



Allergie

Ambienti

Anticoagulanti

Dolore acuto

Impiego N2O

Monitoraggio

Sedazione

Sedazione cosciente endovenosa

Sedazione nelle strutture

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE ODONTOIATRICO IN TERAPIA ANTICOAGULANTE

L'odontoiatria moderna riunisce una diversità di interventi chirurgici che vengono eseguiti in modo crescente in regime ambulatoriale. In passato, il paziente in trattamento con antivitaminici K per via orale (AVK) doveva essere ospedalizzato per 3-5 giorni nel corso dei quali l'assunzione di AVK veniva sospesa e sostituita con eparina somministrata per via e.v. Questa procedura non risponde più oltre a criteri di attualità grazie alla scoperta delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) (Low Molecular Weight Heparin = LMWH) le quali possono sostituire l'assunzione degli AVK ottenendo il passaggio dalla via di somministrazione per via gastrointestinale (AVK) alla via di somministrazione per via sottocutanea (EBPM) mentre il paziente si trova ancora a domicilio. Da questa sede il paziente può essere direttamente trasferito nella struttura ambulatoriale per essere sottoposto all'intervento in precedenza programmato. L'intera procedura deve essere obbligatoriamente preceduta da una consultazione preanestesiologica a distanza e da un buon coordinamento interdisciplinare e di quello del personale assistente preposto⁽¹⁾.

Valutazione del rischio tromboembolico

Si distinguono tre categorie di pazienti a rischio tromboembolico. a) Una minoranza di pazienti deve essere obbligatoriamente ospedalizzata quando il rischio tromboembolico fosse elevato a causa della patologia in atto e quando il paziente incorresse nel rischio di sanguinamento elevato qualora dovesse essere sottoposto ad intervento senza la possibilità di interrompere il trattamento anticoagulante. b) Alcuni pazienti possono essere sottoposti ad intervento chirurgico senza dover interrompere il trattamento tromboembolico perché il rischio di complicazioni tromboemboliche e di sanguinamento viene valutato minimale. c) Altri pazienti possono essere sottoposti a trattamento chirurgico dopo aver sostituito i farmaci AVK (tab. 1) con le EBPM, a domicilio.

L'odontoiatra ed il medico specialista dovranno valutare correttamente ed in tutti i casi le condizioni relative all'intervento e quelle relative alla patologia medica, allo scopo di programmare l'intervento in funzione dell'appartenenza del paziente ad una delle categorie illustrate e di scegliere le tecniche di anestesia locoregionale più convenienti.

Condizioni che richiedono la profilassi tromboembolica

Esistono due importanti indicazioni di profilassi tromboembolica arteriosa che vengono effettuate con AVK e cioè la fibrillazione atriale e la presenza di una valvola cardiaca artificiale. Le altre indicazioni sono la stenosi carotidea e le arteriopatie periferiche. Infine, una frequente indicazione di trattamento con AVK è la trombosi venosa periferica, associata o meno a trombofilia ereditaria⁽²⁾.

La fibrillazione atriale. Questi pazienti possono essere classificati in tre gruppi di rischio tromboembolico ovvero elevato, intermedio e basso. Sono a *rischio elevato* i pazienti che ebbero un incidente tromboembolico nei 3 mesi precedenti ed i pazienti affetti da una valvulopatia mitralica. Sono a *rischio intermedio* i pazienti con antecedenti tromboembolici oltre i 3 mesi precedenti, quelli di età superiore a 75 anni, quelli con funzionalità ventricolare sinistra mediocre o con un atrio dilatato, quelli affetti da coronaropatia ischemica, da ipertensione e da diabete. Sono a *rischio basso* i rimanenti pazienti affetti da fibrillazione atriale⁽³⁾.

Le valvole cardiache meccaniche. Questi pazienti devono essere sottoposti a profilassi tromboembolica nella loro totalità. Possono essere classificati in tre gruppi di rischio tromboembolico ovvero elevato, intermedio e basso. Sono a *rischio elevato* i pazienti che incorsero di recente (<30 giorni) in un incidente tromboembolico, quando sia presente un trombo parietale, quando la valvola sia stata applicata meno di 3 mesi prima, quando siano presenti più valvole cardiache o una valvola a palla o una valvola in posizione mitralica, i pazienti con antecedenti tromboembolici, quelli affetti da fibrillazione atriale e da funzionalità ventricolare sinistra mediocre. Sono a *rischio intermedio* i pazienti con una valvola a doppia valvola o a disco, applicati più di 3 mesi prima, e i pazienti con bioprotesi applicata da 1 a 3 mesi prima⁽⁴⁾.

La stenosi della carotide. Il trattamento con AVK viene effettuato nelle forme serrate. In ogni caso il rischio tromboembolico è lieve se il trattamento con AVK venisse temporaneamente sospeso. Questi pazienti non devono essere sottoposti a chirurgia elettiva se i sintomi fossero recenti (<1 mese). La stenosi della carotide viene trattata più frequentemente con aspirina e, in modo analogo, vengono trattati i pazienti affetti da arteriopatie periferiche.

Tabella 1. Caratteristiche farmacologiche e farmacocinetiche degli AVK commercializzati

in Italia⁽⁵⁾. Le dosi giornaliere devono essere adattate in funzione dei valori di INR richiesti.

	Dosi	Emivita della fase di eliminazione (h)	Durata d'azione (h)
Derivati cumarinici:			
Warfarin	5 mg/dì	35-45	96-120
Acenocumarolo	4 mg o 1 mg/dì	8	36-48

Le trombosi venose periferiche. Il rischio di embolia è molto elevato nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore. Questi pazienti possono essere classificati in tre gruppi di rischio tromboembolico ovvero elevato, intermedio e basso. Sono a *rischio elevato* i pazienti colpiti da tromboembolia recente (<1 mese). Sono a *rischio intermedio* i pazienti colpiti da tromboembolia nei precedenti 1-3 mesi, gli obesi, i pazienti affetti da neoplasia, da trombofilia ereditaria e in caso di immobilizzazione preoperatoria. Sono a *rischio basso* i pazienti colpiti da tromboembolia oltre i 3 mesi precedenti, non essendo affetti da altri fattori di rischio.

Valutazione del rischio emorragico

Il rischio emorragico in odontoiatria dipende dal tipo e dalla sede dell'intervento.

Il *rischio è elevato* nel caso di interventi che interessano la mucosa del cavo orale e l'osso mascellare (chirurgia mucosa, estrazioni complesse, inclusioni dentarie, disocclusioni chirurgico-ortodontiche, cisti mascellari, chirurgia periapicale, chirurgia preprotetica, patologie delle ghiandole salivari, chirurgia implantologia, terapia chirurgica in parodontologia etc.). In questi pazienti la somministrazione di AVK deve essere interrotta e sostituita con EBPM a dosi proporzionali al rischio trombotico del paziente. La coagulazione deve essere effettuata come di norma sia intra-, sia postoperatoriamente.

Il *rischio è lieve* in endodonzia (trattamento dei denti vitali e necrotici; chirurgia endodontica etc.) ed in odontoiatria conservativa (ricostruzione con perni; restauro dei denti etc.). In questi pazienti può essere autorizzata la somministrazione perioperatoria di AVK se l'intervento non raggiunge livelli di elevata aggressività.

Valutazione del rischio chirurgico ed anestesiológico

Sulla base delle diverse pubblicazioni relative all'argomento in oggetto si possono formulare le seguenti prospettive quando, il giorno dell'intervento, l'International Normalized prothrombin Ratio (INR) risultasse $>1,5$ o il paziente fosse in trattamento con EBPM.

a) L'operatore decide di accettare il rischio di sanguinamento. In questo caso si dovrà correggere la coagulazione con plasma fresco congelato e prevenire gli effetti di altri anticoagulanti ed antiplastrinici eventualmente somministrati congiuntamente all'AVK. I blocchi tronculari della mandibola (n. alveolare inferiore, n. mentoniero e n. incisivo) e del mascellare superiore (n. infraorbitario, n. alveolare posteriore superiore, n. mascellare, n. nasopalatino, n. palatino anteriore ed i blocchi di Gow-Gates e di Vazirani-Akinosi) dovranno essere evitati nei pazienti con $INR > 1,5$. Questi blocchi nervosi prevedono la deposizione dell'anestetico locale in sedi anatomiche ove coesistono il nervo ed i vasi venosi e arteriosi corrispondenti. La puntura accidentale di un vaso può essere responsabile di ematomi difficili da controllare immediatamente. Dovranno essere egualmente evitate l'anestesia intraossea ed intrasettale. L'iniezione dell'anestetico locale mediante tali tecniche avviene nell'osso spugnoso e può causare conseguentemente ematomi da diffusione di sangue non coagulabile attraverso il foro osseo provocato artificialmente dalla tecnica di anestesia locale impiegata. Potrà essere tollerata l'anestesia intraligamentosa e l'anestesia paraperiosteale purché l'anestetico locale contenga vasocostrittori, venga iniettato lentamente e si provveda altresì ad evitare l'effetto vasodilatatore rebound del vasocostrittore.

b) L'operatore decide di non intervenire.

c) Il paziente è in trattamento con EBPM. Se il trattamento con EBPM è tromboprolattico l'intervento potrà essere eseguito 12 ore dopo l'ultima somministrazione di una dose di EBPM. Se il trattamento è curativo l'intervento potrà essere eseguito 24 ore dopo l'ultima somministrazione di una dose di EBPM. Superati questi limiti di tempo potranno essere eseguite le diverse tecniche di anestesia locoregionale che non sono raccomandate nel paziente con $INR > 1,5$ ovvero i blocchi tronculari e le altre tecniche anestetiche ritenute pericolose per la formazione di ematomi. Gli anestetici locali con o senza vasocostrittore potranno essere somministrati in ragione delle esigenze chirurgiche e delle condizioni generali del paziente. L'attività anti Xa potrà essere considerata normale ma non decisiva a scopi diagnostici.

Tabella 2. Caratteristiche delle eparine convenzionali a lunga catena mucopolisaccaridica e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), commercialmente distribuite in Italia⁽⁵⁾.

Eparine convenzionali	Presentazione e dosi	Emivita della fase di eliminazione (ore)	Normalizzazione della coagulazione dopo dosi tromboprolattiche (ore)
Eparina calcica	Fiale da 0,2, 0,5 ml, fino a 12.500 UI/0,5 ml; siringhe 0,2, 0,5 ml; fino a 12.500 UI/0,5 ml	4	8-14
Eparina sodica	Fiale da 0,2, 1,0 ml (5.000 UI), 0,5 ml (12.500 UI); flacone da 5 ml (25.000 UI)	60-120 minuti	2
EBPM			
Dalteparina	Siringhe da 0,2, 0,4, 0,5, 0,6 ml; fino a 15.000 UI anti Xa/0,6 ml	3-4	12-18
Enoxaparina	Siringhe da 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0; fino a 10.000 UI anti Xa/1,0 ml	4-7	12-18
Nadroparina	Siringhe da 0,3, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 ml; fino a 9.500 UI anti Xa/1,0 ml; fino a 19.000 UI anti Xa/1,0 ml	3-4	12-18
		8-10	24
Parnaparina	Siringhe da 0,3, 0,4, 0,6 ml; fino a 4.250 UI anti Xa/0,4 ml fino a 6.400 UI anti Xa/0,6 ml	4-6	6-16
		10-12	12-24

eparine a basso peso molecolare

Definizione, efficacia e convenienza. Le EBPM sono così chiamate perché posseggono un peso molecolare compreso fra 2.000 e 10.000 dalton, mentre l'eparina convenzionale non frazionata ha un peso compreso fra 5.000 e 30.000 dalton. Le EBPM sono i farmaci di scelta nella chirurgia ambulatoriale in generale ed in quella orale ed odontoiatrica in particolare, quando si tratti di pazienti a rischio tromboembolico nei quali la terapia con AVK deve essere temporaneamente sospesa e sostituita. La loro somministrazione non richiede nè un controllo sistematico, nè il ricorso agli esami di laboratorio, nè l'ospedalizzazione ed una sorveglianza eccessiva. L'impiego di questi farmaci incide pertanto in modo considerevole sull'economia sanitaria. Essi possono essere utilizzati a scopo profilattico o a scopo curativo.

Proprietà, sicurezza e reversibilità in chirurgia. La bioequivalenza delle EBPM dipende dalla emivita plasmatica e dalla loro attività anti fattore X attivato (FXa). Nella tabella 2 sono illustrate le eparine convenzionali e le eparine a basso peso molecolare commercializzate in Italia. Le eparine convenzionali non frazionate prolungano il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT) espressione di effetto inibitorio nei confronti di altri fattori della via intrinseca e quindi indice di rischio emorragico. Le EBPM esplicano invece un prolungamento dell'APTT pari solamente ad un quarto circa rispetto a quello esercitato dalle eparine convenzionali, a parità di attività plasmatica anti FXa. Poiché il FXa inibisce la trombogenesi, esercitando scarsi effetti sulla coagulazione, da ciò discende che la somministrazione di EBPM attenua fortemente il rischio di emorragia non richiedendo infatti, come accennato, alcuna determinazione dell'APTT nel corso del trattamento. Nella figura 1 è illustrato il meccanismo d'azione delle eparine convenzionali e nella figura 2 è illustrato il meccanismo delle EBPM⁽⁶⁾.

Gli effetti delle EBPM non vengono completamente antagonizzati dalla protamina. All'opposto, per antagonizzare gli effetti anticoagulanti delle EBPM somministrate devono essere attesi i tempi necessari perché tali effetti ancorché minimali possano esaurirsi definitivamente. L'intervallo di tempo corrisponde a 10-18 ore quando la dose di EBPM sia stata somministrata a scopo tromboprofilattico e intorno alle 24 ore quando la dose di EBPM sia stata somministrata a scopo curativo (tab. 2).

Raccomandazioni preoperatorie

L'odontoiatra che deve trattare un paziente a rischio tromboembolico potrà incorrere nelle seguenti eventualità.

A) Paziente in trattamento con AVK per via orale. Questa condizione viene incontrata di frequente nell'ambulatorio odontoiatrico. Nella maggior parte dei casi

l'intervento consiste in estrazioni semplici di denti parodontosici ove il rischio di emorragia può essere considerato lieve. (Nelle chirurgie non odontostomatologiche il rischio "lieve" si identifica con interventi minori a carico della cute e del sottocute nei quali il trattamento con AVK può non essere interrotto nel periodo preoperatorio). In tutti gli altri casi l'assunzione di AVK deve essere sospesa 5 giorni prima dell'intervento fino a raggiungere valori di $INR < 1,5$. Ciò in considerazione del fatto che un $INR > 1,4$ controindica l'intervento se il rischio di emorragia è elevato. La tromboprofilassi con EBPM deve essere iniziata 4 giorni prima dell'intervento in quantità pari alla entità del rischio tromboembolico.

B) Paziente colpito da accidente tromboembolico venoso agli arti inferiori meno di un mese prima o trombo residuo (fig. 3). Quando sia impossibile ritardare un intervento di chirurgia orale, si deve sospendere l'AVK 5 giorni prima dell'intervento ed ospedalizzare il paziente per iniziare una perfusione venosa continua di eparina convenzionale. Qualora non fosse possibile utilizzare l'eparina convenzionale si deve ricorrere ad un filtro nella vena cava inferiore.

C) Paziente con assenza di accidenti tromboembolici ma presenza di fattori di rischio elevati. Se possibile, spostare l'intervento quando tale provvedimento contribuisca altresì ad attenuare il rischio di tromboembolia. Diversamente, sospendere l'assunzione di AVK 5 giorni prima dell'intervento e somministrare EBPM 4 giorni prima dell'intervento. Le dosi di EBPM devono essere proporzionate al rischio tromboembolico (es.: dosi di farmaco in caso di rischio elevato: enoxaparina $1,5 \text{ mg/kg} = 150 \text{ UI/kg}$, ogni 24 ore). Misurare l'INR il giorno prima dell'intervento e, il giorno dell'intervento, qualora l'INR del giorno prima dell'intervento fosse $> 1,5$. Riprendere l'EBPM 12-24 ore dopo l'intervento e successivamente continuare con la somministrazione di AVK. Il trattamento può essere programmato a domicilio.

D) Paziente con presenza di fattori di rischio intermedi. Interrompere l'assunzione di AVK 5 giorni prima dell'intervento ed iniziare la somministrazione di EBPM 4 giorni prima dell'intervento (es: enoxaparina $40 \text{ mg/dì} = 4000 \text{ UI}$). Iniziare l'intervento 12 ore dopo l'ultima dose di EBPM. Misurare l'INR il giorno prima dell'intervento e, il giorno dell'intervento, qualora l'INR del giorno prima fosse $> 1,5$. Riprendere la somministrazione di EBPM 12-24 ore dopo l'intervento sostituendo la via di somministrazione per via sottocutanea di EBPM con la via di somministrazione gastrointestinale di AVK. Il trattamento preoperatorio con EBPM può essere effettuato a domicilio.

E) Paziente con assenza di fattori di rischio. Il protocollo è simile a quello descritto alla lettera D), fatta eccezione per le dosi di EBPM le quali devono essere dimezzate (es.: enoxaparina $20 \text{ mg/dì} = 2000 \text{ UI}$).

Nelle figure 3, 4 e 5 sono illustrati gli schemi di trattamento preoperatori in pazienti affetti da tromboembolie agli arti inferiori e da fibrillazione atriale ed in pazienti portatori di una valvola meccanica cardiaca.

Il ripristino del trattamento anticoagulante

Il trattamento anticoagulante postoperatorio deve essere proporzionale al rischio embolico in quanto al tempo richiesto per il ripristino di una terapia anticoagulante ed in quanto al tipo ed alle dosi di farmaco anticoagulante impiegato. Nei pazienti a rischio elevato di embolia il trattamento anticoagulante deve essere iniziato quanto prima ed in funzione della progressiva diminuzione del rischio emorragico. Una regola generale, suscettibile tuttavia di variazioni, potrebbe essere la seguente:

A) nei pazienti a rischio tromboembolico elevato o intermedio si deve riprendere la somministrazione di EBPM 12-24 ore dopo la fine dell'intervento (es. enoxaparina 40 o 20 mg/dì, rispettivamente);

B) nei pazienti a rischio tromboembolico lieve ma a rischio elevato di sanguinamento si può iniziare nel periodo immediatamente postoperatorio la somministrazione di AVK in ragione del fatto che l'effetto anticoagulante di questi farmaci appare tardivamente (INR<1,5 dopo 4 giorni dall'inizio del trattamento)⁽⁷⁾.

Raccomandazioni finali

Il trattamento del paziente chirurgico odontoiatrico sottoposto a terapia anticoagulante deve soggiacere a regole che prevedono modificazioni del trattamento anticoagulante compatibili con un intervento realizzabile in regime ambulatoriale.

La catena di persone (odontoiatra, odontoiatra sedazionista, medico specialista, personale assistente) che verrà coinvolta nell'intero processo di trasformazione, da un tipo di trattamento anticoagulante per via orale a quello compatibile con un intervento effettuabile in regime ambulatoriale per via sottocutanea, deve conoscere gli aspetti fondamentali dell'intera procedura odontoiatrica e medico-specialistica. Tali aspetti sono illustrati nella tabella 3.

Tabella 3. Conoscenze che l'odontoiatra, il personale medico specialista ed personale assistente devono possedere in caso di interventi chirurgici in pazienti sottoposti a trattamento anticoagulante.

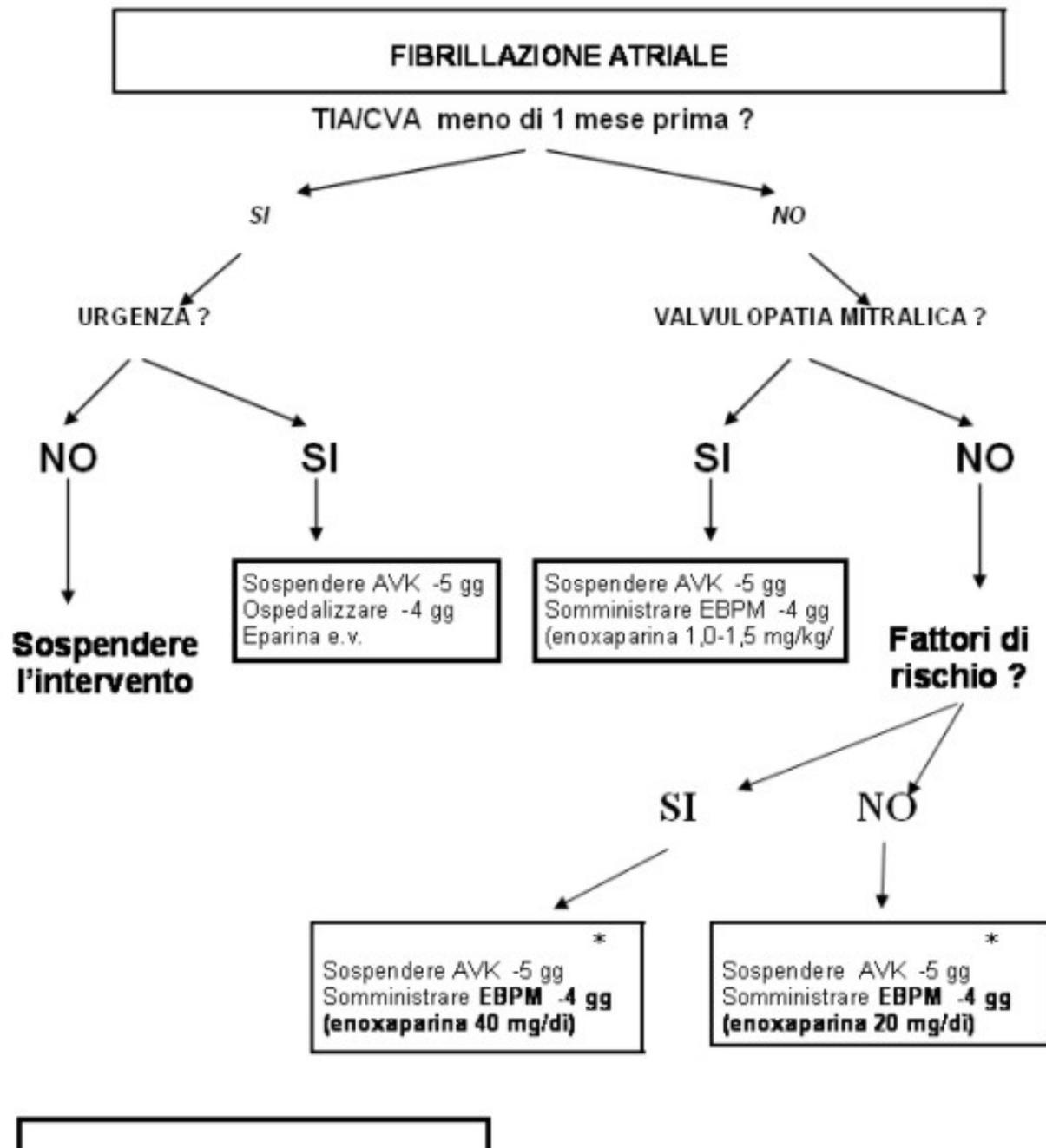
1.	L'indicazione a causa della quale il paziente dovrà essere sottoposto a trattamento chirurgico
2.	Il livello del rischio tromboembolico pre- e postoperatorio
3.	Il regime di ricovero (ambulatoriale o non) e la data del ricovero (ambulatoriale od ospedaliero)
4.	Il tipo di intervento chirurgico ed il rischio emorragico
5.	Lo schema del trattamento anticoagulante preoperatorio
6.	L'INR preoperatorio
7.	Il trattamento anticoagulante postoperatorio raccomandabile
8.	Il momento, nel postoperatorio, in cui il trattamento anticoagulante può essere iniziato

Bibliografia

1. Watts SA, Gibbs NM. Outpatients management of the chronically anticoagulated patients for elective surgery. *Anaesth Intens Care* 2003; 31: 145-154.
2. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-1231.
3. Lip GYH, Hart RG, Conway DSG. ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Br Med J* 2002; 325: 1022-1025.
4. Goldsmith I, Turpie AGG, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy. Valvar heart disease and prosthetic heart valves. *Br Med J* 2002; 325: 1228-1231.
5. PFN 2003. Il Nuovo Prontuario Farmaceutico Nazionale. Ministero della Salute. 2003. pp.67-71.

* Regime ambulatoriale possibile

Figura 3. Trattamento preoperatorio in caso di malattia tromboembolica venosa e trattamento anticoagulante quando il rischio di sanguinamento è elevato o meno elevato. (TVP = trombosi venosa profonda; EP = embolia polmonare; AVK = antivitamina K; EBPM = Eparina a Basso Peso Molecolare).



Fattori di rischio:
Installazione recente di valvola (<3 mesi)
Protesi valvolari multiple
Valvola a palla
Protesi mitralica
Antecedenti di malattia tromboembolica
Fibrillazione striale
Funzionalità ventricolare mediocre
Gravidanza

Sospendere AVK -5 gg
Somministrazione EBPM -4
gg

*** Regime ambulatoriale possibile**

Figura 5. Trattamento preoperatorio in caso di protesi valvolare e trattamento anticoagulante quando il rischio di sanguinamento è elevato o meno elevato. (TIA = Transient Ischemic Attack; CVA = Cerebral Vascular Accident; AVK = antivitamina K; EBPM = Eparina a Basso Peso Molecolare).

Aa

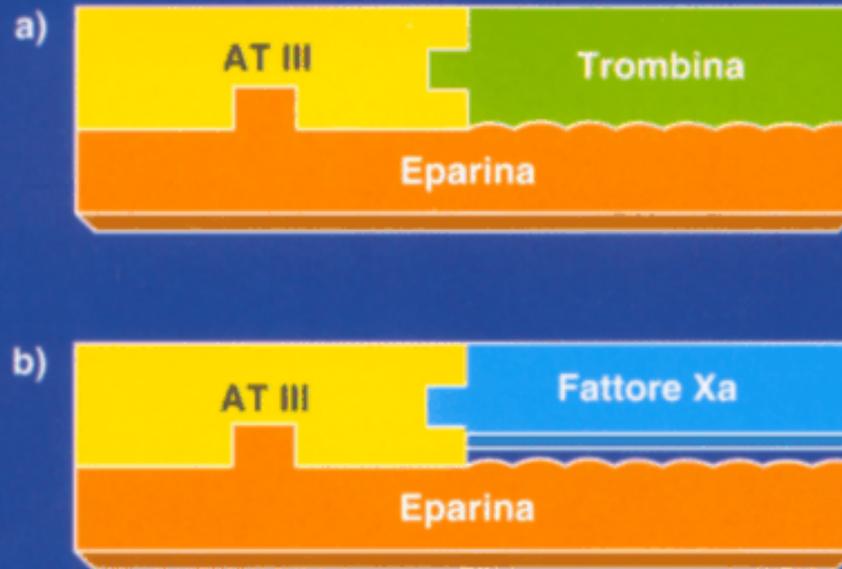


Ab

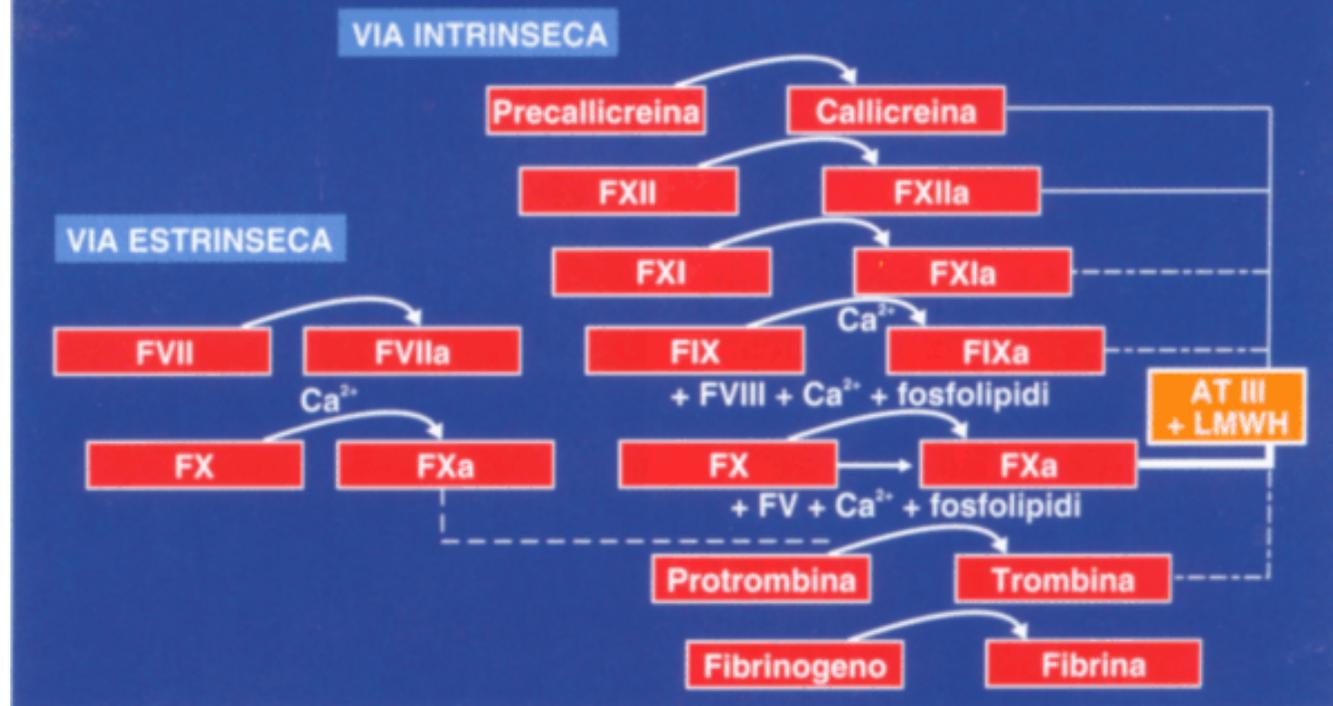
Figura 1. L'eparina convenzionale si lega all'antitrombina III (ATIII) determinando una modificazione della configurazione molecolare. Il complesso così formato determina l'inibizione di alcuni fattori della via intrinseca della coagulazione, ovvero la trombina ed il fattore X attivato (FXa) (Aa). Questa inibizione si realizza attraverso la formazione di un complesso inattivato "eparina-ATIII-trombina" che richiede la presenza di una molecola di eparina composta da almeno 18 monosaccaridi (Ab). L'accelerazione della inibizione del FXa avviene attraverso il legame eparina-ATIII non essendo richiesto alcun legame con il FXa (Ab)⁽⁶⁾.

Ba

Legame dell'eparina con AT III e Trombina/Fattore Xa



Meccanismo d'azione delle LMWH sulla coagulazione



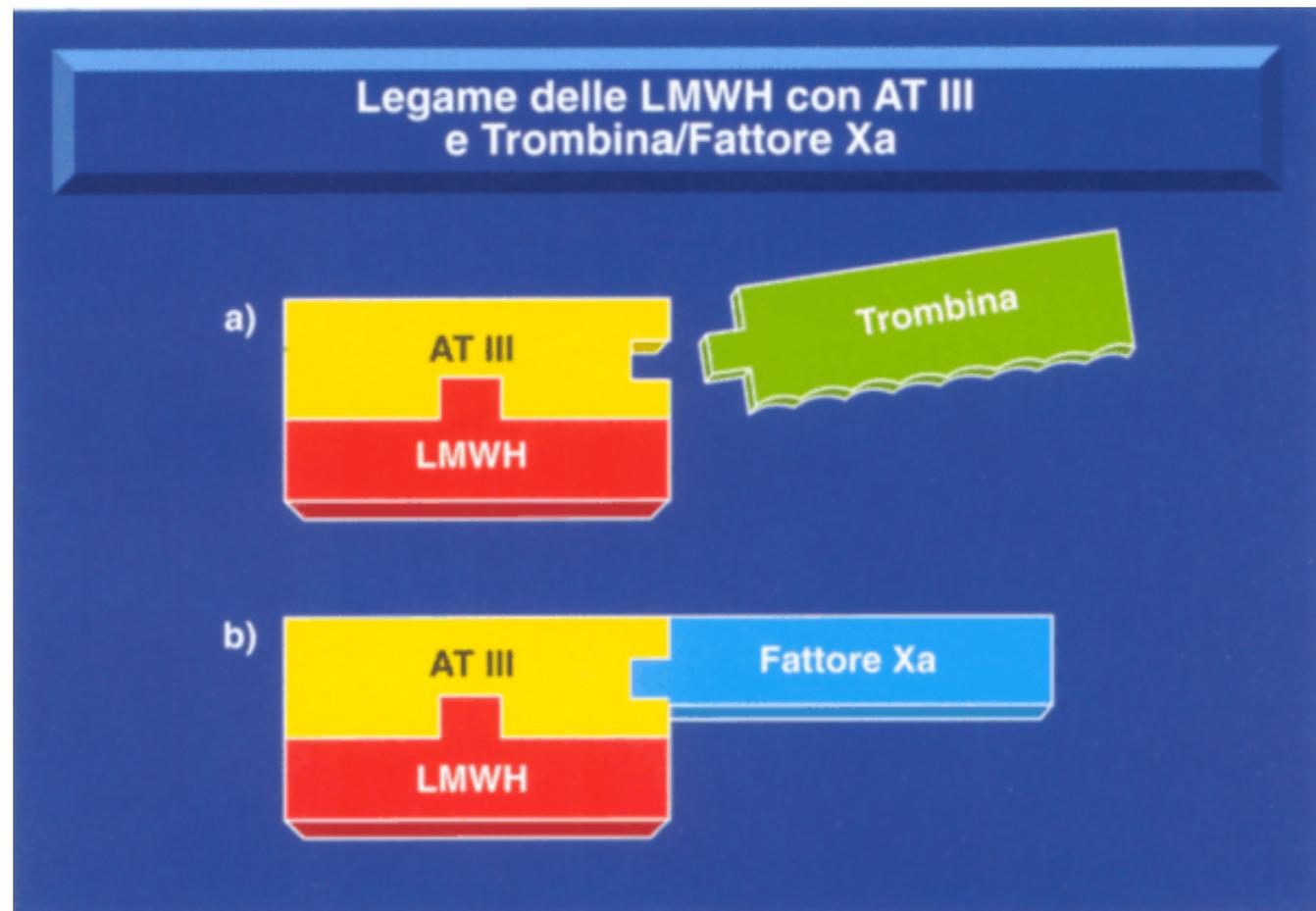


Figura 2. Le EBPM (Low Molecular Weight Heparin = LMWH) si legano all'antitrombina III (ATIII) ma accelerano solo parzialmente l'inibizione della trombina da parte dell'ATIII. Ciò è attribuito alla minor lunghezza delle catene mucopolisaccaridiche delle EBPM rispetto a quelle dell'eparina convenzionale. Queste proprietà determinano una scarsa attivazione dei fattori della via intrinseca della coagulazione ed in particolare della trombina (Ba). Le EBPM, viceversa, accelerano marcatamente l'inibizione dell'ATIII sul fattore X attivato (FXa) (Ba) dal momento che tale funzione inibitrice non è correlabile con la lunghezza della catena mucopolisaccaridica dell'eparina convenzionale ma con le minori lunghezze della catena mucopolisaccaridica della EBPM (Bb). L'inibizione del FXa costituisce il prerequisito per ottenere una efficace prevenzione della trombogenesi⁽⁶⁾.