

ALGORITMUL DE TRATAMENT AL HEMORAGIILOR POSTEXTRACȚIONALE DENTARE

Oleg Zănoagă,
Asist. univ.,

Valentin Topalo,
Prof. univ.,

Dumitru Sirbu,
Conf. univ

*Catedra Stomatologie
ortopedică, Chirurgie
oro-maxilo-facială și
Implantologie orală,
USMF „Nicolae
Testemițanu“*

Rezumat

În studiu au fost incluși 83 de pacienți cu hemoragie postextractională dentară (HPD), tratați local prin aplicarea suturilor, a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%. S-a constatat că utilizarea suturilor în cadrul HPD apărute pe fondal trombocitopenic și antitrombotic corelează cu majorarea numărului recidivelor hemoragice, comparativ cu pacienții care au fost supuși, cu același scop, trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%. În același timp, recomandăm aplicarea suturilor în cadrul HPD pe fondal de hipertensiune arterială și de factori locali. Respectarea tacticii adoptate în conduita pacienților cu HPD se poate asocia cu micșorarea numărului de recidive hemoragice, iar la pacienții aflați sub medicație antitrombotică — cu reducerea riscului de apariție a evenimentelor tromboembolice.

Cuvinte cheie: hemoragie postextractională dentară, tratament, hemostază.

Summary

TREATMENT ALGORITHM OF POSTEXTRACTIONAL DENTAL HEMORRHAGES

The study comprised 83 patients with postextractional dental hemorrhages (PDH), they having been treated locally by application of sutures, use of human thrombin and aminocaproic acid of 5%. It has been established that use of sutures in PDH which occurred due to thrombocytopenic and antithrombotic causes correlates with the increase of number of hemorrhagic recurrences in comparison with patients who, for the same reasons, have undergone human thrombin and aminocaproic acid of 5%. At the same time we recommend application of sutures in PDH which have occurred due to arterial hypertension and local factors. Compliance with the tactics adopted in treatment of patients with PDH can be associated with decrease of hemorrhage recurrences, while in patients under antithrombotic medication it leads to decrease of the risk of occurrence of thromboembolic events.

Key words: postextractional dental hemorrhage, treatment, haemostasis.

Actualitatea temei

Una dintre complicațiile locale ale extracției dentare este hemoragia postextractională dentară (HPD). Deși au fost efectuate numeroase publicații referitor la tratamentul pacienților cu HPD, ea continuă să ocupe un loc central în spectrul de interese al studiilor științifice și este permanent în atenția multor savanți din întreaga lume. Acest fapt se datorează dificultăților ce apar în realizarea hemostazei locale, ceea ce duce la alterarea stării generale, scăderea capacității de muncă, având consecințe negative și asupra sferei psiho-emoționale a acestor pacienți [1]. Mai mult ca atât, conform unor surse [1,2,3], HPD, fiind uneori severe, pun în pericol viața pacientului, chiar în urma intervențiilor chirurgicale minore.

În vederea acordării asistenței medicale pacienților cu HPD, se recurge la utilizarea meșelor compresive, diatermocoagularea țesuturilor sângerânde, aplicarea suturilor, agenților chimici sau a preparatelor hemostatice [4,5,6,7]. Deși este aparent simplă și accesibilă, metoda de asigurare a hemostazei prin aplicarea meșelor compresive (supra și/sau intraalveolar) comportă un șir de neajunsuri (nu se obține întotdeauna o hemostază definitivă, împiedică formarea cheagului sangvin, ceea ce se răsfrânge și asupra duratei procesului de vindecare a plăgii postextractionale) [8]. Este demonstrat că utilizarea substanțelor chimice sau a metodelor termice de hemostază provoacă o necroză tisulară, încetinesc considerabil procesele de vindecare, conduc la mărirea defectului vascular și intensificarea hemoragiei [4,7]. Aplicarea suturilor în scopuri

hemostatice reprezintă un abord standard și una dintre cele mai răspândite metode de tratament al pacienților cu HPD. Totuși, această metodă de asigurare a hemostazei locale continuă să constituie subiectul multiplelor dezbateri științifice [9,10]. Acest fapt se datorează, pe de o parte, dificultăților ce apar uneori în realizarea hemostazei locale, iar pe de altă parte, traumatismului operator ce apare inevitabil la aplicarea metodei.

Având numeroase neajunsuri, unele metode hemostatice tradiționale nu și-au găsit o întrebuințare largă în chirurgia orală, o alternativă reprezentând utilizarea agenților hemostatici topici [11,12,13]. În prezent preparatele hemostatice vechi sunt înlocuite cu cele noi, create pe baza unor tehnologii contemporane și cercetărilor științifice în domeniul respectiv. Astfel, progresul tehnico-științific accelerat al veacului ridică noi probleme de studiere și de organizare a asistenței medicale pacienților cu HPD.

Așadar, perfecționarea metodelor de tratament al pacienților cu HPD rămâne actuală și în prezent. În același timp, în literatura de specialitate, a rămas în umbră insuficient reflectată alegerea metodei hemostatice în dependență de factorul etiologic implicat în apariția hemoragiei, fapt ce a servit ca imbold pentru efectuarea prezentului studiu.

Scopul studiului

Aprecierea eficacității tratamentului hemostatic local prin aplicarea suturilor, trombinei umane și acidului aminocaproic de 5% la pacienții cu hemoragii postextractionale dentare de diversă etiologie și elaborarea algoritmului de tratament al acestor pacienți.

Materiale și metode

Studiul a fost bazat pe analiza rezultatelor obținute într-un grup de 83 de pacienți cu HPD internați în secția de chirurgie oro-maxilo-facială a Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență (CNȘPMU) din or. Chișinău în perioada anilor 2007—2009.

Examenul clinic s-a efectuat conform metodelor tradiționale de examinare a pacienților. Examinările de laborator au fost efectuate în colaborare cu laboratorul clinico-diagnostic al IMSP CNȘPMU. Au fost apreciați parametrii de rutină ai analizelor generale și biochimice a sângelui, a urinei, indicii coagulogramei (indicele de protrombină, conținutul fibrinogenului, timpul tromboplastinei parțial activate, timpul trombinic, testul cu etanol). Efectul anticoagulantelor orale a fost apreciat prin monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de coeficientul internațional de normalizare, denumit International Normalized Ratio (INR) [14,15]. De asemenea, a fost efectuată radiografia panoramică și retroalveolară, iar la necesitate (la pacienții care au depășit vârsta de 40 de ani, cu boli cardiovasculare etc.) — electrocardiografia. Pentru o examinare de orientare a sistemului hemostatic a fost determinat timpul de sângerare după Duke și timpul de coagulare a sângelui după Lee-White.

Pentru elucidarea patologiilor concomitente și pentru stabilirea unei conduite terapeutice generale

cât mai judicioase au fost solicitate (după indicații) consultațiile medicilor de profil general (terapeutului, cardiologului, hematologului).

Măsurile hemostatice locale aplicate pacienților cu HPD au inclus:

- aplicarea suturilor, în 50,6±5,5% cazuri (42 de bolnavi). Bărbații (26) au constituit 61,9%, iar femeile (16) — 38,1%. Vârsta medie a fost de 50,7±2,7 ani (de la 18 până la 77 de ani);
- aplicarea trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5%, în 49,4±5,4% cazuri (41 de bolnavi). Femeile (24) au constituit 58,5%, iar bărbații (17) — 41,5%.

Vârsta acestor pacienți a variat de la 22 până la 75 de ani, constituind în medie 55,9±2,3 ani.

Pentru asigurarea hemostazei locale la cei 42 de pacienți au fost utilizate suturi cu fir neresorbabil. În acest scop, sutura era aplicată în formă de „X”, acul fiind introdus la o distanță de circa 5 mm de la marginea gingivală, urmată apoi de aplicarea supraalveolară și ușor compresivă a meșei de tifon.

Pentru asigurarea hemostazei la 41 de pacienți a fost utilizată trombina umană liofilizată, fabricată din plasma sângelui uman în Centrul de hemotransfuzie, Bălți, Moldova. Pulberea uscată de trombină, eliberată în flacoane în doză de 125 UI sau 250 UI, se dizolva nemijlocit înainte de utilizare în circa 2 ml de soluție fiziologică sterilă. Soluția obținută a fost injectată cu seringă în alveolă lent și fără presiune, prin spațiul dintre marginea cheagului sangvin și marginea alveolei. Protejarea ulterioară a cheagului sangvin de acțiunea fibrinolitică a plasmăi a fost obținută prin aplicarea locală a meșei îmbibate în acid aminocaproic de 5%.

Prelucrarea matematico-statistică a rezultatelor obținute a fost realizată utilizând programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Rezultatele obținute au fost prezentate prin intermediul tabelelor respective.

Rezultate și discuții

Cauzele apariției HPD la pacienții supuși tratamentului local prin aplicarea suturilor au fost următoarele: în 15 (35,7±7,4%) cazuri — factorii locali, în 13 (31,0±7,1%) — hipertensiunea arterială (HTA), în 10 (23,8±6,6%) — trombocitopenia și la 4 (9,5±4,5%) pacienți — medicația anticoagulantă orală (MAO).

Din cei 42 de pacienți, la care au fost aplicate suturi, la 8 (19,0±6,1%, $p<0,05$) bolnavi, în perioada aflării în staționar (4,3±0,2 zile), au fost înregistrate recidive hemoragice (RH), controlate ulterior prin aplicarea locală a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%.

Analiza clinico-paraclinică a celor 8 pacienți cu RH după aplicarea suturilor a constatat faptul că 6 (75,0%) dintre ei au avut trombocitopenie, iar alții 2 (25,0%) erau pe fondal de medicație anticoagulantă orală (warfarină, trombostop).

Evaluarea sistemului hemostatic al pacienților cu HPD, supuși primar tratamentului local prin aplicarea

suturilor, a remarcat prezența dereglărilor pronunțate în hemostaza primară și cea secundară la bolnavii cu RH. Valorile medii ale indicilor de bază ai sistemului hemostatic și valorile medii ale timpului de sângerare după Duke, timpul de coagulare după Lee-White sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Indicii hemostazei și valorile medii ale timpului de sângerare după Duke, timpul de coagulare după Lee-White la pacienții cu HPD suptși primar tratamentului local prin aplicarea suturilor (n = 42)

Indicii studiați	Grupul de pacienți fără RH (n=34)	Grupul de pacienți cu RH (n=8)	t	P
Protrombina (%)	91,6 ± 1,6	80,8 ± 9,5	1,13	*
Fibrinogenul (g/l)	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,2	1,5	*
TTPA (sec.)	34,8 ± 1,1	35,4 ± 2,0	0,26	*
Timpul trombinic (sec.)	27,4 ± 0,9	25,4 ± 1,1	1,41	*
Testul cu etanol	negativ	negativ	—	—
Nr. trombocite (x 109/l)	225,2 ± 16,7	114,6 ± 26,5	3,53	***
Timpul de sângerare după Duke (min.)	2,6 ± 0,2	4,4 ± 0,7	2,57	**
Timpul de coagulare după Lee-White (min.)	8,6 ± 0,3	9,4 ± 0,9	0,89	*

* p>0,05 ** p<0,05 *** p<0,01

Analizând indicii hemostazei primare și secundare la pacienții cu și fără RH după aplicarea suturilor, se observă că, la bolnavii cu RH, valorile medii ale indicelui protrombinic și numărul trombocitelor au fost deviate de la limitele normei. Astfel, valoarea medie a indicelui protrombinic la acești 8 pacienți a fost egală cu 80,8 ± 9,5%, ceea ce indică o dereglare a hemostazei secundare (plasmatică). Acest fapt se datorează atât patologiei hepatice cronice prezente la 6 (75,0%) pacienți (deoarece anume hepatocitul este locul de sinteză a majorității factorilor de coagulare, inclusiv și a protrombinei) cât și medicației anticoagulante orale în 2 (25,0%) cazuri, care inhibă formarea în organism a protrombinei. În cazul hemostazei primare s-a determinat o diferență statistică a valorilor medii ale trombocitelor (114,6 ± 26,5x 109/l) la pacienții cu RH vizavi de bolnavii fără RH (225,2 ± 16,7x109/l). Mai mult ca atât, alterarea pronunțată a hemostazei primare la pacienții cu RH, inițial, a fost suspectată prin creșterea timpului de sângerare, valorile medii ale acestui test fiind egale cu 4,4 ± 0,7 minute vizavi de 2,6 ± 0,2 minute la pacienții fără RH (p<0,05).

Așadar, datele prezentate demonstrează convingător că aplicarea suturilor la pacienții cu HPD apărute pe fondal trombocitopenic și anticoagulant oral sunt asociate cu creșterea considerabilă a ratei RH. În același timp, s-a constatat că aplicarea suturilor are o influență pozitivă asupra rezultatelor tratamentului la pacienții cu HPD provocate de HTA și de factorii locali.

Factorii etiologici implicați în apariția HPD la pacienții (41) suptși tratamentului local prin aplicarea trombinei umane și acidului aminocaproic de 5% au fost: în 15 (36,6 ± 7,5%) cazuri — hipertensiu-

nea arterială, în 12 (29,3 ± 7,1%) — trombocitopenia, în 12 (29,3 ± 7,1%) — medicația antitrombotică și la 2 (4,8 ± 3,3%) pacienți — hemofilia. Din cei 41 de pacienți suptși primar hemostazei locale cu trombină umană și acid aminocaproic de 5%, doar în 6 (14,6 ± 5,5%) cazuri nu s-a reușit obținerea hemostazei inițiale.

Importanța practică majoră a constat în evaluarea cauzelor ineficienței hemostazei primare prin metoda sus menționată. La un pacient HPD de tip capilar a fost cauzată de o supradozare cu trombostop, suspectată inițial prin creșterea timpului de coagulare Lee-White (16 minute) și confirmată ulterior paraclinic (INR=4,6). La 5 (12,2 ± 5,1%) pacienți s-a constatat prezența hemoragiei arteriale și a supravaloarelor tensionale: TA sistolică varia în limitele 160-200 mmHg, iar cea diastolică — 100-110 mmHg. Așadar, la etapa inițială de examinare a acestor 5 (12,2 ± 5,1%) pacienți, s-a presupus ineficiența trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% în cazul hemoragiilor arteriale și prezenței concomitente a HTA moderate (TA sistolică 160-179 mmHg; TA diastolică 100-109 mmHg) sau a HTA severe (TA sistolică ≥ 180 mmHg; TA diastolică ≥ 110 mmHg), clasificare recomandată de către World Health Organization/ International Society of Hypertension (WHO/ISH) în 1999 [16].

Bazându-ne pe datele din literatura de specialitate, conform cărora prezența fibrinogenului circulant este absolut necesară pentru eficacitatea hemostatică a trombinei [17,18], am considerat importantă studierea parametrilor coagulogramei, inclusiv a conținutului de fibrinogen și a numărului de trombocite. Valorile medii ale indicilor de bază ai sistemului hemostatic și valorile medii ale timpului de sângerare după Duke, timpul de coagulare după Lee-White sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Indicii hemostazei și valorile medii ale timpului de sângerare după Duke, timpul de coagulare după Lee-White la pacienții cu HPD suptși primar tratamentului local cu trombină umană și acid aminocaproic de 5% (n = 41)

Indicii studiați	Grupul de pacienți la care trombina primar a fost eficientă (n=35)	Grupul de pacienți la care trombina primar a fost ineficientă (n=6)	t	p
Protrombina (%)	83,0 ± 3,2	85,8 ± 10,4	0,35	*
Fibrinogenul (g/l)	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,71	*
TTPA (sec.)	37,4 ± 1,2	31,7 ± 1,1	3,56	***
Timpul trombinic (sec.)	25,6 ± 1,4	25,2 ± 2,1	0,16	*
Testul cu etanol	negativ	negativ	-	-
Nr. trombocite (x 109/l)	174,9 ± 18,5	216,8 ± 16,4	1,70	*
Timpul de sângerare după Duke (min.)	3,4 ± 0,2	2,0 ± 0,0	7,0	****
Timpul de coagulare după Lee-White (min.)	9,2 ± 0,5	9,3 ± 1,3	0,14	*

* p>0,05 *** p<0,01 **** p<0,001

Deși se consideră că insuccesul trombinei de a forma cheagul sangvin are loc la pacienții cu afibrinogenemie, o condiție rar întâlnită (un caz la un milion de oameni) [18], totuși, la cei 6 pacienți, valoarea medie a concentrației fibrinogenului a fost de $2,9 \pm 0,1$ g/l, cu limita minimă de 2,6 g/l și maximă — 3,3 g/l.

Astfel, studiile noastre au constatat cu certitudine ineficacitatea trombinei umane și acidului aminocaproic de 5% la pacienții cu HPD pe un fondal hipertensiv moderat și sever, cu prezența hemoragiei de tip arterial și a sistemului hemostatic intact. Aceste cazuri clinice au fost rezolvate prin aplicarea suturilor și a meșei supraalveolare. În același timp, s-a observat eficacitatea metodei respective la ceilalți 35 de pacienți cu HPD de diversă etiologie (hipertensivă, trombocitopenică, antitrombotică, hemofilică). Este necesar de menționat că, deși în literatura de specialitate sunt discuții largi în ceea ce privește asigurarea hemostazei postextractionale dentare la pacienții aflați sub medicație antitrombotică cu sau fără anularea acestor remedii [19,20,21], studiile noastre [22] au demonstrat eficacitatea înaltă a trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5% la această categorie de pacienți fără suspendarea acestor preparate, cu menținerea INR-lui în limitele diapazonului terapeutic individual recomandat de către medicul curant de profil general.

În concluzie este necesar de menționat că, deși posedă unele dezavantaje, metoda propusă de asigurare a hemostazei locale prin utilizarea trombinei umane și a acidului aminocaproic de 5%, comportă în sine un grad înalt de siguranță, manifestată prin lipsa acțiunii locale distructive, a efectului coagulării sistemice și a reacțiilor alergice, cu o influență pozitivă semnificativă asupra rezultatelor de bază ale tratamentului la pacienții cu HPD de diversă etiologie.

Multitudinea afecțiunilor generale cu impact asupra hemostazei face dificilă alegerea corectă a metodei optime de tratament al pacienților cu HPD.

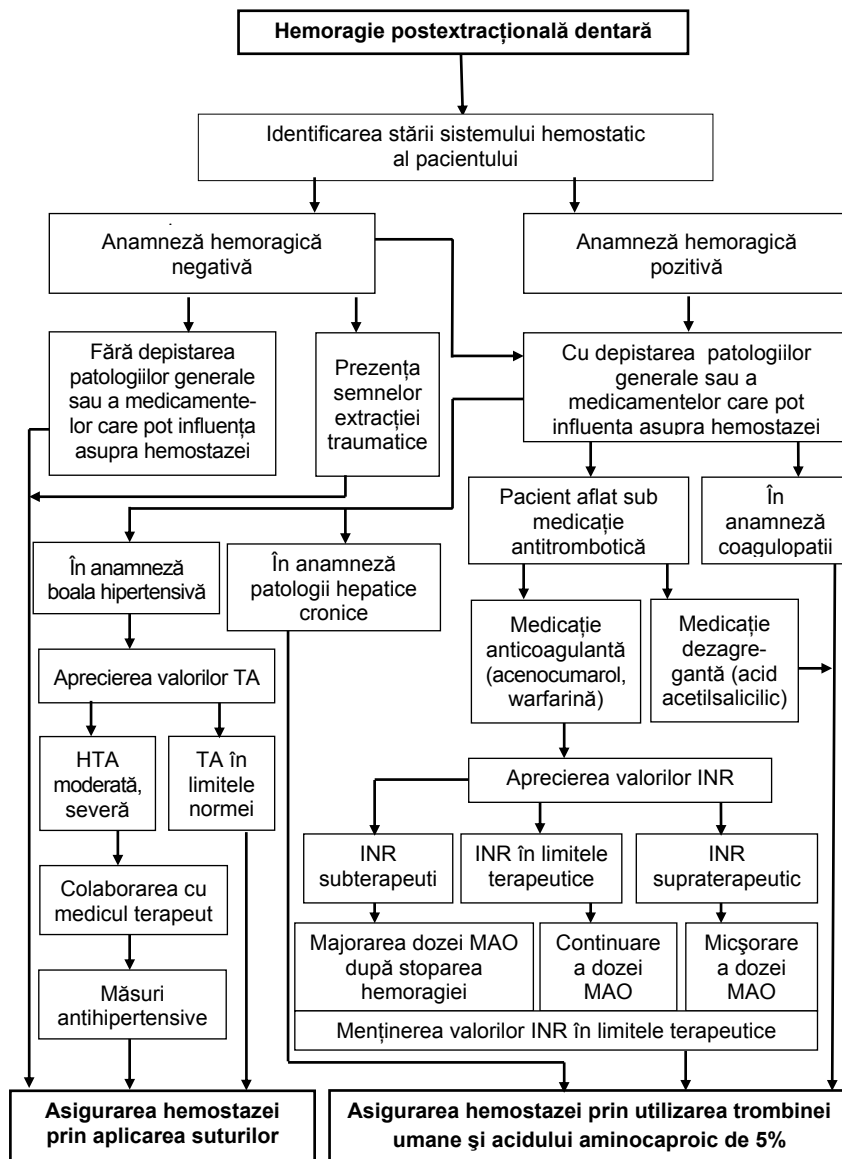


Fig. 1. Algoritm de tratament al pacienților cu HPD

Prin urmare, analiza rezultatelor obținute în urma studiului efectuat a servit ca imbold pentru elaborarea algoritmului de tratament al pacienților cu HPD (Figura 1). Conform algoritmului propus, acordarea ajutorului medical pacienților cu HPD prevede asigurarea hemostazei locale prin aplicarea suturilor sau a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%. Alegerea metodei de tratament se va efectua în dependență de datele anamnestice și cele clinice, care orientează medicul practician spre factorul etiologic implicat în apariția HPD.

Așadar, recomandăm aplicarea suturilor la pacienții cu HPD pe fondal de HTA moderată și severă. În același timp, propunem utilizarea trombinei umane și acidului aminocaproic de 5% la pacienții cu HPD apărute pe fondal medicamentos (anticoagulant), trombocitopenic și la pacienții cu coagulopatii. În ultimul caz, pentru a spori eficacitatea metodei propunem aplicarea zilnică locală, necompresivă a meșei îmbibate în soluție de acid aminocaproic de 5%

[23]. Acest procedeu va proteja cheagul sangvin de acțiunea fibrinolică a plasmei și a salivei, prevenind astfel apariția RH.

Totodată, conform studiilor noastre [22], pacienții aflați sub medicație anticoagulantă nemonitorizată prezintă un risc crescut atât hemoragic cât și tromboembolic. Luând în considerație creșterea frecvenței și letalitatea foarte mare a complicațiilor tromboembolice, decizia de a modifica terapia anticoagulantă, în opinia noastră, trebuie apreciată din punct de vedere a riscului și beneficiului. În acest sens, în cazul în care valoarea INR-lui este mai mare decât limitele terapeutice individuale recomandate de către medicul curant de profil general, doza anticoagulantului va fi micșorată. Și invers, în cazul valorilor INR sub limitele diapazonului terapeutic doza acestor preparate trebuie să fie majorată (imediat după stoparea hemoragiei) în scopul profilaxiei complicațiilor tromboembolice. La pacienții cu HPD, INR-ul cărora este în limitele terapeutice, doza MAO va fi menținută în aceleași limite. Așadar, pentru profilaxia accidentelor tromboembolice recomandăm ca doza anticoagulantului să fie modificată în dependență de INR sub controlul în dinamică a coeficientului respectiv.

Este necesar de menționat, că tratamentul pacienților cu HPD apărute pe fondal general necesită o atitudine multidisciplinară, succesul acesteia depinzând de coordonarea reciprocă a acțiunilor medicului stomatolog, terapeutului și/sau a hematologului.

Respectarea cu strictețe a tacticii adoptate în conduita pacienților cu HPD se poate asocia cu micșorarea numărului de RH, iar la pacienții aflați sub MAO — cu reducerea riscului de apariție a evenimentelor tromboembolice.

Concluzii

1. Utilizarea suturilor în cadrul hemoragiilor postextracționale dentare apărute pe fondal general trombocitopenic și antitrombotic corelează cu majorarea considerabilă a numărului recidivelor hemoragice.
2. Aplicarea suturilor are o influență pozitivă asupra rezultatelor tratamentului pacienților cu hemoragii postextracționale dentare provocate de hipertensiunea arterială (moderată, severă) și de factorii locali.
3. La pacienții cu hemoragii postextracționale dentare cauzate de diverse diateze hemoragice, de medicația antitrombotică recomandăm utilizarea locală a trombinei umane și acidului aminocaproic de 5%.
4. Algoritmul de tratament al hemoragiilor postextracționale dentare elaborat reprezintă un real ajutor pentru medicul practician și va contribui la alegerea corectă a metodei optime de tratament.

Bibliografie

1. Панчишин М., Готь И., Масный З. Неотложные состояния в стоматологической практике. Львов: ГалДент, 2004, стр. 16-20.
2. Hartman M. J., Caccamese J. F., Bergman S. A. Perioperative management of a patient with Bernard-Soulier syndrome for third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, vol. 103, no. 5, p. 626-629.
3. Henderson J. M. et al. Management of the oral and maxillofacial surgery patient with thrombocytopenia. *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, vol. 59, no. 4, p. 421-427.
4. Burlibașa C. Chirurgie orală și maxilo-facială. București: Editura Medicală, 2007, p. 119-132.
5. Бернадский Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, 3-е изд. Перераб. и доп. Москва: Мед. лит., 2007, стр. 61-64.
6. Робустова Т. Г. Хирургическая стоматология, 3-е изд. Перераб. и доп. Москва: Медицина, 2003, стр. 121-123.
7. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Киев: 000 „Червона Рута-Турп“, 2002, стр. 159-164.
8. Stelea C.G., Voroneanu M., Popa C. Vindecarea postextracțională — între complicație locală, iatrogenie și malpraxis. Iași: Casa Editorială Demiurg, 2008, p. 91-134.
9. Al-Mubarak S. et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*, 2007, vol. 203, no. 7, p. 410-411.
10. Walker C. Suturing extraction sockets on patients maintained on oral anticoagulants. *Evid Based Dent*, 2008, vol. 9, no. 1, p. 7.
11. Doria C., Vaccino S. Topical hemostasis: a valuable adjunct to control bleeding in the operating room, with a special focus on thrombin and fibrin sealants. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2009, vol. 9, no. 2, p. 243-247.
12. Lew W. K., Weaver F. A. Clinical use of topical thrombin as a surgical hemostat. *Biologics*, 2008, vol. 2, no. 4, p. 593-599.
13. Samudrala S. Topical Hemostatic Agents in Surgery: A Surgeon's Perspective. *Aorn Journal*, 2008, vol. 88, no. 3, p. S2-S11.
14. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Санкт-Петербург: Формат, 2006, стр. 101-110.
15. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. Москва: Мед. лит., 2007, т. 5, стр. 52-68.
16. Bucur A., Cioacă R. Urgențe și afecțiuni medicale în cabinetul stomatologic: note de curs. București: Editura Etna, 2004, p. 24-25.
17. Bishop P. D. et al. Comparison of recombinant human thrombin and plasma-derived human alpha-thrombin. *Semin Thromb Hemost*, 2006, vol. 32, suppl. 1, p. 86-97.
18. Oz M.C., Rondinone J.F., Shargill N.S. FloSeal Matrix: new generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg*, 2003, vol. 18, no. 6, p. 486-493.
19. Munteanu I. Urgențe, riscuri și accidente în practica stomatologică. *Medicina stomatologică*, 2008, nr 3 (8), p. 21-22.
20. Krishnan B., Shenoy N. A., Alexander M. Exodontia and Antiplatelet Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, vol. 66, no. 10, p. 2063-2066.
21. Kumar A.J. et al. Is anti-platelet therapy interruption a real clinical issue? Its implications in dentistry and particularly in periodontics. *J Indian Soc Periodontol*, 2009, vol. 13, no. 3, p. 121-125.
22. Zănoagă O., Topalo V., Sirbu D., Suharschi I., Procopenco O. Conduita în extracția dentară la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. din Iași*, 2009, vol. 113, nr 2, supl. 2, p. 75-79.
23. Zănoagă O., Topalo V., Corcimaru I. Managementul extracțiilor dentare la pacienții hemofilici. *Anale științifice a USMF „Nicolae Testemițanu“ din Chișinău*, 2009, ediția a X-a, vol. 4, p. 486-490.