

Atendendo solicitação do autor, o
texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
01/04/2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



José Rodolfo Spin

**Utilização de membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras
para enxerto gengival livre**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



José Rodolfo Spin

**Utilização de membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras
para enxerto gengival livre**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientadora Prof^a Dra^a. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

Araraquara

2022

S757u

Spin, José Rodolfo

Utilização de membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras para enxerto gengival livre / José Rodolfo Spin.-- Araraquara, 2022

86 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

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

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

José Rodolfo Spin

**Utilização de membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras
para enxerto gengival livre**

Comissão julgadora

Defesa para obtenção do grau de Doutor em Periodontia

Presidente e orientador Prof.^a Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

2º Examinador Prof.^a Dra. Elizabeth Pimentel Rosetti – UFES / Espírito Santo - ES

3º Examinador Prof.Dr. Enílson Antonio Sallum – Unicamp / Piracicaba - SP

4º Examinador Prof.Dr. Rafael Silveira Faeda – Uniara / Araraquara - SP

Araraquara, 01 de Abril de 2022.

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 / 2018 – Curso de Pós-graduação em Odontologia – Área de concentração:
Periodontia

Nível: Mestrado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2019 / 2021 – Curso de especialização – Radiologia e Imagiologia Odontológica

Faculdade Herrero / Instituto Mondelli – Bauru / SP

2018 / Atual – Curso de Pós-graduação em Odontologia – Área de concentração:
Periodontia

Nível: Doutorado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Dedico esta tese primeiramente à Deus, que sempre esteve presente em minha vida, me abençoando com paciência, força, fé e luz para continuar sempre em frente, mesmo nos momentos mais difíceis. Agradeço à Ele pela minha família e pelas pessoas de bem que colocou em meu caminho sempre que precisei.

Aos meus pais, **Rubens** e **Sueli**, pela criação pautada no valor da honestidade, humildade e persistência. Os agradeço pelo enaltecer de cada conquista, mas principalmente pelas broncas quando precisei voltar com os pés ao chão. Também os agradeço pelo apoio, dedicação e amor que sempre me deram, me moldando na pessoa em que sou hoje, que conhece o valor do respeito. 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**. Em um mundo tão carente de bons exemplos, você foi desde muito cedo o meu espelho e minha maior referência. Você é a personificação de todos os valores passados por nossos pais. Exemplo de bondade, humildade e respeito. Agradeço à Deus por ter me presenteado com o melhor exemplo de família que poderia ter e, à Ele também agradeço todos os dias por ser seu irmão.

À **Lumena**, por não soltar a minha mão nos momentos mais difíceis e se fazer presente mesmo quando a distância nos separava. Você representa o amor, a força, a determinação e a reciprocidade em minha vida. Eu agradeço à Deus pelo encontro de nossos caminhos. Meu amor, carinho, respeito e admiração por você são sentimentos que serão presentes e expressados para sempre.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora **Prof^a. Dra^a Rosemary Adriana Chierici Marcantonio**. Obrigado pela dedicação, atenção, carinho e tempo depositado em mim. Obrigado por cada palavra de incentivo e por cada bronca. Meu respeito e admiração por você são os mesmos aos que relaciono à uma mãe e, tenho certeza de que todos os alunos que já passaram por sua orientação, sentem o mesmo. Minha total admiração, carinho e respeito por você serão sempre demonstrados.

Ao **Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano** por todo empenho, dedicação e ensinamentos a mim passados. Sua amizade e colaboração foram determinantes para a realização desta pesquisa. Muito obrigado!

Aos meus amigos, Camila Marcantonio, Felipe Pinotti, Fernanda Castanheira, Julio Sánchez, Javier Vivanco e, dentre tantos outros que provavelmente não me lembrarei de todos os nomes no momento, mas que sempre guardarei em meu coração pois foram essenciais não só para esse trabalho, mas para tornar minha vida em Araraquara a mais proveitosa possível. 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 jamais iria se concretizar.

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. Serei eternamente grato a cada um de vocês.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, eles são a abertura para achar as que estão certas.”
Carl Sagan*

*Sagan C. Cosmos. São Paulo: Companhia das Letras; 2017.

Spin JR. Utilização de membrana de látex natural sobre o reparo de áreas doadoras para enxerto gengival livre [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

Resumo

O objetivo desse projeto, controlado, duplo cego e randomizados foi de avaliar o reparo de feridas no palato duro provenientes da remoção de enxerto gengival livre utilizando membranas de látex natural, com e sem incorporação de compostos (cetoprofeno e própolis). Este projeto foi dividido em dois artigos: Artigo 1: teve como objetivo avaliar o efeito da membrana de látex natural sobre a ferida de palato provenientes da captação de enxerto gengival livre e o artigo 2 teve como objetivo avaliar o efeito dessa membrana com a associação de compostos (Cetoprofeno e própolis) sobre o reparo de ferida em palato resultante da remoção de enxerto gengival livre. Para a realização dos dois estudos foram selecionados 24 pacientes (estudo 1) e 44 pacientes (estudo 2) que apresentavam indicação para realização de enxerto gengival livre. Os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico para remoção do enxerto gengival livre da área de palato duro. Após a remoção do enxerto os pacientes foram randomicamente alocados. No primeiro estudo, em dois grupos (Controle e Látex) e em três grupos no segundo estudo (controle, látex + Cetoprofeno e látex + própolis). Em ambos os trabalhos foram feitas tomadas fotográficas padronizadas das regiões das feridas nos períodos de baseline, 3, 7, 15 e 30 dias. Um examinador cego aos grupos experimentais e calibrado realizou as avaliações clínicas, levando-se em consideração os parâmetros: área da ferida; área de superfície epitelizada por meio da utilização de água oxigenada aplicada na região; sangramento (somente no primeiro trabalho); avaliação do autorrelato de dor por meio da aplicação de uma escala de VAS (Escala analógica visual) e avaliação de ficha sobre ingestão de medicamentos pós-operatórios (Somente no segundo trabalho). Os resultados obtidos mostraram que a utilização da membrana de látex, em ambos os estudos, não trouxe prejuízos à cicatrização quando comparadas aos grupos controles além diminuir a dor relatada pelos pacientes.

Palavras-chaves: Cicatrização. Látex. Periodontia.

Spin JR. Use of natural latex membrane on the repair of donor areas for free gingival graft [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

Abstract

The aim of these controlled, double-blind and randomized studies was to evaluate the repair of wounds on the hard palate resulting from the removal of free gingival graft using natural latex membranes, with and without incorporation of compounds (ketoprofen and propolis). Article 1: aimed to evaluate the effect of natural latex membrane on the palate wound from the capture of free gingival graft and article 2 aimed to evaluate the effect of this membrane with the combination of compounds on the palate wound repair resulting from free gingival graft removal. In the first paper presented, 24 patients were selected and in the second, 44 patients who had an indication for performing an epithelized free gingival graft. Patients underwent a surgical procedure to remove the free gingival graft from the hard palate area. After graft removal, patients were randomly allocated. In the first study, in two groups (Control and Latex) and in three groups in the second study (control, latex + Ketoprofen and latex + propolis). In both studies, standardized photographs were taken of the wound regions at baseline, 3, 7, 15 and 30 days. An examiner blinded to the experimental and calibrated groups performed the clinical evaluations, considering the parameters: wound area; epithelialized surface area through the use of hydrogen peroxide applied in the region; bleeding (only in the first study); assessment of self-reported pain through the application of a VAS scale (Visual Analog Scale) and assessment of a form on postoperative medication intake (Only in the second study). The results obtained showed that the use of latex membrane, in both studies, did not damage healing when compared to the control groups, in addition to reducing the pain reported by patients.

Keywords: Wound healing. Latex. Periodontics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivo específico	18
3 ARTIGOS	19
3.1 Estudo 1	19
3.2 Estudo 2	26
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
5 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICE.....	62
ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

A presença de tecido queratinizado, não é um fator essencial para a manutenção da saúde dos tecidos periodontais^{1,2}, porém, a presença de gengiva inserida é importante durante os procedimentos de higienização oral pelo paciente, pois promove conforto, o que facilita o controle do biofilme dental^{3,4}. A recessão gengival, definida pela exposição da superfície da raiz dental devido ao deslocamento apical da gengiva marginal para a junção cimento-esmalte⁵ é uma deformidade mucogengival que afeta diretamente a gengiva inserida, o que pode predispor localmente a instalação da doença periodontal, por prejudicar os procedimentos de higienização oral por parte do paciente e, conseqüentemente, permitir o acúmulo de biofilme nesses sítios (AAP, 1996). Essa condição está associada com perda de inserção clínica e exposição da superfície radicular ao meio oral, localizada e/ou generalizada, e, onde além do possível comprometimento estético, também pode levar a ocorrência de hipersensibilidade dentinária^{3,6} e cáries radiculares⁴.

Sendo assim, a correção cirúrgica dessa condição é necessária, uma vez que visamos o reestabelecimento da gengiva e conseqüentemente a prevenção do acúmulo de biofilme dental podendo assim, prevenir a ocorrência da doença periodontal^{7,8}. Mesmo com os avanços nas técnicas de correção gengival, a técnica do enxerto gengival livre continua sendo o procedimento de escolha mais confiável e mais indicado para essa finalidade⁹, pois apresenta resultados mais previsíveis e estáveis ao longo do tempo⁷, quando da busca pelo aumento da faixa de gengiva queratinizada e contenção da progressão da recessão gengival¹⁰.

Introduzida há mais de 40 anos^{11,12} essa técnica se tornou comum clinicamente por ser simples e fácil de ser executada¹³ e sua realização consiste em obter da região de palato duro um fragmento de tecido conjuntivo e epitélio mastigatório que é transplantado para o leito receptor. Contudo, a principal desvantagem dessa abordagem é a exposição da área doadora ao ser captado o enxerto no palato duro, que promove efeitos colaterais consideráveis, tais como a possibilidade de hemorragia, dor e desconforto ao paciente, seja no período trans quanto no pós-operatório¹ e morbidade da região doadora que irá cicatrizar por segunda intenção, entre 2 a 4 semanas

após a cirurgia¹⁴. A cicatrização por segunda intenção^{15,16}, é um processo relativamente demorado, o que, em conjunto com os eventos citados, pode limitar a aceitação dessa abordagem cirúrgica pelo paciente^{1,17}. Esse mecanismo, depende de processos complexos de restauração de estruturas celulares e camadas de tecidos, que envolvem principalmente migração epitelial, proliferação de fibroblastos, síntese e deposição de colágeno, além da revascularização, contração e remodelação da ferida¹⁸. Esses eventos podem ser separados em três grandes momentos. Primeiramente com uma fase inflamatória (1-3dias), em seguida uma fase proliferativa (3-7 dias) e, finalmente, uma fase remodeladora que pode durar meses¹⁹. Inicialmente há a formação de um coágulo na ferida, onde, após 24 horas, há um processo de migração epidérmica seguida da invasão de células inflamatórias no terceiro dia. Seguinte à proliferação e migração dos neutrófilos, há a liberação de fatores de crescimento, estimulando o aumento de células epidérmicas. Inicialmente, os neutrófilos são recrutados à região da ferida, onde em geral, possuem uma ação antimicrobiana efetiva, primariamente com a função de prevenir infecções²⁰.

Sequencialmente, há uma modulação do processo inflamatório ocorrendo a redução do edema, seguida do início da remodelação tecidual²¹, devido ao processo acentuado de angiogênese e epitelização, juntamente com síntese, ligação e alinhamento de colágeno, promovendo a contração da ferida, para em seguida haver regeneração, ou seja, a substituição de tecidos danificados com o mesmo tipo de célula e, fibrose, onde os tecidos danificados são substituídos por tecido conjuntivo²². Na maioria dos casos, complicações durante a fase de cicatrização podem ocorrer por uma contaminação bacteriana secundária ou ainda por uma vascularização insatisfatória²³, que depende não só das condições da ferida, mas também da condição geral do paciente e de doenças sistêmicas associadas²⁴.

De acordo com a literatura, o entendimento atual sobre cicatrização de feridas palatinas é direcionado aos estudos com diversos curativos periodontais, o que é natural que ocorra com o passar dos anos, dadas as desvantagens trazidas pela abordagem cirúrgica citadas anteriormente. Sendo assim, novas abordagens cirúrgicas e novos materiais, manufaturados e naturais, são desenvolvidos, visando não só a proteção, mas também a rápida

cicatrização da ferida e a redução da dor e do sangramento no palato²⁵. Os curativos periodontais foram inicialmente introduzidos pelo Dr. A.W Ward em 1923, que sugeriu o uso desses materiais após cirurgia periodontal. De forma geral, os curativos podem ser aplicados diretamente em contato com a ferida, e, embora haja na literatura, trabalhos que são contrários ao seu uso após o procedimento cirúrgico²⁶, em muitos casos o curativo periodontal é essencial, pois pode criar uma condição favorável para o processo de cicatrização, tanto em umidade quanto em temperatura, auxiliando não somente na proteção da ferida contra traumas e na estabilidade do sítio cirúrgico, mas também diminuindo as chances de infecção²⁷, permitindo que as migrações celulares possam ocorrer, e, sequencialmente, a epitelização. Podemos dividir os curativos em duas classes de acordo com sua função, sendo passivos e bioativos. Em síntese, curativos passivos atuam somente como uma barreira física, promovendo proteção à ferida. Enquanto o curativo bioativo, apresenta interação com a superfície da ferida, exercendo não só as funções do curativo passivo, mas também propiciando um microambiente que favoreça a liberação de moléculas bioativas que possam acelerar a cicatrização²⁸. Citado por Farnoush em 1978¹⁴, a associação de uma placa de Hawley modificada e um cimento cirúrgico a base de cianocrilato, serviu como base para o que é utilizado clinicamente até o presente momento. A área doadora proveniente do enxerto gengival livre é protegida preferencialmente utilizando-se uma placa com grampos de fixação nos dentes (Hawley modificada) com a associação de um cimento cirúrgico^{26,27}. Essa placa, atua como uma barreira, impedindo o acesso de alimentos ou líquidos até a ferida do palato, e para manter o cimento cirúrgico em posição¹⁴. Entretanto, para garantir que haja a total cicatrização da região, ela deve ser usada por pelo menos duas semanas, porém, este dispositivo acrílico provoca desconforto e prejudica a fala e a alimentação do paciente. Sendo assim, o desenvolvimento de novos curativos que possam acelerar o processo cicatricial do palato duro poderá trazer benefícios aos pacientes quanto à um pós-operatório mais curto e confortável²⁹. Além do cimento cirúrgico já citado²⁶, materiais como, fragmentos de tecido conjuntivo e epitélio³⁰, colágeno hemostático microfibrilar³¹, plasma rico em fibrina (PRF)³², plasma rico em plaquetas (PRP)³³ e a irradiação com laser de baixa potência^{18,34,35}, são alguns dos exemplos de alternativas desenvolvidas para

essa finalidade. Ademais, existem ainda outros curativos já citados na literatura que continuam sendo utilizados e aprimorados para auxiliar no reparo mais acelerado das feridas em palato como, filme de poliuretano autoadesivo (Opsite® e Aquacel®)³⁶⁻³⁸, colágeno (CollaCote®)³⁹, a proteína da seda associada ao álcool poli vinílico⁴⁰, malha de acetato de celulose (Adaptic Dressing®)³⁶, curativos à base de mel (Activon®)^{41,42} e materiais com látex como matéria prima, como a biomembrana de látex com polilissina à 0,1% (Biocure®)⁴³ e o gel para cicatrização de úlceras crônicas (Regederm®)²³.

O látex está incluído como um novo material proposto para ser utilizado como curativo, principalmente quando da sua aplicação em forma de membrana. Com início dos estudos para essa aplicação iniciados em 1994, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP (Universidade de São Paulo), a membrana de látex já foi testada, tanto em estudos pré-clínicos quanto clínicos, e demonstrou possuir propriedades que aceleram a cicatrização de feridas^{2,29,44}. Além disso, é um material biocompatível⁴, de baixo custo e com alta resistência mecânica⁴⁵, que também demonstrou estimular o processo cicatricial associado ao reparo do pericárdio de cães⁴⁶, a indução do fechamento de defeitos iatrogênicos em parede abdominal de ratos⁴⁷, induzir o processo de angiogênese em córnea de coelhos⁴⁸, acelerar a formação óssea quando feita a associação de grânulos de látex com a cavidade alveolar de ratos⁴⁹, acelerar a formação de tecido nervoso⁵⁰ e a cicatrização de feridas²⁹. Quanto ao tratamento de feridas, se demonstrou eficaz em casos de pacientes com úlceras venosas crônicas^{51,52} além de úlceras em pele de pacientes com diabetes⁵³ e úlceras de pressão⁵⁴. Alguns estudos já enfatizaram que a capacidade do látex de acelerar a cicatrização de feridas, pode estar relacionado diretamente a sua atividade angiogênica, propriedade atribuída a um fator de crescimento^{43,53}, entretanto, o real mecanismo de ação do látex quanto ao seu papel na fase inflamatória e consequente ação angiogênica, ainda não é claro²⁹.

O uso de materiais como veículos de liberação de fármacos tem sido amplamente estudado com a intenção de se alcançar melhores efeitos terapêuticos e farmacológicos⁵⁵⁻⁵⁷.

O intuito de se usar sistemas de liberação de compostos, é para fornecer uma quantidade correta de um fármaco à uma determinada parte do corpo em um intervalo de tempo predefinido⁴⁵. Nos últimos anos, a membrana de látex tem sido utilizada como um sistema de liberação local de compostos bioativos⁵⁸ e naturais (proteínas e lipídios) que auxiliam na cicatrização de feridas induzindo a neovascularização no sítio com injúria⁵⁹. Como já citado, estudos pré-clínicos e clínicos mostraram a capacidade da membrana de látex, quando usada como curativo, em promover angiogênese, e também auxiliar na formação de matriz extracelular e adesão celular, acelerando a cicatrização da ferida^{60,61}.

Unindo essas propriedades cicatrizantes da membrana de látex, com suas características físico-químicas favoráveis a liberação de fármacos^{34,62,63}, outros estudos avaliaram ainda a liberação de outros compostos como gentamicina⁶⁴, ocitocina⁶⁵, desmopressina⁶⁶, ciprofloxacina⁶⁷ e nanopartículas de prata⁶⁸ e ouro⁶⁹, onde os resultados promissores levaram a outros estudos que puderam manipular a matriz de látex, visando obter o controle da cinética de liberação do fármaco, ou seja, a dinâmica e a quantidade de medicamento liberado, apenas modificando a morfologia da superfície da membrana⁴⁵.

Além disso, corroborando com a literatura que mostra que a membrana possui características físico-químicas essenciais para um curativo biomédico, como superfície lisa, alta elasticidade e porosidade em nano escala⁷⁰, em 2014, Aiello e colaboradores mostraram que mesmo após a liberação prolongada de diclofenaco de sódio, o látex ainda se manteve sem quaisquer alterações físico-químicas ou estruturais. Floriano e colaboradores em 2018⁷¹ associaram membrana de látex com cetoprofeno e obtiveram como resultados, que além do medicamento ter sido totalmente incorporado à membrana sem alterar quimicamente sua estrutura, também houve a liberação de 60% do medicamento em um período de 50 horas. O cetoprofeno é amplamente utilizado como analgésico com grande potencial de atuação tanto para inflamação aguda quanto para tratamento a longo prazo de várias patologias inflamatórias⁷². Apesar de sua eficácia em vários tratamentos, os pacientes que fazem seu uso recorrente podem apresentar náusea ou desconfortos epigástricos⁷³. Porém, uma maneira de minimizar a chance dessas ocorrências é através do uso de uma membrana como sistema de liberação transdérmica de medicamentos⁷¹.

No mesmo ano, Zancanela e colaboradores⁷⁴, estudaram a associação dessa membrana com a incorporação de própolis, onde da mesma forma que o estudo anterior, foi observado que tanto a membrana quanto a própolis, mantiveram suas características mecânicas e químicas, sendo que após 24 horas, 22% da própolis foi liberado. Na farmacologia, a própolis tem sido amplamente usada devido sua ação cicatrizante, um dos seus usos mais populares⁷⁵. Além disso, uma ampla gama de atividades biológicas da própolis que podem estar relacionadas com a cicatrização de pele foram relatadas na literatura, como atividade antibacteriana, antifúngica, potencializador de proliferação celular cutânea, entre outros^{76,77}.

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o uso da membrana de látex não prejudicou o processo de cicatrização do palato, estando relacionada com o menor relato de dor pelos pacientes. A incorporação de cetoprofeno na membrana de latex não interferiu na cicatrização da ferida e diminuiu a dor no pós operatório.

Referências*

1. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol.* 2006; 77(12): 2070-9.
2. 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 Biomed Mater Res A.* 2010; 95A(3): 932-9.
3. Dowell P, Addy M. Dentine hypersensitivity - A review. *J Clin Periodontol.* 1983;10(4):341-50.
4. Mendonça RJ, Maurício VB, de Bortolli Teixeira L, 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.
5. Dorfman HS, Kennedy JE, Bird WC. Longitudinal evaluation of free autogenous gingival grafts. A four year report. *J Periodontol.* 1982; 53(6): 349-52.
6. 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.
7. 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.
8. Hatipoglu H, Yamalik N, Berberoglu A, Eratalay K. Impact of the distinct sampling area on volumetric features of gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2007; 78(4): 705-15.
9. 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.
10. Goyal L, Gupta ND, Gupta N, Chawla K. Free Gingival Graft as a Single Step Procedure for Treatment of Mandibular Miller Class I and II Recession Defects. *World J Plast Surg.* 2019; 8(1): 12-7.
11. Bjorn H. Free transplantation of gingiva propria: *Sveriges tandlakarforbrinds Tidning.* 1963; 22: 684.
12. Pennel BM, Tabor JC, King KO, Towner JD, Fritz BD, Higgason JD. Free Masticatory Mucosa Graft. *J Periodontol.* 1969; 40(3): 162-6.
13. 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.
14. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *J Periodontol.* 1978; 49(8) :403-5.
15. 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.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

16. 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.
17. 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. *International Journal of Biomaterials*. 2014; 7.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Ettlin 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.
22. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014; 6(265): 265sr6.
23. Brandao ML, Reis PR, Araujo LA, Araujo AC, Santos MH, Miguel MP. Evaluation of wound healing treated with latex derived from rubber trees and Aloe Vera extract in rats. *Acta Cir Bras*. 2016; 31(9): 570-7.
24. Iyyam Pillai S, Palsamy P, Subramanian S, Kandaswamy M. Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharm Biol*. 2010; 48(11): 1198-206.
25. Malpartida-Carrillo V, Tinedo-Lopez P-L, Guerrero M-E, Huamani-Echaccaya J-L, Özcan M, Rösing C-K. Outcome measurements following palatal soft tissue graft harvesting: A review. *J Clin Exp Dent*. 2021; 13(5): e527-e35.
26. Baghani Z, Kadkhodazadeh M. Periodontal dressing: a review article. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013; 7(4): 183-91.
27. Kathariya R, Jain H, Jadhav T. To pack or not to pack: the current status of periodontal dressings. *J Appl Biomater*. 2015; 13(2): e73-86.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Wirthlin MR, Yeager JE, Hancock EB, Gaugler RW. The Healing of Gingival Wounds in Miniature Swine. *J Periodontol*. 1980; 51(6): 318-27.
32. 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.
33. Shayesteh YS, Eshghyar N, Moslemi N, Dehghan MM, Motahary 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Harle S, Korhonen A, Kettunen JA, Seitsalo S. A randomised clinical trial of two different wound dressing materials for hip replacement patients. *Orthop Nurs.* 2005; 9(4): 205-10.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
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 Cirurgica Brasileira.* 2012; 27: 566-71.
45. Almeida GFB, Cardoso MR, Zancanela DC, Bernardes LL, Norberto AMQ, Barros NR, et al. Controlled drug delivery system by fs-laser micromachined biocompatible rubber latex membranes. *Appl Surf Sci.* 2020; 506: 144762.
46. 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.
47. 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 Cirurgica Brasileira.* 2005; 20: 305-10.
48. 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.
49. 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.

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 Cirurgica Brasileira*. 2012; 27: 885-91.
51. Oliveira JAAd, Hyppolito MA, Coutinho Netto J, Mrué F. Miringoplastia com a utilização de um novo material biossintético. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2003; 69: 649-55.
52. 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.
53. Cursi I, Andrade F, Netto J, Barbetta F, Foss N, Frade M. Management of diabetic skin wounds with a natural latex biomembrane. *Med Cutan Ibero Lat Am*, ISSN 0210-5187, Vol 32, Nº 3-4, 2004, pags 157-162. 2003; 32.
54. Frade M, Assis R, Netto J, Andrade T, Foss N. The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 45-51.
55. Tsai M-T, Lee IC, Lee Z-F, Liu H-L, Wang C-C, Choia Y-C, et al. In vivo investigation of temporal effects and drug delivery induced by transdermal microneedles with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2016; 7(5): 1865-76.
56. Pichl CM, Dunkl B, Brauner B, Gabor F, Wirth M, Neutsch L. Biomimicry of UPEC Cytoinvasion: A Novel Concept for Improved Drug Delivery in UTI. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2016; 5(1).
57. Yasmin R, Shah M, Khan SA, Ali R. Gelatin nanoparticles: a potential candidate for medical applications. *J Nanotechnology Reviews*. 2017; 6(2): 191-207.
58. Guerra NB, Sant'Ana Pegorin G, Boratto MH, de Barros NR, de Oliveira Graeff CF, Herculano RD. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Mater Sci Eng C*. 2021; 126: 112126.
59. Tanaka JL, Costa-Orlandi CB, Burd BS, Pegorin GS, da Silva TV, Guerra NB, et al. Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with *Candida* spp. *Int J Biol Macromol*. 2021; 189: 597-606.
60. Rosa SdSRF, Rosa MFF, Fonseca MAM, Luz GVdS, Avila CFD, Domínguez AGD, et al. Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 7457295.
61. Frade MAC. Atualização. *Estima – Brazilian Journal of Enterostomal Therapy*. 2004; 2(4).
62. Carvalho F, Uchina H, Azevedo Borges F, Oyafuso M, Herculano R, Gremiao M, et al. Natural membranes of *Hevea brasiliensis* latex as delivery system for *Casearia sylvestris* leaf components. *Rev Bras Farmacogn*. 2017; 28.
63. Saska S, Teixeira LN, Tambasco de Oliveira P, Minarelli Gaspar AM, Lima Ribeiro SJ, Messaddeq Y, et al. Bacterial cellulose-collagen nanocomposite for bone tissue engineering. *J Mat Chem B*. 2012; 22(41): 22102-12.
64. Phaechamud T, Issarayungyuen P, Pichayakorn W. Gentamicin sulfate-loaded porous natural rubber films for wound dressing. *Int J Biol Macromol*. 2016; 85: 634-44.
65. Barros N, Romeiro C, Azevedo Borges F, Mendonça R, Cilli E, Herculano R. Oxytocin Sustained Release Using Natural Rubber Latex Membranes. *Int J Pept Res Ther*. 2016; 22.
66. Barros NRd, Miranda MCR, Borges FA, Gemeinder JLP, Mendonça RJd, Cilli EM, et al. Natural rubber latex: Development and in vitro characterization of a future transdermal patch for enuresis treatment. *Int J Polym Mater*. 2017; 66(17): 871-6.

67. Cambraia Garms B, Azevedo Borges F, Santos R, Nigoghossian K, Romeiro C, Miranda I, et al. Characterization and Microbiological Application of Ciprofloxacin Loaded in Natural Rubber Latex Membranes. *Br J Pharm Res.* 2017; 15: 1-10.
68. Guidelli EJ, Ramos AP, Zaniquelli ME, Baffa O. Green synthesis of colloidal silver nanoparticles using natural rubber latex extracted from *Hevea brasiliensis*. *Spectrochimica acta Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy.* 2011; 82(1): 140-5.
69. Cabrera F, Agostini D, dos Santos R, Teixeira S, Rodríguez-Pérez M, Job A. Characterization of natural rubber/gold nanoparticles SERS-active substrate. *J Appl Polym Sci.* 2013; 130.
70. Spin JR, de Oliveira GJPL, Spin-Neto R, Herculano RD, Marcantonio RAC. Effect of natural latex membranes on wound repair of palate donor areas: A pilot randomized controlled trial study, including the membranes characterization. *Mater Today Commun.* 2021; 27: 102390.
71. Floriano JF, de Barros NR, Cinman JLF, da Silva RG, Loffredo AV, Borges FA, et al. Ketoprofen Loaded in Natural Rubber Latex Transdermal Patch for Tendinitis Treatment. *J Polym Environ.* 2018; 26(6): 2281-9.
72. Maestrelli F, Zerrouk N, Cirri M, Mura P. Comparative evaluation of polymeric and waxy microspheres for combined colon delivery of ascorbic acid and ketoprofen. *Int J Pharm.* 2015; 485(1-2): 365-73.
73. Rahbek I. Gastroscopic evaluation of the effect of a new anti-rheumatic compound, ketoprofen (19.583 R.P.), on the human gastric mucosa. A double-blind cross-over trial against acetylsalicylic acid. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1976; 1976(0): 63-72.
74. Zancanela DC, Herculano RD, Funari CS, Marcos CM, Almeida AMF, Guastaldi AC. Physical, chemical and antimicrobial implications of the association of propolis with a natural rubber latex membrane. *Mater. Lett.* 2017; 209: 39-42.
75. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia.* 2002; 73 Suppl 1: S1-6.
76. Sehn E, Hernandez L, Franco SL, Gonçalves CC, Baesso ML. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica chimica acta.* 2009; 635(1): 115-20.
77. Boisard S, Le Ray AM, Landreau A, Kempf M, Cassisa V, Flurin C, et al. Antifungal and antibacterial metabolites from a French poplar type propolis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM.* 2015; 2015: 319240.
78. Herculano R, Silva C, Ereno C, Guimaraes S, Kinoshita A, Graeff C. Natural Rubber Latex Used as Drug Delivery System in Guided Bone Regeneration (GBR). *J Mater.* 2009; 12: 253-6.
79. Herculano R, Guimarães S, Belmonte G, Duarte M, Oliveira O, Kinoshita A, et al. Metronidazole Release Using Natural Rubber Latex as Matrix. *J Mater.* 2010; 13: 57-61.
80. Frade M, Salathiel A, Mazzucato E, Nettob J, Foss M. A natural biomembrane as a new proposal for the treatment of pressure ulcers Biomembrana natural como uma nova proposta de tratamento para as úlceras de pressão. 2022.
81. Krupp T, Dos Santos BD, Gama LA, Silva JR, Arrais-Silva WW, de Souza NC, et al. NATURAL RUBBER - PROPOLIS MEMBRANE IMPROVES WOUND HEALING IN SECOND-DEGREE BURNING MODEL. *Int J Biol Macromol.* 2019; 131: 980-8.
82. Silva AJ, Silva JR, Souza NCd, Souto PCSJML. Membranes from latex with propolis for biomedical applications. 2014; 116: 235-8.

83. Possamai MM, Honorio-França AC, Reinaque APB, França EL, Souto PCdS. Brazilian propolis: a natural product that improved the fungicidal activity by blood phagocytes. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 541018-.
84. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Longevity OMAC.* 2017; 2017: 1259510.
85. Martinotti S, Ranzato E. Propolis: a new frontier for wound healing? *Burns Trauma.* 2015; 3: 9-.
86. Dias SB, Fonseca MV, Dos Santos NC, Mathias IF, Martinho FC, Junior MS, et al. Effect of GaAIA's low-level laser therapy on the healing of human palate mucosa after connective tissue graft harvesting: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2015; 30(6): 1695-702.
87. Romeiro Miranda M, Prezotti F, Azevedo Borges F, Barros N, Cury BSF, Herculano R, et al. Porosity effects of natural latex (*Hevea brasiliensis*) on release of compounds for biomedical applications. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017; 28: 1-27.
88. Herculano R, Brunello C, Graeff C. Optimization of a Novel Nitric Oxide Sensor Using a Latex Rubber Matrix. *J Appl Sci.* 2007; 7.
89. Herculano RD, Silva CP, Ereno C, Guimaraes SAC, Kinoshita A, Graeff CFdO. Natural rubber latex used as drug delivery system in guided bone regeneration (GBR). *Mater Res.* 2009; 12: 253-6.
90. Funari CS, Carneiro RL, Creese ME, Leme GM, Cavalheiro AJ, Hilder EF. On Track for a Truly Green Propolis—Fingerprinting Propolis Samples from Seven Countries by Means of a Fully Green Approach. *ACS Sustain Chem Eng.* 2016; 4(12): 7110-7.
91. Zancanela DC, Funari CS, Herculano RD, Mello VM, Rodrigues CM, Borges FA, et al. Natural rubber latex membranes incorporated with three different types of propolis: Physical-chemistry and antimicrobial behaviours. *Mater Sci Eng C.* 2019; 97: 576-82.
92. 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: 157952.
93. Lima AdF, Pegorin GSA, Miranda MCR, Cachaneski-Lopes JP, Silva WdM, Borges FA, et al. Ibuprofen-loaded biocompatible latex membrane for drug release: Characterization and molecular modeling. 2021; 19: 22808000211005383.
94. Dawson W, Boot JR, Harvey J, Walker JR. The pharmacology of benoxaprofen with particular to effects on lipoxxygenase product formation. *Eur J Rheumatol.* 1982; 5(2): 61-8.
95. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Day RO, Pinheiro MB, Ferreira ML. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(7): 1269-78.
96. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease.* 2018; 9(1): 143-50.
97. Baudot S, Milpied B, Larousse C. [Cutaneous side effects of ketoprofen gels: results of a study based on 337 cases]. *Therapie.* 1998; 53(2): 137-44.
98. Coaccioli S. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. *Eur Rev Med Phrmacol Sci.* 2011; 15(8): 943-9.

99. Sardana V, Burzynski J, Zalzal P. Safety and efficacy of topical ketoprofen in transfersome gel in knee osteoarthritis: A systematic review. *Musculoskeletal care*. 2017; 15(2): 114-21.
 100. Ibrahim N, Wong SK, Mohamed IN, Mohamed N, Chin KY, Ima-Nirwana S, et al. Wound Healing Properties of Selected Natural Products. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(11).
 101. Hozzein WN, Badr G, Al Ghamdi AA, Sayed A, Al-Waili NS, Garraud O. Topical Application of Propolis Enhances Cutaneous Wound Healing by Promoting TGF-Beta/Smad-Mediated Collagen Production in a Streptozotocin-Induced Type I Diabetic Mouse Model. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 37(3): 940-54.
 102. Boufadi YM, Soubhye J, Riazi A, Rousseau A, Vanhaeverbeek M, Nève J, et al. Characterization and antioxidant properties of six Algerian propolis extracts: ethyl acetate extracts inhibit myeloperoxidase activity. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(2): 2327-45.
 103. Falcão SI, Vale N, Cos P, Gomes P, Freire C, Maes L, et al. In vitro evaluation of Portuguese propolis and floral sources for antiprotozoal, antibacterial and antifungal activity. *Phytother Res*. 2014; 28(3): 437-43.
 104. McLennan SV, Bonner J, Milne S, Lo L, Charlton A, Kurup S, et al. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008; 16(5): 706-13.
 105. Henshaw FR, Bolton T, Nube V, Hood A, Veldhoen D, Pfrunder L, et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *J Diabetes Complications*. 2014; 28(6): 850-7.
 106. Lotfy M, Badra G, Burham W, Alenzi FQ. Combined use of honey, bee propolis and myrrh in healing a deep, infected wound in a patient with diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2006; 63(4): 171-3.
 107. Mirza RE, Fang MM, Weinheimer-Haus EM, Ennis WJ, Koh TJ. Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice. *Diabetes*. 2014; 63(3): 1103-14.
 108. Righi AA, Alves TR, Negri G, Marques LM, Breyer H, Salatino A. Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *J Sci Food Agric*. 2011; 91(13): 2363-70.
 109. Graikou K, Popova M, Gortzi O, Bankova V, Chinou I. Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type? *LWT - Food Science and Technology*. 2016; 65: 261-7.
 110. Tobaldini-Valerio FK, Bonfim-Mendonça PS, Rosseto HC, Bruschi ML, Henriques M, Negri M, et al. Propolis: a potential natural product to fight *Candida* species infections. 2016; 11(8): 1035-46.
 111. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. *Wound Healing Phases*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
112. Childs DR, Murthy AS. Overview of Wound Healing and Management. *Surg Clin N Am*. 2017; 97(1): 189-207.
 113. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs*. 1991; 41(4): 533-47.

114. Aravindaram A, Nandan R, Gowda D, Khan MJSRL. Development and evaluation of Ketoprofen loaded biopolymer based transdermal film. 2011; 3: 233-44.
115. Mazières B. Topical ketoprofen patch. *Drugs in R&D*. 2005; 6(6): 337-44.
116. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in the Mouth. *Front Physiol*. 2016; 7(507).
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomed Pharmacother*. 2018; 98: 469-83.