

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Odontologia**  
**Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia**

**Raquel Souto Silva**

**LIBERAÇÃO DE CORTISOL SÉRICO DURANTE A EXPANSÃO  
RÁPIDA DA MAXILA: *VALIDAÇÃO DE MODELO EXPERIMENTAL***

**Belo Horizonte**  
**2025**

Raquel Souto Silva

**LIBERAÇÃO DE CORTISOL SÉRICO DURANTE A EXPANSÃO  
RÁPIDA DA MAXILA: *VALIDAÇÃO DE MODELO EXPERIMENTAL***

Monografia apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para conclusão de curso à obtenção do título de Especialista em Ortodontia.

**Orientador (a):** Profa. Dra. Soraia Macari

Belo Horizonte  
2025

### Ficha Catalográfica

55861 Silva, Raquel Souto.  
2025 Liberação de cortisol sérico durante a expansão rápida  
MP da maxila: validação de modelo experimental / Raquel Souto  
Silva. -- 2025.

21 f. : il.

Orientadora: Sorais Macari.

Monografia (Especialização) -- Universidade Federal de  
Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Biomarcadores. 2. Ortodontia. 3. Hidrocortisona. I.  
Macari, Sorais. II. Universidade Federal de Minas Gerais.  
Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLÁCK - D45



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
Faculdade de Odontologia  
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia  
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha  
Belo Horizonte – MG – 31.270-901 – Brasil  
Tel. (31) 3409-2470 Fax: (31) 3409-2472  
e-mail: odonto-posgrad@ufmg.br



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia da aluna **RAQUEL SOUTO SILVA**, do Curso de Especialização em ORTODONTIA, realizado no período de 28/03/2022 a 01/02/2025.

No 1º dia do mês de fevereiro de 2025, às 8:30 horas, no auditório da Ortodonte - Avenida do Contorno, 7197 - Lourdes - Belo Horizonte - MG., reuniu-se a Comissão Examinadora, composta pelos professores Profa. Soraia Macari (orientadora), Profa. Mariana de Souza Santos e Profa. Luiza de Almeida Queiroz Ferreira. Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à

Apresentação da Monografia intitulada “**LIBERAÇÃO DE CORTISOL SÉRICO DURANTE A EXPANSÃO RÁPIDA DA MAXILA: VALIDAÇÃO DE MODELO EXPERIMENTAL**”. Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pela aluna foi 100 (cem) pontos, e a Comissão Examinadora decidiu pela sua **APROVADA**. Para constar, eu, Profa. Soraia Macari, Presidente da Comissão, lavrei a presente ata que assino, juntamente com os outros membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 1º de fevereiro de 2024.

Profa. Soraia Macari Orientadora

Profa. Mariana de Souza Santos

Profa. Luiza de Almeida Queiroz Ferreira

## RESUMO

**Introdução:** A expansão rápida da maxila (ERM) é um tratamento ortodôntico eficaz para a correção de deficiências na largura da maxila por meio da abertura da sutura palatina mediana. Este procedimento provoca alterações dentárias e esqueléticas que podem desencadear estresse. **Objetivo:** Validar modelo de ERM da maxila, por meio dos níveis de cortisol no soro de camundongos, para estimar o estresse durante o procedimento de disjunção. **Métodos:** Camundongos machos (C57BL6/J) com 5 a 6 semanas de idade foram submetidos à ERM realizada por meio de um disjuntor de alça de abertura na sutura palatina mediana calibrado da seguinte forma (n = 5 por grupo): sem força (controle/sham); 0,28 Newtons (N), 0,42 N e 0,56 N para períodos de 7 e 14 dias. Análises histomorfométricas foram realizadas e amostras de soro foram coletadas para dosagem de cortisol por ensaio imunoenzimático (ELISA). **Resultados:** As três forças aplicadas nos dois momentos diferentes resultaram em um padrão semelhante de ERM. A força de 0,42 N no tempo de 7 dias resultou em aumento significativo ( $P > 0,05$ ) do cortisol (pg/ml) quando comparado aos grupos controle e 0,28 N em 7 dias; o nível de cortisol no grupo 0,42 N 14 dias não foi estatisticamente significativo quando comparado ao grupo 0,42 N 14 dias. Não houve diferença estatisticamente significativa nos demais grupos. **Conclusão:** Os resultados sugerem que ocorre um aumento da resposta ao estresse durante os primeiros dias após a aplicação de força da ERM com a força de 0,42 N, com subsequente adaptação corporal. O parâmetro de força de 0,42 N no tempo de 7 dias demonstrou ser modelo válido para analisar a ERM em camundongos.

**Palavras-chave:** biomarcadores; ortodontia; hidrocortisona.

## ABSTRACT

### **Serum cortisol release during rapid maxillary expansion: Validation of an experimental model.**

**Introduction:** Rapid maxillary expansion (RME) is an orthopedic treatment for correcting maxillary constriction in the transverse direction through forces applied by devices. This procedure causes dental and skeletal changes that can trigger stress. **Objective:** To validate the maxillary RME model, using cortisol levels in the serum of mice to estimate stress during the disjunction procedure. **Methods:** Male mice (C57BL6/J) 5 to 6 weeks old underwent RME performed via an opening loop switch on the midpalatal suture calibrated as follows (n = 5 per group): no force (control /fake); 0.28 Newtons (N), 0.42 N and 0.56 N for periods of 7 and 14 days. Histomorphometric analyzes were performed and serum samples were collected for cortisol measurement by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The three forces applied at two different times resulted in a pattern similar to the RME. The force of 0.42 N over 7 days resulted in a significant increase ( $P > 0.05$ ) in cortisol (pg/ml) when compared to the control and 0.28 N groups over 7 days; the cortisol level in the 0.42 N 14 days group was statistically low when compared to the 0.42 N 7 days group. There was no statistically significant difference in other groups. **Conclusion:** The results suggest that there is an increase in the stress response during the first days after the application of RME force with a force of 0.42 N, with subsequent body adaptation. The force parameter of 0.42 N over 7 days proved to be a valid model for analyzing RME in mice.

**Keywords:** biomarkers; orthodontics; hydrocortisone.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Corte histológico e imagem gráfica (traço preto) demonstrando o local de análise da expansão rápida da maxila (ERM) em milímetros (mm). A ERM foi mensurada por meio de uma linha paralela ao plano oclusal entre os pontos do ápice da cúspide palatina do primeiro molar superior esquerdo até o ápice da cúspide palatina do primeiro molar superior direito em cortes histológicos em aumento de 10x..... 14

FIGURA 2. A. Imagem ilustrativa demonstrando expansão rápida da maxila medida entre primeiro molar superior direito e primeiro molar superior esquerdo de camundongos dos grupos controle e 0.28 Newtons (N) no período de 7 dias. B. Resultados da disjunção da ERM em milímetros (mm). N = 5 camundongos por grupo experimental. Aumento de 10x. ANOVA *Two-way* seguida de *Bonferroni's multiple comparisons test*..... 15

FIGURA 3. Resultados dos níveis de cortisol nos grupos controle sem ERM e experimental (com ERM) com as forças de 0,28 Newtons (N) ,42 N e 0,56 N nos tempos de 7 e 14 dias. \*P < 0.05. N = 5 camundongos por grupo experimental. ANOVA *Two-way* seguida de *Bonferroni's multiple comparisons test*..... 16

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RME	Rapid Maxillary Expansion
ERM	Expansão Rápida da Maxila
N	Newtons
Mm	Milímetros

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
2.1 Animais: .....	10
2.2 Indução experimental de ERM:.....	10
2.4 Avaliação dos níveis séricos de cortisol .....	12
2. 5 Análise estatística .....	12
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>19</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A expansão rápida da maxila (ERM) é um tratamento ortodôntico eficaz para a correção de deficiências na largura da maxila, por meio da abertura da sutura palatina mediana, para corrigir más oclusões, como mordidas cruzadas posteriores (Luyten; De Roo; Christiaens; Van Overberghe *et al.*, 2023; Mcnamara; Lione; Franchi; Angelierl *et al.*, 2015). A aplicação de forças é necessária para expandir a sutura e produzir um reposicionamento ortopédico adequado com menor movimentação dentária (Lione; Franchi; Cozza, 2013; Luyten; De Roo; Christiaens; Van Overberghe *et al.*, 2023).

Embora não haja efeitos colaterais negativos na saúde geral em relação à ERM, as forças exercidas podem alterar o estado de outras estruturas faciais produzindo efeitos colaterais na articulação temporomandibular, sutura palatina mediana, reabsorção radicular e, atividade muscular (Mcnamara; Lione; Franchi; Angelieri *et al.*, 2015; Utreja; Bain; Turek; Holland *et al.*, 2018; Ozkaymaz; Cifci ozkan, 2024). Esse procedimento produz zonas de tensão e compressão nas regiões suturais e nos dentes, respectivamente, causando dor, por exemplo (Baruah; Nagesh; Sarma; Mattu, 2022; Krishnan, 2007; Serritella; Migliaccio; Musone; Impellizzeri *et al.*, 2021).

Experiências dolorosas podem levar ao estresse fisiológico e ao desenvolvimento de estresse interno, alterando os eventos biológicos em roedores e humanos (Pang; Lee; Seo; Kim *et al.*, 2015; Reis; Pingueiro-okada; Luiz; Pedroso *et al.*, 2022; Krishnan, 2007; Nohara; Tohei; Sato; Amao, 2016; Canigur Bavbek; Bozkaya; Isler; Elbeg *et al.*, 2021). Quando ocorre um estímulo estressante, o cortisol é o principal hormônio glicocorticóide liberado na corrente sanguínea (Abdulla; Hegde, 2015; Timmermans; Xiong; Hoogenraad; Krugers, 2013; Weeger; Ising; Muller-myhsok; Uhr *et al.*, 2020). Alguns estudos demonstraram aumento do cortisol sérico em camundongos após situações de estresse, como contenção, natação e estresse imprevisível (Glavin; Pare; Sandbak; Bakke *et al.*, 1994; Gong; Miao; Jiao; Sun *et al.*, 2015; Gong; Miao; Jiao; Sun *et al.*, 2015).

Embora haja poucas evidências sobre a liberação de cortisol durante a ERM, um estudo anterior demonstrou níveis mais elevados de cortisol durante esse procedimento em diferentes momentos em crianças (Gecgelen; Aksoy; Kirdemir;

Doguc *et al.*, 2012). Uma das grandes preocupações dos pacientes e também dos profissionais sobre o tratamento ortodôntico é o desconforto causado pelos efeitos físicos dos aparelhos (Gecgelen; Aksoy; Kirdemir; Doguc *et al.*, 2012). Assim, a capacidade de identificar como as forças mecânicas influenciam o estresse fisiológico pode fornecer informações para melhorar estratégias para ERM na prática clínica. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar e validar o modelo de ERM da maxila, por meio dos níveis de cortisol no soro de camundongos, para estimar o estresse durante o procedimento de disjunção.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Animais:

Camundongos machos (C57Bl/6) com oito semanas de idade foram obtidos no Biotério Central da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). Todos os animais foram tratados sob as normas éticas para experimentos com animais, definidas pelo Comitê de Ética Institucional (Protocolo de Aprovação nº 152/2016). Eles foram aclimatados em condições experimentais como viver em gaiolas plásticas, alimentação e água ad libitum, e mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas.

### 2.2 Indução experimental de ERM:

Primeiramente, os camundongos foram anestesiados intraperitonealmente (100 mg/Kg de cetamina acrescido de 10 mg/Kg de xilazina) e colocados em decúbito dorsal, permitindo a visualização completa das estruturas intra-orais. Uma alça de abertura de 0,014 polegadas previamente ativada (GAC International Inc) foi confeccionada e colada à superfície oclusal dos primeiros e segundos molares superiores em ambos os lados usando uma resina fotopolimerizável (Transbond, Unitek /3M, Monrovia, CA, EUA). A magnitude da força foi calibrada por um medidor de tensão (Shimpo Instruments, Itasca, IL, EUA) para exercer forças de 0,28N, 0,42N e 0,56N conforme descrito anteriormente (Guerrero; Silva; De Abreu Lima; Rodrigues *et al.*, 2020). As molas foram calibradas para garantir entrega de força consistente (Guerrero; Silva; De Abreu Lima; Rodrigues *et al.*, 2020). Não houve reativação durante o período experimental. Animais com molas passivas não ativadas foram utilizados como controle/simulação (grupo controle). Após a instalação das molas os animais foram alimentados com dieta pastosa. Os camundongos foram eutanasiados por decapitação nos seguintes momentos: 7 e 14 dias após a colocação do aparelho ortodôntico, e o osso maxilar e o sangue foram coletados. Sete camundongos foram utilizados para cada grupo experimental. Durante todo o período experimental o peso dos animais foi registrado, não havendo perda significativa do mesmo.

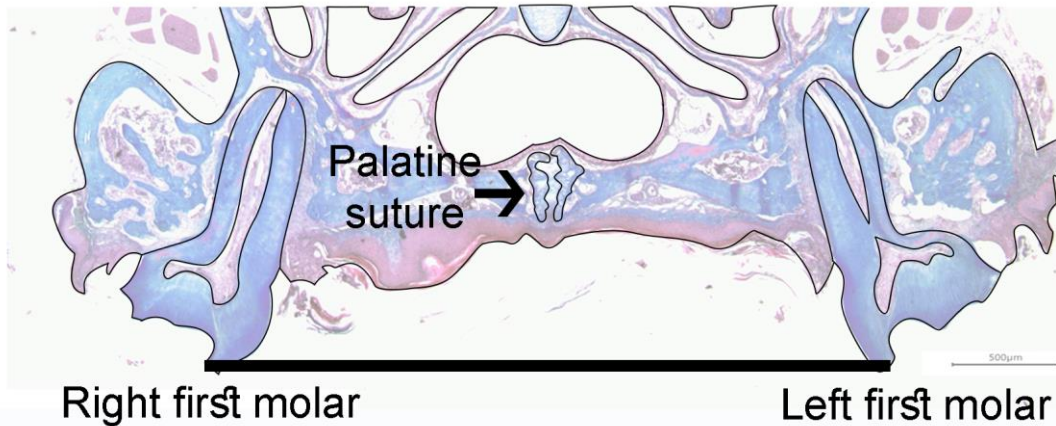
### 2.3 Histomorfometria e mensuração da ERM

Os ossos maxilares foram dissecados e imediatamente imersos em solução de formalina tamponada, pH 7.2, por 48 horas, para fixação. Em seguida, as peças foram lavadas em solução de EDTA 14% (pH 7.4), por 20 dias com trocas diárias de solução. Em seguida, as peças foram lavadas por 4 horas em água corrente. Para a obtenção de seções longitudinais padronizadas, um corte no sentido coronal próximo aos primeiros molares superiores foi realizado com navalha. A porção dos maxilares contendo os incisivos foi cortada e descartada. Como amostra, foi utilizado apenas os fragmentos contendo os três molares superiores de ambos os lados. Após o preparo descrito, foi realizado o processamento histológico de rotina com a desidratação em séries crescentes de álcool 70%, 80%, 90% e absoluto, sendo que os fragmentos permaneceram imersos por um período de 30 minutos em cada álcool. Posteriormente, as peças foram clarificadas em 3 banhos de xilol (Processador de Tecido Mono 2000, Lupe Industria e Comércio Ltda, São Carlos, Brasil). Ao finalizar o processamento histológico, as amostras foram incluídas em parafina, com a superfície palatal voltada para o plano da microtomia. Os blocos de parafina foram cortados com 5 µm de espessura empregando-se um micrótomo rotatório (Jung, Histocut 820, Mussioch, Alemanha). As lâminas selecionadas da maxila foram então coradas para Tricrômico de Masson de acordo com as instruções do fabricante.

As lâminas com os cortes histológicos foram fotografadas em microscópio óptico conectado a uma câmera digital (PowerShot A620, Canon, Tóquio, Honshu, Japão) em aumento de 10x. As imagens obtidas foram analisadas utilizando-se o *software* Image J (*National Institutes of Health*), EUA. A ERM foi mensurada em milímetros (mm) por meio de uma linha paralela ao plano oclusal entre os pontos do ápice da cúspide palatina do primeiro molar superior esquerdo até o ápice da cúspide palatina do primeiro molar superior direito (Figura 1). Para cada animal, a ERM foi definida como a média da área total entre as pontas de cúspide avaliadas nas cúspides palatinas dos primeiros molares das duas hemiarcadas. As medições foram realizadas de forma cega por um pesquisador que desconhecia os tratamentos aos quais os animais foram submetidos.

FIGURA 1 – Corte histológico e imagem gráfica (traço preto) demonstrando o local de análise da expansão rápida da maxila (ERM) em milímetros (mm). A ERM foi mensurada por meio de uma linha paralela ao plano oclusal entre os pontos do ápice da cúspide palatina do primeiro molar superior

esquerdo até o ápice da cúspide palatina do primeiro molar superior direito em cortes histológicos em aumento de 10x.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025, p. 12.

#### 2.4 Avaliação dos níveis séricos de cortisol

As amostras de sangue foram colocadas em tubos de 1,5 ml que foram centrifugados a 4.000 rpm por 10 minutos a 4° C para obtenção do soro e armazenados em freezer a -80° C até serem analisados.

Os níveis de cortisol no sangue foram avaliados por ensaio imunoenzimático de duplo ligante (ELISA) de acordo com o protocolo do fabricante (Kit Enzo Life Sciences - Nova York, NY, EUA). Os resultados foram expressos em picogramas de cortisol por ml de soro (pg/ml).

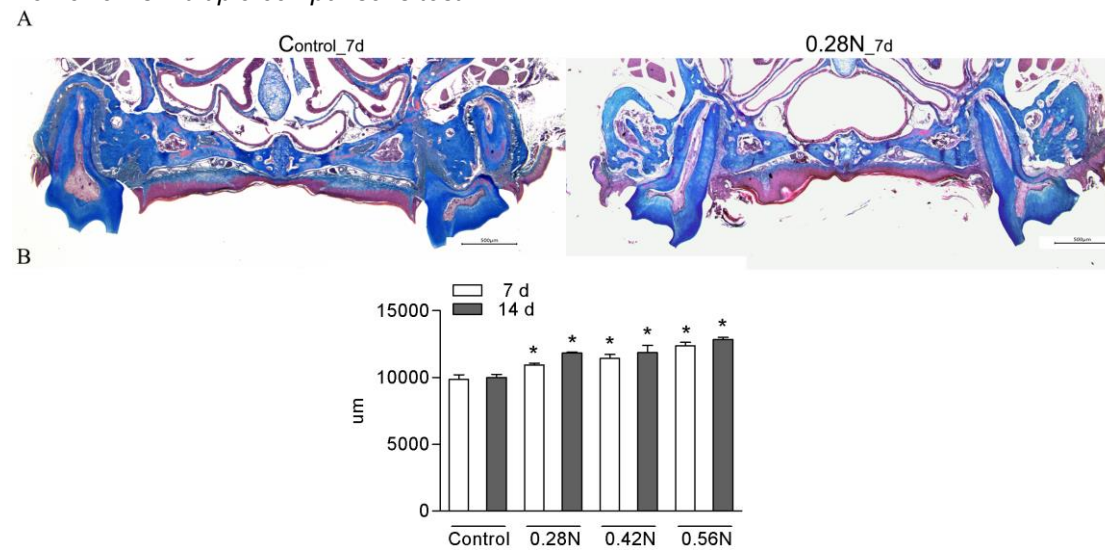
#### 2.5 Análise estatística

Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (d.p), com  $P < 0,05$  considerado estatisticamente significativo utilizando-se *ANOVA Two-way* seguida de *Bonferroni's multiple comparisons test*.

### 3 RESULTADOS

A expansão da sutura palatina ocorreu com sucesso em todos os animais. Todas as três forças aplicadas em dois momentos diferentes resultaram em padrão de ERM semelhante com aumento na distância da sutura palatina mediana em comparação ao grupo controle (Figura 2).

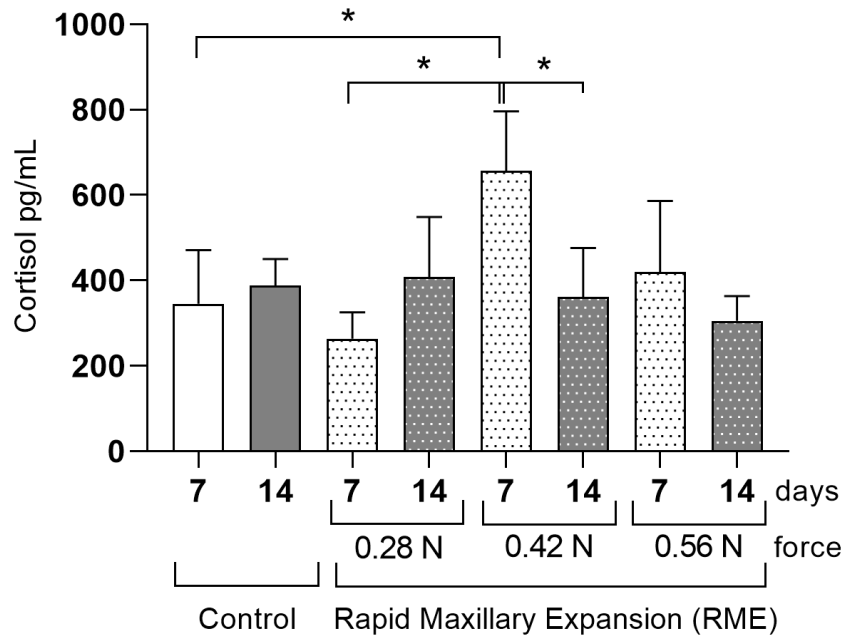
FIGURA 2 – A) Imagem ilustrativa demonstrando expansão rápida da maxila medida entre primeiro molar superior direito e primeiro molar superior esquerdo de camundongos dos grupos controle e 0.28 Newtons (N) no período de 7 dias. B) Resultados da disjunção da ERM em milímetros (mm). N = 5 camundongos por grupo experimental. \*P < 0.05. Aumento de 10x. ANOVA Two-way seguida de *Bonferroni's multiple comparisons test*.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025, p. 13.

Houve aumento significativo do nível de cortisol no grupo 0,42 N (657,0 pg/ml  $\pm$  138,9) com diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo controle (345,8 pg/ml  $\pm$  125,4) no período de 7 dias (7d). A dosagem de cortisol no grupo 0,42 N 7d foi significativamente maior do que os grupos 0,28 N 7d (264,0 pg/ml  $\pm$  61,75) e 0,42 N 14 d (361,4 pg/ml  $\pm$  114,6). Não houve diferença na comparação do nível de cortisol dos demais grupos (Figura 3)

FIGURA 3. Resultados dos níveis de cortisol nos grupos controle sem ERM e experimental (com ERM) com as forças de 0,28 Newtons (N), 0,42 N e 0,56 N nos tempos de 7 e 14 dias. \*P < 0.05. N = 5 camundongos por grupo experimental. ANOVA Two-way seguida de *Bonferroni's multiple comparisons test*.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025, p. 14.

## 4 DISCUSSÃO

Os resultados do protocolo de ERM mostraram que a força exercida de 0,42N causou aumento dos níveis de cortisol nos primeiros sete dias durante a expansão da sutura em camundongos. Além disso, a expansão sutural ocorreu com sucesso em todos os animais com padrões de ERM semelhantes em todas as três forças aplicadas nos dois momentos testados.

A correta cimentação e ativação do dispositivo são essenciais para o sucesso da mecânica (Mcnamara; Lione; Franchi; Angelieri *et al.*, 2015). Diversas técnicas de ERM em ratos e camundongos foram propostas na literatura (Jin; Yuan; Zhang; Jiang *et al.*, 2024; Utreja; Bain; Turek; Holland *et al.*, 2018; Guerrero; Silva; De Abreu Lima; Rodrigues *et al.*, 2020; Hou; Fukai; Olsen, 2007). Neste estudo, foi utilizado mola aberta de 0,014 polegadas previamente ativada e depois colada à superfície oclusal dos primeiros e segundos molares superiores em ambos os lados usando uma resina fotopolimerizável de acordo com Guerrero (2020). Animais com alça não ativada foram utilizados como controle/simulação. A análise histomorfométrica demonstrou que a técnica utilizada para ERM apresentou impacto semelhante utilizando os primeiros molares superiores como referência como já comprovado por meio de análise em micro-tomografia computadorizada (Guerrero; Silva; De Abreu Lima; Rodrigues *et al.*, 2020; Hou; Fukai; Olsen, 2007). A utilização de fio ortodôntico de aço inoxidável 0,014 polegadas como alça aberta para promover expansão mostrou-se eficiente corroborando com estudos prévios (Guerrero; Silva; De Abreu Lima; Rodrigues *et al.*, 2020; Hou; Fukai; Olsen, 2007; Hou; Kolpakova-hart; Fukai; Wu *et al.*, 2009; Wu; Kou; Zhang; Zhang *et al.*, 2017).

O procedimento ortodôntico de expansão rápida da maxila cria zonas de tensão e compressão devido à isquemia e inflamação no ligamento periodontal resultando em uma experiência dolorosa que está relacionada a uma resposta ao estresse (Gecgelen; Aksoy; Kirdemir; Doguc *et al.*, 2012; Hussain; Al Toubity; Elias, 2017; Reis; Pingueiro-Okada; Luiz; Pedroso *et al.*, 2022). A dor relatada pelos pacientes pode não estar diretamente relacionada à magnitude da força aplicada, mas sim às condições psicológicas dos pacientes (Bergius; Kiliaridis; Berggren, 2000; Hussain; Al Toubity; Elias, 2017). Os sinais físicos de dor em camundongos podem ser observados através de mudanças no comportamento e na postura, além de expressões faciais que refletem desconforto (Mogil; Davis; Derbyshire, 2010). Em

nosso estudo os animais apresentaram mudanças na alimentação e no comportamento social, entretanto sem perdas significativas de peso. As alterações recidivaram no período de dois dias e foram atenuadas com dieta pastosa.

O estresse mecânico e os mediadores inflamatórios podem produzir estresse oxidativo (Guerrero *et al.*, 2020). O estudo de Gecgelen e colaboradores, utilizando amostras de saliva de indivíduos antes e após o tratamento com ERM, mostrou níveis mais elevados de cortisol no primeiro dia de instalação do dispositivo em comparação aos demais dias, com diferença estatisticamente significativa. Segundo os autores, essa alteração pode estar associada ao estresse e à ansiedade que o início do uso do aparelho pode provocar nos pacientes (Gecgelen *et al.*, 2012). Nas sessões seguintes o nível de cortisol foi mantido, o que pode estar associado à adaptação ao expansor. Este estudo mostrou que os níveis de cortisol são maiores nos primeiros 7 dias após a aplicação de forças de 0,42 N e diminuem após 14 dias, corroborando e assemelhando-se com os resultados de Gecgelen (Gecgelen *et al.*, 2012).

Estudos anteriores constataram que os níveis de cortisol apresentaram semelhanças com o controle quando os pacientes apresentaram adaptação ao aparelho expansor (Gecgelen; Aksoy; Kirdemir; Doguc *et al.*, 2012). Essa poderia ser a explicação para a diminuição dos níveis de cortisol após 14 dias em comparação aos 7 dias que foi apresentado neste estudo. Esses achados são consistentes com outros estudos que sugerem diminuição do nível de ansiedade até o final do tratamento (Baruah; Nagesh; Sarma; Mattu, 2022; Gecgelen; Aksoy; Kirdemir; Doguc *et al.*, 2012).

O cortisol é o principal glicocorticóide envolvido na regulação das respostas ao estresse em roedores, sendo um respondedor ao estresse agudo (Gong; Miao; Jiao; Sun *et al.*, 2015). Alguns estudos utilizaram os níveis de cortisol como avaliação para identificar o estresse em camundongos em diferentes situações como contenção, natação e estresse imprevisível (Gong; Miao; Jiao; Sun *et al.*, 2015; Nohara; Tohei; Sato; Amao, 2016; Seo; Park; Choi; Kim *et al.*, 2016; Zhang; Wang; Li; Wei *et al.*, 2011). Nestes estudos, o método utilizado para medir o cortisol inclui radioimunoensaio, e também ELISA, como foi feito no presente estudo (Gong; Miao; Jiao; Sun *et al.*, 2015; Sarker; Hardy; Haimour; Karim *et al.*, 2020). Em estudos futuros, a análise concomitante do cortisol salivar e plasmático pode ser relevante

para compreender a dinâmica do estresse durante a ERM em camundongos e um melhor entendimento da resposta fisiológica ao estresse e à dor.

Níveis aumentados de cortisol foram encontrados com a força 0,42 N no período de 7 dias. Hardy e colaboradores explicam que, entre os hormônios produzidos pela glândula adrenal, o cortisol é o que exerce maior impacto sobre o tecido ósseo (Hardy; Cooper, 2010). Embora a síntese de cortisol e andrógenos adrenal seja parte da fisiologia normal, esses hormônios também apresentam efeitos em estados patológicos (Knezevic *et al.*, 2023). Diante do exposto, novas investigações são necessárias para avaliar se o nível de cortisol aumentado durante a ERM estaria se assemelhando as alterações fisiológicas ou patológicas.

A limitação é a utilização de modelo animal, já que a literatura é carente de estudos clínicos randomizados avaliando os níveis de cortisol na ERM. Porém, o estudo apresenta facilidade de reprodução do modelo, confiabilidade de resultados, e corrobora com outros achados (Gecgelen; Aksoy; Kirdemir; Doguc *et al.*, 2012). Portanto, pode fornecer informações importantes para melhorar as estratégias de ERM em estudos e na prática clínica.

## **5 CONCLUSÃO**

O modelo de ERM da maxila em camundongos, analisados por meio dos níveis de cortisol, se mostrou confiável e reproduzível. Verificou-se também, resposta aumentada ao estresse durante os primeiros dias após a aplicação de força da ERM com uma subsequente adaptação corporal.

## REFERÊNCIAS

- ABDULLA, A. M.; HEGDE, A. M. Salivary Cortisol Levels and its Implication on Behavior In Children with Autism during Dental Treatment. **The Journal of clinical pediatric dentistry**, v. 39, n. 2, p. 128-132, Winter 2015.
- BARUAH, D.; NAGESH, S.; SARMA, H.; MATTU, N. Comparative Assessment of Anxiety, Pain, and Discomfort During Rapid Maxillary Expansion Using Two Different Activation Protocols in Patients With Cleft Lip and Palate. **The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association**, v. 59, n. 8, p. 1010-1016, Aug 2022.
- BERGIUS, M.; KILIARIDIS, S.; BERGGREN, U. Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. **Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft fur Kieferorthopädie**, v. 61, n. 2, p. 125-137, 2000.
- CANIGUR BAVBEK, N.; BOZKAYA, E.; ISLER, S. C.; ELBEG, S. *et al.* Assessment of salivary stress and pain biomarkers and their relation to self-reported pain intensity during orthodontic tooth movement: a longitudinal and prospective study. **Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie**, v. 83, n. 5, p. 339-352, 2021-06-25 2021.
- GECGELEN, M.; AKSOY, A.; KIRDEMIR, P.; DOGUC, D. K. *et al.* Evaluation of stress and pain during rapid maxillary expansion treatments. **Journal of oral rehabilitation**, v. 39, n. 10, p. 767-775, Oct 2012.
- GLAVIN, G. B.; PARE, W. P.; SANDBAK, T.; BAKKE, H. K. *et al.* Restraint stress in biomedical research: an update. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 18, n. 2, p. 223-249, Summer 1994.
- GONG, S.; MIAO, Y. L.; JIAO, G. Z.; SUN, M. J. *et al.* Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p. e0117503, 2015.
- GUERRERO, J. A.; SILVA, R. S.; DE ABREU LIMA, I. L.; RODRIGUES, B. C. D. *et al.* Maxillary suture expansion: A mouse model to explore the molecular effects of mechanically-induced bone remodeling. **Journal of biomechanics**, v. 108, p. 109880, Jul 17 2020.
- HARDY, R.; COOPER, M. S. Adrenal gland and bone. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 503, n. 1, p. 137-145, Nov 1 2010.
- HOU, B.; FUKAI, N.; OLSEN, B. R. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. **Bone**, v. 40, n. 6, p. 1483-1493, Jun 2007.
- HOU, B.; KOLPAKOVA-HART, E.; FUKAI, N.; WU, K. *et al.* The polycystic kidney disease 1 (Pkd1) gene is required for the responses of osteochondroprogenitor cells to midpalatal suture expansion in mice. **Bone**, v. 44, n. 6, p. 1121-1133, Jun 2009.

HUSSAIN, A. S.; AL TOUBITY, M. J.; ELIAS, W. Y. Methodologies in Orthodontic Pain Management: A Review. **The open dentistry journal**, v. 11, p. 492-497, 2017.

JIN, Y.; YUAN, X.; ZHANG, H.; JIANG, Q. *et al.* A rat model for microimplant-assisted rapid palatal expansion. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 741, p. 150964, Dec 31 2024.

KNEZEVIC, E.; NENIC, K.; MILANOVIC, V.; KNEZEVIC, N. N. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. **Cells**, v. 12, n. 23, Nov 29 2023.

KRISHNAN, V. Orthodontic pain: from causes to management--a review. **European journal of orthodontics**, v. 29, n. 2, p. 170-179, Apr 2007.

LIONE, R.; FRANCHI, L.; COZZA, P. Does rapid maxillary expansion induce adverse effects in growing subjects? **The Angle orthodontist**, v. 83, n. 1, p. 172-182, Jan 2013..

LUYTEN, J.; DE ROO, N. M. C.; CHRISTIAENS, J.; VAN OVERBERGHE, L. *et al.* Rapid maxillary expansion vs slow maxillary expansion in patients with cleft lip and/or palate: a systematic review and meta-analysis. **The Angle orthodontist**, v. 93, n. 1, p. 95-103, Jan 1 2023.

MCNAMARA, J. A., JR.; LIONE, R.; FRANCHI, L.; ANGELIERI, F. *et al.* The role of rapid maxillary expansion in the promotion of oral and general health. **Progress in orthodontics**, v. 16, p. 33, 2015.

MOGIL, J. S.; DAVIS, K. D.; DERBYSHIRE, S. W. The necessity of animal models in pain research. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 12-17, Oct 2010.

NOHARA, M.; TOHEI, A.; SATO, T.; AMAO, H. Evaluation of response to restraint stress by salivary corticosterone levels in adult male mice. **The Journal of veterinary medical science**, v. 78, n. 5, p. 775-780, Jun 1 2016.

OZKAYMAZ, G. S.; CIFCI OZKAN, E. Investigation of changes caused by Rapid Maxillary Expansion in mandibular bone and temporomandibular joint trabecular structure using fractal analysis. **BMC Oral Health**, v. 24, n. 1, p. 1436, Nov 26 2024.

PANG, K. M.; LEE, J. K.; SEO, Y. K.; KIM, S. M. *et al.* Biologic properties of nano-hydroxyapatite: An in vivo study of calvarial defects, ectopic bone formation and bone implantation. **Bio-medical materials and engineering**, v. 25, n. 1, p. 25-38, 2015.

REIS, C. L. B.; PINGUEIRO-OKADA, E. M.; LUIZ, K. G.; PEDROSO, G. L. *et al.* Orthodontic pain: c-Fos expression in rat brain nuclei after rapid maxillary expansion. **Journal of the World Federation of Orthodontists**, Nov 4 2022.

SARKER, H.; HARDY, E.; HAIMOUR, A.; KARIM, M. A. *et al.* Comparative Serum Analyses Identify Cytokines and Hormones Commonly Dysregulated as Well as

Implicated in Promoting Osteolysis in MMP-2-Deficient Mice and Children. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 568718, 2020.

SEO, H.; PARK, C. H.; CHOI, S.; KIM, W. *et al.* Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. **J Exerc Nutrition Biochem**, v. 20, n. 3, p. 16-23, Sep 2016.

SERRITELLA, E.; MIGLIACCIO, S.; MUSONE, L.; IMPELLIZZERI, A. *et al.* Perceived Pain during Rapid Maxillary Expansion (RME): Trends, Anatomical Distinctions, and Age and Gender Correlations. **Pain research & management**, 2021, p. 7396466, 2021.

SOLTIS, J. E.; NAKFOOR, P. R.; BOWMAN, D. C. Changes in ability of patients to differentiate intensity of forces applied to maxillary central incisors during orthodontic treatment. **Journal of dental research**, v. 50, n. 3, p. 590-596, May-Jun 1971.

TIMMERMANS, W.; XIONG, H.; HOOGENRAAD, C. C.; KRUGERS, H. J. Stress and excitatory synapses: from health to disease. **Neuroscience**, v. 248, p. 626-636, Sep 17 2013.

UTREJA, A.; BAIN, C.; TUREK, B.; HOLLAND, R. *et al.* Maxillary expansion in an animal model with light, continuous force. **The Angle orthodontist**, v. 88, n. 3, p. 306-313, May 2018.

WEEGER, J.; ISING, M.; MULLER-MYHSOK, B.; UHR, M. *et al.* Salivary cortisol response to psychosocial stress in the late evening depends on CRHR1 genotype. **Psychoneuroendocrinology**, 116, p. 104685, Apr 18 2020.

WU, B. H.; KOU, X. X.; ZHANG, C.; ZHANG, Y. M. *et al.* Stretch force guides finger-like pattern of bone formation in suture. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0177159, 2017.

ZHANG, S. Y.; WANG, J. Z.; LI, J. J.; WEI, D. L. *et al.* Maternal restraint stress diminishes the developmental potential of oocytes. **Biology of reproduction**, v. 84, n. 4, p. 672-681, Apr 2011.