

FABRIZIO CARINI\*  
RUGGERO PAPAGNA\*  
GLORIA DENOTTI\*\*

\*UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA PER IGIENISTA DENTALE  
CLINICA ODONTOIATRICA  
DIRETTORE: PROFESSOR M. BALDONI  
\*\*UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA PER IGIENISTA DENTALE  
DIRETTORE: PROFESSOR V. PIRAS

# CHIRURGIA ORALE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTICOAGULANTE: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA COLLA DI FIBRINA

*ORAL SURGERY IN PATIENTS SUBJECTED  
TO ANTICOAGULATING TREATMENT: AN EVALUATION  
OF THE FIBRIN GLUE EFFICACY*

Il sistema emostatico agisce, in condizioni normali, al fine di evitare un sanguinamento eccessivo e la formazione di trombi. Gli eventi determinanti una trombosi arteriosa (abituamente un trombo piastrinico) o venosa (abituamente un coagulo fibrinico) sono controllati da una serie di sostanze e componenti endogeni, plasmatici e tessuti. Attualmente, l'intero insieme di attivatori e inibitori ed i rispettivi meccanismi di interazione alla base dei fenomeni di aggregazione piastrinica, coagulazione e fibrinolisi non sono ancora completamente precisati.

In varie situazioni cliniche risulta indicato un approccio terapeutico basato sull'utilizzo di farmaci anticoagulanti, al fine di indurre l'inibizione del sistema della coagulazione e, di conseguenza, ridurre la formazione indesiderata di trombi. Nella tabella 1 vengono riassunti i principali impieghi clinici dei farmaci anticoagulanti (5).

La terapia con anticoagulanti induce un fragile equilibrio tra effetto terapeutico eccessivo (rischio emorragico) ed effetto terapeutico insufficiente (rischio tromboembolico); l'intensità ideale dell'effetto anticoagulante, necessaria per

*Scopo del lavoro. Si sottolinea come, nella pratica chirurgica orale dei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, un efficace metodo emostatico sia di estrema rilevanza, perché in grado di evitare la necessità di alterare il regime terapeutico anticoagulante ed il rischio di un eccessivo sanguinamento.*

*Materiali e metodi. Nel presente lavoro si indaga la capacità emostatica della colla di fibrina quale presidio emostatico in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, esprimendo i risultati della sperimentazione in base a standard di riferimento del trauma chirurgico e dell'intensità della terapia anticoagulante.*

*Risultati e conclusioni. Si dimostra che l'uso terapeutico della colla di fibrina può essere considerato un valido supporto per l'ottimizzazione dell'emostasi nei pazienti con alterazioni della coagulazione indotte farmacologicamente.*

prevenire il verificarsi di entrambi gli eventi (emorragia o tromboembolia), non è ancora perfettamente conosciuta (1). Nel 1983, la World Health Organization (WHO) promuove l'utilizzo della normalizzazione del tempo di protrombina (PT) per il controllo degli anticoagulanti orali: si tratta dell'International Normalized Ratio (INR) (11). Sembra che l'intensità ottimale a lungo termine della terapia anticoagulante sia compresa tra 2,0 e 3,0 INR per tutte le indicazioni terapeutiche, ad eccezione della prevenzione del rischio embolico in pazienti con valvole cardiache meccaniche e con infarto del miocardio, per i quali è indicato un INR compreso tra 2,5 e 3,5 (19).

La chirurgia orale nei pazienti sot-

toposti a terapia anticoagulante pone un importante dilemma: ridurre transitoriamente l'intensità della terapia anticoagulante ed esporsi al rischio di tromboembolismi, oppure continuare la terapia anticoagulante ed esporsi al rischio di eccessivo sanguinamento postoperatorio (4). Un efficace metodo emostatico è di estrema rilevanza in tali pazienti, perché in grado di evitare la necessità di alterare il regime terapeutico anticoagulante e il rischio di un eccessivo sanguinamento. L'importanza di un efficace strumento emostatico aumenta se si considera che il sanguinamento postoperatorio non è correlato con il valore dell'INR, quanto piuttosto con il grado di infiammazione locale del tessuto (3).

Negli ultimi anni, molti ricercatori si sono orientati verso un approccio chirurgico che combina la continuazione della terapia anticoagulante con l'uso di metodi emostatici locali attraverso adesivi biologici (9, 15, 16, 18, 22). Tuttavia, ancora pochi studi (4) hanno approfondito la relazione tra grado di sicurezza del metodo emostatico, grado di trauma chirurgico e di intensità del trattamento anticoagulante. Il risultato di tali studi clinici dipende dalla tecnica chirurgica adottata, oltre che dall'efficacia del prodotto usato come emostatico (8).

Scopo di questo lavoro è valutare la capacità emostatica della colla di fibrina in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, riferendo i risultati della sperimentazione a precisi standard di riferimento del trauma chirurgico e dell'intensità della terapia anticoagulante, secondo il modello sperimentale proposto da Bodner e collaboratori (4). Attraverso la definizione di tali standard parametrici è stato anche possibile valutare l'esistenza di una correlazione statistica tra le differenti variabili prese in esame.

## MATERIALI E METODI

La colla di fibrina è un prodotto emostatico e favorente la guarigione dei tessuti, composto da fattori della coagulazione (fibrinogeno, fattore XIII, trombina), da un agente antifibrinolitico (aprotinina) e da cloruro di calcio. Quando uniti, i diversi componenti della colla di fibrina danno luogo alla formazione di un coagulo stabile e insolubile di fibrina (fig. 1). Dopo tre giorni dall'applicazione sulla ferita, si può osservare un tessuto di granulazione ricco di fibroblasti, granulociti e macrofagi; tra il quarto e il settimo giorno si verifica la proliferazione di fibre collagene e dopo quattordici giorni si osserva un tessuto di granulazione ricco di collagene con una marcata diminuzione del numero di infiltrati cellulari (2, 17). Presso il Servizio di Chirurgia Orale della Clinica Odontostomatologica dell'Università di Milano Bicocca sono stati selezionati venti pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, rappresentati da tredici femmine e sette maschi e con un'età compresa tra 44 e 79 anni (tab. 2 e fig. 2). Le indicazioni alla

terapia anticoagulante erano rappresentate da fibrillazione atriale con infarto del miocardio, protesi valvolari cardiache e valvulopatia da malattia reumatica cardiaca. Il livello terapeutico del trattamento anticoagulante è stato registrato il giorno dell'intervento attraverso l'uso dell'International Normalized Ratio (INR).

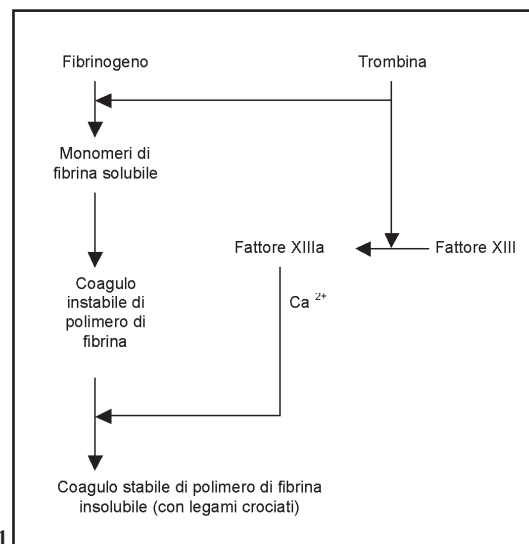
Tutti i pazienti sono stati trattati dallo stesso chirurgo. Sono state eseguite, secondo le consuete modalità, estrazioni semplici o chirurgiche di denti mono, bi e triradicolati; nei casi di estrazioni multiple si è proceduto generalmente anche alla plastica dei tessuti molli residui. È stato istituito un protocollo di prevenzione dell'endocardite batterica secondo le direttive attuali dell'American Heart Association. Tutti gli interventi sono stati eseguiti sotto anestesia locale (articaina cloridrato al 4 per cento con adrenalina 1:100000, oppure mepivacaina cloridrato al 3 per cento). Dopo il raschiamento dell'alveolo è stata inserita una spugna riassorbibile di gelatina e infine si è suturato con un filo di seta 3/0. La colla di fibrina è stata in-

- Trombosi arteriosa
- Fibrillazione atriale
- Cardiomiopatie
- Embolismo cerebrale
- Protesi vascolari
- Valvulopatie cardiache
- Tromboembolismo venoso

Tab. 1

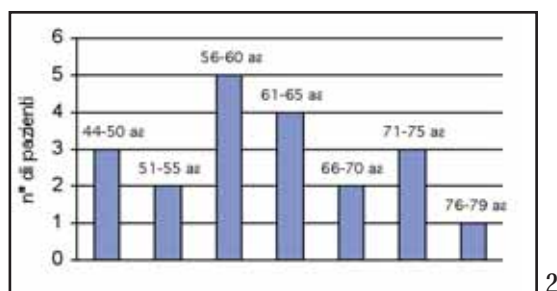
Tab. 1: quadro terapeutico d'insieme dei farmaci anticoagulanti (eparina, cumarinici).

Fig. 1: rappresentazione schematica dell'interazione tra i componenti della colla di fibrina (modificato da Dunn C), Goa KL. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy. Drugs 1999 Nov;58(5):863-86).



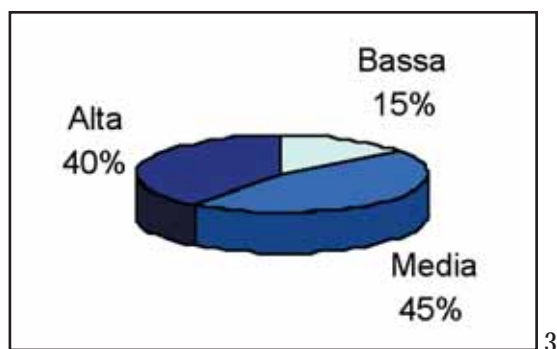
ETÀ	N° DI PAZIENTI PER SESSO (%)	COMPLICANZE
44-50	2 f (10%), 1 m (5%)	/
51-55	2 f (10%)	lieve sanguinamento, 1 f (5%)
56-60	3 f (15%), 2 m (10%)	/
61-65	1 f (5%), 3 m (15%)	/
66-70	2 f (10%)	/
71-75	2 f (10%), 1 m (5%)	/
76-79	1 f (5%)	/

Tab. 2



INTENSITÀ ANTICOAGULANTE	INR	N° DI PAZIENTI (%)	COMPLICANZE
Bassa			
	1.0-1.5	1 (5%)	/
	1.6-2.0	2 (10%)	/
Media			
	2.0-2.5	4 (20%)	/
	2.6-3.0	5 (25%)	lieve sanguinamento, 1 (5%)
Alta			
	3.0-3.5	5 (25%)	/
	3.6-4.0	1 (5%)	/
	4.0-4.5	1 (5%)	/
	4.6-5.0	1 (5%)	/

Tab. 3



Tab. 2: fasce d'età dei pazienti selezionati.

Fig. 2: fasce d'età dei pazienti selezionati.

Tab. 3: valori di INR.

Fig. 3: intensità della terapia anticoagulante e relativa percentuale di pazienti.

trodotta all'interno dell'alveolo, sui margini della ferita e lungo i punti di sutura. Infine, il tutto è stato mantenuto in posizione attraverso una lieve pressione per circa tre minuti, allo scopo di ottenere un'aderenza ottimale tra gli elementi del coagulo. Le suture sono state rimosse dopo sette giorni.

Secondo il modello sperimentale proposto da Bodner e collaboratori (4), il trauma chirurgico è stato classificato attraverso una scala quantitativa in grado di riferire in maniera univoca il grado di trauma. Essa prevede i seguenti valori:

- 1, estrazione semplice di dente monradicolato;
- 2, estrazione semplice di dente biradicolato;
- 3, estrazione semplice di dente triradicolato;
- 4, estrazione chirurgica.

La categoria di trauma per ciascun paziente corrisponde alla somma dei valori ottenuti dalle singole procedure.

È stato possibile valutare il coefficiente di correlazione tra intensità dell'effetto anticoagulante (misurato attraverso l'INR) e numero di complicanze emorragiche verificatesi, oltre che tra grado di trauma chirurgico e numero di complicanze verificatesi.

## RISULTATI

Dalla tabella 3 e figura 3, nelle quali si riportano i valori di INR registrati, si osserva che tre pazienti (15 per cento) presentavano un valore di INR inferiore ai valori ritenuti ideali (INR=1-2), mostrando una tendenza a un insufficiente effetto terapeutico anticoagulante; nove pazienti (45 per cento) presentavano un valore di INR che poteva essere considerato una ten-

denza ad un ideale effetto anti-coagulante (INR=2-3); otto pazienti (40 per cento) presentavano un INR superiore ai valori ideali (INR=3-5), mostrando una tendenza verso un eccessivo effetto terapeutico anticoagulante. Il valore di INR medio è stato 2,8.

Le categorie di trauma chirurgico, riportate nella tabella 4 e figura 4, mostrano che sei pazienti (30 per cento) appartengono alle categorie 1-3, mentre i restanti quattordici pazienti (60 per cento) appartengono alle categorie 4-11. Il trauma chirurgico medio è stato 5,25.

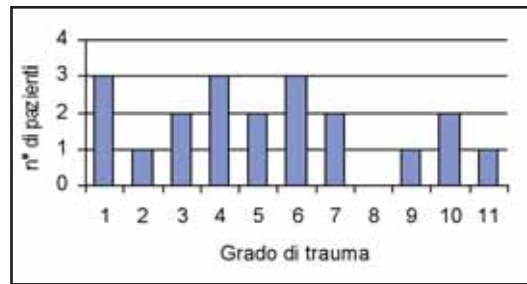
Il numero di denti estratti per ogni paziente è presentato nella tabella 5 e figura 5, in cui si può verificare che dieci pazienti (50 per cento) hanno subito l'estrazione di uno o due denti, mentre i restanti dieci pazienti (50 per cento) hanno subito l'estrazione di tre o più denti. La media dei denti estratti per paziente è 3,4.

Non si sono osservati casi di grave o prolungata emorragia postoperatoria. Soltanto in un caso (5 per cento) si è verificato un lieve sanguinamento durante la giornata successiva all'intervento, arrestato con una lieve pressione localizzata. Non si sono registrati casi di anomala guarigione o infezione della ferita chirurgica.

Attraverso l'analisi statistica del coefficiente di correlazione, che permette di individuare la relazione fra due insiemi di dati, si è potuto dimostrare che, nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante orale, non esiste una correlazione statisticamente significativa né tra entità dell'effetto terapeutico anticoagulante e incidenza di complicanze emorragiche ( $\rho = -0,2582$ ), né tra entità del trauma chirurgico e incidenza di compli-

CATEGORIA DI TRAUMA	N°DI PAZIENTI (%)	COMPLICANZE
1	3 (15%)	/
2	1 (5%)	/
3	2 (10%)	/
4	3 (15%)	/
5	2 (10%)	/
6	3 (15%)	/
7	2 (10%)	/
8	/	/
9	1 (5%)	/
10	2 (10%)	lieve sanguinamento, 1 (5%)
11	1 (5%)	/

Tab. 4



4

N° DI DENTI	N° DI PAZIENTI (%)	COMPLICANZE
1	6 (30%)	/
2	4 (20%)	/
3	2 (10%)	/
4	/	/
5	3 (15%)	lieve sanguinamento, 1 (5%)
6	3 (15%)	/
7	1 (5%)	/
8	1 (5%)	/

Tab. 5



5

Tab. 4: grado di trauma chirurgico.

Fig. 4: grado di trauma chirurgico.

Tab. 5: numero di denti estratti per paziente.

Fig. 5: numero di denti estratti per paziente.

canze emorragiche ( $p=0,3667$ ), né tra numero di denti estratti e incidenza di complicanze emorragiche ( $p=0,1603$ ) a seguito di interventi di chirurgia orale ambulatoriale condotti attraverso l'utilizzo di validi presidi emostatici, quale la colla di fibrina in associazione con spugna riassorbibile di gelatina e punti di sutura. Non esiste una correlazione statisticamente significativa neanche tra età del paziente e incidenza di complicanze emorragiche ( $p=-0,2186$ ).

## DISCUSSIONE

L'uso terapeutico della colla di fibrina deve essere considerato un valido supporto per l'ottimizzazione dell'emostasi nei pazienti con alterazioni della coagulazio-

ne indotte farmacologicamente o congenite, poiché il sanguinamento a seguito della chirurgia orale potrebbe essere prolungato ed eccessivo (figg. 6-9) (12). La tecnica chirurgica e la tecnica di applicazione della colla di fibrina sono le due principali variabili; infatti il fallimento nella prevenzione dell'emorragia a seguito delle manovre estrattive è stato riportato in uno studio condotto su pazienti emofilici (10), in cui il sito estrattivo non è stato suturato e ciò ha provocato la diluizione e l'asportazione della colla di fibrina da parte della saliva. Inoltre, un'eccessiva concentrazione di trombina nella formulazione della colla conduce a una tardiva formazione del coagulo, creando il rischio di ulteriore sanguinamento (14). Poiché la

composizione delle varie colle di fibrina prodotte dal commercio è significativamente differente, si deve evitare di estrapolare i fallimenti o i successi riportati in letteratura come validi per tutte le preparazioni di questo presidio emostatico (13).

Recenti pubblicazioni (6, 7) ritornano a porre l'ormai vecchio interrogativo sulla validità di un'eventuale interruzione o alterazione del regime terapeutico anticoagulante in occasione della chirurgia orale. È ormai chiaro che, attuando le corrette misure emostatiche locali, non è giustificata l'alterazione del regime terapeutico anticoagulante, perché tale approccio esporrebbe il paziente al rischio, ben documentato (21), di gravi complicanze tromboemboliche.



6



7



8



9

Fig. 6: in questo paziente si è resa necessaria l'estrazione di 44.

Fig. 7: visione dell'alveolo immediatamente dopo l'estrazione; si noti il florido sanguinamento.

Fig. 8: l'alveolo dopo l'applicazione della colla di fibrina e delle suture; si noti l'assenza di sanguinamento.

Fig. 9: la guarigione, 12 giorni dopo l'estrazione.

In questa sperimentazione si è dimostrato che l'entità del trauma chirurgico, il numero di denti estratti (che può essere considerato a sua volta un indice indiretto del grado di trauma chirurgico), così come l'età dei pazienti non influisce sull'esito delle manovre emostatiche con l'uso della colla di fibrina. Questi risultati devono però essere intesi in maniera critica considerando che, nei pazienti in terapia anticoagulante, il rischio di complicanze emorragiche aumenta significativamente con l'età e con l'aumentare dell'intensità dell'effetto anticoagulante, di cui l'INR è valida misura, e sembra dipendere dal tipo di anticoagulante orale assunto (20).

**PAROLE CHIAVE**

Terapia anticoagulante, colla di fibrina, chirurgia odontostomatologica.

**KEY WORDS**

Anticoagulating treatment, fibrin glue, odontostomatology surgery.

**SUMMARY**

**Aim of the work.** The authors emphasize how an effective emostatic method is extremely important in patients treated with anticoagulating therapy during oral surgery: it can avoid the risk of an excessive emorrhage and the necessity to alter the anticoagulating therapeutic regimen.

**Materials and methods.**

The present study examines the

fibrin glue emostatic ability as emostatic support in patients treated with anticoagulating therapy. It expresses the experiment results, based on standards of reference of surgical trauma and considers the anticoagulating therapy intensity.

**Results and conclusions.**

The authors demonstrate how the therapeutical usage of fibrin glue can be considered a valid support for the optimization of the haemostatis in patients with induced alterations of the coagulation.

**BIBLIOGRAFIA**

1) Azar AJ, Cannegieter SC, Deckers JW, Briet E, van Bergen PF, Jonker JJ, Rosendaal FR. Optimal intensity of oral anticoagulant therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996 May;27(6):1349-55.  
 2) Beccu L, Knieriem H-J. Histologische Ergebnisse beim Menschen. In: Friedrichs O, Editor. *Fibrinklebung in der Endoskopie*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts; 1996. p. 53-66.  
 3) Blinder D, Martinowitz U, Ardekian L, Peleg M, Taicher S. [Oral surgical procedures during anticoagulant therapy]. *Harefuah* 1996 May 15;130(10):681-3, 727.  
 4) Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK. 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 Oct;86(4):421-4.  
 5) Brody TM, Larner J, Minneman KP, Neu HC. *Human Pharmacology molecular to clinical*. 2nd edition. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1994. p. 269-70.  
 6) Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000 Feb;58(2):131-5.  
 7) Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998 Apr;36(2):107-11.  
 8) Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy.

*Drugs* 1999 Nov;58(5):863-86.  
 9) Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* 2000 Mar;6(2):71-7.  
 10) Hoots K, McLeod J, Eqgers E, et al. Pilot study to evaluate efficacy of fibrin sealant (human) on hemostasis in hemophiliacs undergoing tooth extraction. *Blood* 1993;82:598.  
 11) Loeliger EA, van den Besselaar AM, Lewis SM. Reliability and clinical impact of the normalization of the prothrombin times in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985 Feb 18;53(1):148-54.  
 12) Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339(4):245-53.  
 13) Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patient with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995;74(1):486-92.  
 14) Martinowitz U, Spotnitz D. Fibrin tissue adhesives. *Thromb Haemost* 1997;78(1):661-6.  
 15) Palattella G, Massi C, Corbelli V, Ruggeri B, Pignatelli N, Palattella E. [Use of lyophilized human fibrin glue "Tissucol" in oral surgery]. *Dent Cadmos* 1985 Apr 30;53(7):65-8, 71-3.  
 16) Petersen JK. Clinical experience in oral surgery with human fibrin sealant. *Int Dent J* 1985 Dec;35(4):277-9.  
 17) Pfluger H. Lysis and adsorption of fibrin sealant (Tissucol/Tisseel). In: Schlag G, Redl H, editors. *Fibrin Sealant in operative medicine. General surgery and abdominal surgery*. V. 6. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1986. p. 39-50.  
 18) Raborn GW, Hohn FI, Grace MG, Arora BK. Tisseel, a two component fibrin tissue sealant system: report of a trial involving anticoagulated dental patients. *J Can Dent Assoc* 1990 Aug;56(8):779-81.  
 19) Raskob GE. Oral anticoagulant therapy. *Curr Opin Hematol* 1996 Sep;3(5):361-4.  
 20) Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993 Jul 12;153(13):1557-62.  
 21) Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998 Aug 10-24;158(15):1610-6.  
 22) Wepner F, Fries R, Platz H. The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1982 Sep;40(9):555-8.