiferenciadas se torna descontínua (Katchburian, 2004). Após esta idade, o potencial de crescimento do côndilo mandibular decresce (Price et al., 2002) e o aumento das mudanças degenerativas parecem estar associadas ao envelhecimento, porém, não ocorrem linearmente como em outras articulações sinoviais do organismo, por volta dos 60 anos parece não progredir mais (Luder, 2002). Quanto ao disco articular, ocorre a presença de condrócitos sem a presença de condroblastos, originando-se, provavelmente, de fibrócitos, sendo também observadas diferenças bioquímicas entre as porções anterior e posterior do disco. Contudo, ainda não é possível afirmar todas estas modificações fazem parte de um processo natural ou patológico do envelhecimento.

Portanto, já que o estímulo biomecânico modifica a bioquímica local da ATM e ocorre o crescimento craniofacial natural durante o processo de envelhecimento; este estudo pretende demonstrar que o avanço mandibular pode produzir uma resposta de crescimento e regeneração da mandíbula, disco articular e côndilo mandibular durante o envelhecimento, proporcionando assim o equilíbrio e o restabelecimento das funções estomatognáticas.

Esta tese está dividida em 3 capítulos, cada qual com um artigo. O primeiro, “Mandibular advancement and morphological changes in the mandibles of female mice of different ages”, foi aceito para publicação no periódico *Experimental Gerontology*. O segundo, “Morphological changes in the mandibles of male mice associated with aging and mandibular advancement”, foi submetido ao periódico *Mechanisms of Ageing and Development* (ver instruções para autores no anexo 1). E o terceiro, “The growth effect of the mandibular advancement in the condyle and articular disc of female mice of different ages”, foi redigido para ser submetido ao periódico *Aging Cell* (ver instruções para autores no anexo 2).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisadas as mudanças morfológicas da mandíbula, do côndilo e do disco articular durante o envelhecimento e após o avanço mandibular em camundongos machos e fêmeas. O estímulo da protrusão mandibular induziu ao posicionamento mais anterior do côndilo e do disco articular na fossa glenóide quando os animais se alimentavam, conseqüentemente, foi iniciada uma cascata de eventos que resultaram em resposta de crescimento e regeneração das estruturas mencionadas.

Foi observado que a mandíbula dos camundongos machos tem crescimento contínuo ao longo do processo de envelhecimento. Entretanto, no côndilo mandibular, um importante centro de crescimento, o comprimento (C-D) estava diminuído nos animais de 7 e 15 meses; a sua espessura (Q-R), apesar de diminuída aos 7 meses, aos 15 meses retornou ao tamanho aproximado dos animais de 2 meses de idade. Diferentemente do que ocorre com os animais experimentais, a direção de crescimento mandibular permanece a mesma durante o processo de envelhecimento. Embora ocorra o decréscimo de fatores de crescimento e aumento de citocinas pró-inflamatórias na ATM, resultando na redução de resposta de crescimento e regeneração da cartilagem condilar de roedores (Blumenfeld and Livne, 1999; Gepstein et al., 2002; Livne, 1994; Livne et al., 1997); como ocorre em humanos, o aumento das medidas lineares pode ser explicado pelas variações na calcificação das suturas craniais e faciais em adultos jovens e fatores extrínsecos como estímulos funcionais e biomecânicos (Behrents, 1993).

Houve regeneração do côndilo mandibular e aumento do comprimento (C-D) após o estímulo protrusivo nos animais de 7 e 15 meses machos e nos de 16 meses fêmeas. O efeito do tratamento nas fêmeas de 7 meses sugere, pela análise realizada através da microscopia eletrônica de varredura (MEV), que apesar de não ter ocorrido a resposta de crescimento houve uma regeneração da cartilagem condilar em todas as regiões e do disco articular na região média, o que foi confirmado pela análise histológica. Após o avanço mandibular, a análise histológica revelou que a quantidade de células proliferativas estava aumentada nas regiões posterior e média do côndilo mandibular assim, justificando os resultados das medidas lineares em que houve um aumento do comprimento do côndilo (C-D), do processo condilar (B-F) e do comprimento mandibular (A-F) nos animais de 16 meses fêmeas. Da mesma forma, houve um aumento significativo na região anterior nas fêmeas de 7 meses. Nas fêmeas experimentais, a espessura do disco articular diminuiu na porção anterior nas mais jovens; enquanto que na região posterior houve um aumento com 16 meses de idade. Em animais do

grupo controle, dos 2 aos 16 meses de idade, foi observada a redução da espessura do disco articular na região média, compatível com dados de estudos prévios que reconhecem esta região como a de maior impacto nas forças mastigatórias e parece ser a região mais afetada pelo envelhecimento. A estreita relação desta estrutura com o côndilo mandibular leva a supor que se o disco articular preservar as características originais, a cartilagem condilar manterá a sua integridade. Assim, devido ao aumento de células proliferativas na cartilagem condilar observada neste estudo; mesmo que após o avanço mandibular o disco articular tenha mantido a espessura usual nas diferentes idades, a liberação de fatores de crescimento na ATM poderia modificar as propriedades biomecânicas desta estrutura. A composição, organização e interação com o fluido tecidual pode preservar as características biomecânicas do disco articular (Tanaka and van Eijden, 2003).

Apesar do grupo de animais mais velhos fêmeas terem apresentado médias do número de células proliferativas maiores nas experimentais, no grupo de 2 meses não houve alteração. Porém, nas medidas lineares foi observado que a média do comprimento mandibular nas fêmeas jovens era significativamente maior nas tratadas. Estes dados sugerem que o crescimento da cartilagem, que precede a formação óssea, ocorre mais cedo em animais jovens após o avanço mandibular e esta diferença de resposta entre idades pode ser justificada pela necessidade inicial de reparação do tecido cartilaginoso no côndilo mandibular que está em processo degenerativo nos animais mais velhos. Foi observado que nos animais machos tratados com 7 e 15 meses, ocorreu uma resposta de crescimento no côndilo mandibular porém, não houve diferenças significativas no corpo ou ramo mandibular. E nas fêmeas, além do crescimento do côndilo, houve o aumento do comprimento mandibular e do processo condilar, ambas medidas relacionadas ao ponto médio do côndilo (F). De acordo com os dados morfológicos deste estudo, podemos inferir que após 30 dias de avanço mandibular houve formação de osso novo e não mais a formação de cartilagem em animais jovens machos e fêmeas. No estudo de Rabie et al. (2003a) foi analisada a expressão do Sox 9, um fator de transcrição que controla a diferenciação das células mesenquimais em condrócitos, em ratos jovens após o avanço mandibular. Os resultados demonstraram que no quinto dia de tratamento houve a maior expressão do Sox 9 na região posterior do côndilo. Após o sétimo dia começou a decrescer para níveis naturais ou menores e aos 30 dias houve a formação significativa de tecido ósseo.

Em nosso estudo, o avanço mandibular foi iniciado nas idades de 2, 7, 15 e 16 meses, diferentemente de estudos em que o tratamento foi iniciado na fase adulta jovem. Assim, ocorreram diferentes respostas ao tratamento dependendo em que fase foi iniciado. Estas

diferentes respostas podem ser justificadas pelas mudanças bioquímicas na ATM, sendo bioquimicamente mais estável em camundongos à partir dos 12 meses de idade do que aos 6-7 meses de idade, mesmo na presença de processos degenerativos prévios (Blumenfeld et al., 1997; Blumenfeld and Livne, 1999). De acordo com Rabie et al. (2004), a mudança postural da mandíbula proporciona a mudança biofísica do ambiente da ATM; é um processo inclui a liberação de fatores regulatórios que aumentam a proliferação celular e diferenciação. Portanto, o crescimento e regeneração do côdilo mandibular pode ocorrer em todos os estágios do processo de envelhecimento, porém, em níveis diferentes de acordo com as necessidades imediatas do microambiente da ATM.

Assim, neste estudo foi demonstrado que na mandíbula, no côdilo e no disco articular existem respostas específicas ao estímulo biomecânico em cada estágio do processo de envelhecimento e em cada gênero. Além disso, as medidas lineares e angulares confirmaram o crescimento contínuo durante o processo de envelhecimento em camundongos machos e um potencial de resposta de crescimento ao estímulo biomecânico em animais velhos. Estes dados sugerem que existem diferentes respostas ao tratamento funcional dos maxilares durante os diferentes estágios do processo de envelhecimento e uma resposta favorável em animais idosos.

REFERÊNCIAS

- Behrents, R. Crescimento facial adulto. In: Enlow D. Crescimento facial. 3ª ed., São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda., 1993. Cap. 16, p. 409-29.
- Blumenfeld, I., Laufer, D. and Livne, E. Effects of transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 alpha on matrix synthesis in osteoarthritic cartilage of the temporo-mandibular joint in aged mice. *Mech Ageing Dev*, 95(1-2): 101-11. 1997.
- Blumenfeld, I. and Livne, E. The role of transforming growth factor (TGF)-beta, insulin-like growth factor (IGF)-1, and interleukin (IL)-1 in osteoarthritis and aging of joints. *Exp Gerontol*, 34(7): 821-9. 1999.
- Dibbets, J. Introdução à articulação temporomandibular. In: Enlow D. Crescimento facial. 3ª ed., São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda., 1993. Cap. 4, p. 145-54.
- Fanghanel, J., and Mieke, B. The influence of altered occlusion on the condylar cartilage of the mandible and on the growth of the entire skull. *Ann Anat* 176, 61-5. 1994.
- Fuentes, M. A., Opperman, L. A., Buschang, P., Bellinger, L. L., Carlson, D. S., and Hinton, R. J. Lateral functional shift of the mandible: Part I. Effects on condylar cartilage thickness and proliferation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 123, 153-9. 2003a.
- Fuentes, M. A., Opperman, L. A., Buschang, P., Bellinger, L. L., Carlson, D. S., and Hinton, R. J. Lateral functional shift of the mandible: Part II. Effects on gene expression in condylar cartilage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 123, 160-6. 2003b.
- Gepstein, A., Shapiro, S., Arbel, G., Lahat, N. and Livne, E. Expression of matrix metalloproteinases in articular cartilage of temporomandibular and knee joints of mice during growth, maturation, and aging. *Arthritis Rheum*, 46(12): 3240-50. 2002.
- Gepstein, A., Arbel, G., Blumenfeld, I., Peled, M., and Livne, E. Association of metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, and proteoglycans with development, aging, and osteoarthritis processes in mouse temporomandibular joint. *Histochem Cell Biol* 120, 23-32. 2003.
- Hajjar, D., Santos, M.F. and Kimura, E.T. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors I and II in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Arch Oral Biol*, 48(9): 635-42. 2003.
- Hinton, R. C., DS. Response of the mandibular joint to loss of incisal function in the rat. *Acta Anatomica* 125, 145-151. 1986.
- Hiyama, S., Ono, T., Ishiwata, Y., Kuroda, T., and McNamara, J. A., Jr. Neuromuscular and skeletal adaptations following mandibular forward positioning induced by the Herbst appliance. *Angle Orthod* 70, 442-53. 2000.
- Kantomaa, T., Tuominen, M. and Pirttiniemi, P. Effect of mechanical forces on chondrocyte maturation and differentiation in the mandibular condyle of the rat. *J Dent Res*, 73(6): 1150-6. 1994.

- Katchburian, E. A., Arana, V. Articulação temporomandibular. In: *Histologia e embriologia oral*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2004. Cap.11, p. 349-364.
- Krabbe, K. S., Pedersen, M., and Bruunsgaard, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 39, 687-99. 2004.
- Law, K. T., Lee, C. K., King, N. M., and Rabie, A. B. The relationship between eruption and length of mandibular incisors in young rats. *Med Sci Monit* 9, BR47-53. 2003.
- Livne, E. Matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of aging mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2(3): 187-97. 1994.
- Livne, E., Laufer, D. and Blumenfeld, I. Comparison of in vitro response to growth hormone by chondrocytes from mandibular condyle cartilage of young and old mice. *Calcif Tissue Int*, 61(1): 62-7. 1997.
- Livne, E., Weiss, A. and Silbermann, M. Changes in growth patterns in mouse condylar cartilage associated with skeletal maturation and senescence, *Growth Dev Aging*, pp. 183-93. 1990.
- Luder, H. U. Factors affecting degeneration in human temporomandibular joints as assessed histologically. *Eur J Oral Sci* 110, 106-13. 2002.
- Petrovic, A.G. and Stutzmann, J.J. Metodologia de Pesquisa Empregada nos Achados dos Estudos de Crescimento Craniofacial. In: T. Graber, Rakosi T, Petrovic AG. *Ortopedia Dentofacial com Aparelhos Funcionais*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1999. Cap. 2, p. 13-61.
- Price, J. S., Waters, J. G., Darrah, C., Pennington, C., Edwards, D. R., Donell, S. T., and Clark, I. M. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis. *Aging Cell* 1, 57-65. 2002.
- Rabie, A. B., She, T. T., and Harley, V. R. Forward mandibular positioning up-regulates SOX9 and type II collagen expression in the glenoid fossa. *J Dent Res* 82, 725-30. 2003a.
- Rabie, A. B., Tsai, M. J., Hagg, U., Du, X., and Chou, B. W. The correlation of replicating cells and osteogenesis in the condyle during stepwise advancement. *Angle Orthod* 73, 457-65. 2003b.
- Rabie, A.B., Xiong, H. and Hagg, U. Forward mandibular positioning enhances condylar adaptation in adult rats. *Eur J Orthod*, 26(4): 353-8. 2004.
- Simões, W. Crescimento e ATM. In: Maciel NM e cols. *ATM e dores craniofaciais*. 1ª ed. São Paulo: Livraria Editora Santos Ltda., 2003. p. 7-17.
- Tanaka, E. and van Eijden, T. Biomechanical behavior of the temporomandibular joint disc. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(2): 138-50. 2003.
- Xiong, H., Hagg, U., Tang, G.H., Rabie, A.B. and Robinson, W. The effect of continuous bite-jumping in adult rats: a morphological study. *Angle Orthod*, 74(1): 86-92. 2004.