

Cartilagem Condilar da Mandíbula: uma Revisão

The Mandibular Condylar Cartilage: a Review

German O. Ramirez-Yañez¹

Ramirez-Yañez GO. Cartilagem condilar da mandíbula: uma revisão. Ortop Rev Int Ortop Func 2004; 1(1):85-94.

A cartilagem mandibular é uma estrutura especializada presente na superfície dos côndilos mandibulares. Tem duas funções principais: crescimento endocondral e função articular. Essa cartilagem é composta de dois tipos: uma cartilagem fibrosa, cuja função principal é suportar as cargas, e uma cartilagem hialina, que participa principalmente na ossificação endocondral e no crescimento da mandíbula. Este trabalho faz uma revisão do conhecimento atual sobre essa cartilagem especializada e sua relação com a função craniomandibular. A resposta da cartilagem condilar da mandíbula é determinada por fatores extrínsecos e intrínsecos. A literatura trata amplamente das funções orais e do metabolismo fisiológico na cartilagem condilar. Essa cartilagem responde às forças mecânicas com crescimento endocondral e/ou aumentando a camada de fibrocartilagem para que esta possa suportar as cargas, protegendo, assim, a cartilagem de danos. Em roedores, os movimentos da mandíbula para a frente estimulam a fisiologia da cartilagem condilar. Em humanos, os movimentos látero-protrusivos da mandíbula são a melhor maneira de estimular respostas na articulação temporomandibular. Portanto, a manutenção de uma função oral dinâmica é essencial para uma fisiologia correta da cartilagem e, conseqüentemente, uma articulação temporomandibular saudável. No entanto, essa resposta pode estar relacionada a fatores genéticos, que podem determinar a qualidade da resposta.

PALAVRAS-CHAVE: Cartilagem condilar; Ossificação endocondral; Função oral; Osso que suporta a carga; Fatores intrínsecos e extrínsecos.

Ramirez-Yañez GO. The mandibular condylar cartilage: a review. Ortop Rev Int Ortop Func 2004; 1(1):85-94.

The mandibular cartilage is a specialized structure present on the surface of the mandibular condyles. It plays two major functions, endochondral growth and joint function. This cartilage is composed by two types: a fibrocartilage which plays its major role bearing the loads, and, a hyaline cartilage which mainly participate in endochondral ossification and mandibular growth. The current paper reviews the actual knowledge about this specialized cartilage and its relationship with the craniomandibular function. The response of the mandibular condylar cartilage is determined by extrinsic and intrinsic factors. Oral function and physiological metabolism at the condylar cartilage are widely related through the literature. This cartilage responds to mechanical forces with endochondral growth and/or increasing the fibrocartilage layer to bear the loads, and so, to avoid cartilage damage. In rodents, mandibular forward movements stimuli the condylar cartilage physiology. In humans, latero-protrusive movements of the mandible are the best way to stimulate responses at the temporomandibular joint. For this reason, maintenance of a dynamic oral function is essential to keep a correct cartilage physiology, and thus, a healthy temporomandibular joint. However, this response may be related with genetic factors which could determine the quality of the response.

KEYWORDS: Condylar cartilage; Endochondral ossification; Oral function; Load-bearing bone; Intrinsic and extrinsic factors.

¹ DDS, MDSc, PhD (cursando); Biologia e Patologia Oral – Faculdade de Odontologia, Universidade de Queensland, Austrália; The University of Queensland, St. Lucia Campus, Brisbane, QLD. 4072, Australia; e-mail: g.ramirez@uq.edu.au ou germanramirez@hotmail.com

¹ DDS, MDSc, PhD (in course); Oral Biology & Pathology

School of Dentistry –The University of Queensland, Australia; The University of Queensland, St. Lucia Campus, Brisbane, QLD. 4072, Australia; e-mail: g.ramirez@uq.edu.au or germanramirez@hotmail.com

INTRODUÇÃO / INTRODUCTION

A cartilagem condilar é o mais importante local de crescimento da mandíbula^{1,2,3}. Isso não nega o importante papel que outras áreas desempenham no crescimento mandibular, bem como sua influência na quantidade e direção desse crescimento. No entanto, a cartilagem condilar é responsável pelo comprimento final da mandíbula². A finalidade deste trabalho é rever o conhecimento existente sobre a fisiologia da cartilagem condilar e como esta responde aos estímulos extrínsecos e intrínsecos.

Algumas características específicas diferenciam a cartilagem no côndilo mandibular da cartilagem encontrada na epífise dos ossos longos. Ao contrário da cartilagem epifisária, que se desenvolve a partir do *condro-skeleton*, a cartilagem condilar da mandíbula se desenvolve a partir das membranas ósseas durante a embriogênese. Nesse contexto, considera-se uma cartilagem secundária em vez de uma cartilagem primária^{4,5,6}. A presença de dois tipos de cartilagem, uma fibrocartilagem na superfície e uma cartilagem hialina abaixo, permite que a cartilagem condilar se adapte melhor às forças do que as cartilagens primárias⁷. A cartilagem secundária está presente nas aves, mamíferos e em alguns pequenos vertebrados⁸. Os aparelhos ortopédicos podem modificar não apenas a direção, mas também a quantidade de crescimento mandibular, graças à presença dessa cartilagem secundária no côndilo mandibular. Nos ossos longos, a presença de uma cartilagem primária permite somente modificar a direção do crescimento⁹.

Estrutura da cartilagem condilar da mandíbula

A cartilagem condilar apresenta algumas diferenças morfológicas e estruturais em relação à cartilagem primária. Estruturalmente, apresenta quatro camadas diferentes (Figura 1). A camada fibrosa compõe-se principalmente de fibroblastos e colágeno tipo I. Essa camada suporta as forças transmitidas para a articulação temporomandibular (ATM) durante a função mandibular. A camada proliferativa é composta por células mesenquimais ou indiferenciadas. Essas células têm a capacidade de se diferenciar em fibroblastos, que formam a camada fibrosa, ou em condroblastos, isto é, as células cartilaginosas encontradas na cartilagem hialina. A camada madura é composta por condroblastos que sintetizam a matriz cartilaginosa, principalmente o colágeno tipo II. Os condroblastos se hipertrofiam e aumentam em volume quando alcançam a última camada da cartilagem hialina, a camada hipertrófica. Essa área é conhecida como a zona de ossificação endocondral. Até o presente, não se sabe ao certo se a matriz cartilaginosa mineralizada é reabsorvida e um novo

The condylar cartilage is the most important growing site in the mandible^{1,2,3}. This does not deny that other areas play an important role in mandibular growth, and influence the amount and direction of that growth. However, the condylar cartilage is responsible for the final length of the mandible². The purpose of this paper is to review the actual knowledge about the physiology of the mandibular condylar cartilage and how this cartilage responds to extrinsic and intrinsic stimulus.

Some specific features differentiate the cartilage from the mandibular condyle with that found in the epiphysis of the long bones. Unlike epiphyseal cartilage, which develops from the chondro-skeleton, mandibular condylar cartilage develops from the bone membranes during embryogenesis. In this context, it is considered a secondary instead of a primary cartilage^{4,5,6}. The presence of two types of cartilage, a fibrocartilage on the surface and a hyaline cartilage underneath, allows the condylar cartilage to adapt better to forces than the primary cartilages⁷. The secondary cartilage is present in avian, mammals and in some small vertebrates⁸. Orthopedic appliances may modify not only the direction of the mandibular growth, but also the amount of mandibular growth due to the presence of this secondary cartilage at the mandibular condyle. In long bones, the presence of a primary cartilage only permits to modify the direction of the growth⁹.

The structure of the mandibular condylar cartilage

The condylar cartilage presents some morphological and structural differences compared to the primary cartilage. Structurally, it presents four different layers (Figure 1). Fibrous layer is mainly composed by fibroblasts and collagen type I. This layer withstand the forces transmitted in to the temporomandibular joint (TMJ) during mandibular function. Undifferentiated or mesenchymal cells compose the proliferative layer. These cells have the ability to differentiate either in fibroblasts going to the fibrous layer, or in chondroblasts, which are the cartilage cells found in the hyaline cartilage. The mature layer is composed by chondroblasts synthesizing cartilage matrix, mainly collagen type II. The chondroblasts hypertrophy and increase its volume when they reach the last layer of the hyaline cartilage, the hypertrophic layer. In this layer the cartilage matrix

osso depositado, ou se atua como suporte para deposição óssea. Tampouco se sabe se a célula cartilaginosa hipertrofiada sofre apoptose ou se permanece como uma célula diferente. Para melhor compreensão da morfologia da cartilagem mandibular, o autor recomenda a leitura do trabalho de Luder^{3,7,10}. Embora a cartilagem primária apresente uma estrutura semelhante, a fibrocartilagem (função articular) e a cartilagem hialina (função de crescimento) estão separadas por uma camada de osso trabecular (Figura 2). Portanto, o crescimento e a função articular nos ossos longos se processam em diferentes locais do osso, ao passo que, na cartilagem mandibular, as duas funções se processam no mesmo local⁷.

is mineralized and then resorbed and replaced by bone. This area is known as the zone of endochondral ossification. Up to date, it is not totally understood if the mineralized cartilage matrix is resorbed and new bone is deposited or if it serves as scaffold for bone deposition. It is either known if the hypertrophied cartilage cell goes apoptosis or it stays as a different cell. For a better understanding of the morphology of the mandibular cartilage the author recommends to read Luder's work^{3,7,10}. Although the primary cartilage presents similar structure, the fibrocartilage (joint function) and the hyaline cartilage (growth function) are separated by a layer of trabecular bone (Figure 2). Therefore, in the long bones growth and articular function are performed in different sites of the bone, while in the mandibular cartilage both functions are performed at the same site⁷.

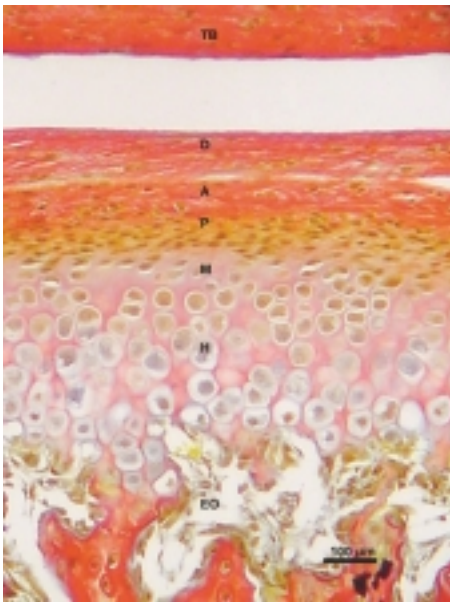


FIGURA 1: Corte condilar de um rato Lewis tingido com Herovici's mostrando o osso temporal (TB), o disco (D) e a cartilagem da mandíbula com suas diferentes camadas: articular (A), proliferativa (P), madura (M) e hipertrófica (H). (EO) zona da ossificação endocondral. | **FIGURE 1:** Condylar section of a Lewis rat stained with Herovici's showing the temporal bone (TB), the disk (D), and the mandibular condylar cartilage with its different layers: articular (A), proliferative (P), mature (M), and hypertrophic (H). (EO) zone of endochondral ossification.



FIGURA 2: Corte da tibia de um rato Lewis tingida com Herovici's, mostrando a camada articular (A) separada da cartilagem hialina (HC) pelo osso trabecular (B). | **FIGURE 2:** Section of a Lewis rat tibial stained with Herovici's showing the articular layer (A) separated from the hyaline cartilage (HC) by trabecular bone (B). (EO) zone of endochondral ossification.

Apesar da espessura estável das camadas condilares, estas podem variar em função da idade e do estágio de crescimento. Por exemplo, ao nascer, o côndilo humano apresenta uma camada hipertrófica muito espessa e a frente da invasão vascular está quase perpendicular ao longo eixo do processo condilar¹¹. Por volta dos três anos, o côndilo assume uma aparência que lembra o formato de foice, com acentuada redução da espessura cartilaginosa¹². Na puberdade, poder-se-ia pensar que a ossificação endocondral na cartilagem condilar da mandíbula diminuisse, paralelamente às placas de crescimento fundidas, mas o crescimento da cartilagem condilar da mandíbula parece continuar por longo tempo após o corpo ter atingido sua altura total⁷. No entanto, a cartilagem condilar não

Despite the stability in thickness of condylar layers, these may vary with age and stage of growth. For example, at birth, human condyle presents very thick hypertrophic layer, and the front of vascular invasion is approximately perpendicular to the long axis of the condylar process¹¹. Around three years after birth, it assumes a sickle-shaped appearance with a marked decrease in cartilage thickness¹². During puberty, one would expect that endochondral ossification in the mandibular condylar cartilage would decrease in parallel with the fused growth plates. But mandibular condylar cartilage growth seems to proceed for a considerable time after growth in total body height has ended⁷. However, condylar cartilage does not

umenta em espessura durante o crescimento puberal¹¹. As células na camada proliferativa permanecem por algum tempo após a puberdade, diferenciando-se em condrócitos e juntando-se à camada hipertrófica, de modo semelhante ao que ocorreu no surto de crescimento, embora as camadas proliferativas e hipertróficas tenham desacelerado suas atividades metabólicas⁷. No final da terceira década de vida, em humanos, a cartilagem hialina no côndilo é totalmente substituída pelo osso¹³. No entanto, o que pode ocorrer é o cessamento da ossificação endocondral, ao passo que o osso subcondral é modelado e remodelado⁷. Novos estudos são necessários para elucidar o que realmente ocorre com a cartilagem condilar mandibular após a idade adulta.

Dieta e cartilagem condilar

O sistema craniomandibular é estimulado pela atividade neuromuscular e pelo contato dos dentes, que aumentam a transformação dos tecidos. Na mastigação, o periodonto dos molares e pré-molares recebe uma carga elétrica gerada pelo contato dos dentes. A ATM recebe carga elétrica principalmente durante o contato incisal^{14,15}. No entanto, a maior parte dos impulsos elétricos produzidos durante a função mandibular termina no côndilo¹⁵. Portanto, uma alteração nas forças mastigatórias modifica a fisiologia do metabolismo da cartilagem e o crescimento endocondral subsequente. Esse fato foi demonstrado em roedores, nos quais uma alteração na relação dos incisivos e, conseqüentemente, na função oral, produz uma resposta imediata da cartilagem condilar da mandíbula, onde observa-se redução da atividade mitótica e aceleração da maturação condroblástica¹⁶.

Estudos realizados com diferentes dietas confirmam essa idéia. Dietas duras e fibrosas transmitem cargas à cartilagem condilar da mandíbula, mantendo um metabolismo adequado do sistema craniomandibular. Animais submetidos a uma dieta dura apresentam cartilagem mais larga do que animais submetidos a uma dieta mole. Embora a maior espessura da cartilagem não seja indicativa de maior crescimento mandibular¹⁷, essas alterações pressupõem uma modificação no metabolismo da cartilagem. Os animais inicialmente submetidos a uma dieta mole e depois alimentados com dieta dura recuperam a morfologia normal da cartilagem^{18,19,20,21}. Essa recuperação foi determinada em um período de duas a quatro semanas, em ratos, mas ainda não foi determinada em humanos.

Uma dieta mole produz várias alterações na mandíbula. A aposição óssea nas superfícies lateral e inferior da mandíbula é reduzida. A altura do *ramus* diminui e o ângulo da mandíbula pode apresentar-se subdesenvolvido. Além disso, a quantidade de osso trabecular é reduzida e o osso

increase in thickness during pubertal growth¹¹. Cells in the proliferative layer continue for some time after puberty to differentiate into chondrocytes and to be added to the hypertrophic layer in a manner similar to that occurring during the growth spurt, although the proliferative and hypertrophic layers have slowed down their metabolic activities⁷. By the end of the third decade of life, in humans, the hyaline cartilage in the condyle becomes completely replaced by bone¹³. However, what may occur is that endochondral ossification ceases, whereas subchondral bone is modelled and remodeled⁷. More studies are required to elucidate what really occurs with the mandibular condylar cartilage after the adulthood.

Diet and condylar cartilage

The craniomandibular system is stimulated by neuromuscular activity and teeth contact, which increase tissues turnover. Teeth contact charges electrically the periodontium of the molars and premolars during mastication. TMJ is charged mainly during incisal contact^{14,15}. However, the most of the electrical impulses produced during mandibular function end at the condyle¹⁵. Thus, a change in masticatory forces modifies the physiology of the cartilage metabolism and the subsequent endochondral growth. This has been demonstrated in rodents, where an alteration in the incisor relationship, and so, in the oral function, produces an immediate response on the mandibular condylar cartilage, where, mitotic activity decreases and chondroblasts maturation accelerates¹⁶.

Studies with different diet support also this idea. Hard and fibrous diet transmits loads to the mandibular condylar cartilage maintaining an adequate metabolism of the craniomandibular system. Animals fed with a hard diet present a wider cartilage than those fed with a soft diet. Although an increase in cartilage thickness does not infer higher mandibular growth¹⁷, these changes infer a modification of the cartilage metabolism. Those animals fed with a soft diet and then switched to a hard diet recover a normal morphology of the cartilage^{18,19,20,21}. This recovery has been determined about two to four weeks for rats, but it has not been determined in humans.

A soft diet produces a variety of alterations in the mandible. Bone apposition at the lateral and inferior mandibular surfaces is diminished. The height of the ramus is reduced and the angle of the mandible may be underdeveloped. In addition, the amount of trabecular bone is reduced and the bone is more

torna-se mais poroso¹⁹. Histologicamente, ocorre redução do conteúdo de água na cartilagem condilar²², aumentando a concentração de proteoglicanos e cátions, e reduzindo o pH intracelular²³. Todas essas respostas estão diretamente relacionadas à magnitude e duração da carga. Assim, não se recomenda uma carga prolongada sobre a ATM, pois poderia afetar a cartilagem. A carga intermitente é melhor para o metabolismo fisiológico na cartilagem^{24,25}.

A dieta mole foi relacionada ao aumento de maloclusões nas sociedades urbanizadas²⁶. Estudos realizados em sociedades rurais demonstraram menor incidência de maloclusões. Estas aumentam quando a população rural se transfere para a cidade. No entanto, a presença de maloclusão está intimamente relacionada ao estímulo externo e ao padrão genético. Esse tópico será abordado mais detalhadamente nas seções seguintes.

Matriz extracelular na cartilagem condilar

Conforme já descrito acima, a cartilagem condilar é formada por dois tipos diferentes de cartilagem, fibrocartilagem e cartilagem hialina. O colágeno I é a principal proteína da fibrocartilagem, sendo encontrado também em torno das células hipertróficas, próximo à zona de ossificação endocondral. Esse colágeno resiste a cargas multidirecionais que afetam a cartilagem da mandíbula durante movimentos funcionais ou parafuncionais²³. Assim, a fibrocartilagem suporta cargas compressivas, possibilitando flexibilidade suficiente para adaptar-se e distribuir as cargas suavemente. Estudos realizados em nosso laboratório demonstraram que a alteração da relação dos incisivos em ratos estimula a expressão do fator de crescimento epidérmico (dados não publicados). Esse fator de crescimento é um pré-requisito para a mudança fenotípica de condroblastos em células fibroblásticas²⁷. Deduz-se, portanto, que se forma uma camada fibrosa mais espessa para suportar o excesso de forças transmitidas à ATM, resultantes de uma alteração oclusal, conforme estudos realizados por outros autores^{20,28}.

O colágeno tipo II é a principal proteína da cartilagem hialina²⁹. Nessa cartilagem são encontrados também outros tipos de colágeno, tais como os tipos VI, IX, X e XI. O colágeno VI une as células à matriz na zona proliferativa³⁰. O colágeno IX atua como ligação entre a matriz e os diferentes componentes da cartilagem³¹. O colágeno X atua como suporte durante a degradação do colágeno II no processo de substituição da cartilagem pelo osso³⁰. Há maior quantidade de todos os colágenos, do conteúdo de glicosaminoglicanos e do número de células, quando a função oral obedece a um padrão fisiológico³⁰.

As proteínas ósseas também estão presentes na car-

porous¹⁹. Histologically, there is a reduction in the content of water in the condylar cartilage²², increasing the concentration of proteoglycans and cations and reducing the intracellular pH²³. All these responses are directly related with the magnitude and the duration of the load. Thus, prolonged loading of the TMJ is not recommended as the cartilage can be affected. Intermittent loading is better for a physiological metabolism in the cartilage^{24,25}.

Soft diet has been related with an increase in malocclusions in the urbanized societies²⁶. Studies in rural societies have shown a lower incidence in malocclusions, which increase when people from the rural areas move to the cities. However, there is a high relationship between the external stimulus and the genetic pattern for a malocclusion to be present. This topic is going to be further discussed on the following sections.

The extracellular matrix in the condylar cartilage

As described previously, two different types of cartilage compose the mandibular condylar cartilage, fibrocartilage and hyaline cartilage. Collagen I is the major protein of the fibrocartilage and, it is also found around the hypertrophic cells near to the zone of endochondral ossification. This collagen resists the multidirectional loads affecting the mandibular cartilage during the functional or parafunctional movements²³. Thus, the fibrocartilage withstands the compressive loads permitting enough flexibility to adapt to and to distribute the loads in a smooth pattern. Studies in our lab have shown that alteration of the incisor relationship in rats stimulates epidermal growth factor expression (unpublished data). This growth factor is a prerequisite for the phenotypic change from chondroblasts to fibroblastic cells²⁷. This infers that a thicker fibrous layer is formed to withstand the excessive forces transmitted to the TMJ due to an alteration in the occlusion, which correlates with studies performed by other authors^{20,28}.

Collagen type II is the major protein of the hyaline cartilage²⁹. Other collagen types, such as types VI, IX, X, and XI, are also found in this cartilage. Collagen VI binds the cells with the matrix in the proliferative zone³⁰. Collagen IX serves as a link between the matrix and the different components of the cartilage³¹. Collagen X serves as scaffold during degradation of collagen II over the replacement of cartilage by bone³⁰. All collagens and the content of glycosaminoglycans, as well as the number of cells, are increased as the oral function is performed in a

tilagem condilar. Tanto osteopontina como osteocalcina foram detectadas durante a biomineralização da matriz cartilaginosa³². Sua expressão reduz-se consideravelmente quando a função oral diminui, e esse fenômeno é acompanhado por uma redução no ritmo e quantidade de deposição óssea³². A carga reduzida sobre o côndilo também aumenta a expressão da osteocalcina³³. Essa proteína expressa-se quando as células cartilagosas estão prontas para mineralização. Portanto, uma mudança na função acelera a transformação de um padrão cartilaginoso em padrão osteóide³³. Isso é confirmado pelo fato de que uma função incisal alterada aumenta a expressão do fator de crescimento transformador beta 1¹⁶, uma citocina utilizada como indicadora da maturidade das células cartilagosas. Uma função alterada também está ligada à redução do conteúdo de glicosaminoglicanos, o que aumenta o risco de osteoartrose^{21,23}. Portanto, uma função oral adequada é importante para manter o metabolismo da cartilagem e estimular a síntese da matriz²³. Os estímulos corretos podem produzir respostas fisiológicas na cartilagem condilar da mandíbula, em qualquer estágio da vida²³.

Movimentos mandibulares e crescimento mandibular

Desde a lei de Wolff, a maioria dos cientistas concorda que a função está intimamente relacionada ao crescimento mandibular. Essa questão foi abordada por Moss em toda a sua teoria sobre a "matriz funcional"^{34,35,36,37}. Petrovic também demonstrou que a cartilagem condilar da mandíbula recebe nutrientes, minerais e fatores de crescimento da zona retrodiscal quando essa zona é estirada pela ação do músculo pterigóide lateral, durante o movimento da mandíbula^{24,38}. Copray também concorda com esse conceito ao afirmar que a zona posterior do côndilo recebe o estímulo gerado durante a amamentação e que esses estímulos são diretamente produzidos pela contração do músculo pterigóide lateral³⁹. A dieta dura aumenta os movimentos para a frente e os movimentos laterais^{26,40}. O aumento dos movimentos mandibulares proporciona um metabolismo melhor e mais fisiológico na cartilagem condilar, o que resulta em mais crescimento endocondral^{26,40}.

No contato incisal, verifica-se a presença de carga máxima da cartilagem^{14,21,22,39,41}. Segundo relatos, o estímulo ideal ocorre quando o terço incisal do incisivo inferior em seu aspecto bucal toca o incisivo superior aproximadamente no terço incisal e médio do aspecto palatino^{42,43}. É importante lembrar que essa é uma carga dinâmica e não estática. Uma carga estática pode provocar excesso de carga na ATM, levando a uma condi-

physiological pattern³⁰.

Bone proteins are also present in the condylar cartilage. Osteopontin and osteocalcin have been detected during the biomineralization of the cartilaginous matrix³². Their expression is significantly reduced when the oral function reduces and this phenomenon is accompanied by a reduction in the rate and amount of bone deposition³². Reduced loadings on the condyle also increase the expression of osteocalcin³³. This protein is expressed when the cartilage cells are ready for mineralization. Thus, an alteration in function accelerates the turnover from a cartilaginous pattern to an osteoid pattern³³. This is also supported by the fact that an altered incisal function increases the expression of transforming growth factor-beta 1¹⁶, a cytokine used as a marker of cartilage cells maturity. An altered function also correlates with reduced content of glycosaminoglycans and this increase the risk of osteoarthritis^{21,23}. Therefore, an adequate oral function is important to maintain cartilage metabolism and to stimulate matrix synthesis²³. Correct stimuli may produce physiological responses in the mandibular condylar cartilage at any stage of life²³.

Mandibular movements and mandibular growth

Since Wolff's law, the most of the scientists agree that function is intimately related with mandibular growth. Moss probed this throughout his theory about the "functional matrix"^{34,35,36,37}. Petrovic also showed that the mandibular condylar cartilage receive nutrients, minerals and growth factors from the retro-discal zone, when this zone is stretched by the action of the lateral pterigoid muscle during the mandibular movement^{24,38}. This concept also agrees with Copray's statement, which states that the posterior zone of the condyle receives stimulus generated during breast-feeding, and that these stimulus are directly produce by the contraction of the lateral pterigoid muscle³⁹. Hard diet increases forward and lateral movements of the mandible^{26,40}. An increase in mandibular movements permits a better and more physiological metabolism in the condylar cartilage, which results in more endochondral growth^{26,40}.

Maximum load of the cartilage is present during incisal contact^{14,21,22,39,41}. The ideal stimuli has been reported to occur when the incisal third of the lower incisor on its buccal aspect touch the upper incisor about the incisal and middle thirds on its palatal aspect^{42,43}. It is important to keep in mind that this is a dynamic and not a static loading. A static loading

ção patológica. Copray, Liem³⁹ (1989) demonstraram que o crescimento mandibular cessa quando a carga mecânica é excessiva com valor crítico (26Kpa). As cargas compressivas estáticas sobre a cartilagem condilar produzem mudanças nas células cartilaginosas, não apenas em formato, mas também na composição do fluido intersticial em torno da célula²⁵.

O Professor Pedro Planas descreveu o modelo de crescimento mandibular nos planos sagital e transversal, ao propor suas leis⁴⁴. Afirmou que a mastigação deve ser equilibrada bilateralmente. Sua primeira lei afirma que o movimento para a frente do côndilo no lado de balanceio durante as excursões laterais da mandíbula estimula o crescimento mandibular da hemimandíbula no mesmo lado. Portanto, com uma mastigação equilibrada bilateralmente, ocorre um crescimento simétrico da mandíbula⁴⁴. Estudos realizados em animais demonstraram que a mastigação unilateral produz uma mandíbula mais longa no lado de balanceio^{45,46}. Além disso, a disocclusão incisiva unilateral em ratos produz aumento da expressão de fosfatase alcalina (ALP) no lado da disocclusão incisiva, ao passo que se observa maior expressão de osteocalcina (OCN) no lado oposto ao da disocclusão incisiva¹⁶. Considerando que a ALP se expressa durante o início da mineralização da matriz⁴⁷ e que a OCN se expressa em um estado posterior⁴⁸, esses resultados sugerem que a ossificação endocondral é mais acelerada na cartilagem condilar oposta à disocclusão incisiva. É interessante notar que, mesmo que os movimentos mastigatórios normais em ratos sejam bilaterais⁴⁹, uma alteração unilateral na relação dos incisivos produz respostas diferentes nos dois lados da mandíbula. Essas mudanças na atividade molecular são realizadas com redução da atividade mitótica. Resultados semelhantes foram obtidos em outros estudos recentes⁵⁰. Portanto, uma alteração da função oral, principalmente na relação incisal, diminui a divisão celular das células indiferenciadas e dos condroblastos, acelerando a maturação destes últimos. Isso conduz a um aumento da ossificação endocondral. No entanto, se a função alterada for mantida, o número de condroblastos disponíveis para maturação e hipertrofia diminuiria e, portanto, a ossificação endocondral também diminuiria. Em outras palavras, seria um momento em que a ossificação endocondral poderia diminuir como consequência de uma redução no número de células em processo de maturação e hipertrofia. Portanto, a mastigação deve ser equilibrada bilateralmente, conforme proposto por Planas, a fim de estimular a maturação dos condroblastos em um dos côndilos, enquanto o côndilo do lado oposto encontra-se relaxado, permitindo, assim, que as células se multipliquem.

may cause an overloading of the TMJ running to a pathological entity. Copray, Liem³⁹ (1989) showed that mandibular growth stops when the mechanical loading overwhelm a critical value (26Kpa). Static compressive loads on the condylar cartilage produce changes in the cartilage cells not only in shape but also in the composition of the interstitial fluid surrounding the cell²⁵.

Professor Pedro Planas described the model of mandibular growth in the sagital and transversal planes when he proposed his laws⁴⁴. He stated that mastication must be balanced bilaterally. His first law sustains that the forward movement of the condyle on the non-working side during the lateral excursions of the mandible produces stimulus which stimulate mandibular growth of the ipsilateral hemi-mandible. Thus, with a mastication balanced bilaterally, a symmetric growth of the mandible occurs⁴⁴. Studies in animals demonstrate that unilateral mastication produces longer mandible on the non-working side^{45,46}. Furthermore, unilateral incisor disocclusion in rats produces an increase in alkaline phosphatase (ALP) expression on the side of incisor disocclusion, whereas a higher expression of osteocalcin (OCN) is observed in the opposite side to that of incisor disocclusion¹⁶. Considering that ALP is expressed during the beginning of matrix mineralization⁴⁷, and OCN expresses at a later stage⁴⁸, these results suggest that endochondral ossification is running faster on the condylar cartilage opposite to the incisor disocclusion. Interestingly, even though the masticatory movements in the rat are normally bilateral⁴⁹, a unilateral alteration in the incisor relationship produces different responses at both sides of the mandible. These changes in molecular activity are accomplished with a decrease in mitotic activity. Similar results have been shown by other recent study⁵⁰. Thus, an alteration in oral function, particularly in the incisal relationship, decreases cellular division of the undifferentiated cells and of the chondroblasts, and accelerates chondroblasts maturation. This leads to an increase in endochondral ossification. However, if the altered function is maintained, the number of chondroblasts available to mature and hypertrophy would decrease, and so, endochondral ossification would decrease as well. In other words, it would be a moment when endochondral ossification may decrease as consequence of a reduction in the number of cells maturing and hypertrophying. Therefore, mastication must be balanced bilaterally, as Planas proposed, in order to stimulate chondroblasts maturation on one condyle, while the condyle on the other side is relaxing and so, cell multiplication is allowed.

Fatores intrínsecos e cartilagem condilar da mandíbula

Sabe-se que inúmeros fatores intrínsecos, tais como hormônio do crescimento (GH), paratormônio (PTH) e proteína relacionada ao paratormônio (PTHrP), bem como os fatores de crescimento, influenciam o crescimento da cartilagem^{51,52,53,54,55,56,57,58}. Nas cartilagens primárias, o hormônio do crescimento tem efeito direto no ritmo de diferenciação das células tronco em condroblastos. Ele aumenta indiretamente a atividade mitótica na camada proliferativa, através dos efeitos do fator-1 de crescimento autócrino e parácrino, semelhante à insulina^{59,60}. Assim, o crescimento da cartilagem nos ossos longos, na sincondrose eseno-occipital e na cartilagem presente no osso esfenóide e no etmóide, todas consideradas cartilagens primárias, é principalmente controlado por fatores intrínsecos, principalmente pelo hormônio do crescimento (GH). Por outro lado, a cartilagem condilar da mandíbula, bem como a cartilagem presente na apófise coronóide, no meio da sutura palatina e no calo de cicatrização da fratura, respondem fortemente a fatores extrínsecos⁹. Não obstante, os fatores intrínsecos também produzem um efeito significativo nas cartilagens secundárias. Segundo relatos, os fatores de crescimento e os hormônios sexuais atuam na cartilagem condilar da mandíbula^{2,52,57}. Relata-se também que alguns deles estimulam a divisão das células cartilaginosas, enquanto outros retardam a divisão dos condroblastos. Aparentemente, a maior parte é controlada pelo GH⁵⁷, mas o efeito desse hormônio sobre a cartilagem não é bem conhecido.

Um estudo recente realizado em nosso laboratório aumentou a compreensão do efeito do GH sobre a cartilagem condilar da mandíbula⁶¹. Em ratos transgênicos com produção reduzida de GH (anões), foi possível observar o que ocorre nesses animais, cujos níveis de GH disponível são mais baixos em comparação a ratos normais com a mesma tendência hereditária. Além disso, a suplementação de GH para os animais anões permitiu observar a resposta da cartilagem mandibular ao GH. Confirmando a expectativa, observou-se menor índice de atividade mitótica nos animais anões, ao passo que os animais tratados com GH apresentaram melhor resposta em atividade mitótica, mais alta até que nos ratos normais. É interessante notar que a maturação condroblástica foi acelerada na cartilagem mandibular dos animais anões com baixos níveis de GH e retardada na cartilagem dos animais anões tratados com GH. Concluiu-se, por esses resultados, que o GH regula uma relação inversa entre a atividade mitótica e a maturação das células cartilaginosas, ou seja, um aumento do GH estimula a divisão celular mas retarda a maturação condroblástica⁶¹.

Intrinsic factors and mandibular condylar cartilage

A number of intrinsic factors, such as growth hormone (GH), parathormone (PTH) and parathormone-related protein (PTHrP), and growth factors, are known to influence cartilage growth^{51,52,53,54,55,56,57,58}. In primary cartilages, growth hormone has a direct effect on the differentiation rate of the stem cells to chondroblasts. It increases mitotic activity in the proliferative layer indirectly through the effect of autocrine/paracrine insulin-like growth factor-1^{59,60}. Thus, cartilage growth in the long bones, in the sphenoid-occipital synchondrosis, and in the cartilage present in the sphenoid and etmoid bones, all of them considered primary cartilages, is mainly controlled by intrinsic factors, specifically by the growth hormone (GH). In contrast, the mandibular condylar cartilage as well as the cartilage present in the coronoid apophysis, in the middle palatal suture, and in the fracture healing callus highly respond to extrinsic factors⁹. Nevertheless, intrinsic factors also produce a significant effect in the secondary cartilages. Growth factors and sexual hormones have been reported to act on the mandibular condylar cartilage^{2,52,57}. Some of them are reported to stimulate cartilage cell division and others to delay chondroblasts division. It seems that the most of them are controlled by the GH⁵⁷, but the effect of this hormone on the cartilage is not well understood.

A recent study performed in our laboratory has produced insights about the effect of the GH on the mandibular condylar cartilage⁶¹. By means of transgenic rats with a reduced production of GH (dwarfs), it was possible to observe what occurs in those animals where lower levels of GH are available, comparing with normal rats from the same strain. In addition, GH supplementation to the dwarf animals permitted to observe the response of the mandibular cartilage to GH. As expected, a lower rate in mitotic activity is observed in the dwarf animals, whereas those animals treated with GH showed a high response in mitotic activity, even higher than the normal rats. Interestingly, chondroblasts maturation was accelerated in the mandibular cartilage of those dwarf animals with low levels of GH, and delayed in the cartilage of those dwarf animals treated with GH. It is concluded from these results that GH regulates an inverse relationship between mitotic activity and cartilage cells maturation, where, an increase in GH stimulates cell division while retards chondroblasts maturation⁶¹.

CONCLUSÕES / CONCLUSIONS

Examinando-se a literatura e analisando os resultados dos nossos estudos recentes, nota-se que a cartilagem condilar da mandíbula é afetada tanto por fatores extrínsecos, como função, por exemplo, quanto por fatores intrínsecos, como os hormônios e fatores de crescimento. O GH, em particular, produz um aumento da atividade mitótica das células cartilaginosas, mas retarda a maturação dessas células⁶¹. Em outras palavras, existem mais condroblastos novos e indiferenciados disponíveis na cartilagem mandibular devido à ação do GH. Por outro lado, as cargas compressivas aceleram a maturação dos condroblastos e estimulam a síntese dos fatores de crescimento e dos marcadores ósseos^{16,50}, o que significa que a ossificação endocondral é estimulada. Portanto, tanto os fatores intrínsecos como os extrínsecos são necessários para produzir a ossificação endocondral. O GH e possivelmente outros hormônios seriam necessários para produzir mais células cartilaginosas na cartilagem mandibular, ao passo que a função oral só seria necessária como estímulo para diferenciar e sintetizar a matriz cartilaginosa, permitindo a formação do osso endocondral e, conseqüentemente, o crescimento mandibular. Esse conceito é importante para os Clínicos não apenas pela boa resposta ao estímulo da função oral para obter crescimento mandibular. A qualidade da resposta também depende dos níveis hormonais^{9,61,62,63}, principalmente do GH, produzidos pelo paciente. Hoje sabemos claramente que a função oral é um fator chave para o crescimento mandibular^{42,43,44}. No entanto, o papel dos fatores intrínsecos demanda uma investigação mais profunda, para que se possa desenvolver ferramentas que permitam identificar, com precisão e diretamente no paciente, a qualidade da resposta.

Throughout the literature and analyzing the results from our recent studies, the mandibular condylar cartilage is affected as by extrinsic factors, e.g. function, as by intrinsic factors, e.g. hormones and growth factors. Particularly GH produces an increase in the mitotic activity of the cartilage cells but delay the maturation of these cells⁶¹. In other words, more undifferentiated and new chondroblasts are available in the mandibular cartilage because the action of GH. On the other hand, compressive loads accelerates chondroblasts maturation and stimulates the synthesis of growth factors and bone markers^{16,50}, which means, the endochondral ossification is stimulated. Therefore, both intrinsic and extrinsic factors are necessary for endochondral ossification occurring. GH and possibly other hormones would be required to produce more cartilage cells in the mandibular cartilage, while oral function would be required to stimulate these cells to differentiate and synthesize cartilage matrix, which permits endochondral bone formation, therefore, mandibular growth. This concept is important for the Clinician because not only a good response will be obtained stimulating oral function in order to obtain mandibular growth. The quality of the response also depends on the levels of hormones^{9,61,62,63}, particularly GH, produced by the patient. Up to date is clear that oral function is a key factor for mandibular growing^{42,43,44}. However, the role of intrinsic factors needs to be further investigated in order to develop tools which accurately permit to identify directly on the patient, the quality of the response.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Hinton RJ. Form and function in the temporomandibular joint. In: Carlson DS (ed). Craniofacial biology. Ann Arbor: University of Michigan, Center for Human Growth and Development; 1981. p.37-60. Monograph N°10.
2. Petrovic AG, Stutzmann JJ, Gasson N. The final length of the mandible: is it genetically predetermined? In: Carlson DS (ed). Craniofacial biology. Ann Arbor: University of Michigan, Center for Human Growth and Development; 1981. p.105-26. Monograph N°10.
3. Luder HU. Age changes in the articular tissue of human mandibular condyles from adolescence to old age: a semiquantitative light microscopic study. Anat Rec 1998; 251(4):439-47.
4. Durkin JF. Secondary cartilage: a misnomer? Am J Orthod 1972; 62(1):15-41.
5. Goret-Nicaise M, Lengele B, Dhem A. The function of Meckel's and secondary cartilages in the histomorphogenesis of the cat mandibular symphysis. Arch Anat Microsc Morphol Exp 1984; 73(4):291-303.
6. Hall BK. Genetic and epigenetic control of connective tissues in the craniofacial structures. Birth Defects Orig Artic Ser 1984; 20(3):1-17.
7. Luder HU. Postnatal development, aging, and degeneration of the temporomandibular joint in humans, monkeys and rats. Ann Arbor: The University of Michigan; 1993.
8. Benjamin M. The development of hyaline-cell cartilage in the head of the black molly, *Poecilia sphenops*. Evidence for secondary cartilage in a teleost. J Anat 1989; 164:145-54.
9. Petrovic A. Auxologic categorization and chronobiologic specification for the choice of appropriate orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1994; 105(2):192-205.
10. Luder HU, Schroeder HE. Light and electron microscopic morphology of the temporomandibular joint in growing and mature crab-eating monkeys (*Macaca fascicularis*): the condylar articular layer. Anat Embryol 1990; 181(5):499-511.
11. Wright DM, Moffett BC. The postnatal development of the human temporomandibular joint. Am J Anat 1974; 141:235-50.
12. Thilander B, Carlsson GE, Ingervall B. Postnatal development of the human temporomandibular joint. I. A histological study. Acta Odontol Scand 1976; 34(2):117-26.
13. Moffett B. The morphogenesis of the temporomandibular joint. Am J Orthod 1966; 52:401-15.
14. Simon MR. The role of compressive forces in the normal maturation of the condylar cartilage in the rat. Acta Anat 1977; 97:351-60.
15. Standlee JP, Caputo AA, Ralph JP. Stress trajectories within mandible under occlusal loads. J Dent Res 1977; 56:1297-302.
16. Ramirez-Yañez GO, Daley TJ, Symons AL, Young WG. Incisor disocclusion in rats

- affects mandibular condylar cartilage at the cellular level. Arch Oral Biol 2004;(in press).
17. Kiliaridis S, Thilander B, Kjellberg H, Topouzelis N, Zafiriadis A. Effect of low masticatory function on condylar growth: a morphometric study in the rat. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999; 116(2):121-5.
 18. Bouvier M, Hylander WL. The effect of dietary consistency on gross and histologic morphology in the craniofacial region of young rats. Am J Anat 1984; 170(1):117-26.
 19. Yamada K, Kimmel DB. The effect of dietary consistency on bone mass and turnover in the growing rat mandible. Arch Oral Biol 1991; 36(2):129-38.
 20. Kantomaa T, Tuominen M, Pirttiniemi P. Effect of mechanical forces on chondrocyte maturation and differentiation in the mandibular condyle of the rat. J Dent Res 1994; 73(6):1150-6.
 21. Endo Y, Mizutani H, Yasue K, Senga K, Ueda M. Influence of food consistency and dental extractions on the rat mandibular condyle: a morphological, histological and immunohistochemical study. J Craniomaxillofac Surg 1998; 26(3):185-90.
 22. Hinton RJ. Effect of dietary consistency on matrix synthesis and composition in the rat condylar cartilage. Acta Anat 1993; 147(2):97-104.
 23. Hall AC. Physiology of cartilage. In: Hughes S. Sciences basic to orthopaedics; 1995. p.45-69.
 24. Stutzmann JJ, Petrovic AG. Role of the lateral pterygoid muscle and meniscotemporomandibular frenum in spontaneous growth of the mandible and in growth stimulated by the postural hyperpropulsor. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1990; 97(5):381-92.
 25. Nakai H, Niimi A, Ueda M. The influence of compressive loading on growth of cartilage of the mandibular condyle *in vitro*. Arch Oral Biol 1998; 43(7):505-15.
 26. Arizumi K. Experimental studies concerning the effect of food consistency on masticatory movement in man. Nippon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi 1989; 33(6):1301-12.
 27. Ishizeki K, Takahashi N, Nawa T. Formation of the sphenomandibular ligament by Meckel's cartilage in the mouse: possible involvement of epidermal growth factor as revealed by studies *in vivo* and *in vitro*. Cell Tiss Res 2001; 304:67-80.
 28. Copray JC, Jansen HW, Duterloo HS. Effects of compressive forces on proliferation and matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of the rat *in vitro*. Arch Oral Biol 1985; 30(4):299-304.
 29. Salo L, Kantomaa T. Type II collagen expression in the mandibular condyle during growth adaptation: an experimental study in the rabbit. Calcif Tissue Int 1993; 52(6):465-9.
 30. Salo LA, Hoyland J, Ayad S, Kieley CM, Freemont A, Pirttiniemi P *et al*. The expression of types X and VI collagen and fibrillin in rat mandibular condylar cartilage. Response to masticatory forces. Acta Odontol Scand 1996; 54(5):295-302.
 31. Hall BK. Cartilage: structure, function and biochemistry. New York: Academic Press; 1983.
 32. Sasaguri K, Jiang H, Chen J. The effect of altered functional forces on the expression of bone-matrix proteins in developing mouse mandibular condyle. Arch Oral Biol 1998; 43(1):83-92.
 33. Haas DW, Holick MF. Enhanced osteonectin expression in the chondroid matrix of the unloaded mandibular condyle. Calcif Tissue Int 1996; 59(3):200-6.
 34. Moss ML. Functional cranial analysis of the mandibular angular cartilage in the rat. Angle Orthod 1969; 39(3):209-14.
 35. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. Am J Orthod Dentofac Orthop 1969; (6):20-31.
 36. Moss ML, Salentijn L. The compensatory role of the condylar cartilage in mandibular growth: theoretical and clinical implications. Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl Gesamte 1971; 56(1):5-16.
 37. Moss ML. Functional cranial analysis and the functional matrix. Int J Orthod 1979; 17(1):21-31.
 38. Petrovic A, Stutzmann J, Oudet C. Condylectomy and mandibular growth in young rats. A quantitative study. Proc Finn Dent Soc 1981; 77(1-3):139-50.
 39. Copray JC, Liem RS. Ultrastructural changes associated with weaning in the mandibular condyle of the rat. Acta Anat 1989; 134(1):35-47.
 40. Takada K, Miyawaki S, Tatsuta M. The effects of food consistency on jaw movement and posterior temporalis and inferior orbicularis oris muscle activities during chewing in children. Arch Oral Biol 1994; 39(9):793-805.
 41. Kantomaa T, Tuominen M, Pirttiniemi P, Ronning O. Weaning and the histology of the mandibular condyle in the rat. Acta Anat 1992; 144(4):311-5.
 42. Simões WA. Ortopedia funcional de los maxilares vista a traves de la rehabilitación neuro-oclusal. 2ª ed. Venezuela: Isaro; 1989.
 43. Simões WA. Insights into maxillary and mandibular growth for a better practice. J Clin Pediatr Dent 1996; 21(1):1-8.
 44. Planas P. Rehabilitación neuro-oclusal (RNO). 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Odontologia; 1994.
 45. Fuentes MA, Opperman LA, Buschang P, Bellinger LL, Carlson DS, Hinton RJ. Lateral functional shift of the mandible: Part I. Effects on condylar cartilage thickness and proliferation. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2003; 123:153-9.
 46. Fuentes MA, Opperman LA, Buschang P, Bellinger LL, Carlson DS, Hinton RJ. Lateral functional shift of the mandible: Part II. Effects on gene expression in condylar cartilage. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2003; 123:160-6.
 47. Zernik J, Twarog K, Upholt WB. Regulation of alkaline phosphatase and alpha 2(I) procollagen synthesis during early intramembranous bone formation in the rat mandible. Differentiation 1990; 44(3):207-15.
 48. Pullig O, Weseloh G, Ronneberger DL, Kakonen SM, Swoboda B. Chondrocyte differentiation in human osteoarthritis: expression of osteocalcin in normal and osteoarthritic cartilage and bone. Calcif Tissue Int 2000; 67:230-40.
 49. Weijjs WA. Mandibular movements of the albino rat during feeding. J Morph 1975; 145:107-24.
 50. Pirttiniemi P, Kantomaa T, Sorsa T. Effect of decreased loading on the metabolic activity of the mandibular condylar cartilage in the rat. Eur J Orthod 2004; 26:1-5.
 51. Hoskins WE, Asling CW. Influence of growth hormone and thyroxine on endochondral osteogenesis in the mandibular condyle and proximal tibial epiphysis. J Dent Res 1977; 56(5):509-17.
 52. Stutzmann J, Petrovic A. Intrinsic regulation of the condylar cartilage growth rate. Eur J Orthod 1979; 1(1):41-54.
 53. Kantomaa T, Hall BK. On the importance of cAMP and Ca++ in mandibular condylar growth and adaptation. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1991; 99(5):418-26.
 54. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A. Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. Proc Natl Acad Sci 1992; 89:9826-30.
 55. Slavkin HC, Shum L, Bringas P, Werb Z. Endogenous EGF regulates embryonic mouse mandibular morphogenesis *in vitro* using serumless, chemically-defined medium. In: Davidovitch Z (ed). The biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation. [S.l.]: Ohio State University; 1992. p.37-45.
 56. Pujol JP, Galera P, Pronost S, Boumediene K, Vivien D, Macro M *et al*. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) and articular chondrocytes. Ann Endocrinol 1994; 55(2):109-20.
 57. Pirinen S. Endocrine regulation of craniofacial growth. Acta Odontol Scand 1995; 53(3):179-85.
 58. Nonaka K, Shum L, Takahashi I, Takahashi K, Ikura T, Dashner R *et al*. Convergence of the BMP and EGF signaling pathways on Smad1 in the regulation of chondrogenesis. Int J Dev Biol 1999; 43(8):795-807.
 59. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. Differentiation 1985; 29:195.
 60. Li XB, Zhou Z, Luo SJ. Expressions of IGF-1 and TGF-beta 1 in the condylar cartilages of rapidly growing rats. Chin J Dent Res 1998; 1(2):52-6.
 61. Ramirez-Yañez GO, Young WG, Daley TJ, Waters MJ. Influence of growth hormone on the mandibular condylar cartilage of rats. Arch Oral Biol 2004 (in press).
 62. Stutzmann J, Petrovic A. Intrinsic regulation of the growth of mandibular condyle cartilage: inhibition of prechondroblastic proliferation by chondroblasts. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D 1975; 281(2-3):175-8.
 63. Copray JC, Dibbets JM, Kantomaa T. The role of condylar cartilage in the development of the temporomandibular joint. Angle Orthod 1988; 58(4):369-80.

Recebido para publicação em / Received for publication on: 20/01/04
Enviado para análise em / Submitted to analysis on: 18/02/04
Aceito para publicação em / Accepted for publication on: 10/03/04