

BIOLOGIA DA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA:**Abordagem de eventos celulares e moleculares microscópicos ocorridos no ligamento periodontal, responsáveis pelos efeitos macroscópicos da movimentação ortodôntica**

BIOLOGY OF TOOTH MOVEMENT: Approach to microscopic cellular and molecular events occurring in the periodontal ligament, responsible for the macroscopic effects of orthodontic movement

Célia Alcântara Cunha Lima ¹

RESUMO

Neste artigo abordaram-se os eventos iniciais da movimentação ortodôntica. A mobilização de células inflamatórias e mediadores bioquímicos atraídos para o ligamento periodontal (LP) sob estresse é o principal evento desta fase, e tem o objetivo de restaurar a homeostasia local. O stress produz distorção e geração de corrente elétrica, a piezoelectricidade, que é a indutora da ativação celular e biomolecular da remodelação óssea. Concluiu-se, por meio da revisão da literatura, que a movimentação ortodôntica ocorre devido ao ciclo biológico de remodelação do periodonto e osso alveolar em resposta à carga mecânica, e que esta remodelação poderá estar comprometida na resposta imunológica baixa devido a quadros patológicos sistêmicos ou locais e medicamentosos, que comprometam a resposta inflamatória.

Palavras-chave: Ligamento periodontal. Citoesqueleto. Piezoelectricidade. Movimentação dentária.

ABSTRACT

In this article the authors approach the topic of the initial events that occur in orthodontic movement. The mobilization of inflammatory cells and biochemical mediators attracted to the periodontal ligament (PL) under stress is the main event occurring in this stage, with the purpose of restoring local homeostasis. Stress produces distortion and generates electric current - piezoelectricity - which is the inductor of cellular and biomolecular activation of bone remodeling. By means of a literature review, the authors concluded that orthodontic movement occurs due to the biological cycle of periodontal and alveolar bone remodeling in response to mechanical load. This remodeling may be compromised by a low immunological response due to systemic or local pathological, and medication-related conditions that compromise the inflammatory response.

Key words: Periodontal Ligament. Cytoskeleton. Piezoelectricity. Tooth Movement.

Doutora em Ciências da Saúde - Ortodontia. CPO S L Mandic
Representante CNPq e Coordenadora de Pesquisa e Extensão UNIFLU.
Coordenadora do Curso de Especialização em Ortodontia UNIFLU.
Submetido em: 29 /08 / 2017. Aceito em: 10/ 09 /2017.

A autora declara não haver conflito de interesse.

1. INTRODUÇÃO

A sociedade do século XXI vive a profusão de conhecimentos na ciência e na tecnologia. O surgimento de novos medicamentos, a biologia das células-tronco, a engenharia tecidual, as novas ligas de alta flexibilidade, os fios de sutura reabsorvíveis, dentre outros, vêm modificando a medicina e a odontologia e alterando a prática clínica.

A ortodontia beneficia-se de maneira significativa desses avanços, à medida que braquetes de baixo atrito e fios termodinâmicos, capazes de produzir forças leves que aceleram a movimentação ortodôntica, vêm sendo usados.

O conceito de ‘força ótima’ de Martin Schwarz (1932) já mostrava que o tratamento biocompatível seria aquele que funcionasse com forças não maiores que a pressão do sangue nos capilares sanguíneos, no homem e na maioria dos mamíferos de 20 a 26 g/cm². Entretanto a Ortodontia caminhou por décadas com pouca atenção, talvez pelas possibilidades técnicas limitadas, a este princípio biológico. Novas ligas ortodônticas foram formuladas, como o titânio molibdenum-alloy (TMA) e o elgilloy, mas a grande marca em busca da flexibilidade ocorreu com advento dos fios de liga de níquel-titânio, e posteriormente o níquel-titânio termo ativado, que, ao serem inseridos em braquetes autoligados, têm possibilitado à ortodontia o retorno a um de seus conceitos principais, que é a produção de força biocompatível, produtora reabsorção frontal, se não sempre, pelo menos predominantemente.

Atualmente mais adultos procuram tratamento ortodôntico, se comparada à procura em décadas anteriores. Esse é um dado importante, por se traduzir na democratização do acesso ao tratamento ortodôntico e novas possibilidades para reabilitações protéticas. Nesses pacientes procura-se não apenas corrigir a má oclusão inicial mas também minimizar sequelas de perdas dentárias ou de perda óssea periodontal. Desta forma, a interação com a periodontia e a prótese tem estado cada vez mais aprofundada na rotina dos ortodontistas. Assim sendo, tratamentos interdisciplinares têm contribuído para o sucesso da reabilitação oclusal como um todo.

2. REVISÃO DA LITERATURA / DISCUSSÃO

2.1 Ligamento periodontal, carga mecânica e remodelação alveolar

A incidência de carga mecânica altera a homeostasia do ligamento periodontal (LP). A partir do início do período de stress causado pela incidência da força, células de defesa são acionadas, com o objetivo de restaurar a função normal dos tecidos envolvidos (Patil et al. 2013; Brezniak & Wasserstein 2016), com imediata reação no cemento, no LP e no osso alveolar.

Força ortodôntica é responsável pela distorção nas células e matriz celular do LP, que resulta em piezoelectricidade, que é a corrente elétrica resultante do estresse mecânico responsável pela ativação celular e biomolecular da remodelação óssea (BASSET 1962, BAUMRIND 1969; DAVIDOVITCH et al. 1980; NORTON, 1984; GANDINI JÚNIOR 1993, PROFFIT 1995, FELLER et al, 2015). Não responde diretamente pela movimentação do dente, e sim pelos eventos biológicos que possibilitam seu deslocamento e consolidação na nova posição. Neste contexto, sistemas físicos exógenos como o ultrassom pulsátil de baixa intensidade (El Bialy, 2003, Prieto, 2005, Lima et al., 2014), laser de baixa intensidade (Milligan et al., 2017) e corrente elétrica (Davidovith, 1980), têm tido atuação correlacionada à velocidade da movimentação ortodôntica, pelo incremento do potencial de reorganização celular no processo inflamatório.

A massa óssea é determinada pelo equilíbrio entre reabsorção e formação ao longo da vida, em resposta às demandas funcionais. O osso responde aos estímulos mecânicos por deformação e recomposição de formato e a movimentação ortodôntica ocorre graças à esta propriedade. Remodelação óssea é um processo fisiológico que abrange reabsorção e aposição.

Forças leves, ou seja, forças menores que as exercidas pelo sangue na parede dos capilares, resultam em hiperemia no LP, reabsorção e aposição ósseas e consequente movimentação dentária (SCHWARZ 1932; FELLER 2015). Forças moderadas levam ao estrangulamento dos elementos do LP, colapso das fibras colágenas e atraso no deslocamento. Forças muito superiores à pressão que o sangue exerce nos capilares levam à isquemia e degeneração no LP e considerável atraso na movimentação ortodôntica (REITAN 1957; FELLER, 2015).

Na fase inicial da movimentação ortodôntica acontece um pequeno deslocamento do dente dentro do espaço periodontal, com instalação de edema e infiltrado de células inflamatórias. Em resposta à aplicação de forças ocorre a estimulação das células e matriz extracelular do LP. A matriz celular age como reguladora da expressão da integrina e reorganização do citoesqueleto, contribuindo para a remodelação óssea (Feller et al. 2015) e, quando estressada, sofre tensão isométrica que abrange células dentro e fora dela, resultando em mudanças na arquitetura do citoesqueleto pela ativação de fatores de transcrição celular (MASELLA & MEISTER, 2006). Desta forma, influenciaria a expressão de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose.

Eventos que ocorrem no cemento radicular por incidência de força ortodôntica são específicos, e diferem dos ocorridos no osso alveolar, principalmente quanto à capacidade de remodelação.

Os componentes celulares do LP reagem de forma específica às forças de tração e de compressão, com resultados catabólicos no lado de pressão e anabólico no lado de tensão (KRISHNAN &

DAVIDOVITCH, 2009). Essa coordenação entre reabsorção e aposição ósseas é determinante para a movimentação ortodôntica e o deslocamento tridimensional do dente no osso alveolar.

O controle da magnitude da força e o período de aplicação, contínuo ou intermitente, associados aos princípios biomecânicos utilizadas para a movimentação, são fatores a ser considerados. Quando uma força ortodôntica é aplicada, ocorre um período de tempo antes que as células do LP comecem a se multiplicar. Até que finalmente alcancem um estágio de proliferação favorável às mudanças, estariam na dependência de vários fatores, dentre os quais a idade. A proliferação celular e formação do osteóide começariam em um ou dois dias após aplicação de carga mecânica em indivíduos jovens e não teriam início antes do oitavo dia, em estruturas adultas (REITAN, 1957).

Skerry et al. (1989) demonstraram que força intermitente, dentro dos limites fisiológicos, teriam efeito no aumento das expressões de glicose-6 fosfato desidrogenase, 3H-uridina, c-fos e IGF-1 nos osteócitos dentro de 6 h após a aplicação.

Segundo Ramalho & Bozzo (1990) cerca de 24 horas após o estresse mecânico, os eventos destrutivos predominariam sobre os formativos, com focos de necrose associados a massas de colágeno hialinizada, trombos vasculares e infiltrados de neutrófilos e macrófagos. Após 48 horas haveria evidência dos fenômenos destrutivos e formativos em toda a extensão do LP. Com sete dias, ainda coexistiriam fenômenos destrutivos e formativos na região cervical com acúmulo de macrófagos, fragmentos de tecido ósseo, osteoclastos e osteoblastos associados à proliferação de fibroblastos e de angioblastos.

Em resposta à aplicação de forças mecânicas ocorre a geração de potenciais elétricos nos tecidos sob estresse (Bassett 1962; Norton et al. 1984, Donahue 2000), gerando ambiente biofísico complexo e não uniforme e campos elétricos endógenos que acarretam efeitos eletrocinéticos, estimuladores dos mecanossensores para resposta celular (DONAHUE, 2000). Estes produzem cargas elétricas nas macromoléculas que interagem em locais específicos das membranas celulares. A alteração no fluxo sanguíneo que resulta em reduzido nível de oxigênio na área de pressão pode levar a um nível aumentado de oxigênio no lado de tensão (BAUMRIND, 1969).

Lermmer (1978) descreveu o LP como sendo uma estrutura fibrosa de alta resistência à tração, que conecta o dente ao osso alveolar. As fibras tornam-se carregadas eletricamente quando ocorre o deslocamento de fluido intersticial, o que faz com que sejam repelidas umas pelas outras e posteriormente voltem à forma inicial. Desta forma, piezoeletricidade seria a distorção das células sob estresse mecânico, resultando em potencial celular elétrico alterado e redução da migração de elétrons. A energia mecânica gasta nessas estruturas produz campos elétricos de magnitude suficiente para exercer uma ampla variedade de efeitos nos sistemas vivos, como controle da nutrição intra e

extracelular de macromoléculas, atividade de migração e proliferação de células, constrição e permeabilidade da membrana celular e transferência de energia (ANDREW & BASSETT 1968; ZENGO et al. 1973).

Piezoelasticidade pode ser compreendida como a corrente elétrica resultante do estresse mecânico e estaria implicada na ativação celular e biomolecular da remodelação óssea (Basset 1962, Baumrind 1969; Davidovitch et al. 1980; Norton, 1984; Gandini Júnior 1993, Proffit 1995, Feller et al., 2015) e na reorganização celular. Neste contexto, sistemas físicos exógenos como o ultrassom pulsátil de baixa intensidade (El Bialy 2003; Lima et al., 2014) tem tido seu potencial indutor da cicatrização investigado na prevenção de reabsorção radicular e na aceleração da reparação em distração osteogênica (El Bialy 2003), assim como o laser de baixa intensidade (Milligan et al., 2017) e a corrente elétrica (DAVIDOVITH, 1980).

As fibras colágenas foram apontadas como as maiores responsáveis pela piezoelasticidade; HASTINGS & MAHMUD 1988), e não o osso alveolar.

2.2 Células, matriz extracelular e mediadores bioquímicos envolvidos

Patil et al. (2013) abordaram acontecimentos moleculares ocorridos nas células e na matriz celular do LP sob a ação de forças ortodônticas. Ressaltaram os riscos e limitações do tratamento ortodôntico em situações onde o periodonto esteja afetado, devido à necessidade de higidez celular para o desempenho eficaz no processo de remodelação óssea.

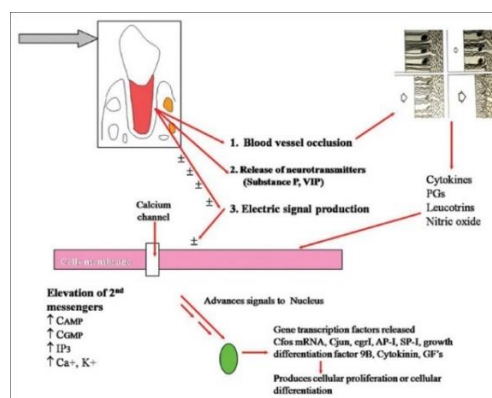


Figura 1 Cascata de eventos histológicos que levam à remodelação óssea na movimentação ortodôntica. Fonte: Patil et al. (2003) p.311.

Mediadores bioquímicos da família dos macrófagos como citocinas e interleucinas são influenciadores na diferenciação dos osteoclastos (HARADA & RODAN, 2003). Estes, auxiliados pelos osteoclastos, exercem papel importante na reabsorção óssea, participando da remoção dos

componentes minerais e orgânicos da matriz do osso (ISAACSON, 1993; HILL, 1998). Sintetizam e secretam a matriz orgânica extra-celular que inclui colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, osteonectina, fosfatase alcalina, proteoglicanos e fatores de crescimento. O desenvolvimento de progenitores pluripotentes mesenquimatosos ou células estaminais mesenquimatosas no osso alveolar, por exemplo, pode ser influenciado por certos fatores de crescimento, como proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), fator de crescimento transformante (TGF β -I e II, fator de crescimento similar à insulina (IGF-1 e II) (Isaacson 1993, Harada & Rodan, 2003), fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), dentre outros (ISAACSON 1993; HILL 1998; HARADA & RODAN 2003; CONSOLARO 2003). Esses fatores de crescimento promovem a proliferação de precursores osteoblásticos que se diferenciam em osteoblastos, que irão mineralizar o osso novo e promover a vasculogênese, pela replicação de células indiferenciadas (ISAACSON, 1993; HARADA & RODAN, 2003).

Um outro tipo de célula de interesse são os osteócitos, com função importante no suporte ósseo. São, segundo Aarden et al., (1994) células proprioceptoras e responsivas de osso.

Osteoclastos também são importantes na remodelação óssea. Originam-se da diferenciação de monócitos e células hematopoiéticas e são células gigantes multinucleadas, situadas em concavidades ósseas chamadas lacunas de Howship. Osteoclastos ativos exibem alto conteúdo de um marcador químico específico, a fosfatase ácido-resistente, que sinaliza a reabsorção óssea ativa.

Osteoblastos maduros, osteoclastos e osteócitos teriam a capacidade de sintetizar proteínas da matriz extracelular. Células mesenquimais osteoprogenitoras semelhantes a fibroblastos e células de revestimento ósseos também desempenham esta função. Situam-se periféricas aos vasos sanguíneos do LP. As células de revestimento são células indiferenciadas de formato achatado que revestem a superfície do osso (AGATHA et al., 2007).

Patil et al. (2003) afirmam que os eventos da remodelação óssea são conduzidos pelas células da linhagem osteoblástica e envolve uma complexa rede de interações entre células, entre células e matriz envolvendo hormônios sistêmicos e citocinas locais assim como fatores de crescimento e que o excesso de reabsorção óssea poderia estar associado à doença periodontal.

3. CONCLUSÃO

A compreensão de movimentação dentária como fenômeno biomecânico é altamente benéfica para ortodontistas, cirurgiões-dentistas e pacientes. Aplicada ao custo-benefício do tratamento, mais especificamente ao prazo para sua conclusão e intervalo entre ativações, viria enriquecer o entendimento do que seja tratamento ortodôntico.

Dentro desses conceitos, é importante enfatizar que a movimentação ortodôntica acontece no ciclo biológico de remodelação óssea.

Esta remodelação poderá estar comprometida em indivíduos com resposta imunológica baixa como na pós-radioterapia para o tratamento do câncer, por exemplo, e diante de quadros patológicos sistêmicos ou locais que comprometam a resposta inflamatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AARDEN E M; BURGER E H; NIJWEIDE P J. Function of osteocytes in bone. **J Cell Biochem.** v 55 n.3; 287–99: 1994 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7962159> Acesso em 20 de julho de 2017.
2. AGATA H; I ASAHINA; YAMASAKI Y. Effective bone engineering with periosteum-derived cells. **J. Dent. Research** v. 86 n. 1; 79-83: 2007. Disponível em <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/154405910708600113> Acesso em 15 e julho de 2017.
3. ANDREW C, BASSETT L. Biologic significance piezoelectricity. **Calcif. Tissue Res** v.1 n.4; 252-72: 1968.
4. BASSETT CA, BECKER RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. **Science.** v 28 n. 137; 1063-5: 1962.
5. BAUMRIND S. A reconsideration of the propriety of the “pressure-tension” hypothesis. **Am J Orthod** v 55 n 1; 12-22: 1969.
6. BREZNIAK N; WASSERSTEIN A. Orthodontic Root Resorption: A New Perspective. **Angle Orthodontics** v 86 n 6; 1056-7: 2016. Disponível em <http://www.angle.org/doi/pdf/10.2319/0003-3219-86.6.1056> Acesso em 26 de julho de 2017.
7. CONSOLARO A. Genético e hereditário versus reabsorção dentária: cuidados interpretativos são importantes. **Rev Clin Ortodon D Press [Impr].** v. 2 n.4; 100: 2003.
8. CONSOLARO A. Reabsorção óssea à distância na movimentação ortodôntica: quando se inicia e o como ocorre a reorganização periodontal. **D. Press J. Orthod. [Impr],** v. 16 n. 3; 25-31: 2011.
9. DAVIDOVITCH Z, FINKELSON MD, STEIGMAN S, SHANFELD JL, MONTGOMERY PC, KOROSTOFF E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. II Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. **Am J Orthod** v.77 n.1; 33-47: 1980.
10. DONAHUE H J. Gap junctions and biophysical regulation of bone cell differentiation. **Bone** v. 26 n. 5; 417-422: 2000.

11. EHRLICH, P. J.; LANYON, L. E. Mechanical strain and bone cell function: a review. **Osteoporosis I** v.13 n. 9; 688-700: 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195532> Acesso em 21 de julho de 2017.
12. EL-BIALY TH, EL-MONEIM ZAKI A, EVANS CA. Effects of ultrasound of rabbit mandibular incisors formation and eruption after mandibular osteodistraction. **Am J Orthod Dentofac Orthop**. v.124 n.4; 427-34:2003.
13. FELLER L; KHAMMISSA, R A G; SCHECHTER I; THOMADAKIS G; FOURIE, J; LEMMER J. Biological events in periodontal ligament and alveolar bone associated with application of orthodontic forces. **Scient World Journal**, v. 2015; Article ID 876509: 2015. Disponível em <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4572431/> Acesso em 27 de julho de 2017.
14. GANDINI JÚNIOR LG. Avaliação histológica do periodonto de sustentação do molar de rato submetido à movimentação ortodôntica, sob ação do ultrassom [dissertação]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista; 1993.
15. HARADA S, RODAN GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. **Nature.**; 423:349–55: 2003. Disponível em <http://www-nature.com.ez29.periodicos.capes.gov.br/nature/journal/v423/n6937/full/nature01660.html> Acesso em 14/07/2017.
16. HASTINGS, G. W.; MAHMUD, F. A. Electrical effects in bone. **J Biomed Engineering**, v. 10 n. 6; 515-521:1988. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0141542588901094> Acesso em 20 de julho de 2017.
17. HILL PA. Bone remodeling. **J Orthod Br**. v.25 n.2;101-7: 1998.
18. ISAACSON RJ, LINDAUER SJ, DAVIDOVITCH M. On tooth movement. **Angle Orthod**. v.63 n. 4; 305-9: 1993.
19. KRISHNAN V; DAVIDOVITCH Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. **J. D. Research**, v 88 n 7, 597-608: 2009. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641146> Acesso em 01 de agosto de 2017.
20. LEMMER J. Physiology of the periodontium. In: Lemmer J., editor. *Supporting Tissues of the Teeth*. v 1. Johannesburg, South Africa: University of the Witwatersrand; 1978. pp. 37–43 apud FELLER et al. Biological events in periodontal ligament and alveolar bone associated with application of orthodontic forces. **Scient World Journal**, v. 2015; Article ID 876509: 2015.
21. LIMA CAC; LIMA LAC; RAMACCIATO JC; GROPPPO FC; LIMA VAC; LIMA GAC. Avaliação por meio de tomografia de feixe cônico da ação do ultrassom pulsado de baixa intensidade sobre reabsorções radiculares induzidas ortodonticamente. **UNINGÁ Review** v 19 n 2: 2014.
22. MASELLA, R. S.; MEISTER, M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. **Am. J. Orthod. Dentof. Othop**. v. 129, n. 4, p. 458: 2006. Disponível em <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-74217cef-0312-380b-8d5d-c0b8bcd75a2> Acesso em 25 de mai de 2017.

23. MILLIGAN, M.; ARUDCHELVAN, Y.; GONG, S.-G. Effects of two wattages of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement. **Archives of Oral Biology**, v. 80, p. 62-68, 2017. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996917300948> Acesso em 23 de julho de 2017.
24. NORTON LA, HANLEY KJ, TURKEWICS J. Bioelectric perturbations effect in bone. **Angle Orthod.** v.54 n.1; 73-87:1984.
25. Prieto MGL, Dainesi EA, Kawauchi MY. O uso do ultrassom na movimentação dentária induzida. *Rev Dent Press Ortodon Ortopedi Facial*. 2005 set-out;10(5): 83-98. Disponível em <http://bases.bireme.br/> Acesso em 21 de julho de 2017.
26. PATIL AK, SHETTY AS, SWATI SETTY S; SRINATH THAKUR S. Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. **J. Indian Soc.Periodontology** v.17 n.3: 309–318: 2013. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez29.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC3768180/> Acesso em Web. 14 July 2017.
27. RAMALHO LTO; BOZZO L. Biomecânica da movimentação ortodôntica, resposta inicial dos tecidos periodontais. **Rev. Odontologia UNESP** v. 19 n.1; p. 1-11: 1990.
28. SCHWARZ, A. Martin. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. **Int. J. Orthod. Oral Surg. Radiog**, v. 18, n. 4, p. 331-352, 1932. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099696332800748> Acesso em 25/07/2017.
29. SKERRY TM, BITENSKY L, CHAYEN J, LANYON LE. Early strain-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading *in vivo*. *J Bone Miner Res*. 1989;4: 783–8. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez29.periodicos.capes.gov.br/pubmed> Acesso em 14/07/2017.
30. OLIVEIRA R. BOZZO L. Biomechanics of orthodontic movement: Initial response of periodontal tissue. **Rev. Odont. UNESP**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 1989.
31. PROFFIT WR. As bases biológicas da terapia ortodôntica. *Ortodontia contemporânea*. 2a ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 1995. p.244-64.
32. REITAN, Kaare. Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. **Am. J. Orthod.**, v. 43, n. 1, p. 32-45, 1957. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002941657901148> Acesso em 02 de julho de 2017.
- SCHWARZ, A. M. Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. **Int J Orthod**, Milwaukee, v. 18, p. 331-352, 1932.
33. XI H, SEMENOV M, Keiko TAMAI K; ZENG X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/ β -catenin signaling: arrows point the way. **Development**; v.131 n. 8; 1663-1677: 2004. Disponível em <http://dev.biologists.org/content/131/8/1663> Acesso em 14/07/2017.

34. ZENGO AN, PAWLUK RJ, BASSETT CA. Stress - induced bioelectric potentials in dentoalveolar complex. **Am J Orthod**. v.64 n.1; 17-27: 1973.