

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/03/2020.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



José Rodolfo Spin

Efeito da membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras do palato para enxerto gengival livre: estudo clínico, controlado e randomizado

Araraquara

2018



UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Odontologia de Araraquara



José Rodolfo Spin

Efeito da membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras do palato para enxerto gengival livre: estudo clínico, controlado e randomizado

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Peridontia

Orientador: Prof^a Dr^a Rosemary Adriana Chierici Marcantonio
Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Araraquara

2018

Spin, José Rodolfo

Efeito da membrana de Látex Natural sobre o reparo de áreas doadoras do palato para enxerto gengival livre: estudo clínico, controlado e randomizado / José Rodolfo Spin. – Araraquara: [s.n.], 2018

54 f. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

1. Cicatrização 2. Latex 3. Periodontia I. Título

José Rodolfo Spin

Efeito da membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras do palato para enxerto gengival livre: estudo clínico, controlado e randomizado

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Odontologia

Presidente e orientador: Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

2º Examinador: Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum

3º Examinador: Prof^a. Dr^a. Daniela Leal Zandim-Barcelos

Araraquara, 20 de Março de 2018.

DADOS CURRICULARES

José Rodolfo Spin

NASCIMENTO:04/11/1991 – Bauru – São Paulo

FILIAÇÃO: Rubens Spin Filho

Sueli Francisca de Castro Spin

2011 – 2015 Curso de Graduação em Odontologia

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2016 – Atual Curso de Pós-graduação em Odontologia - Área de Concentração: Periodontia

Nível: Mestrado

Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Dedico esta dissertação primeiramente à Deus, por ter me trazido paciência, persistência e luz nos momentos em que precisei, sempre colocando ao meu lado pessoas de bem, que sempre me ajudaram a ser cada dia melhor nos momentos em que as dificuldades surgiam, me ensinando que conquistas nascem da persistência e da dedicação diária.

Aos meu pais, **Rubens** e **Sueli**, pela criação que sempre preservou a humildade, sabendo me enaltecer nos momentos de conquistas mas também me dando broncas nas horas em que precisava manter os pés no chão. Aos meus pais também, devo agradecer por todo apoio, dedicação e amor que sempre me deram, me moldando na pessoa em que sou hoje, que conhece o valor das palavras respeito e humildade. Todo o esforço que fizeram e fazem por mim será sempre lembrado e honrado, bem como meu amor, gratidão, carinho e admiração por vocês, que jamais se esgotará.

Ao meu irmão **Neto**, por ser meu maior exemplo não só na profissão, mas durante a vida. Agradeço todos os dias à Deus por ser seu irmão e poder lembrar constantemente de tudo que nossos pais nos ensinaram sobre humildade e respeito, você é a melhor definição desse conjunto de palavras.

À **Audrey**, por sempre estar ao meu lado nos momentos em que mais precisei, sem hesitar. Sua presença nesses 2 anos foi uma forma de sempre me manter em pé para nunca deixar de correr atrás daquilo quero. Saiba que seu carinho e amor a mim depositados serão pra sempre correspondidos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora **Prof^a Dra^a Rosemary Adriana Chierici Marcantonio**. Obrigado por toda a dedicação, carinho, atenção e apoio depositado em mim. Suas palavras sempre me guiaram para que a cada dia pudesse me transformar em uma pessoa melhor, bem como seus ensinamentos. Obrigado por ser a mãe que não só eu a considero, mas todos os alunos nos quais já orientou também o fazem. Minha total admiração, carinho e respeito por você serão sempre demonstrados.

Ao **Prof^o.Dr^o. Guilherme Oliveira** por todo empenho, dedicação e ensinamentos a mim passados. Sua amizade e colaboração foram determinantes para a realização desta pesquisa. Muito obrigado!

Ao **Prof.Dr.Rondinelli Donizetti Herculano** e toda equipe da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp de Araraquara, pelos conhecimentos passados, pela disponibilização das membranas e principalmente pela parceria e amizade firmadas que seguirão para além da vida acadêmica. Agradeço por toda atenção que tiveram comigo.

Aos meus amigos, Camila Marcantonio, Felipe Pinotti, Fernanda Castanheira, Cassio Rocha Scarduelli, Mauricio Tinajero, Francesco Ludovichetti, Julio Sáchez, Adriana Cabrera, Tulio Morandim e dentre tantos outros que provavelmente não me lembrarei de todos os nomes no momento, mas sempre me lembrarei que foram essenciais para esse trabalho. Obrigado pela amizade sincera, pelas horas dedicadas à mim e por me mostrarem que o trabalho em equipe nos fortalece e nos leva sempre mais longe. Vocês têm minha eterna gratidão e amizade.

Aos funcionários desta faculdade, principalmente à Isabela e Suleima, pela paciência, pelo auxílio em clínica e por sempre tratarem a universidade com respeito. Sem todos vocês, sem a manutenção de toda essa estrutura, este trabalho não teria êxito.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa, meu eterno respeito e agradecimento. Obrigado por se comprometerem com meu trabalho e confiarem em mim. Que cada uma das linhas aqui escritas reflitam a doação imensurável feita por vocês à Ciência.

À CAPES, por tornar essa pesquisa viável bem como o seu financiamento.

Spin J.R. Efeito da membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras do palato para enxerto gengival livre: estudo clínico, controlado e randomizado [Dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito de uma membrana de látex natural sobre a cicatrização de feridas no palato duro provenientes da remoção de enxerto gengival livre. Vinte e quatro pacientes participaram desse estudo e foram divididos aleatoriamente em 2 grupos de acordo com o tratamento utilizado para proteger o leito doador: Grupo controle (GC): A ferida foi recoberta com placa acrílica associada ao cimento cirúrgico (n=14); Grupo Látex (GL): A ferida foi recoberta com placa acrílica associada a membrana de látex natural (n=10). Foram realizadas tomadas fotográficas padronizadas das regiões das feridas nos períodos de baseline, 3, 7, 15 e 30 dias após o procedimento cirúrgico. Um examinador cego e calibrado realizou avaliação clínica, levando-se em consideração os parâmetros: 1) fechamento de ferida; 2) área de superfície epitelizada por meio da utilização da água oxigenada aplicada na região; 3) Avaliação do auto relato de sensação dolorosa por meio da aplicação da escala de dor VAS. Os resultados obtidos mostraram que em ambos os grupos, houve diminuição gradativa da área da ferida cirúrgica, sendo que a partir dos 15 dias essa era inexistente para todos os pacientes avaliados e em relação à dor houve uma redução significativa da sensibilidade dolorosa relatada pelos pacientes do grupo látex em relação ao grupo controle.

O uso da membrana de látex não promoveu efeito adicional a cicatrização, apresentando os mesmos resultados clínicos que a utilização de cimento cirúrgico, com a adição de ter demonstrado um menor relato de dor pelos pacientes.

Palavras-chaves: Cicatrização. Látex. Periodontia.

Spin J.R. Effect of the natural latex membrane on the repair of donor areas of the palate for free gingival graft: a clinical, controlled and randomized study [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

The aim of this project was to evaluate the effect of a natural latex membrane in wound healing on donor sites of free gingival grafts. Twenty-four patients were used in this study and were randomly divided in 2 groups according with the treatment used to protect the donor site: Control group (CG) – Donor site was covered with an acrylic plate associated with surgical cement (n=14); Látex group (LG) – Donor site was covered with acrylic plate associated with a natural latex membrane and surgical cement (n=10). At baseline, 3, 7, 15 and 30 days after surgery, standardized photos of the wound were taken. A blind and calibrated examiner made the clinical evaluation by considering the parameters: 1) total wound area; 2) epithelized surface area through the use of hydrogen peroxide applied in the region; 3) Evaluation of self-report of pain sensation through the application of the VAS pain scale. The achieve results showed that both groups had a gradual decrease in the area of the surgical wound, and from 15 days this was non-existent for all patients evaluated and on the pain avaliation we found that the patients in latex group had significant reduction in reported pain when compared to the control group.

The use of natural latex membrane didn't promote any additional effect for wound healing, showing the same clinical results as the use of surgical cement with the addition of a lower pain report by the patients.

.

Keywords: Wound healing. Latex. Periodontics

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 PROPOSIÇÃO	12
2.1 Geral	12
2.2 Específica.....	12
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1 Cicatrização.....	13
3.2 Características e utilização do látex.....	21
4 MATERIAL E MÉTODO	27
4.1 Seleção dos pacientes	27
4.2 Grupos e tamanho da amostra	28
4.3 Confeção das placas acrílicas.....	28
4.4 Síntese da membrana de látex natural	29
4.5 Remoção dos enxertos e preparo do leito doador	30
4.6 Avaliação clínica	32
4.6.1 Análise fotográfica.....	32
4.6.2 Área de superfície epitelizada por meio da utilização da água oxigenada aplicada na região	32
4.6.3 Avaliação do auto relato de sensação dolorosa por meio da aplicação da escala de dor VAS.....	33
4.7 Protocolo de cuidados pós-operatórios	33
4.8 Análise estatística.....	34
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO.....	52

1 INTRODUÇÃO

Recessão gengival é um termo que define a exposição oral da superfície da raiz dental devido à um deslocamento da região apical da gengiva marginal em relação a junção cimento/esmalte¹. Fatores anatômicos da gengiva, trauma crônico, periodontite e alinhamento dentário são condições que podem predispor o aparecimento desses defeitos^{2, 3}. A recessão gengival está associada não apenas ao comprometimento estético, mas também com a ocorrência de hipersensibilidade dentinária cervical^{4, 5}, redução no tamanho da gengiva inserida de tal forma que a margem gengival poderá atravessar a junção mucogengival⁶, cáries radiculares⁷ e abrasão dental⁸.

Embora a presença do tecido queratinizado não seja um fator essencial para a manutenção da saúde dos tecidos periodontais^{9, 10}, sua presença promove conforto ao paciente durante os procedimentos de higienização oral^{2, 11} facilitando o controle do biofilme dental. Dessa forma, por vezes se faz necessário a aplicação de procedimentos cirúrgicos mucogengivais que tenham o objetivo de promover o reestabelecimento gengival visando a prevenção do acúmulo de biofilme, que conseqüentemente preveniria a ocorrência da doença gengival^{11, 12} bem como criar uma situação clínica mais favorável para o posterior recobrimento da recessão gengival¹³.

A técnica cirúrgica de enxerto gengival livre é o método de escolha indicado para recuperação ou criação da faixa de tecido queratinizado e inserido¹⁴. Essa técnica consiste em obter da região de palato duro uma quantidade de tecido conjuntivo e epitélio mastigatório que é transplantado para o leito receptor. É considerada simples e de fácil execução, o que a tornou de uso comum na prática clínica periodontal¹⁵. Entretanto, efeitos colaterais importantes provenientes da exposição do tecido conjuntivo devido a captação do enxerto gengival livre do palato duro têm sido relatados tais como possibilidade de hemorragia, dor, e desconforto para o paciente, tanto no período trans-operatório quanto pós-operatório¹⁶. Além disso, o reparo dessa área doadora é relativamente lento pois esse processo acontece por meio de uma cicatrização por segunda intenção^{17, 18}, e esses fatos em conjunto podem limitar a aceitação da técnica cirúrgica pelo paciente^{16, 19-21}.

O processo de cicatrização por segunda intenção no palato duro após captação do enxerto gengival livre é complexo e dinâmico, dependendo de vários agentes biológicos e celulares, como a proliferação de fibroblastos, deposição e síntese de colágeno, além da revascularização e contração da ferida²².

Essa sequência de eventos durante a cicatrização começa com uma fase inflamatória (1-3 dias) seguido por uma fase proliferativa (3-7 dias de pós-operatório), e, por fim, uma fase remodeladora que pode durar meses²³. Este processo inicia-se com a formação de um coágulo, logo após o trauma na região do palato. Após 24 horas inicia-se o processo de migração epidérmica, e ao terceiro dia ocorre a invasão de células inflamatórias nessa região. Seguente à proliferação e migração dos neutrófilos, ocorre a liberação de fatores de crescimento que, estimulam a proliferação de células epidérmicas. Os neutrófilos são uma das primeiras células a serem recrutadas à região da ferida, e em geral, tem uma função antimicrobiana efetiva onde sua função primária é prevenir infecções, isolando qualquer microrganismo²⁴. Com o passar do tempo, o processo de inflamação é modulado de tal forma que ocorre a redução do edema onde sequencialmente inicia-se a remodelação tecidual²⁵, isso porque ocorrem angiogêneses e epitelização juntamente com a síntese, ligação e alinhamento de colágeno, fazendo com que haja contração das feridas para sequencialmente haver regeneração (substituição de tecidos danificados com o mesmo tipo de célula) e fibrose (substituição de tecidos danificado por tecido conjuntivo)²⁶. Algumas técnicas e materiais tem sido propostos para serem utilizados com intuito de proteger a ferida no palato tais como a aplicação do cimento cirúrgico²⁷, fragmentos do tecidos conjuntivo e epitélio²⁸, colágeno hemostático microfibrilar²⁹, plasma rico em fibrinas (PRF)³⁰, plasma rico em plaquetas (PRP)³¹ e aplicação de irradiação de laser de baixa potência^{19, 22, 32}. Além disso certos tipos de curativos também já foram e ainda continuam sendo testados para acelerar o reparo em feridas proveniente da captação do enxerto gengival livre tais como o colágeno (CollaCote®)³³, o filme transparente de poliuretano com autoadesivo (Opsite® e Aquacel®)³⁴⁻³⁶, o poli-vinil álcool com proteína da seda³⁷, o de celulose não aderente (Adaptic Dressing®)³⁴, o arcabouço de quitosana³⁸, a base de mel (Activon®)^{39, 40} e a biomembrana de látex com polilisina à 0,1% (Biocure®)⁴¹.

O curativo é o material aplicado diretamente em contato com a ferida com o intuito de auxiliar na cicatrização e proteger a região, garantindo que se mantenham condições favoráveis tanto de umidade quanto de temperatura na região da ferida, para que a migração celular ocorra, e, sequencialmente, a epitelização na região da ferida. Didaticamente pode-se dizer que existem duas classes de curativos quanto ao seu emprego, sendo passivos e bioativos. De forma resumida, curativos passivos atuam somente como uma barreira física, promovendo proteção à ferida. Enquanto que o curativo bioativo, apresenta interação com a superfície da ferida, fazendo não só as funções do curativo passivo, mas também proporcionando um microambiente que favoreça a liberação de moléculas bioativas que possam acelerar a cicatrização³⁷.

Em relação à proteção da área doadora proveniente do enxerto gengival livre, tem-se preferência em utilizar-se uma placa de Hawley modificada que atua como uma barreira para impedir que alimentos ou líquidos acessem a ferida do palato, e também para manter o cimento cirúrgico em posição⁴². Ela deve ser utilizada, em média, por pelo menos duas semanas, garantindo que a região cicatrize totalmente. Porém, este dispositivo acrílico provoca desconforto e dificulta a fala e a alimentação do paciente. Dessa forma, a busca por curativos que acelerem o processo cicatricial do palato duro poderá beneficiar aos pacientes com um pós-operatório mais curto e confortável⁴³.

A seringueira (*Hevea brasiliensis*) é cultivada em cerca de doze estados brasileiros: São Paulo, Bahia, Mato Grosso, Minas Gerais, Goiás, Espírito Santo, Pará, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Paraná, Amazonas e Acre. Atualmente, serve como sustento mais de 25 mil famílias que vivem do produto da seringueira em mais de 40 mil hectares de área plantada de acordo com a Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil (CNA). O látex natural proveniente da seringueira teve uma produção nacional, em 2014, de mais de 320 mil toneladas (IBGE), sendo que o estado de São Paulo participa de 58% dessa produção. Esse material tem sido estudado e demonstrado propriedades de aceleração na cicatrização de feridas em estudos pré-clínicos e clínicos⁴³⁻⁴⁵. Em 1994, iniciou-se o desenvolvimento da membrana de látex natural, no departamento de bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e, desde então, começou-se a pesquisar sobre suas propriedades inerentes ao processo de cicatrização⁴¹. Diferente da forma como é fabricada tradicionalmente pelas indústrias de borracha, esta, em sua produção, é banhada com polilisina a 0,1% como forma de aumentar a permeabilidade e o fluxo microvascular⁴⁶.

A membrana natural de látex, além de ter se demonstrado biocompatível⁴⁷, também tem demonstrado estimular o processo de cicatrização associado ao reparo do pericárdio de cães⁴⁸, induzir o fechamento da parede abdominal de ratos⁴⁹, induzir a neo-angiogênese da córnea de coelhos⁴⁶, acelerar a cicatrização óssea⁴⁵, do tecido nervoso⁵⁰ e a cicatrização de feridas⁴³.

O uso da membrana de látex na área odontológica ainda é muito escasso, porém, devido as suas características favoráveis não só na sua aplicação, mas também no auxílio da cicatrização de feridas, faz com que se abra uma maior possibilidade de ela vir a atuar como um agente protetor de áreas doadoras em enxerto gengival livre. Sendo assim, se comprovado de fato suas propriedades benéficas, talvez sua aplicação venha a ser interessante como parte dos protocolos em cirurgias que usam enxerto gengival livre, podendo atenuar incômodos pós-operatórios, diminuir o tempo de cicatrização e promover um maior conforto ao paciente.

7 CONCLUSÃO

Dentro das limitações deste estudo, o uso da membrana de látex não atrasou a cicatrização do palato após remoção de enxerto gengival, demonstrando biocompatibilidade e não gerou nenhum tipo de alergia, desconforto ou qualquer injúria ao paciente. Dessa forma, podemos concluir que o látex, não trouxe nenhum efeito adicional no período pós-operatório se comparado ao grupo controle.

REFERÊNCIAS*

1. Chambrone L, Sukekava F, Araujo MG, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. Root coverage procedures for the treatment of localised recession-type defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (2): CD007161.
2. Camargo PM, Melnick PR, Kenney EB. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontol 2000.* 2001; 27(1): 72-96.
3. Yoneyama T, Okamoto H, Lindhe J, Socransky SS, Haffajee AD. Probing depth, attachment loss and gingival recession. Findings from a clinical examination in Ushiku, Japan. *J Clin Periodontol.* 1988; 15(9): 581-91.
4. Chambrone LA, Chambrone L. Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(10): 759-64.
5. Dowell P, Addy M. Dentine hypersensitivity - A review. *J Clin Periodontol.* 1983; 10(4): 341-50.
6. Alghamdi H, Babay N, Sukumaran A. Surgical management of gingival recession: a clinical update. *Saudi Dent J.* 2009; 21(2): 83-94.
7. Reiker J, Van Der Velden U, Barendregt DS, Loos BG. A cross-sectional study into the prevalence of root caries in periodontal maintenance patients. *J Clin Periodontol.* 1999; 26(1): 26-32.
8. Bergström J, Lavstedt S. An epidemiologic approach to toothbrushing and dental abrasion. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1979; 7(1): 57-64.
9. Dorfman HS, Kennedy JE, Bird WC. Longitudinal evaluation of free autogenous gingival grafts. A four year report. *J Periodontol.* 1982; 53(6): 349-52.
10. Wennström JL. Lack of association between width of attached gingiva and development of soft tissue recession. *J Clin Periodontol.* 1987; 14(3): 181-4.
11. Agudio G, Nieri M, Rotundo R, Cortellini P, Pini Prato G. Free Gingival Grafts to Increase Keratinized Tissue: A Retrospective Long-Term Evaluation (10 to 25 years) of Outcomes. *J Periodontol.* 2008; 79(4): 587-94.
12. Hatipoğlu H, Yamalik N, Berberoğlu A, Eratalay K. Impact of the distinct sampling area on volumetric features of gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2007; 78(4): 705-15.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca:

13. Agarwal C, Gayathri GV, Mehta DS. An innovative technique for root coverage using pedicled buccal fat pad. *Contemp Clin Dent*. 2014; 5(3): 386-8.
14. Cortellini P, Pini Prato G. Coronally advanced flap and combination therapy for root coverage. *Clinical strategies based on scientific evidence and clinical experience. Periodontol 2000*. 2012; 59(1): 158-84.
15. Fernandes JBVD, Nunes TP, Matayoshi S, Moura EdM. Enxerto de mucosa do palato duro: complicações na área doadora - Relato de casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2003; 66: 884-6.
16. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol*. 2006; 77(12): 2070-9.
17. Burkhardt R, Lang NP. Fundamental principles in periodontal plastic surgery and mucosal augmentation--a narrative review. *J Clin Periodontol*. 2014; 41 Suppl 15: S98-107.
18. Silva CO, Ribeiro Edel P, Sallum AW, Tatakis DN. Free gingival grafts: graft shrinkage and donor-site healing in smokers and non-smokers. *J Periodontol*. 2010; 81(5): 692-701.
19. Almeida AL, Esper LA, Sbrana MC, Ribeiro IW, Kaizer RO. Utilization of low-intensity laser during healing of free gingival grafts. *Photomed Laser Surg*. 2009; 27(4): 561-4.
20. Lauer G, Schimming R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R. Prelaminating the fascial radial forearm flap by using tissue-Engineered mucosa: improvement of donor and recipient sites. *plast reconstr surg*. 2001; 108(6): 1573-5.
21. McGuire MK, Scheyer ET, Nevins ML, Neiva R, Cochran DL, Mellonig JT, et al. Living cellular construct for increasing the width of keratinized gingiva: results from a randomized, within-patient, controlled trial. *J Periodontol*. 2011; 82(10): 1414-23.
22. Fahimipour F, Mahdian M, Houshmand B, Asnaashari M, Sadrabadi AN, Farashah SE, et al. The effect of He-Ne and Ga-Al-As laser light on the healing of hard palate mucosa of mice. *Lasers Med Sci*. 2013; 28(1): 93-100.
23. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009; 37(5): 1528-42.
24. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. *adv wound care (new rochelle)*. 2013; 2(7): 379-88.
25. Ettlín DA, Hitz T, Ramel C, Meier ML, Roos M, Gallo LM, et al. Quantitative sensory testing of intraoral open wounds. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 42(3): 401-5.

26. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014; 6(265): 265sr6.
27. Baghani Z, Kadkhodazadeh M. Periodontal dressing: a review article. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013; 7(4): 183-91.
28. Edel A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. *J Clin Periodontol*. 1974; 1(4): 185-96.
29. Wirthlin MR, Yeager JE, Hancock EB, Gaugler RW. The healing of gingival wounds in miniature swine. *J Periodontol*. 1980; 51(6): 318-27.
30. Jain V, Triveni MG, Kumar AB, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent*. 2012; 3(Suppl 2): S240-3.
31. Shayesteh YS, Eshghyar N, Moslemi N, Dehghan MM, Motahhary P, Ghobadi Z, et al. The effect of platelet-rich plasma on healing of palatal donor site following connective tissue harvesting: a pilot study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(3): 428-33.
32. Skopin MD, Molitor SC. Effects of near-infrared laser exposure in a cellular model of wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009; 25(2): 75-80.
33. Shanmugam M, Kumar TS, Arun KV, Arun R, Karthik SJ. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *J Indian Soc Periodontol*. 2010; 14(4): 241-4.
34. Demirtas Y, Yagmur C, Soylemez F, Ozturk N, Demir A. Management of split-thickness skin graft donor site: a prospective clinical trial for comparison of five different dressing materials. *Burns*. 2010; 36(7): 999-1005.
35. Harle S, Korhonen A, Kettunen JA, Seitsalo S. A randomised clinical trial of two different wound dressing materials for hip replacement patients. *J Orthop Nurs*. 2005; 9(4): 205-10.
36. Kaiser D, Hafner J, Mayer D, French LE, Lauchli S. Alginate dressing and polyurethane film versus paraffin gauze in the treatment of split-thickness skin graft donor sites: a randomized controlled pilot study. *Adv Skin Wound Care*. 2013; 26(2): 67-73.
37. Siritientong T, Angspatt A, Ratanavaraporn J, Aramwit P. Clinical potential of a silk sericin-releasing bioactive wound dressing for the treatment of split-thickness skin graft donor sites. *Pharm Res*. 2014; 31(1): 104-16.
38. Lotfi G, Shokrgozar MA, Mofid R, Abbas FM, Ghanavati F, Bagheban AA, et al. A clinical and histologic evaluation of gingival fibroblasts seeding on a chitosan-based

- scaffold and its effect on the width of keratinized gingiva in dogs. *J Periodontol.* 2011; 82(9): 1367-75.
39. Parmar JD, Hunjan PS, Brown AN, Telfer MR. Honey dressing use for the management of split thickness skin graft donor sites: a technical note. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 51(3): e40-e1.
 40. Visavadia BG, Honeysett J, Danford MH. Manuka honey dressing: an effective treatment for chronic wound infections. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46(1): 55-6.
 41. Mrue F, Netto JC, Ceneviva R, Lachat JJ, Thomazini JA, Tambelini H. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. *Mater Res.* 2004; 7: 277-83.
 42. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *J Periodontol.* 1978; 49(8): 403-5.
 43. Andrade TA, Iyer A, Das PK, Foss NT, Garcia SB, Coutinho-Netto J, et al. The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves healing in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44(10): 1036-47.
 44. Araujo MM, Massuda ET, Hyppolito MA. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural latex biomembrane implant from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Acta Cir Bras.* 2012; 27: 566-71.
 45. Ereno C, Guimarães SAC, Pasetto S, Herculano RD, Silva CP, Graeff CFO, et al. Latex use as an occlusive membrane for guided bone regeneration. *J Biomedic Mater Res A.* 2010; 95A(3): 932-9.
 46. Pinho ECCMd, Sousa SJdFe, Schaud F, Lachat J-J, Coutinho-Netto J. Uso experimental da biomembrana de látex na reconstrução conjuntival. *Arq Bras Oftalmol.* 2004; 67: 27-32.
 47. Mendonca RJ, Mauricio VB, Teixeira Lde B, Lachat JJ, Coutinho-Netto J. Increased vascular permeability, angiogenesis and wound healing induced by the serum of natural latex of the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Phytother Res.* 2010; 24(5): 764-8.
 48. Sader SL, Coutinho Netto J, Barbieri Neto J, Mazzetto SA, Alves JR. P, Vanni Jc, et al. Substituição parcial do pericárdio de cães por membrana de látex natural. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2000; 15: 338-44.
 49. Paulo NM, Lima FGd, Siqueira Júnior JTd, Fleury LFF, Sant' Ana FJFd, Borges AC, et al. Membrana de látex da seringueira (*Hevea brasiliensis*), com e sem polilisina a 0,1% e tela de marlex na reconstrução de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos. *Acta Cir Bras.* 2005; 20: 305-10.

50. Ganga MVM, Coutinho-Netto J, Colli BO, Marques Junior W, Catalão CHR, Santana RT, et al. Sciatic nerve regeneration in rats by a nerve conduit engineering with a membrane derived from natural latex. *Acta Cir Bras.* 2012; 27: 885-91.
51. Bjorn H. Free transplantation of gingiva propria. *Sven Tandlak Tidskr.* 1963; 22: 684-9.
52. Pennel BM, Tabor JC, King KO, Towner JD, Fritz BD, Higgason JD. Free masticatory mucosa graft. *J Periodontol.* 1969; 40(3): 162-6.
53. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(9): 848-54.
54. Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *J Periodontol.* 1999; 70(11): 1369-75.
55. Saroff SA, Chasens AI, Eisen SF, Levey SH. Free soft tissue autografts: hemostasis and protection of the palatal donor site with a microfibrillar collagen preparation. *J Periodontol.* 1982; 53(7): 425-8.
56. Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol.* 2007; 78(4): 601-10.
57. Patel PV, Kumar S, Vidya GD, Patel A, Holmes JC, Kumar V. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. *Acta Cytol.* 2012; 56(3): 277-84.
58. Kim YJ, Carvalho FC, Souza JAC, Gonçalves PCG, Nogueira AVB, Spolidório LC, et al. Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production. *Wound Repair Regen.* 2013; 21(3): 456-63.
59. Ramachandra SS, Rana R, Reetika S, Jithendra KD. Options to avoid the second surgical site: a review of literature. *Cell Tissue Bank.* 2014; 15(3): 297-305.
60. Oliveira JAAd, Hyppolito MA, Coutinho Netto J, Mrué F. Miringoplastia com a utilização de um novo material biossintético. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003; 69: 649-55.

61. Frade MAC, Assis RVCd, Coutinho Netto J, Andrade TAMd, Foss NT. The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers. *An Bras Dermatol.* 2012; 87: 45-51.
62. Dias Murbach H, Jaques Ogawa G, Azevedo Borges F, Romeiro Miranda MC, Lopes R, Roberto de Barros N, et al. Ciprofloxacin release using natural rubber latex membranes as carrier. *Int J Biomater.* 2014; 2014: 7.
63. Penhavel MVC, Tavares VH, Carneiro FP, Sousa JBd. Effect of *Hevea brasiliensis* latex sap gel on healing of acute skin wounds induced on the back of rats. *Rev Colégio Bras Cir.* 2016; 43: 48-53.
64. Sanz M, Lorenzo R, Aranda JJ, Martin C, Orsini M. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: a randomized prospective clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(10): 868-76.
65. Jepsen K, Jepsen S, Zucchelli G, Stefanini M, de Sanctis M, Baldini N, et al. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: a multicenter randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(1): 82-9.
66. Joly JC, Carvalho AM, da Silva RC, Ciotti DL, Cury PR. Root coverage in isolated gingival recessions using autograft versus allograft: a pilot study. *J Periodontol.* 2007; 78(6): 1017-22.
67. Novaes AB, Jr., Grisi DC, Molina GO, Souza SL, Taba M, Jr., Grisi MF. Comparative 6-month clinical study of a subepithelial connective tissue graft and acellular dermal matrix graft for the treatment of gingival recession. *J Periodontol.* 2001; 72(11): 1477-84.
68. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. *Front Physiol.* 2016; 7:507.
69. Barboza Silva E, Lucia Maniscalco C. Palatoplastia com biomembrana natural de látex com polilisina 0,1% em cães com defeito palatino experimentalmente induzido. *Semina Cienc Agrar.* 2013; 34(2): 785-92
70. Balabanian CA, Coutinho-Netto J, Lamano-Carvalho TL, Lacerda SA, Brentegani LG. Biocompatibility of natural latex implanted into dental alveolus of rats. *J Oral Sci.* 2006; 48(4): 201-5.
71. Frade MAC , Cursi IB, Andrade FF, Coutinho-Netto J, Barbeta FM, Foss NT. Management of diabetic skin wounds with a natural latex biomembrane. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004;32(4):157-62.

72. Kanokwiroon K, Teanpaisan R, Wititsuwannakul D, Hooper AB, Wititsuwannakul R. Antimicrobial activity of a protein purified from the latex of *Hevea brasiliensis* on oral microorganisms. *Mycoses*. 2008; 51(4): 301-7.
73. Van Parijs J, Broekaert WF, Goldstein IJ, Peumans WJ. Hevein: an antifungal protein from rubber-tree (*Hevea brasiliensis*) latex. *Planta*. 1991; 183(2): 258-64.
74. Sari O, Temiz C, Golcur M, Aydogan U, Tanoglu A, Ezgu MC, et al. Pain perception differences between patients and physicians: a pain severity study in patients with low back pain. *Turk Neurosurg*. 2015; 25(3): 461-8.
75. Burkhardt R, Hammerle CH, Lang NP, Research Group on Oral Soft Tissue B, Wound H. Self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area. *J Clin Periodontol*. 2015; 42(3): 281-7.
76. Miranda MCR, Prezotti FG, Borges FA, Barros NR, Cury BSF, Herculano RD, et al. Porosity effects of natural latex (*Hevea brasiliensis*) on release of compounds for biomedical applications. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2017; 28(18): 2117-30.
77. Machado EG, Issa JP, Figueiredo FA, Santos GR, Galdeano EA, Alves MC, et al. A new heterologous fibrin sealant as scaffold to recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and natural latex proteins for the repair of tibial bone defects. *Acta Histochem*. 2015; 117(3): 288-96.