

Joana Maria Venefredo da Silva

Membranas Reabsorvíveis para Regeneração Óssea Guiada: Bio-Gide® vs Jason®. Revisão narrativa.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Joana Maria Venefredo da Silva

Membranas Reabsorvíveis para Regeneração Óssea Guiada: Bio-Gide® vs Jason®. Revisão narrativa.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Joana Maria Venefredo da Silva

Membranas Reabsorvíveis para Regeneração Óssea Guiada: Bio-Gide® vs Jason®. Revisão narrativa.

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

RESUMO

Objetivo: estabelecer uma comparação entre duas membranas reabsorvíveis de colagénio, Bio-Gide® e membrana Jason®, disponíveis e utilizadas no mercado, associadas à técnica de Regeneração Óssea Guiada.

Métodos: foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados PubMed. Os resultados da pesquisa foram sujeitos a critérios de inclusão e exclusão, sendo incluídos apenas artigos nos quais se incluíam e comparavam ambas as membranas em estudo.

Resultados: foram obtidos e analisados apenas sete estudos que estabeleceram comparação entre ambas as membranas de colagénio. Estes artigos avaliaram parâmetros distintos que foram expostos neste trabalho.

Conclusões: atualmente, os estudos comparativos disponíveis referentes a ambas as membranas são escassos e limitados no que diz respeito a evidência científica.

Palavras-Chave: *membranas barreira reabsorvíveis; regeneração óssea guiada; membrana Jason® e; Bio-Gide®.*

ABSTRACT

Objective: to establish a comparison between two collagen resorbable membranes, Bio-Gide® and Jason® membrane, available and used in the market, in association with the Guided Bone Regeneration technique.

Methods: a bibliographic search was conducted using the PubMed database. The search results were subjected to inclusion and exclusion criteria, being included only the articles in which both membranes subjected to study were included.

Results: only seven studies establishing comparison between both collagen membranes were obtained and analyzed. These articles evaluated distinct parameters which were exposed in this study.

Conclusions: currently, the available comparative studies referring to both membranes are scarce and have limited scientific evidence.

Keywords: *resorbable barrier membranes; guided bone regeneration; Jason® membrane and; Bio-Gide®.*

AGRADECIMENTOS

No culminar desta jornada não posso deixar de agradecer a todas as pessoas que de alguma forma me acompanharam e fizeram desta experiência um marco da pessoa em que tornei:

À minha avó, que apesar de já não poder presenciar este desfecho, foi a principal responsável por eu traçar este caminho, acreditando em mim e proporcionando-me esta oportunidade.

Ao meu pai, que me impulsionou nos momentos de maior incerteza, me ensinou a nunca desistir e a lutar pelos meus objetivos.

Ao meu namorado e companheiro de todas as horas Victor que nunca duvidou das minhas capacidades e foi o meu apoio constante, tantos nos bons como nos maus momentos.

À minha irmã, pelo orgulho e amor incondicional que sempre demonstrou por mim.

À minha binómia, e acima de tudo amiga, Cátia pela boa disposição e cumplicidade assim como o companheirismo e sintonia que caracterizaram o nosso trabalho.

Ao meu orientador Dr. Hélder Oliveira pela dedicação com que leciona e pelos valores que, desde cedo, nos incutiu, despertando deste modo uma admiração pelo seu trabalho e pela Medicina Dentária.

A todo o corpo de docentes e funcionários por contribuírem para um ambiente académico marcado pela transmissão de conhecimento, cooperação e entreatajuda.

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
	II Material e Métodos	2
II.	DESENVOLVIMENTO	3
	II.I Resultados	3
	1.1. Rothamel <i>et al.</i> (2012).....	3
	1.2. Merli, <i>et al.</i> (2015, a).....	4
	1.3. Merli, <i>et al.</i> (2015, b).....	5
	1.4. Merli, <i>et al.</i> (2018).....	7
	1.5. Bornert, <i>et al.</i> (2021).....	7
	1.6. Ottenbacher, <i>et al.</i> (2021).....	9
	1.7. Lindner, <i>et al.</i> (2022).....	10
III.	DISCUSSÃO	12
IV.	CONCLUSÃO	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
--	----

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

BG – Bio-Gide®

BO – Bio-Oss®

CB – Cerabone®

Coll-AH – Membrana de colagénio da derme porcina combinada com ácido hialurónico

CR – Ceros® TCP

g – grama

GBR – Guided Bone Regeneration - Regeneração Óssea Guiada

GTR – Guided Tissue Regeneration - Regeneração Tecidual Guiada

IC – Intervalo de Confiança

JS – Jason®

m² – Metros Quadrados

MB – Membrana da derme bovina

mm – Milímetros

mm² – Milímetros Quadrados

MPa – Megapascal

N – Newton

OP – Ossix® Plus

PES – Pink Esthetic Score – Escala de Estética Rosa

RCT – Randomized Clinical Trial – Estudo Clínico Randomizado

RM – Remotis®

VAS – Visual Analogue Scale – Escala Visual Analógica

vs – Versus

β-TCP – Beta Fosfato Tricálcio

μm - Micrómetros

% – Percentagem

I. INTRODUÇÃO

A implantologia é uma área da Medicina Dentária em constante progresso e à qual cada vez mais se recorre. No entanto, nem sempre se reúnem as condições necessárias para a colocação de implantes, sendo que nesta área o déficit de volume ósseo assume particular relevância. Segundo Schropp *et al.* (2003) as causas de perda óssea podem ser diversas - extração dentária, trauma ósseo ou dentário, patologia periapical, doença periodontal e atrofia do osso alveolar - e a restituição óssea é essencial para que, após a colocação de implantes, se alcance uma reconstrução protética estética e funcional.

Atualmente a Regeneração Óssea Guiada (GBR) é a técnica mais amplamente descrita e implementada para aumento do osso alveolar, demonstrando resultados de sucesso (Benic *et al.*, 2014). O mecanismo subjacente a esta técnica tem por base os princípios defendidos, previamente, pela técnica de Regeneração Tecidual Guiada (GTR), que tem em consideração que a taxa de crescimento celular de osteoblastos, cementoblastos e células do ligamento periodontal é significativamente inferior à de outros tecidos, como o tecido conjuntivo e epitelial (Nyman *et al.*, 1980). Esta estratégia baseia-se então no uso de uma membrana oclusiva que vai atuar como barreira mecânica, impedindo a invasão do defeito a regenerar por tecidos não osteogénicos.

Nos dias de hoje na GBR podem ser usadas diferentes membranas (reabsorvíveis e não reabsorvíveis) em conjunto com diversos materiais de enxerto ósseo, e na maior parte das situações é possível o ganho ósseo horizontal em defeitos com êxito e de forma previsível, seja recorrendo a membranas reabsorvíveis ou não reabsorvíveis (Retzepi *et al.*, 2010).

Face às desvantagens das membranas não reabsorvíveis foram conduzidos mais estudos relativos às membranas reabsorvíveis, mais especificamente às membranas de colagénio. Esses estudos concluíram que o seu uso simplifica o procedimento, não sendo necessária uma segunda intervenção para a sua remoção e não comprometendo os resultados da regeneração. Além do mais, com estas membranas não foram observados sinais de inflamação após a cicatrização da

ferida (Zitzmann *et al.*, 1997). No entanto, as membranas reabsorvíveis também apresentam desvantagens como o grau de reabsorção imprevisível e limitações na cobertura de enxertos particularmente grandes (Rakhmatia *et al.*, 2013). Quanto à sua composição, podem pertencer a 2 grupos distintos: 1) Naturais (Colagénio ou Quitosano) ou 2) Sintéticas (Poliésteres Alifáticos) (McAllister, 2007).

As propriedades das membranas de colagénio tornam-nas altamente aptas para a GBR, uma vez que promovem uma maior regeneração. Dentro das suas qualidades podemos destacar: propriedades hemostáticas, promoção da quimiotaxia, manipulação fácil, boa tolerância por parte do organismo, biodegradação e degradação lenta (Farzad *et al.*, 2012).

Contudo, seja qual for a membrana devemos ter em consideração que deve satisfazer os seguintes critérios: integração tecidual, oclusividade celular, manuseamento simples, manutenção de espaço e biocompatibilidade (Scantlebury, 1993).

Assim sendo, o objetivo desta revisão bibliográfica traduz-se na análise e comparação de duas membranas reabsorvíveis de colagénio, Bio-Gide® (BG) (Geistlich Biomaterials) e Jason® (JS) (Botiss Biomaterials), comumente aplicadas associadas à técnica de GBR, com base na literatura atualmente disponível.

I.I. Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, recorrendo à base de dados PubMed, com as seguintes palavras-chave: «resorbable barrier membranes»; «guided bone regeneration»; «jason membrane» e «bio-gide»; em combinação e articuladas com os marcadores booleanos “AND” e “OR” respetivamente.

Os resultados da pesquisa foram sujeitos a critérios de inclusão e exclusão, nomeadamente, idioma em Inglês, Português ou Espanhol e limite temporal de 10 anos (de 05/09/2012 até 05/09/2022). Com base nestes critérios foi obtido um total de 176 artigos, os quais foram sujeitos a um processo de seleção baseado na leitura sequencial dos títulos, resumo e artigo completo. Desta seleção resultaram apenas 5 artigos relevantes que estabelecem comparação

direta entre as duas membranas em estudo, sendo que adicional e manualmente foram incluídos 2 artigos não identificados pela base de dados, mas que apresentam pertinência para o tema em questão.

II. DESENVOLVIMENTO

De uma detalhada pesquisa bibliográfica referente às membranas em estudo resultaram, apenas, 7 estudos que estabelecem comparação entre as mesmas. Os diferentes objetivos, materiais e métodos, resultados e conclusões dos estudos selecionados serão descritos de seguida, para uma melhor compreensão da literatura atual disponível e relevante, e serão também subsequentemente comparados e discutidos.

II.I. Resultados

1.1. Rothamel *et al.* (2012)

O objetivo deste estudo foi avaliar *in vivo* e *in vitro* a membrana de colagénio de pericárdio suíno Remotis® (RM) (Thommen Medical) - antiga marca privada da JS - comparando-a com a BG. Para análise *in vivo* da biodegradação e formação óssea criaram-se defeitos ósseos padronizados bilaterais tipo deiscência vestibular nas maxilas de 8 cães *beagle* que receberam enxerto ósseo aleatório com Bio-Oss® (BO) e BG ou Cerabone® (CB) e RM.

Na análise macro e micromorfológica a RM exibiu uma matriz de colagénio de estrutura multilaminar associada a um sistema de poros interligados por uma rede tridimensional compacta de fibras de colagénio e a BG apresentou uma estrutura bilaminar, maioritariamente composta por fibras de colagénio individuais, com uma face superior lisa e uma face inferior irregular. Nos testes de biocompatibilidade *in vitro* (incubação com células SaOs-2) após 2 horas a RM (835 ± 50) apresentou um número de células significativamente superior à BG (484 ± 203); aos 3 dias o número inicial de células diminuiu em ambas (RM (444 ± 191) e BG (82 ± 37)); e após 7 dias o número de células aumentou em ambas e continuou significativamente maior na RM (2910 ± 1273) vs a BG (707 ± 706). Na análise da biodegradação após 4 semanas ambas apresentaram boa integração tecidular, crescimento de vasos sanguíneos e ausência de resposta inflamatória e apenas a BG iniciou o processo de reabsorção; depois de 8 semanas a

RM apresentou um aumento da densidade de vasos sanguíneos, ausência de inflamação e manteve-se identificável, já a BG foi praticamente reabsorvida e substituída por tecido conjuntivo rico em fibras de colagénio; às 12 semanas a RM estava quase reabsorvida apenas restos de estruturas individuais ricas em fibras eram visíveis e foi substituída por um perióstio rico em fibras de colagénio, já a BG foi completamente reabsorvida; finalmente às 24 semanas a regeneração óssea aparentou estar completa, não sendo possível distinguir nenhuma membrana. Relativamente à avaliação da formação óssea: às 4 semanas as áreas regeneradas apresentavam maioritariamente grânulos de substituto ósseo invadidos por vasos sanguíneos; após 8 semanas verificou-se formação óssea inicial a partir da base do defeito, sem diferenças entre os materiais de enxerto; passadas 12 semanas ocorreu um aumento das áreas de enxerto ósseo organizado, com novos focos de formação óssea abrangendo a periferia do defeito; ao fim de 24 semanas os defeitos encontravam-se preenchidos por tecido ósseo completamente organizado numa rede mineralizada tridimensional, com nova matriz óssea na superfície do enxerto ou a ligar duas ou mais partículas do mesmo. Durante todo o processo não foram identificadas quaisquer complicações.

De um modo geral, as membranas apresentaram diferenças morfológicas, exibiram um elevado grau de biocompatibilidade (*in vitro*), suportaram a proliferação de células ósseas e apresentaram uma integração tecidular semelhante, vascularização célere e ausência de inflamação (*in vivo*). Os períodos de reabsorção global aproximados foram de 8 semanas para BG e 12 semanas para a RM. Ambas suportaram a formação óssea subjacente sem complicações associadas.

1.2. Merli, *et al.* (2015, a)

A finalidade deste RCT paralelo foi realizar uma comparação histomorfométrica, por biópsias da área regenerada, entre o uso de mineral de osso bovino natural (BO) em conjunto com uma membrana de colagénio suíno (BG) vs o uso de fosfato beta tricálcico puro (CR) com uma membrana de colagénio do pericárdio suíno (JS), num procedimento de um passo para o aumento ósseo horizontal.

Numa amostra de 10 pacientes, sujeita a critérios de elegibilidade, recorreu-se à técnica submersa para a colocação de implantes numa fase inicial (6 semanas a 6 meses após extração) ou numa fase tardia (mais de 6 meses após a extração) e mediu-se as componentes horizontal (maior dimensão linear mesio-distal das paredes ósseas adjacentes) e vertical (maior dimensão linear do ombro do implante ao ponto mais profundo de contacto osso-implante) dos defeitos. Estes foram preenchidos aleatoriamente com uma das combinações - BG e BO (grupo BB) ou CR e JS (grupo CJ) – sendo o material de enxerto misturado com osso autólogo (colhido aquando da colocação do implante). Após 6 meses de recuperação, e sem registo de desistências, foram realizadas biópsias das zonas regeneradas para análise histológica e histomorfométrica. Observou-se remodelação óssea com regiões dispersas de novo osso bem organizado e partículas de enxerto ósseo detetáveis em ambos os grupos. Foram ainda calculadas as percentagens de novo osso, osso nativo mineralizado, enxerto residual e espaço medular/tecido mole, e registadas por um assistente cego ao tipo de tratamento executado. As médias geométricas das percentagens das diferentes componentes foram para o grupo BB e o grupo CJ respetivamente: osso novo – 21% vs 20%, tecido mineralizado – 29% vs 24%, enxerto residual – 22% vs 28% e espaços medulares/tecido mole – 27% vs 28%. Apenas foi identificada uma diferença significativa associada ao enxerto residual ($P = .0759$). A percentagem de enxerto residual tendeu a ser superior no grupo CJ. Não foram encontradas diferenças histomorfométricas significativas. Deve ser considerada a variação das percentagens dos achados histomorfométricos ao longo do tempo especialmente dada a taxa de reabsorção superior do CR vs BO. Concluindo, as duas combinações distintas de biomateriais não apresentaram diferenças significativas, além do enxerto residual.

1.3. Merli, *et al.* (2015, b)

O objetivo deste RCT paralelo com *follow-up* clínico de 6 meses após carga foi comparar a aplicação, numa única etapa, de duas combinações de materiais distintas - BO e BG (grupo BB) vs CR e JS (grupo CJ) - para ganho ósseo horizontal.

Numa amostra de 50 adultos, sujeita a critérios de elegibilidade, colocaram-se implantes, utilizando a técnica submersa, numa fase inicial (entre 6 semanas e 6 meses pós extração) ou numa fase tardia (mais que 6 meses pós extração) e mediram-se, na porção vestibular do osso

alveolar, as dimensões vertical e horizontal dos defeitos. Os pacientes após serem distribuídos de forma equitativa e aleatória entre 2 grupos de regeneração - grupo BB (25 pacientes e 32 implantes) e grupo CJ (25 pacientes e 29 implantes) – receberam uma das duas combinações de materiais conjugada com osso autólogo e as membranas foram fixas com tachas de osteossíntese de titânio. Após 6 meses aquando da conexão do pilar do implante, mediram, novamente, as dimensões horizontal e vertical dos defeitos. Um paciente do grupo CJ por motivos de saúde realizou a conexão do pilar apenas 12 meses após a cirurgia. Um assistente “cego” à alocação dos tratamentos avaliou os parâmetros de sucesso primários - falha do implante, complicações, ganho ósseo clínico e preenchimento completo dos defeitos - e secundários: tempo de cadeira, dor (Escala Visual Analógica - VAS) (imediatamente após a cirurgia, após 1 semana e após 2 semanas), alterações radiográficas do nível ósseo marginal peri-implantar e satisfação funcional e estética. Quanto aos parâmetros primários: não ocorreram falhas e nenhuma membrana teve que ser removida; identificaram-se 3 complicações em cada um dos grupos sem diferenças associadas aos tratamentos, sendo o seu risco relativo de 1.00 (95% de IC de 0.22 a 4.49, $P = 1.00$); o ganho ósseo vertical foi de 4.5mm para o grupo BB e de 4.7 para o grupo CJ com uma diferença estimada de -0.15mm (95% IC de -0.65 a 0.35mm, $P = 0.5504$) e o ganho ósseo horizontal foi de 3.1mm para o grupo BB e de 3.5mm para o grupo CJ com uma diferença estimada de -0.27mm (95% IC de -0.73 a 0.19mm, $P = 0.2461$), tendo ambos em consideração os valores iniciais como variáveis; e o encerramento completo dos defeitos foi alcançado em 17 pacientes do grupo BB e 15 pacientes do grupo CJ sendo o risco relativo de 0.88 (95% IC de 0.58 a 1.34mm, $P = 0.7688$). Relativamente aos parâmetros secundários: a perda óssea radiográfica foi 0.77mm para o grupo BB e 0.54 mm para o grupo CJ com uma diferença estimada de 0.24mm (95% IC de 0.0004 a 0.47mm, $P = 0.0464$), tendo em consideração os valores iniciais como variáveis, e favorecendo o grupo CJ. Resumindo, ambos os tratamentos são adequados para a implementação clínica quotidiana, tendo sido observada apenas uma ligeira diferença radiográfica no osso marginal (0.24mm). No que diz respeito ao ganho ósseo clínico e ao completo encerramento dos defeitos não foram identificadas diferenças entre os 2 grupos.

1.4.Merli, *et al.* (2018)

O objetivo deste RCT paralelo com *follow-up* de 3 anos após carga foi comparar a aplicação, numa única etapa, de duas combinações de materiais distintas - BO e BG (grupo BB) vs CR e

JS (grupo CJ) - para ganho ósseo horizontal. Trata-se do *follow-up* de 3 anos do estudo anteriormente descrito de Merli, *et al.* (2015, b), pelo que não se irá descrever os materiais e métodos deste estudo tão detalhadamente, para não ser redundante.

Três anos após carga um assistente “cego” à alocação dos tratamentos avaliou os parâmetros de sucesso primários - falha do implante, complicações, ganho ósseo clínico e alterações do nível de osso marginal peri-implantar - e secundários: satisfação estética e funcional (VAS), pontuação da estética rosa. Neste *follow-up* houve 7 desistências no grupo BB e 11 no grupo CJ por diversos motivos (questões de saúde, alteração de residência, questões económicas, entre outros). Quanto aos parâmetros primários: não foram observadas quaisquer falhas dos implantes; foram registadas 6 complicações em 5 pacientes do grupo BB e 3 complicações em 3 pacientes do grupo CJ; a perda óssea marginal radiográfica aos 3 anos foi de 1.69 ± 1.66 mm para o grupo BB e 1.21 ± 0.98 mm para o grupo CJ; e a perda óssea radiográfica aos 3 anos, tendo em consideração o valor inicial como variável, foi de 1.61 ± 1.68 mm para o grupo BB e 1.02 ± 0.94 mm para o grupo CJ com uma diferença estimada de 0.54mm (95% IC de -0.53 a 1.60, $P=0.3100$). Quanto aos parâmetros secundários: o VAS funcional foi 9.0 ± 1.6 para o grupo BB e 9.6 ± 0.8 para o grupo CJ (diferença de 0.6, 95% IC de -0.4 a 1.5, $P = 0.23293$) e o VAS estético foi 9.4 ± 0.9 para o grupo BB e 9.6 ± 0.7 para o grupo CJ (diferença de 0.2, 95% IC de -0.5 a 0.8, $P = 0.6141$); o PES foi de 8.7 ± 4.1 para o grupo BB e de 8.5 ± 3.0 para o grupo CJ (diferença de -0.1, 95% IC de -2.9 a 2.7, $P=0.9360$). Não foram detetadas diferenças entre os 2 tratamentos no que diz respeito aos parâmetros avaliados. A pequena diferença na perda óssea radiográfica interproximal entre os 2 grupos detetada no estudo prévio (0.24 mm, $P = 0.0464$) não se confirmou aos 3 anos de follow-up, possivelmente devido à quebra acentuada da amostra por desistências. Em suma, as diferenças entre os 2 grupos não foram significativas, no entanto, deve-se atender às limitações deste estudo, maioritariamente decorrentes do elevado número de desistências (18 pacientes de 50), na formulação de conclusões.

1.5. Bornert, *et al.* (2021)

Neste estudo *in vivo* o objetivo foi comparar duas membranas derivadas do colagénio suíno, BG (controlo) e JS (teste), no que diz respeito ao mecanismo de reabsorção e biocompatibilidade, em 18 mini porcos *Yucatan*.

Extraíram-se bilateralmente os pré-molares e primeiro molar inferiores, e após 4 meses, criaram-se 4 defeitos standardizados (2 por hemi-arcada mandibular) com forma de meia sela (12mm de comprimento, 8mm de largura e 8mm de profundidade) e com 10 mm entre si. Dois dos defeitos criados foram enxertados com BO e BG ou JS, enquanto os restantes dois receberam CB ou foram deixados vazios e recobertos com JS, sendo alvo de um estudo diferente. Um observador “cego” treinado avaliou, visual e indiretamente, a função de barreira mediante a presença de membrana residual, e classificou-a de 0 a 5 (0 - ausência total de estruturas membranares; 5 - recobrimento completo do local cirúrgico com presença visível de membrana). A avaliação não demonstrou diferenças significativas entre as 2 membranas independentemente do material de enxerto utilizado ($p > .093$). As pontuações da BG apresentaram diferenças significativas entre a 4ª e a 8ª semana ($p = .029$), entre a 4ª e a 12ª semana ($p < .001$) e entre a 8ª e a 12ª semanas ($p = .036$). Já as pontuações da JS foram significativamente diferentes apenas entre a 4ª e a 12ª semana ($p = .0055$), não apresentando diferenças significativas entre a 4ª e 8ª semana ($p = .374$) e entre a 8ª e 12ª semana ($p = .057$). Não foram detetadas diferenças significativas nas pontuações de membrana residual entre a BG e a JS em nenhuma das fases (4 semanas, $p = .182$; 8 semanas, $p = .175$; 12 semanas, $p = .178$). A classificação da membrana residual em função do tempo demonstrou uma degradação membranar significativa em ambos os grupos às 12 semanas quando comparado com as 4 semanas ($p = .017$), não havendo diferença significativa entre as 4 semanas e as 8 semanas ($p = .147$). A extrapolação do tempo total de degradação com base nos dados brutos interpolados resultou em períodos de reabsorção semelhantes (27,46 semanas para a BG e 27,59 semanas para a JS). A biocompatibilidade foi avaliada de maneira semi-quantitativa mediante a observação de infiltrado inflamatório (de acordo com as guidelines da ISO 10993-6) e classificada de 0 a 4 (0 - ausente; 4 – preenchido/camadas/severo). Foi observada uma ligeira reação para ambas as membranas às 4 semanas e para a membrana teste às 8 semanas, e uma reação mínima ou nula para a membrana controlo às 8 semanas e para ambas às 12 semanas. Os testes de biocompatibilidade confirmaram que ambas as membranas são seguras e não irritantes. A função barreira e a biocompatibilidade das duas membranas foi semelhante quando usadas em combinação com enxerto xenógeno bovino mantendo a função barreira intacta por até 12 semanas *in vivo*.

1.6. Ottenbacher, *et al.* (2021)

Neste estudo animal foi realizada uma análise histopatológica e histomorfométrica para investigar um novo método quantitativo de avaliação da invasão celular de membranas barreira reabsorvíveis. As seguintes membranas foram implantadas aleatória e subcutaneamente em 48 ratos Wistar: BG, JM, Ossix® Plus (OP) (Dentsply Sirona®) e uma nova membrana de colagénio da derme porcina combinada com ácido hialurónico (Coll-AH).

Na análise histopatológica aos 10 dias todas as membranas foram detetáveis e encontravam-se íntegras: na JM surgiu uma reação inflamatória moderada (apenas células mononucleares) e foi invadida por macrófagos e linfócitos isolados até metade da sua extensão; na BG ocorreu uma reação inflamatória moderada (maioritariamente macrófagos) e disseminação de células isoladas na periferia. Aos 30 dias todas as membranas eram observáveis: na JM deu-se uma reação inflamatória moderada (maioritariamente células mononucleares) com maior penetração celular na zona periférica da membrana e células isoladas no seu centro; na BG verificou-se uma reação inflamatória muito moderada (macrófagos e poucos linfócitos e fibroblastos) e o corpo da membrana foi invadido por macrófagos isolados. Passados 60 dias apenas a Coll-AH apresentava sinais de fragmentação; na JM foram identificados sinais mínimos de inflamação e células mononucleares isoladas pelo seu corpo e a BG apresentou uma reação inflamatória mínima com presença de macrófagos e fibroblastos e um elevado número de macrófagos no corpo da membrana. A Coll-AH e a JM sofreram um aumento da profundidade de penetração ao longo do tempo e a JM comparativamente com a BG exibiu uma elevada infiltração na fase mais tardia do estudo. Na análise histomorfométrica, os resultados para a profundidade de penetração celular foram: na Coll-AH verificou-se uma penetração celular significativamente superior entre os 10 e os 30 dias e entre os 30 e os 60 dias ($p < 0,0001$ e $p < 0,001$, respetivamente); na JM a penetração celular aumentou significativamente entre os 10 e os 30 dias e entre os 30 e os 60 dias ($p < 0,01$ e $p < 0,0001$, respetivamente); na OP a migração celular foi muito reduzida e sem diferenças estatísticas entre os diferentes limites temporais; e na BG houve um aumento altamente significativo da penetração celular entre os dois últimos períodos de avaliação ($p < 0,0001$). A organização decrescente das membranas por percentagem de penetração celular *vs* espessura da membrana foi: aos 10 dias - Coll-AH, JM, BG e OP - as percentagens da Coll-AH e da JM foram significativamente superiores à da BG; decorridos 30 dias - Coll-AH, JM, BG e OP - a Coll-AH apresentou uma percentagem significativamente superior a todas as outras

membranas e a JM apresentou uma percentagem significativamente superior à BG; passados 60 dias - Coll-AH, JM, BG e OP - todas as membranas apresentaram uma percentagem significativamente superior à OP.

Sintetizando a Coll-AH apresentou uma invasão celular significativamente maior desde o início, a OP exibiu um grau de penetração celular muito reduzido com uma diferença muito significativa quando comparada com as outras membranas aos 60 dias e a JM e a BG demonstraram percentagens similares e comparáveis no último ponto tendo a JM exibido uma maior penetração celular no primeiro ponto. Na JM e na BG ocorreu uma reação inflamatória menos severa, uma reabsorção mais lenta e integração gradual nos tecidos do hospedeiro, na OP o período de reabsorção foi mais longo e a reação inflamatória não foi exacerbada, já a Coll-AH exibiu uma baixa estabilidade com elevada infiltração celular, limitando assim a sua aplicabilidade a nível de procedimentos de ROG.

1.7.Lindner, *et al.* (2022)

O objetivo deste estudo consistiu em investigar a biocompatibilidade, a integração tecidular, a resposta imune e o padrão de vascularização de uma nova membrana da derme bovina (MB) comparando-a com a BG (controlo positivo 1), com a JS (controlo positivo 2) e com uma simulação em que apenas foi realizada a intervenção cirúrgica (controlo negativo). As membranas em estudo foram implantadas subcutaneamente na região subescapular de 96 ratos Wistar machos. Procedeu-se às análises histopatológica qualitativa da resposta tecidular e dos padrões de integração e degradação das membranas, histopatológica quantitativa da resposta tecidular (baseada no sistema de pontuação DIN EN ISO 10993-6) e histomorfométrica.

Na análise histomorfométrica foram avaliadas a espessura das membranas, a resposta imune (presença de macrófagos M1 e M2) e a vascularização transmembranar (densidade vascular (n° de vasos/mm²), % de vascularização e dimensões do vaso).

Os graus de significância determinados foram: significante ($p < 0,05$) e altamente significante ($p < 0,01$, $p < 0,001$ e $p < 0,0001$).

Na análise histopatológica aos 10 dias todas as membranas foram detetadas sem sinais de fragmentação ou degradação e apresentaram inflamatória moderada, nos grupos das membranas

identificaram-se células gigantes multinucleadas na interface tecido-membrana, a invasão celular foi superficial na MB e na BG e completa na JS; passados 30 dias as membranas não apresentavam fragmentação ou degradação e identificou-se inflamação moderada em todos os grupos, a penetração celular foi superficial na MB já a BG e a JS apresentaram penetração completa (maioritariamente macrófagos); decorridos 60 dias apenas a MB apresentou sinais iniciais de degradação sem fragmentação, com influxo celular e formação de tecido complexo em alguns pontos, a inflamação foi moderada em todos os grupos sendo ligeiramente superior nos pontos em degradação da MB, a penetração celular na MB foi superficial nas zonas que não se encontravam em degradação e maior nas zonas que se encontravam e degradação enquanto a JS e a BG foram completamente infiltradas por macrófagos e apresentaram um menor número de células inflamatórias no seu corpo que anteriormente; aos 90 dias a JS e a BG permaneceram detetáveis e sem fragmentação ou degradação enquanto a MB se encontrava completamente fragmentada, a JS e a BG exibiram ligeira inflamação comparável à simulação e a MB apresentou uma reação inflamatória um pouco superior, o corpo da MB encontrava-se penetrado por um elevado número de células, a BG encontrava-se completamente penetrada (maioritariamente por macrófagos) e a JS apresentou um menor número de células no seu corpo que anteriormente.

No que diz respeito aos resultados da classificação do biomaterial e ao cálculo da pontuação de irritação, aos 10 dias todos os grupos exibiram um grau mínimo de irritação exceto a MB que apresentou uma reação ligeira; aos 30 dias, 60 e 90 dias todos os grupos demonstraram irritação mínima.

Os resultados histomorfométricos relativos à medida da espessura revelaram diferenças entre os grupos apenas aos 90 dias em que a MB demonstrou uma espessura significativamente superior aos controlos (JS $p < 0,05$ e BG $p < 0,0001$). A MB apresentou um aumento altamente significativo ($p < 0,0001$) entre os primeiros dois períodos seguindo-se uma diminuição altamente significativa ($p < 0,0001$) após cada período de observação. A JS registou um aumento significativo aos 30 dias ($p < 0,01$). A BG exibiu um aumento significativo aos 30 dias ($p < 0,0001$).

As medições da resposta imune revelaram: aos 10 dias o número de macrófagos anti-inflamatórios foi significativamente superior na BG vs simulação ($p < 0,05$), a quantidade de macrófagos pró-inflamatórios foi comparável em todos, a quantidade de macrófagos anti-inflamatórios foi significativamente superior à de macrófagos pró-inflamatórios nos grupos:

BG ($p < 0,001$), JS ($p < 0,01$) e MB ($p < 0,05$); passados 30 dias o número de macrófagos anti e pró-inflamatórios foi comparável em todos os grupos, o número de macrófagos anti-inflamatórios foi significativamente superior ao de pró-inflamatórios em todos os grupos das membranas: BG ($p < 0,001$), JS e MB ($p < 0,0001$); decorridos 60 dias o número de macrófagos anti-inflamatórios foi significativamente superior na MB vs BG ($p < 0,001$), na simulação vs JS ($p < 0,01$) e na simulação vs BG ($p < 0,0001$), o número de macrófagos pró-inflamatórios foi comparável em todos e o número de macrófagos anti-inflamatórios foi significativamente superior a estes em todas as membranas: MB e JS ($p < 0,0001$) e BG ($p < 0,001$); passados 90 dias tanto o número de macrófagos anti e pró-inflamatórios foi comparável em todos os grupos, o número de macrófagos anti-inflamatórios foi significativamente superior ao número de macrófagos pró-inflamatórios em todas as membranas: MB ($p < 0,0001$) e BG e JS ($p < 0,01$).

Quanto à vascularização das membranas: aos 10 dias não eram visíveis vasos sanguíneos; passados 30 dias verificou-se elevado número de vasos sanguíneos no tecido peri-implantar de todas, a penetração de vasos sanguíneos foi mínima em todas e a densidade vascular foi comparável para todas; decorridos 60 dias a densidade vascular da MB foi significativamente superior às restantes, tanto a BG como a JS apresentaram um número reduzido de vasos, a média de diâmetro dos vasos na MB foi significativamente superior à da JS e a percentagem de vascularização da MB foi significativamente superior às restantes; passados 90 dias o número de vasos da MB foi significativamente superior aos restantes grupos ($p < 0,01$ e $p < 0,001$), a percentagem de vascularização da MB foi significativamente superior aos outros grupos e a média de diâmetro vascular foi comparável em todas.

III. DISCUSSÃO

Tendo em conta os resultados obtidos, os estudos atualmente disponíveis relativos a membranas barreira reabsorvíveis são reduzidos, tornando-se ainda mais limitados quando dizem respeito à comparação das duas membranas em estudo.

Dos artigos seleccionados apenas foram realizados em humanos (Merli *et al.*, 2015 a); Merli *et al.*, 2015 b) e Merli *et al.*, 2018).

A BG é definida como controlo em 3 estudos (Bornert *et al.*, 2021; Ottenbacher *et al.*, 2021 e Lindner *et al.*, 2022) enquanto a JS serviu de controlo em apenas 2 estudos (Ottenbacher *et al.*, 2021 e Lindner *et al.*, 2022), o que pode demonstrar que atualmente ambas as membranas são tidas como referência no mercado uma vez que são utilizadas como termo comparativo para o estudo de novas membranas.

No que diz respeito aos casos em que foram utilizados materiais de enxerto estes diferiram, entre artigos e dentro dos mesmos, quanto à origem (xenógena ou sintética), à marca (Botiss® ou Geistlich®), ao tipo de produto (Bio-Oss®, Cerabone® ou Ceros TCP®) e ao tamanho das partículas. Dos estudos analisados apenas Bornert *et al.* (2021) recorrem à aplicação do mesmo material de enxerto. A falta de uniformização dificulta a comparação exclusiva das membranas, uma vez que existe uma variável adicional a ser considerada, o tipo de enxerto.

Relativamente às intervenções cirúrgicas: em 3 dos estudos (Merli *et al.*, 2015, a; Merli *et al.*, 2015, b) e Merli *et al.*, 2018) foi realizada a colocação de implantes com ROG simultânea recorrendo às membranas e a enxerto ósseo; em 2 dos estudos (Rothamel *et al.*, 2012; Bornert *et al.*, 2021) foi efetuada a extração dentária, seguida de 4 meses de cicatrização após a qual criaram defeitos ósseos que foram sujeitos a ROG recorrendo às membranas e a enxerto ósseo; e nos restantes 2 estudos (Ottenbacher *et al.*, 2021; Lindner *et al.*, 2022) foi realizado o implante subcutâneo das membranas.

Relativamente aos métodos de avaliação a componente histológica foi a mais prevalente estando presente em 5 dos estudos selecionados (Rothamel *et al.*, 2012; Merli *et al.*, 2015 a; Bornert *et al.*, 2021; Ottenbacher *et al.*, 2021; Lindner *et al.*, 2022), seguindo-se a componente clínica presente em 2 estudos (Merli *et al.*, 2015 b; Merli *et al.*, 2018) e a componente radiológica em 2 estudos (Merli *et al.*, 2015 b; Merli *et al.*, 2018).

Apenas foram relatadas complicações em 2 dos estudos (Merli *et al.*, 2015 b) e Merli *et al.*, 2018) focando-se sobretudo em aspetos como a cicatrização e perda de sensibilidade numa fase mais inicial e peri-implantite numa fase mais avançada. Ainda acerca da parte clínica, nenhum dos estudos teve em consideração a avaliação da higiene oral.

A informação analisada relativa à regeneração óssea também diferiu entre artigos: Merli *et al.* (2015, b) analisaram a quantidade de osso regenerado (em mm), Rothamel *et al.* (2012) avaliaram a formação óssea histologicamente, Merli *et al.* (2015, a) analisaram ambas as componentes (dimensão de osso regenerado – visualmente e em mm respectivamente - e avaliação histológica) e Bonert *et al.* (2021) não avaliaram a formação óssea de nenhum modo. Merli *et al.*, 2018, sendo um follow-up de Merli *et al.*, 2015 b), apenas avaliou radiologicamente a alteração óssea marginal peri-implantar aos 3 anos após carga.

No que diz respeito à biocompatibilidade nem todos os estudos tiveram este critério em consideração, sendo que os que o tiveram não se basearam nos mesmos fundamentos. Rothamel *et al.* (2012) avaliaram a biocompatibilidade através da proliferação celular nas membranas em estudo enquanto Bornert *et al.* (2021) e Lindner *et al.* (2022) tiveram ambas em consideração a classificação do infiltrado inflamatório segundo a normativa ISO – 10993 – 6. Lindner *et al.* (2022) também analisaram a ocorrência de macrófagos M1 e M2 assim como a vascularização transmembranar.

A morfologia e características físicas das membranas em estudo apenas foram avaliadas em um estudo Rothamel *et al.* (2012) avaliaram a superfície membranar através de microscópio ótico de varredura.

O período de *follow-up* máximo dos vários estudos variou entre as 8 semanas e os 3 anos e 6 meses. Dado que apenas um dos artigos apresentou um *follow-up* máximo de 3 anos e 6 meses desde a ROG (Merli *et al.*, 2018), os artigos analisados não permitem uma avaliação de resultados a longo prazo.

IV. CONCLUSÃO

Apesar de empregues de modo cada vez mais frequente na prática clínica, a literatura acerca destas membranas reabsorvíveis é limitada e não permite um esclarecimento fundamentado quanto às suas diferenças em termos de propriedades e indicações clínicas.

Dada a escassez de literatura, a legitimidade e vulnerabilidade científica dos artigos obtidos é discutível uma vez que estes têm na sua maior parte um risco alto de viés. A literatura atual que estabelece comparação entre ambas as membranas de colagénio para além de escassa baseia-se fundamentalmente em estudos de baixa evidência científica e os estudos realizados em humanos são bastante reduzidos.

A análise dos diferentes estudos deixou clara a falta de uniformização de critérios entre estudos tais como: os materiais de enxerto utilizados em combinação com as membranas, as intervenções cirúrgicas realizadas, a fixação ou não das membranas, os métodos de avaliação de resultados, os parâmetros avaliados, os períodos de *follow-up*, entre outros.

Verificou-se também que os estudos disponíveis ficam aquém na apreciação dos critérios que uma membrana de ROG deve idealmente satisfazer (integração tecidual, oclusividade celular, manuseamento simples, manutenção de espaço e biocompatibilidade), devendo os estudos futuros ter estes critérios em consideração. Desta forma a formulação de uma conclusão fundamentada que acrescente valor científico não é possível, tornando-se essencial a realização de mais estudos para viabilizar a comparação das duas membranas.

Face ao exposto torna-se evidente a necessidade de criação de *guidelines* para a padronização dos estudos, uma vez que nas condições atuais, estes se tornam incomparáveis impossibilitando o alcance do objetivo inicialmente proposto.

V. BIBLIOGRAFIA

Benic, G. I. e Hämmerle, C. H. (2014). Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology 2000*, 66(1), pp.13-40.

Bornert, F. et alii. (2021). Comparative barrier membrane degradation over time: Pericardium versus dermal membranes. *Clinical and experimental dental research*, pp.1-8.

Charulatha, V. e Rajaram, A. (2003). Influence of different crosslinking treatments on the physical properties of collagen membranes. *Biomaterials*, 24(5), pp.759-767.

Farzad, M. e Mohammadi, M. (2012). Guided bone regeneration: A literature review. *Journal of oral health & oral epidemiology*, 1(1), pp.3-18.

Lindner, C. et alii. (2022). In vivo biocompatibility analysis of a novel barrier membrane based on bovine dermis-derived collagen for guided bone regeneration (GBR). *Membranes*, 12(4), p.378.

McAllister, B. S. e Haghghat, K. (2007). Bone augmentation techniques. *Journal of periodontology*, 78(3), pp. 377-396.

Merli, M. et alii. (2015, a). Membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation: A histologic double-blind parallel randomized controlled trial. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 35(4), pp.463-471.

Merli, M. et alii. (2015, b). Comparing membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation. A double-blind randomized controlled trial. *European journal of oral implantology*, 8(3), pp.271-281.

Merli, M. et alii. (2018). Comparing membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation. Three-year post-loading results of a double-blind randomized controlled trial. *European journal of oral implantology*, 11(4), pp.441-452.

Nyman, S. et alii. (1980). Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *Journal of clinical periodontology*, 7(5), pp.394-401.

Ottenbacher, N. et alii (2021). Novel histomorphometrical approach to evaluate the integration pattern and functionality of barrier membranes. *Dentistry journal*, 9(11), p.127.

Rakhmatia, Y. et alii. (2013). Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *Journal of Prosthodontic Research*, 57(1), pp.3-14.

Retzepi, M. e Donos, N. (2010). Guided bone regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clinical oral implants research*, 21(6), pp.567-576.

Rothamel, D. et alii. (2005). Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clinical oral implants research*, 16(3), pp.369-378.

Rothamel, D. 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.

Scantlebury, T. V. (1993). 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *Journal of periodontology*, 64(11Suppl), pp.1129-1137.

Schropp, L. et alii. (2003). Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *The international journal of periodontics & restorative dentistry*, 23(4), pp.313-323.

Zitzmann, N., Naef, R. e Schäfer, P. (1997). Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 12(6), pp.844-852.

VI. ANEXOS

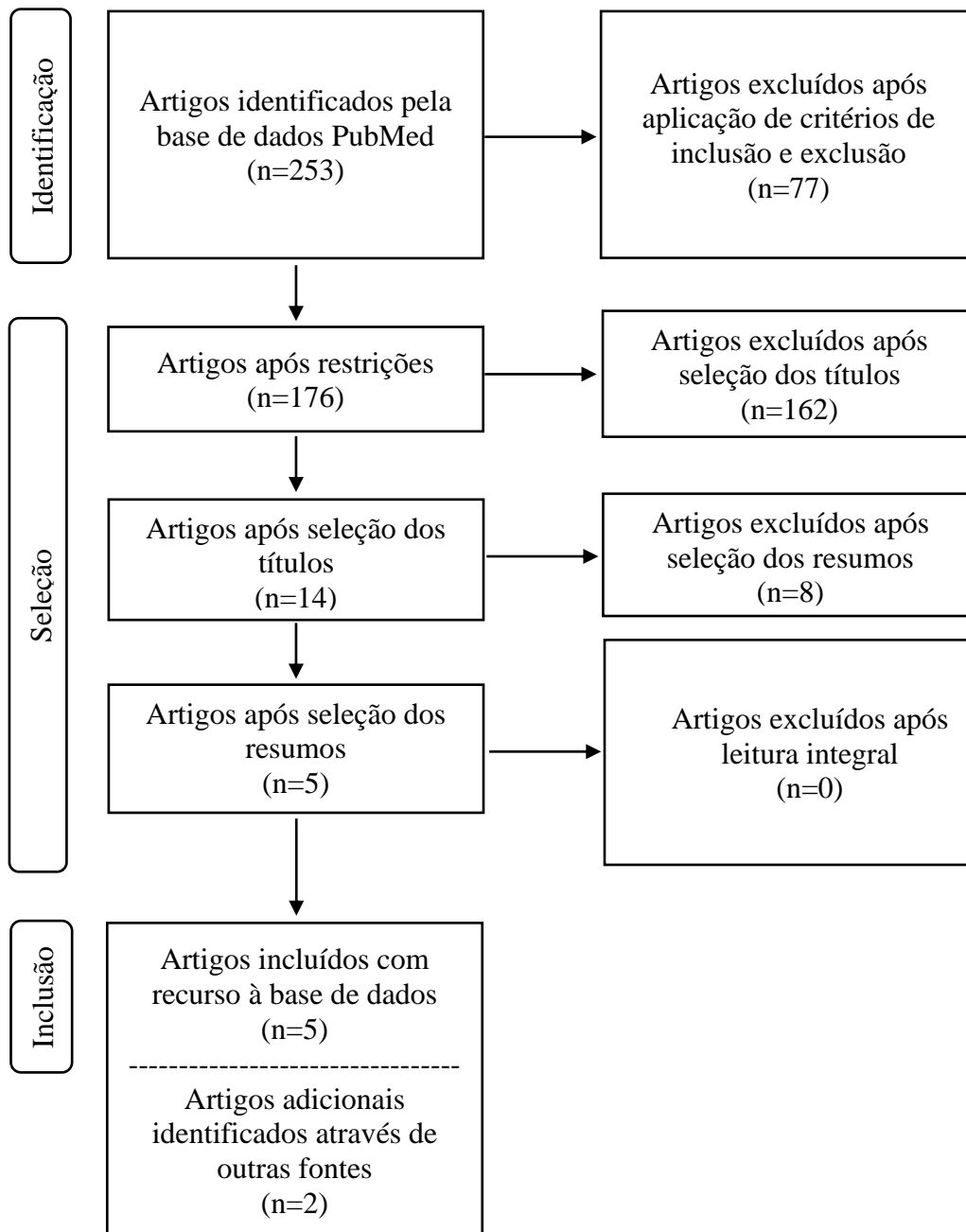


Figura 1. Metodologia de pesquisa bibliográfica e seleção de artigos baseada no diagrama PRISMA