

Carla Sofia da Rocha Cardoso

Substitutos ósseos xenógenos: Bio-Oss® *versus* Cerabone®

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2019

Carla Sofia da Rocha Cardoso

Substitutos ósseos xenógenos: Bio-Oss® *versus* Cerabone®

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2019

Carla Sofia da Rocha Cardoso

Substitutos ósseos xenógenos: Bio-Oss® *versus* Cerabone®

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

Objetivo: analisar e comparar os resultados de dois substitutos ósseos xenógenos, Bio-Oss® e Cerabone®, na colocação de implantes na maxila, recorrendo à elevação do seio maxilar e elevação do soalho do nariz.

Métodos: realizou-se uma pesquisa bibliográfica, com recurso à base de dados PubMed e, seguindo as metodologias PICO e PRISMA (critérios de inclusão e exclusão). Inicialmente, a pesquisa foi limitada a RCTs, não existindo artigos disponíveis, o âmbito foi alargado a revisões e a estudos clínicos.

Resultados: foram obtidos e analisados onze estudos comparando a regeneração óssea de duas marcas comerciais de substitutos ósseos xenógenos. Os parâmetros clínicos neles avaliados foram descritos.

Conclusões: poucos são os estudos atualmente disponíveis que comparam de forma efetiva Bio-Oss® e Cerabone®, sendo estes restritos às elevações de seios maxilares e do soalho nasal.

Palavras-Chave: substitutos ósseos; xenoenxertos; mineral de osso bovino desproteínizado; Bio-Oss®; Cerabone®; elevação do seio maxilar e; elevação de soalho nasal.

ABSTRACT

Objective: to analyze and compare the results of two xenogenic bone substitutes, Bio-Oss® and Cerabone®, in the placement of implants in the maxilla, using maxillary sinus elevation and nasal floor elevation.

Methods: a bibliographic search was performed, using the PubMed database, and following the PICO and PRISMA methodologies (inclusion and exclusion criteria). Initially, research was limited to RCTs, but since no articles were available, the scope had to be extended to reviews and clinical studies.

Results: eleven studies comparing bone regeneration of two trademarks of xenogenic bone substitutes were obtained and analyzed. The clinical parameters evaluated were described.

Conclusions: currently, there are few available studies that effectively compare Bio-Oss® and Cerabone®, which are restricted to maxillary sinus and nasal floor elevations.

Keywords: bone substitutes; xenograft; deproteinized bovine bone mineral; Bio-Oss®; Cerabone®; maxillary sinus lift and; nasal floor elevation.

AGRADECIMENTOS

Agora que se aproxima o término desta importante etapa, não poderia deixar de agradecer e reconhecer todos aqueles que fizeram desta jornada de cinco anos uma experiência memorável e tão gratificante:

Aos meus pais e à minha irmã, pelo inesgotável e incondicional apoio, amor, carinho e incentivo ao longo deste meu percurso académico, e sem os quais não poderia superar mais esta etapa da minha vida.

Ao Tiago, pela forma como me abraçou desde o primeiro dia, por incessantemente ter acreditado em mim, e por ter sido uma fonte imensa de motivação e de luz.

À minha amiga de todas as horas, Joana, presente nos bons e maus momentos, pela maravilhosa e imprescindível binómia que sempre foi.

Ao meu orientador, Dr. Hélder Oliveira, pela orientação científica, boa disposição e pelo desafio ao desenvolvimento dos meus conhecimentos.

A todos os Professores, com os quais tive a oportunidade e o prazer de me cruzar ao longo destes anos, pela dedicação, disponibilidade, humildade, e paixão com que transmitiram conhecimentos e experiências.

A todos os funcionários não docentes, pela ajuda, disponibilidade e simpatia.

Aos colegas de curso, pelos bons momentos e pelo companheirismo durante este percurso.

A todos os meus amigos, por enriquecerem a minha vida, o meu ser, o meu dia-a-dia.

A todos, muito obrigada!

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Estado da Arte	1
2. Materiais e Métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Resultados dos artigos que comparam de forma direta Bio-Oss® vs Cerabone®	4
1.1. Riachi <i>et al.</i> (2012)	4
1.2. Rothamel <i>et al.</i> (2012)	4
1.3. Panagiotou <i>et al.</i> (2015).....	5
1.4. Fienitz <i>et al.</i> (2017).....	6
2. Resultados dos artigos selecionados para Cerabone®.....	7
2.1. Mazor <i>et al.</i> (2012)	7
2.2. Lorean <i>et al.</i> (2014).....	7
2.3. Tawil <i>et al.</i> (2016).....	8
2.4. Tawil <i>et al.</i> (2018).....	9
3. Resultados dos artigos selecionados para Bio-Oss®.....	10
3.1. Merli <i>et al.</i> (2013)	10
3.2. Garcia-Denche <i>et al.</i> (2015).....	10
3.3. Lutz <i>et al.</i> (2015).....	11
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÕES.....	15
V. BIBLIOGRAFIA	16
VI. ANEXOS.....	18

ÍNDICE DE ANEXOS

Figura 1. Metodologia de pesquisa bibliográfica e seleção de artigos baseada no diagrama PRISMA	18
Tabela 2. Artigos selecionados que comparam diretamente Bio-Oss® e Cerabone®.....	19
Tabela 3. Artigos selecionados para a marca comercial Cerabone®	20
Tabela 4. Artigos selecionados para a marca Bio-Oss®	21
Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos artigos selecionados	22

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AB – Autogenous Bone – Osso autólogo

BG – Bio-Gide®

BO – Bio-Oss®

CB – Cerabone®

CBCT – Cone Beam Computerized Tomography – Tomografia Computadorizada 3D

CM – Coll-Protect®

CT – Computed Tomography – Tomografia Computadorizada

DBBM – Deproteinized Bovine Bone Mineral – Mineral de osso bovino desproteínizado

ESM – Elevação do Seio Maxilar

ESN – Elevação do Soalho Nasal

mm – Milímetros

PICO – Population, Intervention, Comparison and Outcomes – População, Intervenção, Comparação e Resultados

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Principais itens para reportar em Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

RCT – Randomized Clinical Trial – Estudo Clínico Randomizado

RM – Remotis®

ROG – Regeneração Óssea Guiada

vs – *Versus*

% – Percentagem

I. INTRODUÇÃO

1. Estado da Arte

A utilização de implantes é cada vez mais comum, mas nem sempre se verifica volume ósseo suficiente. Assim, os substitutos ósseos assumem particular importância, sendo utilizados para compensar perdas ósseas e/ou para reforçar novo crescimento ósseo em locais com defeitos.

Segundo Kačarević *et al.* (2018), os enxertos ósseos são classificados tendo em conta a sua origem, ou seja, autoenxertos (ou enxertos autólogos), aloenxertos, xenoenxertos e enxertos sintéticos. Os autoenxertos são recolhidos do próprio paciente, normalmente, da região retromolar, queixo e crista ilíaca (Fienitz *et al.*, 2017). Os aloenxertos incluem tecidos humanos provenientes de cadáveres ou de doadores vivos (Haugen *et al.*, 2019). Os xenoenxertos referem-se a tecidos ósseos de outras espécies (origem suína, bovina e equina) que são elegíveis pela sua similaridade química e estrutural comparativamente ao osso humano (Berberi *et al.*, 2014). Os materiais sintéticos incluem várias composições e derivados de fosfato de cálcio, cerâmicas e polímeros (De Grado *et al.*, 2018).

O substituto ósseo ideal deverá ser biocompatível, bioreabsorvível, osteocondutor, osteoindutor, estruturalmente semelhante ao osso, poroso, resistente mecanicamente, fácil de manusear, seguro, e ter uma boa relação custo-benefício (Faour *et al.*, 2011, *cit. in* De Grado *et al.*, 2018). Deverá ser facilmente detetado radiograficamente para melhor acompanhamento da taxa de reabsorção/substituição (Berberi *et al.*, 2014). No entanto, ainda não existe um substituto ósseo que cumpra todos os requisitos.

Os enxertos autólogos mantêm a definição de *gold standard* (de Grado *et al.*, 2018). São assim definidos por apresentarem na sua constituição os componentes essenciais para a osteoindução, osteogénese e osteocondução, e por serem histocompatíveis e não imunogénicos. No entanto, é necessário um segundo local cirúrgico para a colheita do tecido ósseo com riscos inerentes, tais como sangramento, inflamação, infeção, dor crónica, morbidade, deformidade e cicatrizes, além do custo (Haugen *et al.*, 2019). Schmitt *et al.* (2013) reforçam que os autoenxertos não determinam uma taxa de sobrevivência de implantes

mais elevada quando comparada com outros substitutos, referindo ainda que a elevação do seio maxilar é menos invasiva quando não são utilizados autoenxertos.

As desvantagens dos autoenxertos poderiam, potencialmente, ser evitadas através da utilização de aloenxertos, mas também estes apresentam limitações referidas por Faour *et al.* (2011) e De Grado *et al.* (2018), como reações imunológicas e transmissão de doenças. Assim, os substitutos xenogénicos e sintéticos assumem-se como uma alternativa promissora.

Em termos de tendência geográfica, os xenoenxertos de origem bovina são utilizados principalmente na Europa, sendo Bio-Oss® (BO) (Geistlich Biomaterials) e Cerabone® (CB) (Botiss Biomaterials) dois dos xenoenxertos mais utilizados (Kačarević *et al.*, 2018). Dos Anjos *et al.* (2016) salientam que DBBM (mineral de osso bovino desproteínizado), classe onde se incluem BO e CB, é amplamente utilizado em situações de elevação do seio maxilar devido à similaridade com o osso humano, previsibilidade de resultados e de formação óssea.

Na prática clínica é comum a utilização de BO (Garcia-Denche *et al.*, 2014), existindo vários estudos publicados, contudo, o mesmo não acontece com CB. A comparação direta das marcas é condicionada pela falta de artigos, sendo estes restritos às elevações e aumentos de seios maxilares e do soalho nasal. Assim, o objetivo desta revisão bibliográfica consiste na análise e comparação das duas marcas comerciais Bio-Oss® e Cerabone® quando utilizadas na reabilitação com implantes através da elevação de seios maxilares e do soalho nasal. Pretende-se avaliar os resultados clínicos a curto e a longo prazo de ambos os substitutos, e verificar se a utilização de um deles traduz-se em maiores taxas de sucesso.

2. Materiais e Métodos

Realizou-se uma revisão bibliográfica com recurso à base de dados PubMed, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: «bone substitutes»; «xenograft»; «deproteinized bovine bone mineral»; «Bio-Oss®»; «Cerabone®»; «maxillary sinus lift» e «nasal floor elevation»; em combinação e articuladas com o marcador *booleano* “AND”. Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, nomeadamente, idioma em Inglês e limite temporal (de 01/03/2009 até 01/03/2019). A pesquisa foi orientada pela estratégica PICO, conforme tabela abaixo.

Tabela 1: Estratégia de pesquisa PICO

P (População)	Pacientes adultos com edentulismo parcial ou total na maxila
I (Intervenção)	Aumento do osso maxilar (elevações e aumentos de seios maxilares e do soalho nasal) com Cerabone®
C (Comparação)	Aumento do osso maxilar (elevações e aumentos de seios maxilares e do soalho nasal) com Bio-Oss®
O (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> – Regeneração óssea (altura ou formação óssea em análises radiográficas e/ou histológicas) – Complicações relacionadas com o procedimento cirúrgico – Resultados clínicos e/ou funcionais relatados pelo paciente – Taxas de sobrevivência de implantes
Questão de investigação	Existe alguma diferença nos resultados do tratamento após o aumento do osso maxilar (elevações e aumentos de seios maxilares e do soalho nasal) com Bio-Oss® ou Cerabone®?

Seguindo as orientações científicas das metodologias PICO e PRISMA, iniciou-se a pesquisa com artigos que faziam comparação direta das duas marcas em aumentos de osso maxilar limitada a RCTs em humanos, não existindo artigos disponíveis de referência para análise, o âmbito foi alargado a revisões e a estudos clínicos (também em animais). Numa segunda fase, pesquisaram-se artigos para cada uma das marcas vs enxertos autólogos (por terem a definição de *gold standard*). Após a leitura integral dos artigos pré-selecionados, foram incluídos aqueles que permitiam a comparação direta entre as marcas a nível dos *outcomes* pretendidos, e excluídos os artigos que tinham um número de participantes/intervenções inferior a 8. A metodologia de pesquisa e de seleção resultou num total de 11 artigos, tendo-se incluído manualmente 5 artigos que não foram identificados pela base de dados, mas que, ainda assim, são relevantes e pertinentes (Figura 1, Anexos). Finalmente, os artigos selecionados foram organizados tendo em conta a marca comercial, o tipo de estudo, os *outcomes* pré-definidos e o potencial risco de viés (Tabelas 2, 3, 4 e 5, Anexos).

II. DESENVOLVIMENTO

A metodologia de pesquisa e de seleção resultou num total de 11 artigos. Os resultados são apresentados tendo em conta as três fases de pesquisa, artigos comparativos de Bio-Oss® vs Cerabone®, artigos para Cerabone® e artigos para Bio-Oss®. Para melhor compreensão da literatura atual disponível e relevante para esta revisão, são descritos abaixo os diferentes objetivos, materiais e métodos, resultados e conclusões dos diferentes estudos selecionados que serão posteriormente comparados e discutidos.

1. Resultados dos artigos que comparam de forma direta Bio-Oss® vs Cerabone®

Foram selecionados apenas 4 artigos com comparação direta entre as marcas. O artigo de Panagiotou *et al.* (2015) foi inserido manualmente pois compara de forma direta BO e CB.

1.1. Riachi *et al.* (2012)

O objetivo deste estudo clínico prospectivo foi determinar se as propriedades físicas e químicas de BO e CB influenciam a taxa de reabsorção após elevação do seio maxilar (ESM) durante um período de 4 anos em 22 pacientes. Os enxertos foram recobertos com a membrana de colagénio Bio-Gide® (BG) (Geistlich Biomaterials).

Em relação aos resultados, a média de tamanho das partículas de BO (1 mm) foi inferior à de CB (2,7 mm), resultando numa maior área de superfície, numa taxa mais elevada de libertação de cálcio por dissolução do material e num tamanho menor do cristalito para BO. BO teve uma perda volumétrica superior ($33,4 \pm 3,1\%$) do tamanho inicial do enxerto comparativamente a CB ($23,4 \pm 3,6\%$) ($p < 0,001$). 4 implantes falharam devido à falta de estabilidade inicial (sem indicação se CB ou BO). A perda mais elevada de volume vertical foi observada 1 ano após a cirurgia (55–65% de perda óssea total), decrescendo 10-12% por ano e nos dois materiais ($p < 0,06$). 4 anos após a colocação dos implantes, a altura do enxerto ósseo com BO localizava-se ao nível do ápice do implante, enquanto com CB pelo menos 3 mm de novo osso permaneceu no topo dos implantes. Concluiu-se que as propriedades dos enxertos influenciam a taxa de reabsorção na ESM, mais precisamente que o tamanho das partículas justifica a maior taxa de reabsorção do volume inicial do enxerto com BO.

1.2. Rothamel *et al.* (2012)

Embora este estudo tenha sido realizado em 8 cães *beagles*, foi selecionado uma vez que compara a formação óssea entre BO e CB. Este RCT teve como objetivo avaliar uma membrana de colagénio de pericárdio suína, Remotis® (RM) (Thommen Medical) (*in vitro* e *in vivo*), comparando-a com a membrana Bio-Gide® (BG) (Geistlich Biomaterials). Cirurgicamente, foram criados defeitos padronizados do tipo deiscência bucal e,

posteriormente, realizado um aumento ósseo simultâneo na maxila lateral com DBBM recoberto com membrana de colagénio, BO+BG ou CB+RM (atribuição aleatória).

Não foram observadas complicações durante o processo de cicatrização. Na combinação CB+RM: às 8 semanas, a área principal do local enxertado era dominada pelo substituto, sendo visível a formação óssea inicial a partir do fundo do defeito; e após 24 semanas, a área enxertada era um tecido ósseo completamente organizado. Na combinação BO+BG: às 8 semanas, a formação óssea inicial verificou-se do fundo do defeito para a área enxertada; às 12 semanas, BG não era identificável nos locais enxertados com BO; e após 24 semanas, as partículas de BO encontravam-se incorporadas numa matriz óssea recém-formada. De uma forma geral: após 8 semanas de cicatrização, foi notória a formação de osso, principalmente, na parte inferior dos defeitos, sem diferenças notórias entre os substitutos ósseos; às 12 semanas, verificou-se um aumento das áreas ósseas organizadas, apresentando novos pontos de formação óssea, inclusive nas laterais dos defeitos; e após 24 semanas, os defeitos encontravam-se devidamente organizados com novo osso formado.

1.3. Panagiotou *et al.* (2015)

Este RCT, desenhado enquanto *splith mouth*, teve como objetivo avaliar os resultados radiográficos e histomorfométricos de BO e CB, recobertos com a membrana Coll-Protect® (CM) (Botiss Biomaterials), em aumentos bilaterais de seios em 8 pacientes com atrofia maxilar posterior (menos de 5 mm de altura de osso alveolar residual).

Quanto a resultados histomorfométricos (com amostras aos 8 meses após a ESM), a formação de novo osso e as partículas residuais dos enxertos registaram valores de 29,13% e 24,63% para CB+CM, e 13,01% e 14,77% para BO+CM, sem diferenças estatisticamente significativas. No que toca a resultados radiográficos, o aumento a nível da altura óssea alveolar foi estatisticamente significativo ($p < 0,01$) entre pré-ESM ($4,32 \pm 1,58$ mm para BO e $4,01 \pm 1,86$ mm para CB) e após 8 meses ($16,02 \pm 1,05$ mm para BO e $14,23 \pm 2,12$ mm para CB). Relativamente à análise dos resultados inter-grupos, no período pré-ESM vs 8 meses, observou-se um aumento na altura óssea de $10,22 \pm 2,46$ mm para CB e $11,70 \pm 1,52$ mm para BO, situando-se a perda óssea nos $0,56 \pm 0,59$ mm para CB e $0,14 \pm 0,97$ mm para BO (perda óssea com $p > 0,05$); não se verificou significância estatística entre os valores da altura do osso

alveolar obtidos imediatamente e 8 meses após a ESM, acontecendo o mesmo para todos os períodos de tempo comparados. A nível de complicações, foram registadas 2 perfurações de membrana sinusal durante a cirurgia de ESM (no grupo de BO+CM, corrigidas com CM). Por outro lado, não se verificaram reações adversas em termos de cicatrização nos dois grupos. Concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre BO e CB, podendo ser igualmente utilizados nos procedimentos de ESM.

1.4. Fienitz *et al.* (2017)

O objetivo deste estudo clínico prospetivo foi comparar dois tipos de DBBM, um sinterecido (Alpha Bio's Graft®, antiga marca privada de CB) e outro não sinterizado (BO) em ESM. Foram incluídos 11 seios bilaterais (tratados em modelo de *split mouth*) e 22 seios unilaterais em 33 pacientes, cuja altura óssea residual dos defeitos maxilares laterais variava entre 1 e 6 mm. Cada um dos seios foi preenchido com BO ou CB com tamanho de partículas de 1-2mm, e avaliado radiologicamente antes e imediatamente após o aumento, bem como antes e após a colocação dos implantes (que aconteceu 6 meses após a ESM). Em todos os casos, a membrana suína de pericárdio Bio's Graft® (Alpha Bio) foi aplicada sob a membrana de Schneiderian e DBBM.

Relativamente a complicações durante a cirurgia, a taxa de perfuração da membrana sinusal foi de 29,5% (BO: 6 e CB: 7), e o sangramento de uma artéria obrigou a coagulação bipolar. A cicatrização ocorreu sem complicações em todos os pacientes. Após 6 meses, a avaliação radiológica de 43 seios revelou um aumento de 94,65% ($\pm 2,74$) para CB e 95,76% ($\pm 2,15$) para BO face à altura original. 1 paciente desistiu por motivos pessoais. A análise histológica revelou: uma percentagem de novo osso de 29,71% ($\pm 13,67$) para o CB e 30,57% ($\pm 16,07$) para o BO; que em média, o aumento graças ao DBBM situou-se nos 40,68% ($\pm 16,32$) para CB comparável com 43,43% ($\pm 19,07$) para BO; e que a presença de tecido não mineralizado foi de $27,4 \pm 11,5\%$ para CB e $26,5 \pm 13,2\%$ para BO. Todas as diferenças entre os grupos BO e CB foram de $p > 0,05$, podendo concluir-se que BO e CB permitem uma formação prevível de novo osso após a ESM.

2. Resultados dos artigos selecionados para Cerabone®

Foram selecionados apenas 4 artigos que avaliam a utilização de CB. À exceção do artigo de Tawil *et al.* (2018), todos os restantes foram inseridos manualmente a partir de referências bibliográficas.

2.1. Mazor *et al.* (2012)

Este estudo retrospectivo de coorte teve como objetivo reportar a sobrevivência de implantes dentários colocados em situações de elevação do soalho nasal (ESN), em 32 pacientes com deficiente altura de osso alveolar na região anterior. Os pacientes foram reabilitados com 100 implantes da Adin Dental Implants (Alon Tavor). A ESN (abordagem lateral) realizou-se simultaneamente com a colocação dos implantes, sem utilização de membrana de colagénio.

A distribuição da localização dos implantes na maxila foi de 46% no incisivo central, 41% no incisivo lateral e 13% no canino. Relativamente a resultados, a média da altura óssea pré-operatória antes do implante foi de $9,1\pm 0,9$ mm, variando de 7,3 a 11,2 mm (medida por tomografia computadorizada). O comprimento médio dos implantes foi de $12,5\pm 0,9$ mm (intervalo de 10 a 16 mm). O aumento ósseo após a ESN foi de $3,4\pm 0,9$ mm e variou entre 1,1 e 5,7 mm. O tempo médio de *follow-up* foi de $27,8\pm 12,4$ meses, e durante esse período, a taxa de sobrevivência foi 100%. Os autores concluíram que a ESN é um procedimento previsível (com CB), permitindo a colocação com estabilidade de implantes em áreas atroficas.

2.2. Lorean *et al.* (2014)

Este estudo de coorte teve como objetivo apresentar um *follow-up* a longo prazo de implantes dentários colocados simultaneamente com ESN utilizando CB. Foram incluídos 67 pacientes que apresentavam uma deficiente altura de osso alveolar na região anterior maxilar, reabilitados com 203 implantes (ESN com abordagem lateral). Utilizaram-se implantes da Adin. Este artigo inclui o *follow-up* de 32 pacientes do estudo de Mazor *et al.* (2012).

Para o coorte original, o tempo médio de *follow-up* foi de $65,93\pm 13,2$ meses (33 a 86 meses), enquanto para os novos pacientes foi de $23,14\pm 9,4$ meses (7 a 44 meses). Para o total dos

pacientes, o tempo médio total de *follow-up* de $43,49 \pm 24,3$ meses (7 a 86 meses). Previamente ao aumento ósseo com CB, a média de altura óssea era de $8,89 \pm 1,1$ mm (5 a 11,2 mm) e, graças à ESN, foi possível um aumento médio de $3,65 \pm 0,9$ mm (1,1 a 7 mm). Em 2 pacientes, a concha inferior foi removida, pois o enxerto do soalho nasal excedia 6 mm. O comprimento médio dos implantes foi de $12,5 \pm 0,8$ mm (10 a 16 mm). Não se verificaram perfurações da membrana nasal, ou implantes perdidos, resultando em 100% de taxa de sobrevivência. Concluí-se que a ESN é uma técnica viável para reabilitações em maxilas anteriores atroficas.

2.3. Tawil *et al.* (2016)

O objetivo desta série de casos foi determinar as potenciais complicações e resultados clínicos da técnica lateral de ESM com reposicionamento da janela. Incluíram-se 102 pacientes submetidos a 109 procedimentos de ESM. Os seios foram preenchidos com CB (partículas de 0,5 a 1 mm) embebido em sangue do paciente, e os implantes foram colocados concomitantemente sempre que a qualidade do osso residual, independentemente da altura, permitia estabilidade primária. Os implantes não imediatos foram colocados 6 meses após o enxerto, seguindo-se o processo de osteointegração por mais 6 meses.

Relativamente a complicações, verificaram-se (sem diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes*): 14 pequenas perfurações da membrana nasal, corrigidas com a membrana de colagénio Jason® (Botiss Dental); 20 casos de instabilidade nos quais foi utilizada uma *fleece* de colagénio Jason®; e exclusão de 1 paciente que tinha a membrana demasiado fina. O *follow-up* médio foi de 29,8 meses (12 a 60 meses). Foram colocados 206 implantes, incluindo 30 Nobel Biocare Brånemark MKIII Ti Unite, 152 Nobel Replace TI Unite e 24 Straumann Bone Level. A altura de osso sub-seio situou-se entre 1 e 7 mm (média de $5,01 \pm 1,99$ mm). A profundidade do seio situou-se entre 10 e 15 mm (média de 13,2 mm). 161 implantes foram colocados concomitantemente com o enxerto e 45 colocados após 6 meses de maturação do enxerto. Foi perdido 1 implante no grupo dos imediatos devido a infeção do seio. Os restantes foram colocados em carga (6 meses após a inserção) e permaneceram em função durante o *follow-up*. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos quanto ao *timing* da colocação do implante. A média de perda óssea marginal foi de $1,32 \pm 0,96$ mm, para todos os implantes. A remodelação óssea marginal por tipo de implante foi de $1,37 \pm 0,38$ mm no grupo Brånemark, $1,39 \pm 0,71$ mm no grupo Nobel Replace e

0,78±0,54 mm no grupo Straumann. Entre os 3 grupos verificou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,043$). Tal não se verificou entre os grupos Brånemark e Nobel Replace ($p>0,999$). Em suma, os autores concluíram que o reposicionamento da janela pode ser utilizado como alternativa às membranas de colagénio na contenção do enxerto.

2.4. Tawil *et al.* (2018)

Este estudo pretendeu avaliar o reposicionamento da janela em ESM e a sua contribuição para o processo de cicatrização, e determinar a eficácia de CB. Foram efetuadas 30 biópsias em 30 pacientes do estudo de Tawil *et al.* (2016) em dois momentos pós-operatórios: grupo 1 (5,73±0,44 meses) e grupo 2 (8,68±1,76 meses). 6 das 30 amostras foram recolhidas de locais com perfuração de membrana e outras 5 de locais sem colocação imediata de implante.

Quanto aos resultados histológicos, 27 amostras foram consideradas viáveis para análise. Nos dois grupos foi possível detetar microscopicamente a janela de osso reposicionada, encontrando-se bem integrada. O crescimento ósseo ocorreu do exterior da janela e em direção ao centro do enxerto, formando frequentemente uma rede trabecular independente da matriz óssea, ou seja, a favor do potencial osteogénico da janela. Novo tecido ósseo foi encontrado diretamente associado às superfícies da janela reposicionada, indicando crescimento ósseo via osteocondução. As laterais da janela reposicionada apresentaram poucos sinais de inflamação. Foram apenas encontrados osteoclastos ativos associados à matriz óssea recentemente formada. Não se verificaram sinais de biodegradação ou de remodelação da janela. Através da técnica TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato), constatou-se a inexistência de sinais de biodegradação ou de remodelação da janela. As análises histomorfométricas indicaram níveis semelhantes a nível de distribuição tecidual na formação de osso novo, no grupo 1 (22,77%±5,89%) e no grupo 2 (26,15%±11,18%), e valores de tecido conjuntivo (42,29%±8,98% no grupo 1 vs 46,03%±5,84% no grupo 2). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo 1 (34,94%±7,10%) e grupo 2 (27,82%±11,97%) no que tocou aos valores relacionados com o remanescente de CB. Por outro lado, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de tecido conjuntivo e novo osso formado ($p<0,01$ e $p<0,00$, respetivamente). Foi encontrada diferença entre os valores de tecido conjuntivo e do substituto ósseo até aos 12 meses ($p<0,01$). Os autores concluíram que CB é um material osseocondutor eficaz.

3. Resultados dos artigos selecionados para Bio-Oss®

Foram selecionados 3 artigos para BO. O estudo de Lutz *et al.* (2015) foi selecionado manualmente, a partir de referências bibliográficas, pela comparação com osso autólogo.

3.1. Merli *et al.* (2013)

Este RCT pretendeu comparar a utilização de BO (0,25-1 mm) (grupo de teste) com um enxerto de 100% osso autólogo (AB, ramo mandibular) (grupo de controlo) em ESM. 40 pacientes com 1 a 3 mm de altura óssea residual foram randomizados para ESM com BO (20) ou AB (20) com a colocação imediata de implantes. Os pilares de cicatrização foram colocados 8 meses após a cirurgia e as próteses provisórias 9 meses depois.

Colocaram-se 32 implantes no grupo BO e 27 no grupo AB. Houve 1 desistência no grupo AB. Perderam-se 2 implantes no grupo BO e 0 no grupo AB ($p=0,488$). Todos os implantes tiveram estabilidade primária, à exceção de 1 no grupo AB (inserido 8 meses após a ESM). Ocorreu 1 complicação no grupo BO (peri-implantite) e 2 perfurações de membrana no grupo AB corrigidas com membrana de colagénio ($p=0,605$). O tempo de cadeira foi inferior no grupo BO (menos 27,3 minutos, $p=0,04$). A diferença na dor, medida com uma escala analógica visual durante 6 dias no pós-cirurgia, foi de 0,2 a favor para o grupo BO ($p=0,684$). A diferença no nível ósseo marginal médio 9 meses depois da cirurgia foi 0,1 mm ($p=0,618$), e na altura óssea vertical foi de 0,2 mm ($p=0,782$). Aos 6 meses (em carga), a diferença no nível ósseo marginal foi de 0,3 mm a favor do grupo AB ($p=0,322$). Aos 15 meses, a diferença na altura óssea vertical foi de 0 mm ($p=0,970$). O período de *follow-up* foi 15 meses. Concluiu-se que não existem diferenças entre BO e AB, além do tempo de cadeira.

3.2. Garcia-Denche *et al.* (2015)

Este ensaio clínico controlado teve como objetivo comparar implantes colocados na maxila anterior utilizando a ESN com implantes colocados na região do seio maxilar através da ESM, com BO. Participaram 14 pacientes que receberam 78 implantes, 37 implantes foram colocados na região da fossa nasal (grupo NF), e 41 implantes foram colocados na região do seio maxilar (grupo MS). 10 pacientes tiveram qualidade óssea suficiente para a colocação

imediate de implantes, enquanto 4 não obtiveram estabilidade. Após um período de cicatrização variável depois da colocação dos implantes, estes foram expostos e carregados com próteses fixas, *overdentures* ou próteses híbridas. A altura óssea residual foi de pelo menos 7 mm em todos os casos na maxila anterior, enquanto na maxila posterior variou entre 1 a 6 mm.

A taxa de sucesso dos implantes foi de 89,2% no grupo NF e 95,0% no grupo MS ($p>0,05$), sendo esta significativamente mais elevada nos implantes imediatos. Todos os implantes sobreviveram ao *follow-up*, exceto 6 implantes que falharam no mesmo paciente (fumadora com perda de 4 NF e 2 MS). O aumento do osso nasal e do seio foram bem sucedidos na obtenção de uma considerável altura óssea vertical ($3,7\pm 1,1$ mm e $6,7\pm 1,8$ mm para os grupos NF e MS, respectivamente). A estabilidade ideal do implante foi alcançada nos 72 implantes sobreviventes, sem evidência clínica ou radiológica de perda óssea crestal em redor dos implantes. O tempo médio de pré-carga dos implantes foi de $204\pm 35,7$ dias, e variou de 126 ± 275 dias, com tempo de pré-carga comparável entre os grupos NF e MS ($202,2\pm 31,8$ e $209,8\pm 27,3$ dias, respectivamente) ($p>0,05$). Foram observadas diferenças em relação à altura óssea residual ($7,97\pm 1,0$ mm no NF e $4,68\pm 1,5$ mm no MS) e altura óssea aumentada ($3,65\pm 1,1$ mm no NF e $6,66\pm 1,8$ mm no MS) ($p<0,001$). Os implantes posteriores (grupo MS) foram significativamente maiores em diâmetro do que os implantes anteriores colocados na fossa nasal (grupo NF) ($p=0,017$). As próteses dentárias mantiveram-se funcionais durante o *follow-up*. Não ocorreu nenhuma perfuração da membrana nasal e/ou sinusal ou outras complicações. O *follow-up* foi de $4,5\pm 2,2$ anos ($4,7\pm 2,1$ no grupo NF e $4,9\pm 2,1$ no grupo MS, $p>0,05$). Os autores concluíram que a ESN é eficaz e segura, sendo opção para colocação de implantes em pré-maxilas atroficas com taxas de sucesso comparáveis à ESM.

3.3. Lutz et al. (2015)

Este estudo clínico retrospectivo teve como objetivo avaliar os resultados a longo prazo da utilização de AB ou BO (0,25-1 mm), em 47 pacientes. 4 a 6 meses após a ESM, foram colocados 168 implantes, 70 no grupo de AB (recolhido da região interforaminal), e 98 no grupo de BO. Depois de 4 meses de cicatrização, procedeu-se à reabilitação protética.

As cirurgias e o período pós-operatório não tiveram complicações. Registaram-se perfurações menores da membrana sinusal que foram corrigidas com uma *fleece* de colagénio (Lyostypt®; B. Braun AG). 5 anos após a inserção, a taxa de sobrevivência global dos implantes foi de 95,8%, sendo de 97,1% no grupo de osso autógeno, e 94,9% no grupo de BO ($p>0,05$). No grupo de AB, 43,5% dos casos não registaram redução na altura óssea aumentada, até 50% da altura aumentada foi reabsorvida em 8,7% dos casos e até 25% de redução na altura aumentada foi registada em 47,8% dos casos. Relativamente ao grupo de BO não se verificou reabsorção em 50% das áreas aumentadas, até 50% da altura aumentada foi reabsorvida em 4,2% dos casos e até 25% em 45,8% dos casos. Os autores concluíram que BO tem indicação para ESM com resultados equivalentes ao AB.

III. DISCUSSÃO

A evidência científica a respeito da comparação entre os dois ósseos xenógenos é reduzida, o que dificulta uma conclusão válida e que acrescente valor científico. É determinante a realização de mais estudos para que seja possível perceber se existe alguma diferença nos resultados do tratamento se efetuado com Cerabone® ou Bio-Oss®. São escassos os estudos realizados em humanos, e os que existem, são limitados a seios maxilares e nasais.

Ressalva-se que apenas um dos estudos selecionados (Garcia-Denche *et al.*, 2015) respondeu (ainda que de forma limitada) às dimensões PICO que se pretendiam avaliar (Tabelas 2, 3, e 4, Anexos). Pode ainda questionar-se a validade e vulnerabilidade científica de grande parte dos resultados obtidos, uma vez que 8 do total dos 11 artigos selecionados têm risco alto ou moderado de viés, apresentando-se a seleção aleatória na população e as medições validadas como os critérios com os piores resultados (Tabela 5, Anexos).

BO é comercializado em partículas pequenas (0,25-1 mm) e partículas grandes (1-2 mm). CB apresenta o mesmo princípio com tamanhos de 0,5-1 mm e 1-2 mm. Constatou-se a ausência de uniformização no tamanho das partículas dos substitutos utilizados, os artigos selecionados incluem diferentes tamanhos ou omitem essa informação. O estudo de Riachi *et al.* (2012), que se foca mais nas propriedades físicas e químicas destes materiais, teve como resultado uma média de 1 mm para BO e 2,7 mm para CB, tendo os autores concluído que o menor tamanho das partículas justifica a maior taxa de reabsorção do volume inicial do enxerto com

BO. Contrariamente, os autores do estudo de Chackartchi *et al.* (2011) concluíram que os dois tamanhos de grânulos de BO cumpriram (clínica e histologicamente) de igual forma o objetivo de ESM, deixando a seleção de partículas pequenas ou grandes dependente da preferência pessoal do clínico, anatomia do seio ou na presença de ruptura de membrana.

A definição de critérios de inclusão e exclusão de pacientes é determinante para classificar os pacientes como equivalentes entre grupos, assim como para o estabelecimento de prognósticos. Avaliando esta componente, apenas 6 estudos estabeleceram critérios (Tabela 5, Anexos). Os critérios de exclusão mais frequentes nestes estudos referem-se à presença de doenças sistêmicas (diabetes não controlada), patologias do seio maxilar, sinusite crônica ou ativa, gravidez, tratamentos oncológicos (químico e radioterapia), doença periodontal não controlada, má higiene oral e consumo de drogas, álcool e tabaco (mais de 10 cigarros por dia). Merli *et al.* (2013) e Lutz *et al.* (2015) incluíram também nos seus critérios a falta de motivação dos pacientes para uma boa higiene oral. Relativamente à avaliação da higiene oral, os autores de Merli *et al.* (2013) foram os únicos a quantificar este critério, nomeadamente, *full-mouth plaque score* e *full-mouth bleeding score* de $\geq 20\%$. Merli *et al.* (2013) e Lutz *et al.* (2015) foram também os únicos a considerar a toma de medicamentos que afetam a remodelação óssea. Apesar da perda óssea ser quantificada, não há um estudo que pondere, à partida, sobre a qualidade óssea presente.

A hibridizade entre omissão de informação e diversidade quanto ao número de implantes e sua tipologia (marca comercial, tamanho, diâmetro, conexão interna ou externa), não permitiu concluir relativamente à sua influência na perda do nível ósseo marginal. De igual forma, não se verificou uniformização quanto à utilização/necessidade de membranas entre estudos. Apenas Merli *et al.* (2013) indicaram o torque utilizado nos grupos, mas sem explorarem a sua influência ao nível da osteointegração e da estabilidade primária.

O período de cicatrização após os enxertos, a instalação dos implantes e a colocação destes em carga diferiu consideravelmente entre os estudos incluídos nesta revisão.

Os métodos de avaliação utilizados foram tendencialmente radiográficos e histológicos, sendo fraca a avaliação das componentes clínicas e/ou funcionais dos tratamentos efetuados. Apenas o artigo de Garcia-Denche *et al.* (2015) refere que as próteses dentárias se mantiveram

funcionais durante o *follow-up*, mas sem mais detalhes clínicos. Não foram consideradas dimensões como o controlo da placa bacteriana, função mastigatória depois da reabilitação (e respetiva influência na qualidade e reabsorção óssea) e o impacto dos tratamentos na qualidade de vida em nenhum dos estudos.

As complicações relatadas focam-se essencialmente no processo de cicatrização, perfurações de membrana e hemorragias durante a cirurgia (Tabelas 2, 3, e 4, Anexos). O número de estudos é, no entanto, limitado para determinar se existem diferenças entre CB e BO.

O tempo de *follow-up* máximo entre os vários grupos foi de 86 meses (~7 anos) em apenas um estudo (Tabelas 2, 3, e 4, Anexos), ou seja, os períodos de seguimento nos restantes artigos são demasiado curtos para avaliação de resultados a longo prazo.

IV. CONCLUSÕES

Enquanto existem centenas de estudos publicados sobre Bio-Oss®, existem pouco mais de uma dezena publicados sobre Cerabone® (excluindo-se os critérios que pautaram esta revisão), sendo estes restritos às elevações de seios maxilares e do soalho nasal. Embora estes substitutos ósseos xenógenos sejam aplicados com frequência na prática clínica, pouco se sabe relativamente às suas diferenças em termos de propriedades e aplicabilidade clínica.

Apenas um dos estudos selecionados (Garcia-Denche *et al.*, 2015) respondeu (ainda que de forma limitada) a todas as dimensões que se pretendiam avaliar. Pode-se ainda questionar a validade e vulnerabilidade científica de grande parte dos resultados obtidos, uma vez que, devido à necessidade de alargamento do âmbito da pesquisa, 8 do total dos 11 artigos selecionados têm risco alto ou moderado de viés, apresentando-se a seleção aleatória na população e as medições validadas como os critérios com os piores resultados.

Verifica-se ainda uma ausência notória de uniformização das variáveis quanto ao número de participantes, fatores de inclusão e exclusão, método de randomização, procedimento cirúrgico (1 ou 2 fases), período de cicatrização e colocação dos implantes, tipologia de implantes, utilização ou não de membranas, calibração e validação das medidas consideradas, e avaliação funcional (quer do ponto de vista clínico, quer do paciente), fatores estes que podem contribuir para a disparidade dos resultados obtidos. Deveriam ser criadas *guidelines* para potenciar a padronização e comparação de resultados entre estudos.

Assim, o objetivo inicialmente proposto não foi conseguido devido à ausência de publicações com comparação efetiva entre marcas e à dispersão de resultados dos estudos existentes que os tornam incomparáveis.

V. BIBLIOGRAFIA

Berberi, A. *et alii.* (2014). Physicochemical Characteristics of Bone Substitutes Used in Oral Surgery in Comparison to Autogenous Bone. *Biomed Research International*, 2014, pp. 1-9.

Chackartchi, T. *et alii.* (2011). Sinus floor augmentation using large (1-2 mm) or small (0.25-1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intra-individual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*, 22(5), pp. 473-480.

De Grado, F. *et alii.* (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *Journal of Tissue Engineering*, 9, pp. 1-18.

Dos Anjos, T. L. *et alii.* (2016). Implant stability after sinus floor augmentation with deproteinized bovine bone mineral particles of different sizes: a prospective, randomized and controlled split-mouth clinical trial. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 45(12), pp. 1556-1563.

Faour, O. *et alii.* (2011). The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: any specific needs? *Injury, International Journal of the Care of the Injured*, 42(2), pp. 87-90.

Fienitz, T. *et alii.* (2017). Histological and radiological evaluation of sintered and non-sintered deproteinized bovine bone substitute materials in sinus augmentation procedures. A prospective, randomized-controlled, clinical multicenter study. *Clinical Oral Investigations*, 21(3), pp. 787-794.

Garcia-Denche, J. T. *et alii.* (2015). Nasal Floor Elevation for Implant Treatment in the Atrophic Premaxilla: A Within-Patient Comparative Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17(2), pp. 520-530.

Haugen, H. J. *et alii.* (2019). Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *Journal of Clinical Periodontology*, 2019(1), pp. 1-11.

Kačarević, P. *et alii.* (2018). Purification processes of xenogeneic bone substitutes and their impact on tissue reactions and regeneration. *The International Journal of Artificial Organs*, 41(11), pp. 789-800.

Lorean, A. *et alii.* (2014). Nasal floor elevation combined with dental implant placement: a long-term report of up to 86 months. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(3), pp. 705-708.

Lutz, R. *et alii.* (2015). Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft - a 5-year retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 26(6), pp. 644-648.

Mazor, Z. *et alii.* (2012). Nasal floor elevation combined with dental implant placement. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(5), pp. 768-771.

Merli, M. *et alii.* (2013). Autogenous bone versus deproteinised bovine bone matrix in 1-stage lateral sinus floor elevation in the severely atrophied maxilla: a randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 6(1), pp. 27-37.

Panagiotou *et alii.* (2015). Comparison of two different xenografts in bilateral sinus augmentation: radiographic and histologic findings. *Quintessence International*, 46(7), pp. 611-619.

Riachi *et alii.* (2012). Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. *International Journal of Dentistry*, 2012(7), pp. 1-7.

Rothamel *et alii.* (2012). Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: results of in vitro and in vivo examinations. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 27(1), pp. 146-154.

Schmitt, C. *et alii.* (2013). Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros®, and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 24(5), pp. 576-585.

Tawil, G., Tawil, P. e Khairallah, A. (2016). Sinus Floor Elevation Using the Lateral Approach and Bone Window Repositioning I: Clinical and Radiographic Results in 102 Consecutively Treated Patients Followed from 1 to 5 Years. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(4), pp. 827-834.

Tawil, G. *et alii*. (2018). Sinus Floor Elevation Using the Lateral Approach and Window Repositioning and a Xenogeneic Bone Substitute as a Grafting Material: A Histologic, Histomorphometric, and Radiographic Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33(5), pp. 1089-1096.

VI. ANEXOS

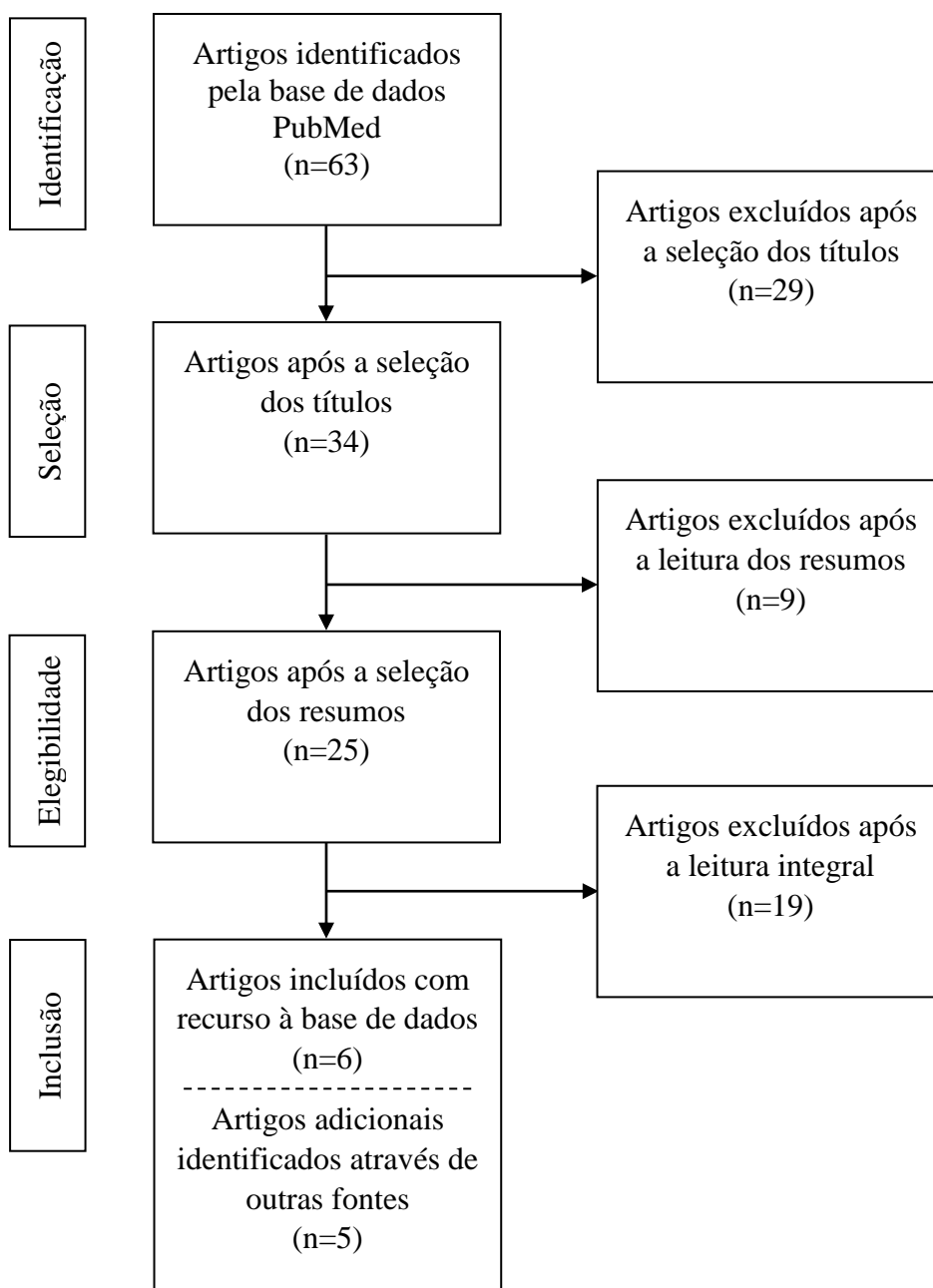


Figura 1. Metodologia de pesquisa bibliográfica e seleção de artigos baseada no diagrama PRISMA

Substitutos ósseos xenógenos: Bio-Oss® versus Cerabone®

Referência	Tipo de estudo	Realizado em	Nº de participantes e/ou locais	Tipo de regeneração	Tipo de defeito	Método de avaliação	Regeneração óssea (principais indicadores)	Taxa de sobrevivência	Resultados clínicos e/ou funcionais	Complicações	Follow-up
Riachi <i>et al.</i> (2012)	Estudo clínico prospectivo	Humanos	22 pacientes	Aumento do seio maxilar (abordagem lateral)	Perda de altura óssea vertical	<ul style="list-style-type: none"> – Análise de tamanho das partículas – Técnica de difração de raios X (XRD) – Espectrofotometria de absorção atômica – Radiográfico 	<ul style="list-style-type: none"> – Análise de tamanho das partículas: médias de 1 mm (BO) e 2,7 mm (CB) – Radiográficos: perda volumétrica aos 4 anos ($p < 0.001$): (33,4±3,1%) para BO e (23,4±3,6%) para CB. O valor mais elevado de perda de volume vertical foi observado um ano após da cirurgia (55–65% de perda óssea total), valor que decresce para 10–12% por ano e nos dois materiais ($P < 0,06$). 4 anos após a colocação do implante, a altura do enxerto ósseo com BO estava localizada ao nível do ápice do implante, enquanto pelo menos 3 mm de osso novo permaneceu no topo dos implantes de CB 	4 implantes falharam aos 6 meses	Sem dados	Processo de cicatrização normal em todos os pacientes	8 meses; 1 e 4 anos
Rothamel <i>et al.</i> (2012)	RCT	Cães <i>beagle</i>	8 animais	Aumento ósseo na maxila lateral	Defeitos do tipo deiscência foram criados cirurgicamente	Histológico	Após 8 semanas, formação óssea sem diferenças notórias entre BO e CB	Sem dados	Sem dados	Processo de cicatrização sem complicações	4,8, 12 e 24 semanas
Panagiotou <i>et al.</i> (2015)	Estudo clínico prospectivo	Humanos	8 pacientes e 16 seios maxilares	Aumento bilateral do seio maxilar (abordagem lateral)	Atrofia maxilar posterior: altura óssea menor do que 5 mm	Radiográfico e histológico	<ul style="list-style-type: none"> – Histológicos: novo osso com 29,1% e 13% para CB+CM e BO+CM – Radiográficos: o aumento da altura óssea alveolar ($p < 0,01$) entre pré-ESM (4,32±1,58 mm para BO e 4,01±1,86 mm para CB) e após 8 meses (16,02±1,05 mm para BO e 14,23±2,12 mm para CB). Relativamente à análise dos resultados inter-grupos, não se verificou significância estatística 	Sem dados	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> – 2 perfurações de membranas sinusais – Cicatrização normal com boa resposta tecidual 	8 meses
Fienitz <i>et al.</i> (2017)	Estudo clínico prospectivo controlado	Humanos	33 pacientes e 44 seios maxilares	Aumento uni e bilateral do seio maxilar (abordagem lateral)	Altura óssea residual dos defeitos maxilares laterais variava entre 1 e 6 mm	Radiográfico e histológico	<ul style="list-style-type: none"> – Histológicos: formação de novo osso de 29,71% (±13,67) para o CB e 30,57% (±16,07) para o BO – Radiográficos: aos 6 meses, aumento de 94,65% (±2,74) para CB e 95,76% (±2,15) para BO face à altura original. Aumento médio situou-se nos 40,68% (±16,32) para CB e 43,43% (±19,07) para BO. A presença de tecido não mineralizado foi de 27,4±11,5% para CB e 26,5±13,2% para BO. Todas as diferenças de ($p > 0,05$) 	Sem dados	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> – Processo de cicatrização sem complicações – Perfuração de membranas: BO: 6 e CB: 7 – Sangramento de uma artéria 	6 meses

Tabela 2. Artigos selecionados que comparam diretamente Bio-Oss® e Cerabone®

Referência	Tipo de estudo	Realizado em	Nº de participantes e/ou locais	Tipo de regeneração	Tipo de defeito	Método de avaliação	Regeneração óssea (principais indicadores)	Taxa de sobrevivência	Resultados clínicos e/ou funcionais	Complicações	Follow-up
Mazor <i>et al.</i> (2012)	Coorte retrospectivo	Humanos	32 pacientes	Aumento do soalho nasal (abordagem lateral)	Deficiente altura do osso alveolar na região anterior	Radiográfico	<ul style="list-style-type: none"> – Média da altura óssea pré-operatória antes do implante: 9,1±0,9 mm, variando de 7,3 a 11,2 mm – Comprimento médio dos implantes: 12,5±0,9 mm (intervalo de 10 a 16 mm) – Aumento ósseo após a ESN: 3,4±0,9 mm e variou entre 1,1 e 5,7 mm 	100%	Sem dados	Sem dados	27,8 ±12,4 meses
Lorean <i>et al.</i> (2014)	Coorte	Humanos	67 pacientes	Aumento do soalho nasal (abordagem lateral)	Deficiente altura do osso alveolar na região anterior	Radiográfico	<ul style="list-style-type: none"> – Média de altura óssea pré-ESM: 8,89±1,1 mm (5 a 11,2 mm) – Média de altura óssea pós-ESM: 3,65±0,9 mm (1,1 a 7 mm) – O comprimento médio dos implantes foi de 12,5±0,8 mm (10 a 16 mm) 	100%	Sem dados	Não existiram perfurações da membrana nasal	43,49±24,3 meses (7 a 86 meses)
Tawil <i>et al.</i> (2016)	Série de casos	Humanos	102 pacientes e 109 seios maxilares	Aumento do seio maxilar (abordagem lateral)	Perda óssea severa na maxila posterior	Radiográfico	<ul style="list-style-type: none"> – Média de perda óssea marginal: 1,32±0,96 mm – Remodelação óssea marginal por tipo de implante: 1,37±0,38 mm no grupo Brånemark, 1,39±0,71 mm no grupo nobel Replace e 0,78±0,54 mm no grupo Straumann – Entre os três grupos verificou-se diferença estatisticamente significativa (p=0,043). – Entre os grupos Brånemark e Nobel Replace (p>0,999). 	100%	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> – Sem hemorragias – 14 pequenas perfurações da membrana maxilar – 20 casos de instabilidade – Exclusão de 1 paciente (membrana demasiado fina) 	Média de 29,8 meses (12 a 60 meses).
Tawil <i>et al.</i> (2018)	RCT	Humanos	30 pacientes	Aumento do seio maxilar (abordagem lateral)	Perda óssea severa na maxila posterior	Radiográfico e histológico	<ul style="list-style-type: none"> – Níveis de osso novo formado no grupo 1 (22,77%±5,89%) e no grupo 2 (26,15%±11,18%), e valores de tecido conjuntivo (42,29%±8,98% no grupo 1 vs 46,03%±5,84% no grupo 2). – p>0,05 entre o grupo 1 (34,94%±7,10%) e grupo 2 (27,82%±11,97%) no que tocou aos valores relacionados com o remanescente de CB. – Diferenças estatisticamente significativas entre os valores de tecido conjuntivo e novo osso formado (p<0,01 e p<0,001 respetivamente). 	Sem dados	Sem dados	Cicatrização sem diferenças nos casos de perfuração da membrana	Grupo 1 (5,73±0,44 meses) e grupo 2 (8,68±1,76 meses)

Tabela 3. Artigos selecionados para a marca comercial Cerabone®

Substitutos ósseos xenógenos: Bio-Oss® versus Cerabone®

Referência	Tipo de estudo	Realizado em	Nº de participantes e/ou locais	Tipo de regeneração	Tipo de defeito	Método de avaliação	Regeneração óssea (principais indicadores)	Taxa de sobrevivência	Resultados clínicos e/ou funcionais	Complicações	Follow-up
Merli <i>et al.</i> (2013)	RCT	Humanos	40 pacientes	Aumento do seio maxilar (abordagem lateral)	Pacientes com 1 a 3 mm de altura de osso residual	Radiográfico e clínico	<ul style="list-style-type: none"> – A diferença no nível médio ósseo marginal 9 meses depois da cirurgia foi 0,1 mm (p=0,618), e na altura óssea vertical foi de 0,2 mm (p=0,782) – Aos 6 meses (em carga), a diferença no nível ósseo marginal foi de 0,3 mm a favor do grupo AB (p=0,322) – Aos 15 meses, a diferença na altura óssea vertical foi de 0 mm (p=0,970) 	<ul style="list-style-type: none"> – 2 implantes perdidos no grupo BO – 0 implantes perdidos no grupo AB 	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> – No grupo BO: 1 peri-implantite 3 meses após ESM – No grupo AB: 2 perfurações de membrana (p=0,605) – Complicações tratadas com sucesso 	15 meses
Garcia-Denche <i>et al.</i> (2015)	Ensaio clínico controlado	Humanos	14 pacientes	Aumento do seio maxilar e elevação do soalho nasal (abordagem lateral)	Pré-maxila edêntula e atrófica	Radiográfico e clínico	<ul style="list-style-type: none"> – Média de osso residual: 7.97±1.0 mm (NF) e 4.68±1,5 mm (MS) (p<0,001) – Média de altura óssea aumentada: 3.65±1.1 mm (NF) e 6.66±1.8 mm (MS) 	<ul style="list-style-type: none"> – 89,2% no grupo NF – 95,0% no grupo MS 	As próteses dentárias mantiveram-se funcionais durante o <i>follow-up</i>	Nenhuma perfuração da membrana nasal e sinusal ou outras complicações	4,5±2,2 anos
Lutz <i>et al.</i> (2015)	Estudo clínico retrospectivo	Humanos	47 pacientes	Aumento do seio maxilar (abordagem lateral)	Altura residual da crista alveolar inferior a 4 mm	Radiográfico	<ul style="list-style-type: none"> – No grupo de osso autólogo, 43,5% dos casos não registaram redução na altura óssea aumentada, até 50% da altura aumentada foi reabsorvida em 8,7% dos casos e até 25% de redução na altura aumentada em 47,8% dos casos – No grupo de BO não se verificou reabsorção em 50% das áreas aumentadas, até 50% da altura aumentada foi reabsorvida em 4,2% dos casos e até 25% de redução na altura aumentada em 45,8% dos casos 	<ul style="list-style-type: none"> – 97,1% no grupo de osso autólogo – 94,9% no grupo de BO 	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> – Cirurgia e período pós-operatório não tiveram complicações – Perfurações menores da membrana sinusal 	5 anos

Tabela 4. Artigos selecionados para a marca Bio-Oss®

Referências	Critérios (Sim/Não)					Risco de Viés
	Seleção aleatória na população	Definição dos critérios de inclusão e exclusão	Indicação de perdas/desistências durante o follow-up	Medições validadas	Análise estatística	
Riachi <i>et al.</i> (2012)	Não	Não	Sim	Não	Sim	Alto
Rothamel <i>et al.</i> (2012)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Alto
Panagiotou <i>et al.</i> (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Moderado
Fienitz <i>et al.</i> (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Mazor <i>et al.</i> (2012)	Não	Não	Sim	Não	Sim	Alto
Lorean <i>et al.</i> (2014)	Não	Não	Sim	Não	Sim	Alto
Tawil <i>et al.</i> (2016)	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Alto
Tawil <i>et al.</i> (2018)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Baixo
Merli <i>et al.</i> (2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Garcia-Denche <i>et al.</i> (2015)	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Alto
Lutz <i>et al.</i> (2015)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Alto

Interpretação dos resultados:

- Baixo risco de viés (viés plausível que não altera seriamente os resultados) se todos os critérios de qualidade acima descritos foram cumpridos
- Risco moderado de viés (viés plausível que enfraquece a confiança nos resultados) se um dos critérios não foi cumprido
- Alto risco de viés (viés plausível que enfraquece seriamente a confiança nos resultados) se dois ou mais critérios não foram cumpridos

Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos artigos selecionados