

Modulación Farmacológica en el Tratamiento Ortodóncico

Pharmacological modulation in orthodontic treatment

Rodrigo LÓPEZ¹

1. Residente Especialización en Ortodoncia. Universidad del Valle.

RESUMEN

Los pacientes que se someten a tratamiento de ortodoncia pueden experimentar niveles significativos de dolor. Como consecuencia de la compresión del ligamento periodontal, se liberan mediadores bioquímicos de la inflamación que favorecen el remodelado óseo, el movimiento dental y a su vez generan molestia en los pacientes. Es deber del ortodoncista controlar el dolor de los pacientes, el cual alcanza su pico máximo 24 horas después de la activación de la mecánica, sin minimizar los efectos de las moléculas favorecedoras del remodelado óseo como las prostaglandinas y las interleuquinas.

En la literatura científica se propone el uso de AINES para el control del dolor en ortodoncia por sus propiedades analgésicas y anti-inflamatorias, además que no minimizan significativamente la velocidad del movimiento dental.

La presente revisión tiene como propósito describir los mediadores del proceso inflamatorio durante el movimiento dental ortodóncico así como revisar alternativas farmacológicas para el movimiento dental y para el control del dolor secundario a la activación de la mecánica ortodóncica, y sugerir un fármaco ideal para manejo del dolor con mínimos efectos adversos sobre el movimiento dental.

Recibido para publicación: Noviembre 1 de 2006.
Aceptado para publicación: Noviembre 23 de 2006.
Correspondencia:
R. Aldana,
Universidad del Valle.
Facultad de Salud.
Escuela de Odontología.
(e-mail: lopezaldana@hotmail.com)

Palabras Clave: Inflamación, Movimiento dental, Dolor ortodóncico, Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)

SUMMARY

Patients undergoing orthodontic treatment can experience significant levels of pain. As a consequence of the compression of the periodontal ligament, are liberated chemical mediators of the inflammation which favor the bone remodeling, tooth movement, and do also generate discomfort for the patient. It is the duty of the orthodontics to control pain in the patient, which reaches its top peak 24 hours after the mechanical activation, not minimizing the effects of the molecules that favor the osseous remodeling such as the prostaglandins and the interleukins.

In the scientific literature it is proposed the use of NSAIDs to control pain in orthodontics due to its analgesics and anti-inflammatory properties, besides the fact that they do not substantially minimize the velocity of the tooth movement.

This review has the purpose of describing the inflammatory process mediators of the orthodontic tooth movement, revise alternative pharmacological for the tooth movement and for the control of pain secondary to the activation of the mechanics orthodontic and suggest an ideal NSAID for handling of the pain with minimum adverse effects on the tooth movement.

Key Words: Inflammation, Tooth movement, Orthodontic pain, Nonsteroidal anti-

inflammatory drugs (NSAID)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento ortodóncico comprende un estímulo mecánico (fuerza) aplicado sobre cada diente que se desea reubicar en los arcos dentales. Este estímulo es transmitido por el ligamento periodontal a los tejidos de soporte del diente que recibe la fuerza y según la cantidad de presión ejercida y el tiempo en que ella actúa puede crear áreas de reabsorción ósea en el lado de presión y áreas de aposición en el lado de tensión, de tal manera que durante el movimiento, el diente se acompaña por la migración del alvéolo (1,2).

La respuesta fisiológica a la aplicación de fuerza sobre un diente comprende isquemia, inflamación y edema, acompañados de agentes característicos del proceso inflamatorio, por lo cual el movimiento ortodóncico genera dolor en los pacientes (3-5).

Los cambios en el metabolismo celular del hueso alveolar y del ligamento periodontal se observan en pacientes en los que las fuerzas ejercidas durante el tratamiento de ortodoncia pueden crear un área de hialinización, momento en el cual la resorción puede iniciarse; estos cambios inflamatorios incluyen liberación de prostaglandinas e interleuquinas, entre otros mediadores de inflamación (6).

Se ha demostrado en estudios histológicos que el tratamiento ortodóncico altera la irrigación pulpar, la actividad de la capa odontoblástica y genera reabsorción radicular externa inflamatoria en la cual

se pierden cemento y dentina debido al microtrauma generado sobre el ligamento periodontal (7-9).

El mecanismo exacto del movimiento dental aún no se conoce, pero se ha postulado que este movimiento puede estar mediado por la producción y acción local de prostaglandinas, histamina, bradiquinina, serotonina, sustancia P, catepsina B, e interleuquinas 1 y 6, entre otros mediadores químicos (10,11).

La inhibición de la ciclooxigenasa y la subsecuente producción de prostaglandinas con la ingestión de Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES), es útil en la disminución de la severidad de los cambios inflamatorios y de resorción radicular, el cual es otro efecto secundario del movimiento ortodóncico (10,11).

El control del dolor es otro factor que se debe tomar en cuenta para el tratamiento integral del paciente; se sabe que este debe ser de naturaleza multifactorial y que depende de variables como la percepción del paciente, la edad, el tipo de biomecánica, el estado emocional, el estrés, la cultura y el género, entre otros factores (12,13).

La presente revisión tiene como propósito describir los mediadores del proceso inflamatorio durante el movimiento dental ortodóncico así como revisar las alternativas farmacológicas para el movimiento dental y para el control del dolor secundario a la activación de la mecánica ortodóncica, y sugerir un fármaco ideal para manejo del dolor con mínimos efectos adversos sobre el movimiento dental.

CONTROL DEL DOLOR EN ORTODONCIA

Después de la compresión del ligamento periodontal ocasionada por la activación de la aparatología ortodóncica durante el tratamiento, se liberan neuro-moduladores como la histamina, la bradiquinina, las prostaglandinas y la sustancia P, entre otros. El dolor en ortodoncia generalmente

aparece 2 horas después de la aplicación de la fuerza, alcanza su pico a las 24 horas, disminuye después del segundo día y desaparece aproximadamente al séptimo día (14).

El dolor es de naturaleza multifactorial y depende de variables subjetivas del paciente. Aunque en estudios de cirugías orales se reporta diferencias entre géneros en el grado de respuesta al dolor, en ortodoncia las investigaciones no reportan diferencias en este aspecto (15). A pesar de que el dolor por movimiento ortodóncico ha sido atribuido al periodonto (16), existe evidencia que sugiere que elementos pulpaes contribuyen con él (17).

Aunque se han probado diferentes mecanismos como láser de baja intensidad, estimulación vibratoria del ligamento periodontal y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea - TENS (18-20) para el control del dolor en ortodoncia, el uso de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) es el método preferido por los ortodontistas y, en ortodoncia clínica, a pesar de no tener un protocolo de manejo, las dosis empleadas son de corta duración (1 a 3 días) después de la activación de la mecánica ortodóncica.

En la literatura científica, se propone el consumo preoperatorio de AINES para el control del dolor en ortodoncia, estos bloquean del impulso nervioso aferente antes que alcance el Sistema Nervioso Central (SNC). Con estos analgésicos se ha demostrado la reducción en la intensidad del dolor (11,14).

Entre los efectos colaterales de los AINES se encuentran: ulceración gástrica o duodenal, desórdenes sanguíneos, insuficiencia renal, asma, alergia, problemas de hipertensión cardíaca congestiva, arterosclerosis e interacción con medicinas antihipertensivas (21).

Medicamentos y síntesis de prostaglandinas

Los AINES tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y anti-inflamatorias como resultado de la inhibición de prostaglandinas (Pg) efecto de la biosíntesis de ácido araquidónico. Las prostaglandinas están involucradas como mediadores bioquímicos del remodelado óseo en el movimiento dental. También se relacionan con el reclutamiento osteoclástico en el sitio de movimiento dental. Estas moléculas median bioquímicamente la cantidad de AMP cíclico, el cual modula la norepinefrina en la sinapsis neural por lo que se relacionan con el dolor (1,22).

Cada medicamento actúa a diferente nivel durante el proceso inflamatorio, así es como la aspirina y nabumetona son potentes inhibidores de la ciclooxigenasa, una enzima involucrada en el catabolismo de ácido araquidónico; el Ibuprofeno inhibe la resorción osteoclástica localizada al impedir la síntesis de prostaglandinas; el acetaminofén es buen antipirético y analgésico pero su actividad anti-inflamatoria es débil debido a que no se concentra en las áreas de inflamación y sólo inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel del SNC y no en tejidos periféricos.

Hipotéticamente, a causa de que el acetaminofén, a diferencia del ibuprofeno, únicamente inhibe la inflamación en el ámbito del sistema nervioso central, podría no tener efecto en la biosíntesis de las prostaglandinas presentes en la inflamación localizada de los tejidos periodontales y, por consecuencia, sobre la reabsorción ósea asociada con el movimiento de los dientes durante el tratamiento de ortodoncia (1).

El Misoprostol, es un análogo sintético de PGE1, disponible en tabletas de 100 o 200 µg, que inhibe la síntesis de Pg dentro de la mucosa gástrica, lo cual puede contribuir a evitar el daño de la mucosa. Tiene la capacidad de trabajar sinérgicamente con otros AINES para que el nivel de analgesia sea logrado con dosis más bajas. En un modelo de laboratorio con empleo de Misoprostol en ratones se comprobó que el medicamento proporciona analgesia de manera similar

a la morfina en dosis equivalentes. En cobayos inhibe la producción de prostaglandina E2 (PGE2) local pero mejoró la cantidad de movimiento dental al compararlo con acetaminofén e ibuprofeno, lo que se justifica con el hecho de que mejora la actividad resortiva de PGE1.

Kale et al., en el 2004 (23), en un estudio de modelo animal compararon el efecto de la administración local de PGE2 con los resultados del suministro del 1.25 Dihidroxicolecalciferol (DHCC) sobre el movimiento dental ortodóncico en ratas. Como resultado de su estudio reportaron que ambas sustancias favorecen la cantidad de movimiento dental; pero que el 1.25 DHCC es más efectivo en la modulación del recambio óseo debido a que su efecto sobre la formación y la resorción ósea está mejor balanceado. La actividad osteoclástica fue mayor en el grupo PGE2, mientras el número de osteoblastos en la superficie externa del alvéolo fue significativamente mayor en el grupo del 1.25 DHCC, lo que indica que, potencialmente, este promueve la neoformación ósea más que la PGE2. La prostaglandinas junto con las interleuquinas son los principales agentes que favorecen el remodelado óseo durante el tratamiento ortodóncico.

Ibuprofeno

Es un agente derivado del ácido propiónico. Es altamente efectivo en la prevención o limitación del dolor para procedimientos dentales. Steen et al., (21) en un estudio clínico con individuos asignados al azar evaluaron la efectividad del ibuprofeno suministrado en el preoperatorio en la reducción de la incidencia y severidad de dolor después de la colocación de separadores ortodóncicos y compararon la efectividad del ibuprofeno suministrado durante el período preoperatorio con el suministrado en el postoperatorio, pero también en comparación con el suministro de medicación placebo en 115 pacientes de la Universidad de Iowa. Encontraron que los pacientes que reciben ibuprofeno en el preoperatorio tiene una reducción significa-

tiva del nivel de dolor cuando se comparan con los pacientes que lo recibieron durante el postoperatorio o con quienes recibieron un placebo.

En el modelo animal, el ibuprofeno reduce significativamente la producción de PgE2 en el ligamento periodontal de cobayos; asociado a esto se encuentra una marcada disminución en grado y velocidad de movimiento dental ortodóncico (1).

Naproxeno

Al comparar el efecto del naproxeno con el de otros AINES, se reporta que los pacientes que usaron este medicamento tuvieron menores niveles de dolor en relación con los otros grupos.

El naproxeno es un agente sódico derivado del ácido propiónico. La duración de su efecto analgésico es mayor cuando se compara con la obtenida con ibuprofeno. El esquema recomendado es 500mg en primera dosis, seguido por 250 mg cada 12 horas; su efectividad analgésica en ortodoncia fue investigada por Polat et al., (11) quienes en el 2005 reportaron que solo la eficacia analgésica del ibuprofeno y la aspirina habían sido estudiadas en la literatura ortodóncica. 60 pacientes programados para iniciar terapia ortodóncica fueron divididos en 3 grupos: el primer grupo recibió un placebo; al segundo grupo se le suministraron 400mg de ibuprofeno; y al tercer grupo se le proporcionaron 550 mg de Naproxeno. Todos los grupos recibieron una única dosis 1 hora antes de la colocación del aparatología. Los datos fueron recolectados por medio de Escala Visual Análoga (EVA).

En un estudio prospectivo con 150 individuos asignados al azar, al comparar Naproxeno 550mg con ibuprofeno 400mg, flurbiprofen 100mg, acetaminofén 500mg y aspirina 300mg suministrando 2 tabletas 1 hora antes y 1 tableta 6 horas después de la cementación de la aparatología fija con arcos de nivelación de 0.014 o 0.016 pulgadas; se encontró que el naproxeno mostró

los niveles más bajos de dolor al ser evaluados con la EVA. Se justifica la disminución del dolor por el suministro preoperatorio del naproxeno porque a este se le atribuye el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas en tejido periférico, por lo cual se espera que disminuya la respuesta inflamatoria. Otra característica del Naproxeno es que es útil en dosis única o doble ya que es un medicamento de larga efectividad porque se mantiene en altas concentraciones en la sangre (14).

Nabumetona

La nabumetona es un AINE, que tras su absorción es convertido en el metabolito activo responsable del efecto analgésico y anti-inflamatorio por un mecanismo de inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Como principales diferencias farmacológicas respecto a los demás AINES se sostiene que la absorción como medicamento no ácido, no provoca toxicidad directa sobre la mucosa gástrica (24).

En un estudio clínico experimental en modelo humano, Villa et al., (24) de la Universidad CES, cuyo objetivo de investigación era observar cambios inflamatorios del complejo dentino-pulpar, resorción radicular, dolor y movimiento dental cuando a un grupo experimental de 25 pacientes de 12 a 25 años, preparados en el preoperatorio mediante el suministro de una dosis efectiva de nabumetona (500 mg) se les aplicara una fuerza intrusiva de 4 onzas en un primer premolar maxilar; en el estudio se con grupo control similar al experimental pero al que no se suministró la nabumetona, los mencionados autores encontraron en el Complejo pulpodental: 1. Vacuolización de capa odontoblástica; 2. Angiogénesis central y periférica mayor en el grupo placebo. 3. Resorción radicular: menor en el grupo de nabumetona, pero la mayoría de resorción se localizó en el tercio apical en ambos grupos; sin embargo, ninguno de los dientes de los pacientes protegidos con nabumetona mostró áreas grandes de resorción. 4. El nivel de dolor medido con EVA fue menor en el grupo

que recibió Nabumetona. Concluyen que la Nabumetona es efectiva en la disminución de los cambios inflamatorios del complejo pulpodentinal, como lo es en la disminución de áreas de resorción radicular y en la disminución de dolor, sin alterar el movimiento dental en respuesta a la aplicación de la fuerza ortodóncica.

Acetaminofén

El acetaminofén es considerado como un débil inhibidor de prostaglandinas, su acción se concentra principalmente en SNC por lo cual es útil en el alivio de la fiebre.

A pesar de tener un efecto inhibitorio sobre la producción periférica de PG en el ligamento periodontal, la tasa de movimiento dental no se altera significativamente cuando se la compara con la que se obtiene en grupos control, por lo cual se reporta en la literatura como el AINE de elección para aliviar el dolor que se produce por procedimientos de ortodoncia (1).

El hecho de que no retarde el movimiento dental podría relacionarse con la falta de propiedades antiinflamatorias, ya que los AINES que inhiben la producción de PG muestran una marcada reducción en la tasa de movimiento dental.

Roche et al., en 1997 (25) en un modelo experimental con animales en el que se compararon conejos a los que se les suministraron 1000mg de acetaminofén en 10 ml de solución por día (protocolo de manejo veterinario) y conejos de control, a los cuales le colocaron un aparato ortodóncico entre incisivo central y primer molar con resorte Sentalloy aplicando 100 gramos de fuerza, reportan movimiento considerable en ambos grupos y sin diferencia significativa entre ellos, por lo que concluyen que el acetaminofén no afecta la tasa de movimiento dental en conejos bajo tratamiento ortodóncico cuando a los animales se les suministran 1000mg acetaminofén en 10 ml de solución por día (protocolo de manejo veterinario).

En modelo animal (cobayos), el acetaminofén tiene efecto inhibitorio sobre la producción de Pg periférica y pero al comparar

la cantidad de movimiento dental no se diferencia significativamente con grupo control (1).

Ácido acetil salicílico

La aspirina es el único AINE que inhibe irreversiblemente la ciclo-oxigenasa (COX) e inhibe COX1 y COX2, pero su efecto en COX1 es considerablemente mayor. Sus efectos adversos incluyen irritación gástrica, inhibición de tromboxanos derivados de plaquetas, por lo cual es un potente inductor de agregación plaquetaria. En ortodoncia no ha sido ampliamente estudiado (26).

Rofecoxib

Es un inhibidor específico de COX 2. Se ha demostrado que sus propiedades analgésicas son efectivas para dolor después de cirugía dental. Estas propiedades son efectivas hasta 8 horas después de la dosis única. No hay evidencia que inhiba plaquetas, COX 1 y prolongue el tiempo de sangrado. A causa de que es un pobre inhibidor de COX 1, los efectos adversos son mínimos e incluyen náusea, diarrea y xerostomía dispepsia (13).

Sari et al., en el 2004 (9) tomaron muestras de Fluido crevicular (FCG) gingival de 36 pacientes con edad promedio de 17 años quienes fueron divididos en 3 grupos a los cuales les suministraron, al primero Aspirina; al segundo Rofecoxib; y al tercero un placebo. Los pacientes de los tres grupos (dos experimentales y uno de control) fueron sometidos a movimiento ortodóncico y se les tomaron las muestras al inicio, 24, 48 y 168 horas del movimiento dental. Se encontró que estos medicamentos no alteran el volumen del FCG, que el pico de los niveles de PGE2 ocurrió a las 24 horas y cayó cerca de la línea base a las 168 horas, y que el efecto de inhibición de la aspirina sobre PGE2 fue mayor que el de Rofecoxib. Por lo que sugieren que el rofecoxib puede ser usado durante el tratamiento ortodóncico.

FÁRMACOS MODULADORES DE MOVIMIENTO DENTAL

Drogas adrenérgicas

La red vascular del periodonto está involucrada en la posición final de los dientes. Las drogas vasoactivas influyen en la capa vascular de periodonto y de la pulpa dental y, por supuesto, en la posición final de los dientes. En una investigación con modelo animal se sugiere que la posición del incisivo de conejo puede estar influenciada por la presión arterial, probablemente por cambios en el volumen vascular o presión de tejido en la pulpa o ligamento periodontal. Estudios sugieren que las drogas adrenérgicas en modelo animal (27,28) y la administración de hormona tiroidea (31) influyen no solo en la presión arterial sino también en la presión de fluido pulpar y el fluido sanguíneo pulpar.

Yamaguchi (28) investigó el efecto de la adrenalina, la noradrenalina y la isoprenalina sobre la posición dental y sobre la presión sanguínea arterial sistémica en 30 ratas macho. Con la Adrenalina encontró un movimiento extrusivo rápido e incremento de la presión sanguínea; con la Noradrenalina: movimiento extrusivo rápido también con incremento de la presión sanguínea pero una subsiguiente intrusión y disminución de la presión sanguínea; y con isoprenalina: halló marcado movimiento intrusivo y disminución de la presión sanguínea.

La angiotensina II en ratas causa una constricción de músculo liso vascular periférico, lo que resulta en un incremento de presión sanguínea arterial y una disminución del volumen del fluido sanguíneo regional y luego una reducción de la presión en el alvéolo o en la fuerza eruptiva. Esto indica que la presión vascular regional en el alvéolo, juega un papel importante en la posición del incisivo de rata (8).

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfonatos inorgánicos cuya estructura P-O-P es un regulador endógeno del recambio óseo que inhibe la resorción ósea y la mineralización in vitro (29). Todos

los bisfosfonatos presentan una alta afinidad por la hidroxiapatita, pero a diferencia de los pirofosfonatos, son resistentes al metabolismo de las fosfatasa endógenas. La potencia para inhibir la resorción ósea depende de la estructura química de sus cadenas laterales (R1, R2) dependientes del puente de carbono. Los radicales R1 y R2 son los que le proporcionan propiedades específicas a cada bisfosfonato y los divide en generaciones:

- Primera Generación: Etidronato y clodronato (cadenas laterales con grupos alquilo).
- Segunda Generación: Pamidronato y Alendronato (grupos amino terminales).
- Tercera Generación: Risedronato (cadena lateral con un hidrocarburo cíclico).

Estos fármacos han sido desarrollados y utilizados en las últimas décadas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas óseas tales como la hipercalcemia, la enfermedad de Paget y la osteoporosis. Algunos de los más difundidos en el medio clínico son: Etidronato, Clodronato, Alendronato, Tiludronato, Pamidronato, Neridronato, Olpadronato, Risedronato, Ibandronato y Zoledronato.

Sólo en estudios recientes en ratas se han utilizado los bisfosfonatos como una opción farmacológica en el ámbito de la Ortodoncia para maximizar el anclaje de los dientes donde es aplicado (30).

Igarashi et al., (29) en estudios con ratas Wistar encontraron que la administración tópica y sistémica de bisfosfonatos (risedronato y AHBuBP) causa una reducción significativa del movimiento de los dientes, reducción que depende de la dosis suministrada después de la aplicación de una fuerza Ortodóncica, efecto que se manifiesta mediante la inhibición de la resorción del hueso alveolar por medio de un mecanismo no especificado plenamente. Este efecto puede estar relacionado con la alteración en la viabilidad de los osteoclastos o su

inactividad, lo cual logra una reducción en la reabsorción del cemento o dentina de la raíz. Además sugieren que el bisfosfonato no interfiere en el proceso de remodelación del ligamento periodontal, ni afecta el crecimiento general de los animales.

Liu et al., en 2004 (27) reportan, con manejo de Clodronato en inyección local en ratas, una reducción significativa del movimiento dental. El número de osteoclastos es menor en el lado de Clodronato al compararse con el lado control. También reportan disminución de la resorción radicular.

Doxiciclina

Las tetraciclinas y sus análogos químicos modificados han sido usados en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Muchos estudios describen sus propiedades antiinflamatorias sin relación con su efecto antimicrobiano. La evidencia muestra que las tetraciclinas inhiben la actividad de las metaloproteinasas como la colagenasa y la gelatinasa y puede, por lo tanto, prevenir la colagenolisis.

Entre las tetraciclinas, la Doxiciclina (35) reduce el número total de osteoclastos y previene la resorción radicular y pérdida de hueso alveolar. Esto sugiere que la administración de tetraciclinas podría tener un efecto benéfico durante el movimiento ortodóncico por la reducción de la cantidad de resorción radicular.

Al administrar tetraciclina semisintética (DC) en ratas, se encontró histológicamente una reducción significativa en resorción radicular, del número de odontoclastos, del número de osteoclastos, de células mononucleares sobre la superficie radicular y de células TRAP+ sobre la raíz y el hueso. En conclusión, la administración sistémica de DC en ratas puede tener un efecto inhibitorio sobre la actividad de resorción inducida ortodóncicamente (35).

CONCLUSIONES

Por la naturaleza del tratamiento ortodónci-

co se promueve una respuesta inflamatoria que puede generar algún grado de incomodidad y dolor en los pacientes. Para el Ortodoncista se convierte en una obligación tratar de controlar este efecto colateral de la mecánica ortodóncica.

Como alternativa para controlar el dolor se presenta la medicación con AINES; el medicamento ideal es aquel efectivo en la reducción del dolor pero que no altere la respuesta inflamatoria y por lo tanto no retrase el movimiento dental, por lo cual se sugiere el acetaminofén como el AINE de elección en ortodoncia.

Un analgésico con mínimo efecto adverso sobre la biosíntesis de las prostaglandinas podría reducir el tiempo de tratamiento, esto podría volver a los pacientes más receptivos al tratamiento ortodóncico, además reduce el riesgo de los efectos adversos asociados con una terapia de largo término.

Las investigaciones deben orientarse a encontrar un medicamento que tenga alta efectividad analgésica pero que no altere los factores fisiológicos creados en respuesta al movimiento dental.

REFERENCIAS

1. Kehoe M, Cohen S, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on PGE2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1996;66: 339-350.
2. Sugiyama Y, Yamagushi M, Kanekawa M, Yoshii M, Nozoe T, Nogigamura A, Kasai K. The level of cathepsin B in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*. 2003;25: 71-76.
3. Al-Omiri MK, Abu Alhaja ES. Factors affecting patient satisfaction after orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2006;76: 422-31.
4. Sergl HG, Klages U, Zentner A. Pain and discomfort during orthodontic treatment: Causative factors and effects on compliance. *Am J Orthod Dentofacial*

- Orthop 1998;114: 684-91.
5. Otasevic M, Naini F, Gill D, Leed R. Prospective randomized clinical trial comparing the effects of a masticatory bite wafer and avoidance of hard food on pain associated with initial orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130: 9-15.
 6. Kluemper T, Hiser D, Rayens MK, Jay MJ. Efficacy of a wax containing benzocaine in the relief of oral mucosal pain caused by orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;122: 359-65.
 7. Vandevska V. Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement. A review of the literature. *Eur J Orthod* 1999;21: 231-237.
 8. Shimada A, Shibata T, Komatsu K. Relationship between the tooth eruption and regional blood flow in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 427-433.
 9. Sari E, Olmez H, Gurton U. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125: 310-5.
 10. Kyrkanides S, O'Banion K, Subtelny D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthodontic tooth movement: Metalloproteinase activity and collagen synthesis by endothelial cell. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118: 203-209.
 11. Polat O, Karaman A, Durmus E. Effects of Preoperative Ibuprofen and Naproxen Sodium on Orthodontic Pain. *Angle Orthod* 2005;75: 791-796.
 12. Turhani D, Scheriau M, Kapral D, Benesch T, Jonke E, Bantleon HP. Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130: 371-7.
 13. Young AN, Taylor RW, Taylor SE, Linnebur SA, Buschang PH. Evaluation of preemptive valdecoxib therapy on initial archwire placement discomfort in adults. *Angle Orthod*. 2006;76: 251-9.
 14. Polat O, Karaman A. Pain Control During Fixed Orthodontic Appliance Therapy. *Angle Orthod* 2005;75: 210-215.
 15. Leavitt AH, King GJ, Ramsay DS, Jackson DL. A longitudinal evaluation of pulpar pain during orthodontic tooth movement. *Ortho. Craniofacial Res.* 2002;5: 29-37.
 16. Birte M. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Ortho* 1999;69: 151-158.
 17. Scheurer PA, Firestone AR, Burgin WB. Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod*. 1996;18: 349-357
 18. Lim H-M, Lew F, Tay D. A clinical investigation of the efficacy laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain of low level. *Am J Orthod Dentofacial* 1995;108: 614-22.
 19. Lim HM. A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.1995;108: 614-22.
 20. Harazaky M. Soft laser irradiation effects on pain reduction in orthodontic treatment. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1997;38(4): 291-5.
 21. Steen S, Southard K, Law A, Logan H, Jakobsen J. An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118: 629-635
 22. Kato J, Wakisaka M, Tabata T, Itotagawa K. Appearance of dynorphin in the spinal trigeminal nucleus complex following experimental tooth movement in the rat. *Arch Oral Biol.* 1995;40: 79-81.
 23. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Asan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125: 607-14.
 24. Villa P, Oberti G, Moncada C, Vasseur O, Jaramillo A, Tobón, Agudelo J. Pulp-Dentine Complex Changes and Root Resorption During Intrusive Orthodontic Tooth Movement in Patients Prescribed Nabumetone. *J Endod.* 2005;31: 61-66.
 25. Roche J, Cisneros G, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1997;67: 231-236.
 26. Oscar A, Marquez M. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:364-70.
 27. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod.* 2004;26: 469-473
 28. Yamaguchi S, Chiba M, Yamane A, Ohshima S, Momatsu K. Dose-Response Effects Of Adrenergic Drugs On Axial Movements Of The Rat Mandibular Incisor And On Arterial Blood Pressure. *Arch Oral Biol.* 1997;42: 801-809
 29. Igarashi K. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994;106: 279-289.
 30. Marin C, Aristizábal Jf. Validación de un modelo de estudio microscópico, para evaluar el efecto de bifosfonatos sobre hueso alveolar de ratas sometidas a fuerzas ortodóncicas. *Rev. Iberoam. Ortod.* 2004;230: 15-18.
 31. Vazquez L, Rojas R, Gallegos M, Aceves C. Periodontal 5'-deionidation on forced induced root resorption: the protective effect of thyroid hormone administration. *Eur J Orthod.* 2002;24: 363-369.
 32. Giannopoulou C, Dudic A, Kiliaridis S. Pain discomfort and crevicular fluid changes induced by orthodontic elastic separators in children. *J Pain.* 2006;7:367-76.
 33. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofacial Res.* 2006;9: 63-70.
 34. Gianelly AA. Force-induced changes in the vascularity of the periodontal ligament. *Am J Orthod Dentof Orthop* 1969;12: 45-49.
 35. Mavragani M, Brudvik P, Selvig K. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. *Eur J Orthod.* 2005;27: 215-225