

Comunicação breve

**Aplicação tópica de Bexident Gengivas[®] vs Bexident Post[®] – Efeitos na cicatrização pós extração.
Estudo piloto**



Maria João Falcão*, Paulo Mascarenhas, Susana Noronha

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 7 de Agosto de 2017

Aceite a 3 de Novembro de 2017

On-line a 16 de Novembro de 2017

Palavras-chave:

Cicatrização da mucosa oral

Cicatrização pós-extração

Clorohexidina

Quitosano

R E S U M O

Objetivos: Determinar se a associação do Quitosano 0,5% a um antisséptico de Clorohexidina 0,2% (Bexident Post[®]) apresenta vantagens relativamente à Clorohexidina 0,12% (Bexident Gengivas[®]) na cicatrização tecidual após extração dentária.

Métodos: Foi realizado um estudo piloto no qual 20 pacientes foram submetidos a extrações dentárias com posterior aplicação de antissépticos. Foram divididos em dois grupos (A-Bexident Gengivas[®] e B-Bexident Post[®]). A aplicação do produto e consultas de observação (7/15 dias) foram efetuadas por 2 clínicos. Foram avaliados os seguintes parâmetros relacionados com a cicatrização: dor, edema, eritema, coloração e lesões na mucosa, presença de placa, hemorragia, supuração e necrose. Para a análise estatística foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney U e a base de dados SPSS (IBM Statistics v.23, SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados: Aos 7 e 15 dias a maioria dos pacientes do grupo A referiu não sentir dor, nem apresentaram sinais de edema, estando a mucosa com aspeto normal. O mesmo foi possível verificar, nos pacientes do grupo B, aos 7 e 15 dias. Em nenhum caso se observou supuração ou necrose.

Conclusões: Não existem diferenças clínicas na cicatrização pós-extração quando comparado o Quitosano 0,5% associado à Clorohexidina 0,2% (Bexident Post[®]) com a Clorohexidina 0,12% (Bexident Gengivas[®]). (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2017;58(3):192-196)

© 2017 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Publicado por SPEMD. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor correspondente.

Correio eletrónico: mjoaolancafalcao@gmail.com (Maria João Falcão).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2017.11.029>

1646-2890/© 2017 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by SPEMD.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Application of Bexident Gengivas® vs Bexident Post® – effects on healing after extraction. Pilot study

A B S T R A C T

Keywords:

Oral soft-tissue healing
Post-extraction healing
Chlorhexidine
Chitosan

Objectives: Determine whether the association of Chitosan 0.5% with Chlorhexidine 0.2% (Bexident Post®) has advantages over its association with Chlorhexidine 0.12% (Bexident Gengivas®) in tissue healing after tooth extraction.

Methods: In this pilot study, 20 patients were subject to tooth extractions with subsequent antiseptics application. They were divided into two groups (A- Bexident Gengivas® and B- Bexident Post®). Two observers applied the product and registered observations (7/15 days). The following healing-related parameters were observed: pain, swelling, erythema, pigmentation and lesion of the oral mucosa, presence of plaque, bleeding, suppuration, and necrotic areas. For the statistical analysis, the nonparametric Mann-Whitney U test and the SPSS software (IBM Statistics v.23, SPSS Inc, Chicago, IL) were used.

Results: At 7 and 15 days, most patients in group A reported no pain or no signs of swelling, and the mucosa had a normal appearance. The same was observed in patients in group B at 7 and 15 days. In no case was suppuration or necrosis observed.

Conclusions: There are no clinical differences in the post-extraction healing after the application of Chitosan 0.5% in association with Chlorhexidine 0.2% (Bexident Post®) or Chlorhexidine 0.12% (Bexident Gengivas®). (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2017;58(3):192-196)

© 2017 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Published by SPEMD. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A extração dentária é um procedimento cirúrgico comum no consultório dentário, e consiste na remoção do dente do osso alveolar.¹

São diversas as razões que estão na origem da extração dentária: cárie, doença periodontal, tratamento ortodôntico, entre outros.^{1,2}

Após a extração dentária ocorre uma sequência de eventos reparativos, como consequência do dano mecânico ao osso alveolar e lacerações de tecidos moles.^{3,4} É importante conhecer as características do processo de cicatrização inerente, de modo a tornar possível um correto acompanhamento pós-operatório do paciente.

Vários cuidados são necessários, com o objetivo de minimizar o desconforto do paciente e promover uma correta cicatrização.² Para além do uso de gelo e de uma alimentação mole e fria, também a associação de um antisséptico é recomendada. Esta associação permite reduzir a formação de placa bacteriana e melhorar a cicatrização através do efeito positivo na proliferação e regeneração celular.⁵

Estão disponíveis no mercado diferentes antissépticos, mas a Clorhexidina (CHX) é desde há muito tempo o *gold standard*, devido ao seu efeito anti-bacteriano e anti-placa.^{6,7}

Apesar da sua eficácia, a CHX apresenta alguns efeitos secundários (coloração da mucosa e alterações de paladar). Numa tentativa de diminuir estes efeitos começou a associar-

-se a CHX com determinados produtos, como o Quitosano (CHI), reduzindo assim a concentração de CHX utilizada.⁸

Recentemente, vários estudos demonstraram que esta associação melhorou a ação antibacteriana individual da CHX, e aumentou o seu tempo de permanência nos tecidos. Foi também observada uma sinergia no efeito anti-placa, devido às propriedades bioadesivas do CHI.⁹⁻¹¹

A associação do CHI à CHX é descrita na literatura como positiva, observando-se uma melhoria no efeito ação anti-bacteriana.^{8-10,12,13}

Num estudo em ratos,¹⁴ foram avaliadas as características de um gel de CHI na cicatrização. Observou-se uma aceleração do processo de cicatrização, através da redução dos marcadores da inflamação e aumento dos parâmetros de re-epitelização.

Um estudo *in vitro* demonstrou que a associação do CHI com CHX apresenta máximo efeito inibitório para *C. albicans* e *E. faecalis*.¹² Noutro estudo *in vitro*,¹³ foi observada uma elevada inibição bacteriana aquando da combinação da CHX e CHI.

Foi também comparada a eficácia do Bexident Post® com uma solução de bicarbonato de sódio, após extração de terceiros molares, obtendo resultados favoráveis para o primeiro.¹⁵ Registaram uma maior diminuição da dor e menor inflamação para o Bexident Post®.

Em Portugal, o Bexident Post® (ISDIN, S.A. Barcelona, Espanha) é o único produto que associa a CHX 0,2% e CHI 0,5%, e apresenta como objetivo promover uma rápida cicatrização, diminuindo a inflamação e aumentando a proliferação celular.

Torna-se pertinente investigar se a associação do CHI à CHX permite obter uma melhor e mais rápida cicatrização clínica, quando comparado com o antisséptico de CHX.

Não existem até ao momento estudos que comparem estes dois produtos. Este tema surgiu assim como hipótese de estudo.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de dois antissépticos na cicatrização tecidual pós extração, de acordo com a seguinte hipótese: não existem diferenças entre os dois antissépticos estudados.

Materiais e métodos

Foi conduzido um estudo piloto em pacientes submetidos a extrações dentárias, em que se comparou o efeito na cicatrização de um gel e colutório antisséptico de Quitosano 0,5% associado à Clorohexidina 0,2% (Bexident Post®) a um gel e colutório antisséptico de Clorohexidina 0,12% (Bexident Gengivas®)

A amostra foi obtida de forma não probabilística, constituindo assim uma amostra de conveniência, com pequena dimensão.

Participaram neste estudo 20 pacientes, de ambos os sexos, entre os 20-70 anos, com disponibilidade para comparecer em todas as consultas de reavaliação.

Excluíram-se os pacientes fumadores, grávidas ou a amamentar; pacientes com doenças sistémicas; pacientes com líquen erosivo ou outras patologias da mucosa, tratados com corticosteroides ou imunossupressores; pacientes com deficiente controlo de placa bacteriana; pacientes hipertensos medicados com bloqueadores do canal de cálcio, antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes; pacientes portadores de lesões brancas da mucosa com displasia confirmada por diagnóstico histológico, com lesões quísticas ou malignas; pacientes imunodeprimidos, com úlceras e/ou doenças infecciosas crónicas; pacientes que necessitem de profilaxia antibiótica para a endocardite bacteriana; pacientes a tomar corticosteroides, bifosfonatos (com ou sem osteonecrose MRONJ) ou a realizar tratamento radioterápico ou quimioterápico.

Pacientes alérgicos à articaína, penicilina, lidocaína, paracetamol, CHX ou fio de sutura, bem como a qualquer um dos princípios ativos testados foram também excluídos.

Todos os pacientes leram e assinaram o Consentimento Informado.

O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa a dezembro de 2015, e decorreu neste estabelecimento entre janeiro 2016 e junho 2016.

Os produtos testados foram colocados aleatoriamente em sacos iguais e devidamente fechados, divididos em produto A e produto B. A observação foi feita por 2 clínicos, previamente treinados e calibrados.

As cirurgias foram realizadas pelos alunos do 4.º e 5.º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

Iniciou-se com a história médica e dentária do paciente (observação intra-oral); explicação do estudo e objetivos; assinatura do consentimento informado; realização de fotografias pré-operatórias.

Para o ato cirúrgico foi usada anestesia articaína 4% 1:200 000 (Laboratórios INIBSA). Após extração foi colocada uma esponja

de gelatina absorvível (Willospoon® Dental 10x10x10mm – Laboratórios Will-Pharma) no alvéolo e sutura em ponto cruzado (Seda 3/0 Silkam®, 75cm, 30” – B Brawn). Foi colocado no local uma gaze esterilizada com o gel, previamente selecionado, durante 30 minutos.

Foram prescritos um gel e um colutório (bochecho suave, 1 minuto), com o mesmo princípio ativo, para a zona intervençcionada durante 15 dias, 2x dia (manhã e noite) e 3x dia (intercalado com o gel), respetivamente. Conselhos pós-operatórios foram efetuados, notificando o paciente para a não escovagem da zona nos primeiros 7 dias.

Aos 7 dias foi realizada uma consulta de controlo e efetuada a remoção de sutura, observando os critérios de avaliação definidos (abaixo referenciados) e fotografias intra-orais antes e após a remoção de sutura foram tiradas. Aos 15 dias realizou-se também uma consulta de controlo onde se observaram os critérios de avaliação da cicatrização definidos e se tiraram fotografias.

A avaliação da cicatrização foi feita através dos seguintes parâmetros: Dor no local (escala VAS 0-10) ⁽¹⁶⁾; Edema (através de uma escala dicotómica); Presença eritema e alterações da cor (avaliação dicotómica); Presença de lesões na mucosa (avaliação dicotómica); Presença de placa bacteriana, nas suturas e dentes adjacentes (avaliação dicotómica); Hemorragia (avaliação dicotómica); Supuração (avaliação dicotómica); Zona de necrose dos bordos interpostos (avaliação dicotómica).

As variáveis analisadas são independentes sem distribuição normal, tendo-se utilizado um teste não paramétrico, Mann-Whitney U. Para o valor de *p* foram considerados os valores de *Exact Sig. (2-tailed)*, considerando-se valor estatisticamente significativo quando *p*<0,05. Foi utilizada a base de dados SPSS (IBM Statistics v.23, SPSS Inc, Chicago, IL) para a análise estatística.

Resultados

Foram realizadas um total de 20 cirurgias, com a extração de um ou mais dentes por paciente. Foram considerados como resultados diferentes, locais de extração distintos e não adjacentes no mesmo paciente.

Em cada grupo foram realizadas 10 intervenções, não se verificando desistências. 70% dos pacientes são do sexo feminino, existindo uma distribuição uniforme pelos 2 grupos (3 homens, 7 mulheres). A média de idades dos doentes é 36,8 anos.

Para o produto A, Bexident Gengivas®, os resultados dos parâmetros de dor, edema, eritema, placa bacteriana e hemorragia encontram-se nas tabelas 1, 2, 3 e 4. Na avaliação das lesões na mucosa aos 7 e aos 15 dias, em nenhum dos pacientes foi observada a presença de lesões. Aos 15 dias, não foi observada presença de placa bacteriana nem de hemorragia. Tantos aos 7 como aos 15 dias, não foi observada a presença de supuração ou zonas de necrose.

Para o Produto B, Bexident Post®, os resultados dos parâmetros de dor, edema, eritema, placa bacteriana, hemorragia e lesões encontram-se nas tabelas 1, 2, 3 e 4. Aos 15 dias não foi observado presença de edema e de lesões. Aos 7 dias nenhuma hemorragia foi registada. Tantos aos 7 como aos 15 dias, não foi observada a presença de supuração ou zonas de necrose.

Tabela 1. Avaliação da dor

		Valor válido (percentagem)						Total
		0	1	2	3	4	5	
		Dor						
Produto A	7 dias	80,0	10,0	10,0	0	0	0	100,0
	15 dias	90,0	10,0	0	0	0	0	100,0
Produto B	7 dias	50,0	0	0	0	10,0	40,0	100,0
	15 dias	80,0	0	0	20,0	0	0	100,0

Tabela 2. Avaliação do eritema e coloração da mucosa

		Valor válido (percentagem)			Total
		Aspecto normal	Aspecto eritematoso		
		Eritema e coloração da mucosa			
Produto A	7 dias	70,0	30,0	100,0	
	15 dias	90,0	10,0	100,0	
Produto B	7 dias	50,0	50,0	100,0	
	15 dias	80,0	20,0	100,0	

Tabela 3. Avaliação da placa bacteriana

		Valor válido (percentagem)			
		Ausência	Suturas	Suturas e dentes adjacentes	Total
		Placa bacteriana			
Produto A	7 dias	60,0	30,0	10,0	100,0
	15 dias	0	0	0	0
Produto B	7 dias	40,0	40,0	20,0	100,0
	15 dias	50,0	0	50,0	100,0

Tabela 4. Avaliações do edema, da hemorragia e das lesões na mucosa.

		Valor válido (percentagem)		
		Ausência	Presença	Total
		Edema		
Produto A	7 dias	80,0	20,0	100,0
	15 dias	80,0	20,0	100,0
Produto B	7 dias	90,0	10,0	100,0
	15 dias	0	0	0
		Hemorragia		
Produto A	7 dias	70,0	30,0	100,0
	15 dias	0	0	0
Produto B	7 dias	0	0	0
	15 dias	90,0	10,0	100,0
		Lesões na mucosa		
Produto A	7 dias	0	0	0
	15 dias	0	0	0
Produto B	7 dias	90,0	10,0	100,0
	15 dias	0	0	0

Na comparação entre produtos verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação da dor aos 7 dias e avaliação da dor aos 15 dias com valores de $p=0,143$ e $p=0,684$, respetivamente. Na avaliação das restantes variáveis em nenhuma delas se verificou diferença estatisticamente significativa.

Discussão

No presente estudo a hipótese nula não pode ser rejeitada, não se observando diferenças estatisticamente significativa entre os produtos, nas diferentes variáveis estudadas.

A avaliação de dor foi a variável mais díspar. A presença de dor foi muito mais intensa nos pacientes a fazer BP, com valores de 4 e 5 na escala VAS. Foram pacientes sujeitos a extrações múltiplas de sisos que indicaram estes valores. A intervenção cirúrgica mais traumática é a justificação para estes valores.

Quando presente, o edema era ligeiro. O eritema observado era localizado apenas numa zona da mucosa, não sendo muito extenso.

A presença de lesões na mucosa foi apenas observada num único paciente, a fazer CHI 0,5% + CHX 0,2%. A lesão de origem traumática foi observada aos 7 dias, com ótima cicatrização aos 15 dias.

A presença de placa bacteriana é um fator de avaliação secundário importante. A presença de placa bacteriana causa inflamação gengival, o que promove um atraso na cicatrização.¹

A presença de hemorragia aos 7 dias foi apenas observada em 30% dos pacientes a fazer CHX 0,12%, associada à remoção das suturas.

Tantos aos 7 como aos 15 dias, não foi observado supuração ou zonas de necrose em nenhum grupo, confirmando uma cicatrização sem complicações.

Não foram registados efeitos secundários da utilização da CHX.

Quando questionados, a maioria referiu ser difícil a utilização do gel 3x dia e que por isso nem sempre o faziam. Apesar das informações recolhidas, a aplicação do produto é subjetiva, sendo impossível aferir verdadeiramente o modo e número de aplicações que é realizada.

Apesar de não existir diferença estatisticamente significativa, os pacientes com o antisséptico CHI 0,5% + CHX 0,2% apresentaram piores resultados quando avaliadas as diferentes variáveis. Também referir que este foi o grupo onde, aleatoriamente, os pacientes foram submetidos a extrações mais traumáticas, apresentando um processo de cicatrização mais moroso.

É importante ressaltar que, apesar do processo de cicatrização se encontrar bem definido e esquematizado, a cicatrização é um processo individual e próprio de cada ser.¹⁷ A forma como o organismo reage perante um dano não é sempre igual, o que induz outra vez um grau de subjetividade no estudo.

A existência de dois observadores, apesar de treinados e calibrados, também pode ter condicionado estes resultados.

A ausência de diferença estatisticamente significativa pode também estar influenciada pelo reduzido tamanho da amostra.

A comparação destes dois produtos *in vivo* carece de investigação científica. Os estudos existentes fazem apenas a ava-

liação de um dos produtos individualmente ou comparam um dos produtos estudados com um outro.

Nos estudos existentes, tanto a CHX como a sua associação com o CHI têm ótimos resultados na cicatrização. Alguns autores defendem a diminuição do tempo de cicatrização quando CHI associado à CHX, devido às características indutoras da angiogênese e da cicatrização, através da formação de tecido de granulação e re-epitelização, do CHI.^{18,19,20}

Novos estudos são necessários, com tempos de observação mais curtos (3, 7, 15 dias) e com uma componente de análise histológica (análise da presença de células inflamatórias, tecido de granulação, fibrina, fibras de colágeno); uma maior amostra; e maior seletividade nos dentes incluídos (divisão por grupos, pois o trauma a que os tecidos estão sujeitos é diferente). A existência de um único observador também deve ser adotado.

As observações dos sisos superiores foram as mais difíceis, devido à sua localização. Por estas razões estas peças dentárias devem ser excluídas num próximo estudo.

A forma de avaliação deve ser melhorada, através da formulação de um índice, no qual os parâmetros observados devem ser inseridos com maior pormenor. Para a formação desse índice pode ter-se por base os vários índices desenvolvidos anteriormente (Landry et al. 1988, Sanz et al. 1989 e Masse et al. 1993).

Conclusão

Não existem diferenças clínicas na cicatrização pós-extração quando comparado o antisséptico que associa o Quitosano 0,5% à Clorhexidina 0,2% (Bexident Post®) com a tradicional Clorhexidina 0,12% (Bexident Gengivas®).

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à ISDIN pelo fornecimento do material do estudo.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos da comissão de investigação clínica e ética relevante e de acordo com os do Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsínquia).

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência está na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lindhe J, Lang N, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard. 2008.
- Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003811.
- Farina R, Trombelli L. Wound healing of extraction sockets. *Endod Topics*. 2011;25:16-43.
- Kuroshima S, Mecano RB, Tanoue R, Koi K. Distinctive tooth-extraction socket healing: bisphosphonate versus parathyroid hormone therapy. *J Periodontol*. 2014;85:24-33.
- Daeschlein G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *Int Wound J*. 2013;10(Suppl 1):9-14.
- Berchier CE, Slot DE, Van der Weijden GA. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2010;37:829-39.
- Dorri M, Shahrabi S, Navabazam A. Comparing the effects of chlorhexidine and persica on alveolar bone healing following tooth extraction in rats, a randomised controlled trial. *Clin Oral Invest*. 2012;16: 25-31.
- São Pedro A, Cabral-Albuquerque E, Ferreira D, Sarmiento B. "Chitosan: An option for development of essential oil delivery systems for oral cavity care?" *Carbohydr Polym*. 2009;76:501-8.
- Decker EM, von Ohle C, Weiger R, Wiech I, Brex M. A synergistic chlorhexidine/chitosan combination for improved antiplaque strategies. *J Periodont Res*. 2005;40:373-77.
- Uraz A, Boynuegri D, Ozcan G, Karaduman B, Uç D, Senel S, Pehlivan S, Ogus E, Sultan N. Two percent chitosan mouthwash: A microbiological and clinical comparative study. *J Dent Sci*. 2012;7:342-9.
- Franca JR, De Luca MP, Ribeiro TG, Castilho RO, Moreira NA, Santos VR, Faraco AA. Propolis-based chitosan varnish: drug delivery, controlled release and antimicrobial activity against oral pathogen bacteria. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:478.
- Ballal N, Kundabala M, Bhat K, Acharya S, Ballal M, Kumar R, Prakash P. Susceptibility of *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis* to Chitosan, Chlorhexidine gluconate and their combination in vitro. *Aust Endod J*. 2009;35: 29-33.
- Barreras US, Méndez FT, Martínez RE, Valencia CS, Rodríguez PR, Rodríguez JP. Chitosan nanoparticles enhance the antibacterial activity of chlorhexidine in collagen membranes used for periapical guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;58:1182-7.
- Mayol L, De Stefano D, Campani V, De Falco F, Ferrari E, Cencetti C et al. Design and characterization of a chitosan physical gel promoting wound healing in mice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25:1483-93.
- Lopez-Lopez J, Jan-Pallí E, González-Navarro B, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Milani M. Efficacy of chlorhexidine, dexpantenol, allantoin and chitosan gel in comparison with bicarbonate oral rinse in controlling post-interventional inflammation, pain and cicatrization in subjects undergoing dental surgery. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:2179-83.
- Reips UD, Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. *Behav Res Methods*. 2008;40:699-704.
- Farina R, Trombelli L. Wound Healing of Extraction Sockets. *Endod Topics*. 2011;25:16-43.
- Enescu D, Olteanu CE. Functionalized chitosan and its use in pharmaceutical, biomedical, and biotechnological research. *Chem Eng Commun*. 2008;195:1269-91.
- Xu C, Lei C, Meng L, Wang C, Song Y. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration." *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012;100:1435-43.
- Chang HH, Wang YL, Chiang YC, Chen YL, Chuang YH, Tsai SJ et al. A novel chitosan-yPGA polyelectrolyte complex hydrogel promotes early new bone formation in the alveolar socket following tooth extraction. *PLoS One*. 2014;9:e92362.