



**Università degli Studi di Napoli
“Federico II”**

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-
Facciali

Dottorato di Ricerca in
“Scienze Odontostomatologiche” XX ciclo
*indirizzo in biotecnologie e biomateriali in odontostomatologia e chirurgia
oro-maxillo-facciali*

Tesi di Dottorato

*“L’uso del PRF nei pazienti in terapia con
anticoagulanti: nuovo protocollo terapeutico”*

Il Coordinatore
Ch.mo Prof. Sandro Rengo

Il candidato
Dott. Francesco Carile

ANNO ACCADEMICO 2006 -2007

Indice

1. Introduzione	pag. 2
1.1 Pazienti “a rischio”	pag. 5
1.2 Agenti emostatici locali	pag. 8
2. Materiali e Metodi	pag. 13
2.1 Fase pre-chirurgica	pag. 15
2.2 Fase chirurgica	pag. 15
2.3 Fase post-chirurgica	pag. 17
3. Risultati	pag. 19
4. Discussione e Conclusioni	pag. 20
5. Caso Clinico	pag. 22
Bibliografia	pag. 24

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle cause principali di morte nella popolazione mondiale e sono correlate ad un aumentato rischio di complicazioni tromboemboliche.

I pazienti affetti da malattie cardiovascolari possono essere trattati, quando indicato, con warfarin (dicumarolici), un farmaco che inibisce il processo di emostasi, portando ad un aumentato sanguinamento dopo un trauma¹.

Oggi giorno, la maggior parte degli autori sembra essere d'accordo sull'inutilità di modificare o interrompere gli anticoagulanti orali durante un trattamento chirurgico orale, perché un ridotto rischio di sanguinamento eccessivo si associa ad un aumentato rischio di complicanze tromboemboliche².

Beirne (2005) in una review della letteratura, ha affermato che l'interruzione del warfarin durante la chirurgia dento alveolare per ridurre i

valori di INR (International Normalized Ratio) non era supportato da evidenze cliniche perché il rischio di sanguinamento post - chirurgico non è tale da mettere in pericolo di vita il paziente.

Tutti gli autori sono ormai d'accordo che, per controllare il sanguinamento intra e post operatorio, è sufficiente la compressione della ferita con garze umide e suture multiple ben strette¹. Alcuni protocolli raccomandano l'uso di lavaggi e/o sciacqui con acido tranexamico dopo l'intervento, seguiti o meno dall'uso di altri presidi emostatici come la colla di fibrina e la cellulosa ossidata⁴⁻⁵, specialmente quando i valori dell'INR superano 3.5 – 4.0.

Lo scopo di questa ricerca è stato quello di realizzare un nuovo protocollo terapeutico, alternativo a quello tradizionale, per i pazienti in terapia con anticoagulanti che devono essere sottoposti ad estrazioni dentarie singole e/o multiple. I dati hanno mostrato dei benefici indubbi per i pazienti trattati con il PRF. In conclusione il nuovo protocollo realizzato ha

permesso di trattare in maniera semplice e sicura lo stesso numero di pazienti operati in maniera tradizionale, riducendo però i tempi di degenza, i costi e le liste d'attesa.

1.1 - Pazienti “a rischio”

Si definiscono “a rischio” quei pazienti che affetti da patologie sistemiche, potrebbero presentare complicanze di varia natura in seguito a terapia chirurgica odontoiatrica.

Le più comuni categorie di pazienti a rischio sono:

diabetici, epatopatici, allergici, cardiopatici e cardiocirurgici. Nel nostro studio l'attenzione è stata posta in modo particolare ai pazienti cardiocirurgici. Per “cardiocirurgico” s'intende quel paziente che è stato sottoposto ad intervento di chirurgia al cuore e/o ai grossi vasi ed effettua una terapia con farmaci che influiscono sulla coagulazione (anticoagulanti),

contrattilità cardiaca (Ca-antagonisti) e pressione arteriosa (ace-inibitori).

Gli anticoagulanti più comuni sono la calciparina e i dicumarolici.

Il trattamento chirurgico dei pazienti a rischio (cardiochirurgici), secondo i protocolli standard prevede un rapporto costo/beneficio sfavorevole sia per le strutture sanitarie che per i pazienti.

Un paziente che deve essere sottoposto ad estrazioni dentarie (anche singola!), previo ricovero in regime ordinario, deve sospendere l'anticoagulante fino a quando le sue capacità coagulative (monitorate con il PT o l'INR) non ritornano a valori normali. Nel frattempo il paziente, essendo a rischio tromboembolico, effettua comunque una terapia anticoagulante con l'ausilio dell'eparina calcica che sospenderà il solo giorno dell'intervento. Effettuate le estrazioni il paziente riassume il dicumarolico e continuare con la terapia con la calciparina fino a quando, monitorando i valori di INR, il

paziente non è nuovamente coagulato (valori di INR superiori a 3).

L'utilizzo di tale protocollo è stato sempre giustificato dalla paura del sanguinamento, ma è ormai comunemente accettato che per questi pazienti il vero problema non è il sanguinamento (perché il paziente non è che non coagula, ma ha delle capacità coagulative in tempi di gran lunga aumentati), ma è la sospensione di terapie croniche (quali i farmaci anticoagulanti) che andrebbe ad alterare un equilibrio emodinamico esponendo così i pazienti a rischio tromboembolico.

L'utilizzo di questo protocollo, eseguito in regime di ricovero, determina un costo notevole per le aziende e per i pazienti.

Ecco che esiste la reale esigenza di realizzare un nuovo protocollo terapeutico che permetta di adottare manovre chirurgiche più semplici, sicure e meno costose.

Il nuovo protocollo terapeutico deve prevedere il mantenimento della terapia con

l'anticoagulante e l'utilizzo di emostatici locali. Quindi l'attenzione, adesso, è rivolta alla ricerca di un valido, sicuro, semplice ed economico emostatico locale da poter utilizzare su questi pazienti.

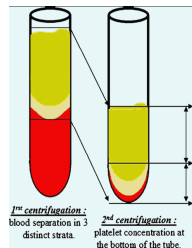
1.2 - Agenti emostatici locali

Gli emostatici locali conosciuti sono tanti: spugne di collagene, cellulosa ossidata, adesivi sintetici cianoacrilati, adesivi fibrinici, PRP e PRF.

Gli adesivi fibrinici sono dei meccanismi biologici naturali di polimerizzazione fibrinica durante l'emostasi, amplificata in modo artificiale. La gran parte degli studi dimostrano l'efficienza degli adesivi fibrinici nel controllare lenti e diffusi sanguinamenti come essudati linfatici e sanguinamenti del parenchima. Non garantiscono l'emostasi di importanti e severe emorragie vascolari⁶. Questi additivi non sono

altro che “colla di fibrina autologa” le cui caratteristiche biologiche principali sono l’aderenza tissutale e la biodegradabilità⁷⁻⁸.

Il PRP (Plasma Ricco di Piastrine) è un prodotto derivato dal sangue usato per la prevenzione ed il trattamento di emorragie. Si ottiene effettuando un prelievo venoso (con anticoagulante) che viene centrifugato. Da tale processo nella provetta si formano tre strati: parte corpuscolata, plasma acellulare e tra questi due strati il concentrato di piastrine, che viene prelevato e ricentrifugato ottenendo così il PRP.



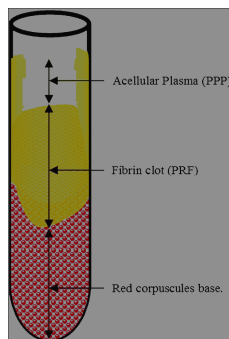
Il PRP viene combinato con trombina bovina e Ca Cloridrato ottenendo così il gel utilizzato da emostatico. Utilizzare il PRP comporta una complessa gestione del paziente in relazione alla sua degenza ospedaliera. Pur essendo un valido

emostatico, presenta svantaggi che lo rendono di difficile utilizzo:

- le restrizioni legali legate al reimpianto di prodotti derivati dal sangue
- è un prodotto di derivazione bovina
- è utilizzabile nei soli ambienti ospedalieri

Il PRF (Plasma Ricco di Fibrina) appartiene ad una nuova generazione di concentrati piastrinici ottenuti con processi semplificati e senza trattamento biochimico del sangue: si tratta di sangue centrifugato senza additivi (trombina bovina, anticoagulanti). Si preleva un campione di sangue in provetta da 10ml senza anticoagulanti e viene immediatamente centrifugato a 3000rpm per 10 minuti. Si formano tre strati:

- Plasma cellulare nella parte alta della provetta



- Il coagulo di fibrina nella parte media
- Parte corpuscolare sul fondo

Il successo di questa tecnica dipende interamente dalla velocità di prelievo del sangue e di trasferimento nella centrifuga.

Tale protocollo permette di ottenere un coagulo di fibrina caricato con siero e piastrine. Togliendo la parte fluida intrappolata nella matrice di fibrina, si otterrà una membrana di fibrina autologa molto elastica. Una delle principali differenze tra adesivi fibrinici, PRP e PRF è attribuibile al modo in cui “gelificano”⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Gli adesivi fibrinici ed il PRP utilizzano trombina bovina e Calcio cloridrato per l’inizio dell’ultimo stadio della coagulazione e, l’improvvisa polimerizzazione fibrinica produce enormi quantità di trombina. Questo tipo di polimerizzazione influenzerà considerevolmente le proprietà meccaniche e biologiche della matrice fibrinica finale in

quanto determina una architettura fibrinica diversa da quella che si ottiene nel PRF¹². Il PRF ha la caratteristica di polimerizzare naturalmente e lentamente durante la centrifugazione e le concentrazioni di trombina che agiscono sul fibrinogeno autologo sono pressochè fisiologiche perché non c'è trombina bovina aggiunta. Quindi il PRF, a confronto con gli altri emostatici locali, risulta essere il più semplice da ottenere (non ha restrizioni legali), il più sicuro (non è di derivazione bovina) ed il più economico.

MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati inclusi pazienti in trattamento cronico con warfarin che avevano la necessità di sottoporsi a chirurgia orale (estrazioni di denti, biopsie ed interventi di implantologia, etc). I pazienti erano in trattamento con anticoagulanti perché avevano una storia clinica di disordini cardiovascolari o eventi tromboembolici, o perché portatori di protesi valvolari cardiache meccaniche.

Sono stati selezionati due gruppi, ognuno di venti (20) pazienti: un gruppo di studio formato dai pazienti che sono stati sottoposti ad estrazioni dentarie, singole o multiple, senza sospensione dell'anticoagulante, utilizzando suture multiple, garze e sciacqui con acido tranexamico ma soprattutto l'ausilio del PRF come emostatico locale. Nel gruppo controllo, sono stati inseriti i pazienti che sono stati sottoposti allo stesso numero di estrazioni

dentarie, ma precedute dalla sospensione dell'anticoagulante e con l'ausilio comunque di suture ben strette e di garze con acido tranexamico e senza l'uso del PRF.

I pazienti alla prima visita hanno compilato una cartella clinica; all'anamnesi è stato valutato il loro stato di salute generale e la possibilità di essere sottoposti a chirurgia orale. Qualora possibile, si è proceduto con prelievi ematici, rx delle arcate dentarie, esame obiettivo del cavo orale e quindi un piano di trattamento.

A questo punto il paziente del gruppo di studio è stato dimesso con l'appuntamento per il giorno delle estrazioni, mentre il paziente del gruppo controllo è stato ricoverato in un reparto di degenza.

Nel protocollo terapeutico si distingue una fase pre-chirurgica, una fase chirurgica ed una post-chirurgica.

2.1 - Fase pre chirurgica

Come da protocollo internazionale dell'American Heart Association, il paziente ha assunto per la profilassi dell'endocardite 2g di amoxicillina (1g un'ora prima dell'intervento ed 1g sei ore dopo) o, se allergico, 500mg di claritromicina¹³; ha effettuato il controllo della pressione arteriosa, e dell'INR.

2.1 - Fase Chirurgica

È stato effettuato un prelievo ematico in due provette di circa 10ml che serve per ottenere il PRF, subito prima dell'intervento.

Ai pazienti si è chiesto di sciacquare la bocca con 10ml di clorexidina al 0.2% per 60 secondi.

È stata fatta l'anestesia loco regionale con mepivacaina cloridrato al 3% (Carbocaina al 3%; Astra Zeneca, Basiglio, Italia). Si è cercato sempre di eseguire una tecnica chirurgica

atraumatica, preservando il tessuto osseo ed i tessuti molli.

Per i pazienti del gruppo di studio è stato posto il PRF negli alveoli residui. Sono state applicate suture multiple e ben strette, e le ferite tamponate con garze imbevute di acido tranexamico per 30 minuti.

La ferita è stata controllata nelle due ore successive all'intervento e se presente un coagulo stabile il paziente veniva dimesso. In caso contrario sono state usate altre garze imbevute con acido tranexamico e il ciclo ripetuto sino a quando non è stato osservato un coagulo stabile.

Per i pazienti del gruppo controllo le uniche misure per l'emostasi sono state: suture ben strette, sciacqui con acido tranexamico e tamponamento con garze. Il paziente ha ripreso dopo otto ore la somministrazione di calciparina e qualora non occorressero altre sedute operatorie anche la somministrazione del dicumarolico. Il ricovero è proseguito per i

giorni necessari a riportare l'INR a valori idonei alle condizioni cardiologiche del paziente.

2.2 - *Fase post chirurgica*

Ai pazienti è stato chiesto di assumere una dieta liquida e fredda e di non sciacquare la bocca per le 24 ore successive all'intervento. L'igiene orale è stata sospesa nella regione operata per 24 ore. In caso di sanguinamento ai pazienti è stato detto di comprimere la ferita con garze imbevute con acido tranexamico per 30 minuti. Se il sanguinamento non cessava o non diminuiva, con la compressione, entro 1 ora, ai pazienti è stato raccomandato di contattare il medico; inoltre è stato prescritto l'uso di collutori contenenti clorexidina allo 0.2% dal secondo giorno dopo l'intervento (due volte pro die per 14 giorni). in caso di diabete, osteotomia o suppurazione del sito trattato è stato prescritto 1 g di amoxicillina (o 500mg di clitromicina

per i pazienti allergici) due volte al giorno per sei giorni.

La gestione del dolore post operatorio è stato ottenuto con paracetamolo, “500 g due volte al giorno per tre giorni”, o ibuprofene, “300mg due volte al giorno per 3 giorni”. Sono state effettuate visite di controllo dopo 1, 3 e 7 giorni. le suture sono state rimosse dopo 7 giorni.

RISULTATI

Il protocollo ha raggiunto ottimi risultati; nel gruppo di studio è stato riscontrato solo un caso con complicanza emorragica (5%). Si tratta di un paziente di 73 anni maschio che ha manifestato un'emorragia nei 30 minuti post operatori per un'imperfetta sutura che non ha mantenuto in loco il PRF.

I rimanenti 19 (95%) pazienti hanno ottenuto una completa emostasi.

I pazienti del gruppo di controllo non hanno manifestato alcun tipo di emorragia.

Non si sono verificate complicazioni infettive (endocarditi) e/o altre complicanze post operatorie nei due gruppi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

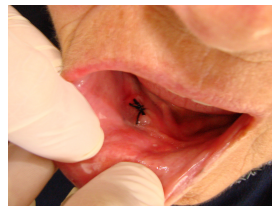
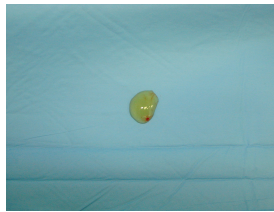
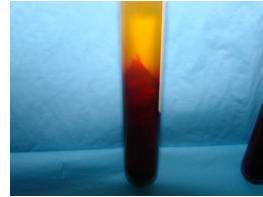
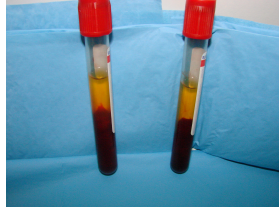
Le procedure adottate per la chirurgia orale nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali, sono sempre state controverse per il dilemma tra il rischio di emorragia e quello di trombosi quando l'anticoagulante orale è sospeso¹⁴⁻¹⁵.

Alcuni autori raccomandano di non cambiare la terapia con gli anticoagulanti¹⁶⁻²⁰, mentre altri raccomandano la sospensione dell'anticoagulante per diversi giorni prima dell'intervento chirurgico²¹⁻²² oppure la sua sostituzione con eparina in pazienti ad alto rischio di trombosi^{17,23-24}. Sindet-Pederson et al.²⁵⁻²⁶ raccomandano l'uso di garze imbevute di acido tranexamico immediatamente dopo l'estrazione dentaria, combinato con compressione locale per pochi minuti e sciacqui con acido tranexamico per una settimana^{24,27-28}. Altri²⁹ non usano acido tranexamico, ma ottengono un'emostasi soddisfacente attraverso

l'uso di spugne di fibrina, suture ed adesivi fibrinici. Nel presente studio abbiamo scelto di usare un trattamento locale con un emostatico quale il PRF, suture ed acido tranexamico sottoforma di sciacqui e garze imbevute. Il confronto tra il gruppo di studio e quello di controllo dimostra l'inutilità della sospensione dell'anticoagulante, infatti in entrambi i casi si è ottenuta un'adeguata emostasi. Perciò sulla base dei risultati di questo studio, raccomandiamo di non sospendere o ridurre la terapia con anticoagulanti prima della chirurgia orale ma di utilizzare dei validi emostatici locali come il PRF, suture ed acido tranexamico. Raccomandiamo altresì di pianificare il trattamento sulla base del numero di estrazioni che il paziente deve effettuare cioè eseguire estrazioni multiple in più sedute e non più di tre denti per volta, determinando così ferite meno gravi e più facilmente gestibili.

CASI CLINICI

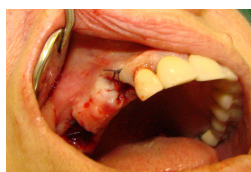
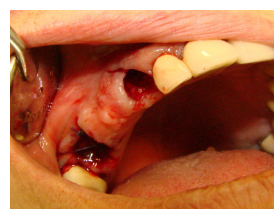
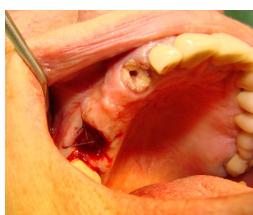
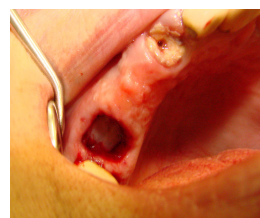
Caso 1:



Caso 2:



QuickTime™ e un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.



BIBLIOGRAFIA

1. Scully C, Wolff A: *Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57-64.
2. Wahl MJ: *Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med* 1998;158: 1610-1616.
3. Beirne OR: *Evidente to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 540-545.
4. Carter G, Goss A, Lloyd J, et al: *Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: A randomized prospective clinical study. J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1432-1435.
5. Carter G, Goss A: *Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent post operative bleeding anticoagulated patients requiring dental extractions. Int j Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 504-507.
6. Gibble JW, Ness PM. *Fibrin glue: the perfect operative sealant? Transfusion* 1990; 30: 741-7.
7. Matras H. *Fibrin sealant in maxillofacial surgery. Development and indications. A review of the past 12 years. Facial Plast Surg* 1985; 2: 297-313.
8. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. *Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 521-8.
9. Dohan D, Donsimoni JM, Navarro G, Gaultier F. *Platelet Concentrates. Part 1: Technologies. Implantodontie* 2003; 12:5-16. French.

10. Dohan D, Donsimoni JM, Navarro G, Gaultier F. Platelet Concentrates. Part 2: Associated biology. *Implantodontie* 2003; 12:17-25. French.
11. Gaultier F, Navarro G, Donsimoni JM, Dohan D. Platelet Concentrates. Part 3: Clinical applications. *Implantodontie* 2004; 13: 3-11. French.
12. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 11-30.
13. Dajani AS, Taubert KA, Willson W, et al: prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clinical Infect Dis* 1997, 25: 1448-1458.
14. Wahl MJ. Dental Surgery on antioagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-6.
15. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *JADA* 2000; 131: 177-181.
16. Della Valle A, Marenzi G, di Lauro AE, Lo Muzio L. Prevention of post-operative bleeding in anticoagulated patients undergoping oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1275-1278.
17. Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, et al. Dental extraction for patients on oral antocoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990; 70: 274-277.
18. Ramstrom G, Sindet-Petersen S, Hall G, Blomback M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1211-1216.
19. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local

- hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 137-140.
20. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 107-111.
 21. Patton LL, Ship JA. Treatment of patients with bleeding disorders: *Dent Clin North Am* 1994; 38: 465-482.
 22. Russo G, Corso LD, Biasiolo A, Berengo M, Pengo V. Simple and safe method to prepare patients with prosthetic heart valves for surgical dental procedures. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 90-93.
 23. Poller L, Thomson JM, Taberner DA, Clarke DK. The correction of coagulometer effects on international normalized ratios: a multicentre evaluation. *Br J Hematol* 1994; 86: 112-117.
 24. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 75: 29-31.
 25. Sindet-Peterson S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. The effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320: 840-843.
 26. Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoru I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 27-32.
 27. Ramstrom G, Sindet-Petersen S, Hall G, Blomback M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification

of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 1211-1216.

28. *Vicente M, Knezevic M, Tapia M, Viejo A, Orengo JG, Garcia F, et al. Chirurgia oral en pacientes en tratamiento con anticoagulante orales. Pautas de actuacion. Med Oral 2002; 7:63-70.*

29. *Bodner L, Weistein JM, Kleiner A. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86: 421-424.*