

Facsete – Faculdade sete Lagoas

Lucas Untem Barboza

MEMBRANAS DE POLÍMERO NATURAL E SINTÉTICA:

Vantagens e Desvantagens.

Sete Lagoas, Minas Gerais

2021

Lucas Untem Barboza

**MEMBRANAS NATURAL E SINTÉTICA:
Vantagens e Desvantagens.**

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Waldir Benincasa.

Sete Lagoas, Minas Gerais

2021

Lucas Untem Barboza

**Membranas de polímero natural à sintética: vantagens e
desvantagens.**

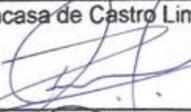
Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em implantodontia

Área de concentração: Implantodontia

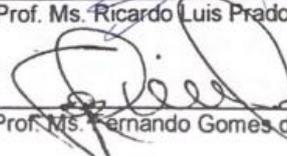
Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. Ms. Waldir Benincasa de Castro Lima – São Leopoldo Mandic



Prof. Ms. Ricardo Luis Prado Monteiro – UNESP



Prof. Ms. Fernando Gomes de Castro Lima – UNG -SP

Sete Lagoas 11 de Abril de 2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha esposa Vanessa e minha filha Maria Luísa que são minha base e fonte de inspiração, para que pudesse chegar até aqui. E aos meus pais, que sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Waldir Benincasa, sem o mesmo este trabalho não teria sido realizado. Agradeço por todos os conhecimentos transmitidos ao longo dessa jornada, que acrescentou muito na minha formação.

Agradeço aos Professores Fernando Lima e Ricardo Monteiro, e à professora Marília pela sabedoria e disposição em ensinar.

Agradeço aos Professores auxiliares Marcelo Inglese, Marcos Inocencio e Fernando Lopes pela paciência e pelos ensinamentos.

Agradeço a todos os colegas de sala, principalmente à minha dupla Maurício Santiago pela parceria e amizade durante a jornada.

RESUMO

As membranas de colágeno, principalmente as do tipo I encontrada em tecidos conjuntivos como pele, tendões, ligamentos, osso e III encontrada no sistema cardiovascular e tecidos de granulação, tem papel de suma importância para procedimento de regeneração óssea guiada, além de demonstrarem ser comparáveis às membranas não reabsorvíveis. Sua alta biocompatibilidade e sua capacidade de promover cicatrização de feridas são fatores importantes para seu amplo uso na odontologia. Apesar de bioabsorvível, a membrana tem demonstrado impedir o crescimento epitelial permitindo o crescimento ósseo. No entanto, nem todas as membranas de colágeno se comportam biologicamente da mesma maneira, pois diferem desde a sua origem e estrutura, com reflexos nas suas propriedades mecânicas, no seu desempenho clínico, tempo de reabsorção, padrão de biodegradação e invasão de células inflamatórias. O tempo de permanência das membranas de colágeno tem sido uma área desafiadora, já que sua rápida cinética de degradação, pode significar que a função de barreira pode não permanecer por tempo suficiente para permitir que a regeneração do tecido aconteça. Portanto, técnicas de consolidação, como a reticulação química, têm sido utilizadas para aumentar a integridade estrutural das membranas e, por consequência, seu tempo de permanência. No entanto, essas técnicas têm tendências citotóxicas e podem causar inflamação exagerada e, por sua vez, reabsorção prematura e falhas de material.

Palavras-chave: membranas de colágeno, regeneração óssea, biocompatibilidade, biodegradação.

ABSTRACT

Collagen membranes, especially types I and III, play an extremely important role in guided bone regeneration procedures, and have been shown to be comparable to non-resorbable membranes. Its high biocompatibility and its ability to promote wound healing are important factors for its wide use in dentistry. Despite being bioabsorbable, the membrane has activated epithelial growth allowing bone growth. However, not all collagen membranes behave biologically in the same way, as they differ in their origin and structure, with effects on their mechanical properties, clinical performance, resorption time, biodegradation pattern and invasion of inflammatory cells. The residence time of collagen membranes has been a challenging area, as their rapid degradation kinetics may mean that a barrier function may not remain in place long enough to allow tissue regeneration to take place. Therefore, the consolidation technique, such as chemical crosslinking, has been used to increase the structural integrity of membranes and, consequently, their residence time. However, these techniques have cytotoxic tendencies and can cause exaggerated inflammation and, in turn, premature resorption and material failure.

Key-words: *collagen membranes, bone regeneration, biocompatibility, biodegradation.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 PROPOSIÇÃO.....	11
3 INTRODUÇÃO.....	12
4 DISCUSSÃO.....	23
5 CONCLUSÃO.....	27
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

INTRODUÇÃO

A regeneração óssea guiada e a regeneração tecidual guiada são hoje procedimentos essenciais em implantodontia e periodontologia. Seu principal objetivo é restaurar os tecidos perdidos criando uma condição ideal para colocar um implante ou manter um dente. Para uma regeneração óssea bem-sucedida, o defeito ósseo precisa ser isolado dos tecidos moles permitindo que o osso cresça, levando um mínimo de 4 a 6 semanas para os tecidos periodontais e 16 a 24 semanas para o osso (Caballe-Serrano e Hoornaerte 2016).

As membranas para regeneração óssea guiada podem ser amplamente divididas em dois grupos principais: reabsorvíveis e não reabsorvíveis. As membranas não reabsorvíveis permanecem estáveis ao longo do tempo sem sofrer processos de degradação. Entretanto essas membranas requerem uma segunda cirurgia para sua remoção. Hoje em dia, na maioria das vezes, as membranas reabsorvíveis são utilizadas para a maioria dos procedimentos de regeneração óssea guiada, pois sua aplicação não requer uma segunda cirurgia para sua extração como no caso das membranas não reabsorvíveis (Elgali *et al.* 2017). As membranas de barreira são cruciais nas regenerações ósseas guiadas para isolar o osso dos tecidos moles circundantes e para fornecer estabilidade mecânica da área do defeito (Bornstein 2007).

Idealmente, o material da membrana deve ser biocompatível, fornecendo uma forma de revascularização da área do defeito e permitir a nutrição das células-alvo (Rothamel *et al.* 2004). As membranas feitas de colágeno suíno possuem uma rede de colágeno aberta e porosa, mas também densa. Os poros abertos inerentes da pele suína nativa facilitam a migração dos vasos sanguíneos para a área do defeito, permitindo a rápida vascularização do leito da ferida subjacente, enquanto a densidade da membrana mantém uma barreira contra o crescimento interno de tecidos moles (Rothamel *et al.* 2014). As diferenças na estrutura do tecido de colágeno levam a diferentes respostas

de degradação e resultados clínicos (Caballe-Serrano *et al.* 2016). Também foi sugerido que outras características podem influenciar o comportamento de degradação de uma membrana, como porosidade, espessura e peso.

As membranas reabsorvíveis podem ser compostas de polímeros naturais, polímeros sintéticos ou compostos inorgânicos (Elgali *et al.* 2017), uma vez que as membranas que apresentam degradação precoce podem não persistir pela duração necessária para a regeneração tecidual ideal. Para retardar o processo de degradação, métodos físico-químicos como a reticulação têm sido utilizados para aumentar a estabilidade da membrana de colágeno (Rothamel *et al.* 2014). Além das membranas de colágeno, foram introduzidas membranas reabsorvíveis à base de polímeros sintéticos. Essas membranas são feitas de poliésteres alifáticos, como poli (ácido lático) (PLA) e poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA) (Elgali *et al.* 2017). As principais vantagens dessas membranas são sua capacidade de gerenciamento, o potencial de influenciar sua biodegradação e a ausência de infecções cruzadas associadas (Lee *et al.* 2014).

A rápida degradação é uma desvantagem dos materiais de colágeno. Para superar a degradação rápida, tratamentos de reticulação usando glutaraldeído, formaldeído ou enzima foram realizados dependendo de produtos comerciais (Rothamel *et al.* 2004), que podem controlar os tempos de absorção da membrana de colágeno durante o período de regeneração óssea.

PROPOSIÇÃO

O objetivo deste presente estudo foi avaliar e comparar as vantagens e desvantagens das propriedades das membranas de colágeno nativo e membranas de colágeno reticulado.

REVISÃO DE LITERATURA

Rothamel *et al* (2004) afim de avaliar a biocompatibilidade de diferentes membranas, com ligações cruzadas diferentes, selecionaram quatro membranas de colágeno: BioGide (colágeno suíno não reticulado tipo III), Biomends (colágeno bovino tipo I reticulado com glutaraldeído), Ossixs (colágeno bovino tipo I reticulado enzimático) e TutoDents (colágeno bovino tipo I não reticulado). As mesmas foram incubadas com fibroblastos PDL humanos e células semelhantes à osteoblastos humanos. Após sete dias, as células aderentes foram coradas e contadas. Os resultados mostraram maior quantidade de aderência e proliferação de células foram nas membranas BioGide e Ossixs e em seguida Tutodents. A membrana BioMendes parecia ser incompatível em relação à aderência e proliferação das células. Concluíram que fixação e a morfologia das células semelhantes a osteoblastos quando expostas às membranas de colágeno dos tipos I e III, o colágeno demonstrou ser vantajoso sobre outros materiais sintéticos usados para membranas bioabsorvíveis.

Bornstein *et al.* (2007) em um estudo afim de comparar a quantidade relativa de regeneração óssea após regeneração tecidual guiada entre duas membranas de colágeno bioabsorvíveis diferentes. Utilizaram duas membranas, uma constituída de colágeno suíno tipo I e III, e outra também de colágeno suíno tipo I e III, porém reticulada quimicamente sem o uso de aldeídos. Na análise histomorfométrica as membranas não apresentaram diferenças significativas de regeneração óssea na análise. Durante o estudo houve deiscência da ferida em dois animais, onde foi utilizado membrana reticulada. Os locais que apresentaram exposição prematura da membrana mostraram claramente menos regeneração óssea e restos da barreira de colágeno reticulado com sinais de inflamação, e o contorno em forma de cúpula do osso não era aparente.

Lee *et al.* (2014) em uma revisão, sobre membranas comercializadas atualmente, discutem sobre as limitações de cada material e também suas perspectivas futuras, além dos materiais de seda. Os

colágenos do tipo I e III derivados de suínos, bovinos e humanos são usados na produção de membrana para regeneração óssea guiada. Sua rápida degradação é uma desvantagem dos materiais de colágeno. Para superar a reabsorção rápida, tratamentos de reticulação usando glutaraldeído, formaldeído ou enzima estão sendo realizados, com o objetivo de controlar os tempos de absorção da membrana de colágeno durante o período de regeneração óssea. Porém, alguns fixadores, como o glutaraldeído, podem ser citotóxicos. Em comparação às membranas de PTFE ou de titânio, apresenta menor rigidez, tem uma menor capacidade de manutenção de espaço. Sua precoce exposição pode comprometer gravemente o processo de regeneração óssea guiada. Poliésteres alifáticos, como ácido polilático (PLA), ácido poliglicólico (PGA), poli (ϵ -caprolactona) e polidioxanona têm sido usados para a produção de polímeros sintéticos. Sintético, as membranas poliméricas se mostraram menos inflamatórias quando aplicadas nos procedimentos de regeneração óssea guiada. Além de poder ser usada como veículo para liberação de medicamento. Pouco biodegradável, deve ser removido após a regeneração óssea. Sem a capacidade de osteoindução, em comparação à membrana de colágeno tem menor capacidade para formação óssea. A membrana de seda ainda não é comercializada, no entanto, vários estudos recentes a membrana de febroína de seda vem se mostrando favorável para regeneração óssea e com baixa inflamação. Sua resistência à tração vem se mostrando mais alta que a de colágeno e de PTFE e tem resultados de formação óssea parecida com a membrana de colágeno e superior às de PTFE.

Rothamel *et al.* (2014) em um estudo com objetivo de comparar a biodegradação e a integração tecidual de membranas de colágeno nativo e colágeno diferentemente processado e reticulado, utilizaram quatro matrizes experimentais de colágeno suíno tipo I e III, entre elas, especificamente desengordurado, reticulado com dióxido de etileno, reticulado desidrotermicamente e colágeno da derme (Botiss Biomaterials). Em termos de biodegradação, a membrana de dióxido etileno reticulado apresentou uma reabsorção consideravelmente mais lenta que as demais, ao mesmo tempo mostrando uma invasão significativamente maior de células inflamatórias. Os autores puderam concluir que as técnicas de processamento influenciaram as propriedades do colágeno em intensidade

diferente. A reticulação desidrotérmica e o desengorduramento especial não alteraram notavelmente o padrão de biodegradação, ao passo que a reticulação usando dióxido de etileno levou a uma estabilidade de volume significativamente maior da matriz. No entanto, mostrou um aumento da resposta inflamatória e integração do tecido comprometida. Portanto, a reticulação com o dióxido de etileno parece não ser adequado para estabilização de matrizes de colágeno para procedimentos de aumento de tecido mole.

Caballe-Serrano *et al.* (2016) afim de fornecer informações sobre o papel das membranas de colágeno na regeneração óssea guiada, fizeram um estudo para determinar se as membranas de colágeno adsorvem moléculas do meio condicionado com a capacidade de liberar fatores de crescimento. Membranas de colágeno sem ligação cruzada (Bioguide) foram embebidas em extratos aquosos de fragmentos ósseos frescos e desmineralizados. Fibroblastos gengivais foram semeados nas membranas de colágeno e avaliados quanto à expressão de adrenomedulina, pentraxina 3, Interlucina 11 e proteoglicano 4. A incubação das membranas de colágeno ao meio condicionado por pelo menos um minuto fez com que os fibroblastos diminuíssem a expressão de adrenomedulina, hormônio vasodilatador, tendo uma ação hemostática. Diminuição da expressão pentraxina 3, glicoproteína da inflamação. Aumento da expressão de interlucina 11, resultando em maior proliferação celular. E aumento do proteoglicano 4, glicoproteína que oferece suporte celular. Assim os autores puderam constatar que as membranas de colágeno adsorvem rapidamente células mesenquimais responsáveis pelo fator de crescimento, processo molecular que pode contribuir para regeneração óssea guiada.

Suleimenova *et al.* (2016), usaram diferentes combinações de biomateriais, para avaliar os perfis de expressão gênica. Quatro combinações de biomateriais foram testadas, grupo B Bioss e Bioguide (grupo controle), grupo A Fosfato de Cálcio Bifásico e membrana experimental de pericárdio porcino, grupo C Fosfato de Cálcio Bifásico e membrana de colágeno contendo hidroxiapatita de estrôncio e Grupo D Bioss e membrana de colágeno contendo hidroxiapatita. Os autores puderam concluir que a

formação óssea associada à regeneração óssea guiada envolve uma complexa sequência de vias moleculares que podem ser influenciadas pelo material utilizado. Em particular, a análise histomorfométrica e a análise da expressão gênica mostraram que a nova membrana de colágeno contendo hidroxiapatita de estrôncio, usada em combinação com Bio-Oss ou BCP, levou à formação óssea acelerada durante a cicatrização inicial. E a combinação de Bio-Oss e membrana de colágeno contendo hidroxiapatita de estrôncio mostrou o perfil de regulação gênica mais pró-osteogênica.

Hoornaert *et al.* (2016) em um estudo com o objetivo de avaliar a biocompatibilidade, reabsorção e biofuncionalidade de uma membrana biodegradável sintética, reproduziram uma membrana feita de ácido poli-D, L-láctico, glicólico (PLGA). O estudo revelou que a membrana teve uma maior taxa de reabsorção controlada e manteve sua integridade estrutural e função de barreira por 16 semanas. Radiografias, micro tomografia computadorizada e histologia mostraram regeneração óssea com a membrana PLGA, enquanto os defeitos recobertos por membrana de colágeno mostraram uma quantidade limitada de osso mineralizado, semelhante ao defeito deixado vazio. Sendo assim a capacidade de regeneração óssea foi demonstrado com maior sucesso com a membrana PLGA do que as membranas de colágeno. A histologia ainda revelou excelente colonização da camada microfibrosa por células com mínima reação inflamatória durante a reabsorção. No geral, esta membrana de barreira sintética biodegradável de PLGA pode ser uma alternativa mais segura e previsível para GBR do que produtos de colágeno derivados de animais.

OIAeCheA *et al.* (2016) com objetivo de avaliar a taxa de absorção de três membranas: colágeno bovino (GenDerm, Baumer), colágeno (Genoss, Dentium) e membrana da derme suína (Kytinon MOR, Asmopul,) realizaram um estudo, utilizando cães, onde as membranas foram aplicadas por colocação subperiosteal e analisadas após 15, 30, 60 e 90 dias. Os resultados mostraram a taxa de absorção de <35% em 15 dias semelhantes para todas as membranas. Aos 30 dias, taxas entre 35% e 65% foram observadas. Após 60 dias, apenas a membrana de colágeno bovino (GenDerm, Baumer, Brasil) atingiu >65% de absorção. Esta membrana de colágeno bovino foi completamente absorvida devido a

penetração dos vasos sanguíneos após 90 dias. Neste ponto, a absorção do colágeno bovino (Collagen, Dentium, Coréia) era > 65%, enquanto a absorção da derme suína (Kytinon, Asmopul, Argentina) estava apenas entre 35% e 65%. Puderam assim concluir que a penetração dos vasos sanguíneos e a penetração do colágeno da fibra nas três membranas mostraram diferenças significativas, com vascularização mais rápida e penetração do colágeno nas membranas de absorção mais rápida.

Fujioka-Kobayashi *et al.* (2017) realizaram um estudo para avaliar o efeito de adesão, proliferação e diferenciação das membranas de colágeno após revestimento com um meio condicionado ósseo (BCM). Células indiferenciadas da medula óssea de camundongo foram semeadas em membranas de barreira de colágeno derivadas de suínos BioGide (controle) ou membranas de barreira pré-revestidas com BCM (grupo de teste). A análise do número total de células através de microscopia eletrônica de varredura demonstrou evidências de proteínas acumuladas encontradas na superfície do colágeno membranas após revestimento com BCM. A análise do número total de células revelou que o pré-revestimento adicional com BCM aumentou marcadamente a fixação de células em mais de 4 vezes quando comparado com células semeadas em membranas de barreira sozinho. BCM com níveis aumentados de marcadores de diferenciação de osteoblastos. Nenhuma diferença significativa pode ser observada em relação à proliferação celular. Além disso, as membranas de barreira pré-revestidas com BCM demonstraram um aumento de 5 vezes em relação à mineralização após 14 dias.

Elgali *et al.* (2017) em uma revisão narrativa, após uma pesquisa no banco de dados da Medline/ Pubmed, sugere que diferentes modificações das propriedades físico-químicas e mecânicas das membranas podem promover a regeneração óssea. No entanto, o papel preciso das porosidades da membrana para a função de barreira das membranas GBR ainda aguarda elucidação. A otimização dos materiais da membrana abordando sistematicamente a barreira e as propriedades bioativas é uma estratégia importante neste campo.

Caballe-Serrano *et al.* (2018), na busca de uma membrana ideal e afim de entender como as mesmas se comportam e se diferem, realizaram uma revisão sistemática no relatando as características e ou propriedades das membranas de barreira. Após a revisão de 21 artigos, os autores não relatam uma membrana ideal, os autores diferem suas opiniões. Entretanto, uma membrana ideal deve manter sua função de sustentação por tempo suficiente para a neoformação óssea e, se possível, deve ser reabsorvível, não sendo necessária uma segunda cirurgia, reduzindo a morbidade. A estrutura morfológica, a estabilidade biológica e a capacidade de ativar fatores de crescimento também são fatores-chave que devemos levar em consideração para obter um grande volume ósseo.

Schorn *et al.* (2019), avaliaram a viabilidade celular, proliferação celular, citotoxicidade e morfologia celular, das seguintes membranas Biogide, Resodont, Genta Foil, BioMend, Biomend Extend e Gore-tex, após as mesmas serem colonizadas pelas células tronco, e avaliadas em intervalo de tempo específicos. As contagens de células onde se mostraram mais altas foram encontradas no dia 7 na membrana Bio-Gide. A viabilidade celular pode ser observada maior na membrana Bio-Gide em comparação com as outras membranas testadas. As membranas nas quais foram menos observadas a viabilidade celular, foram as membranas GENTA-FOIL e GERO-TEX. Em termos de citotoxicidade, o dia 3 a maior citotoxicidade foi medida na reabsorção da Genta-Foil e após 7 dias foi maior nas membranas Resodont e Gerotex. Além disso, imagens de microscopia eletrônica de varredura das membranas cultivadas foram comparadas entre. A membrana Bio-Gide vem com um lado poroso voltado para o defeito. Após 24 horas, células tronco somáticas irrestritas (USSCs) mostrou longas extensões de células aderindo às fibras colágenas da membrana. Em comparação com o Bio-Gide, as demais membranas apresentam superfície lisa. Nesse estudo, puderam observar através de microscopia eletrônica uma melhor fixação celular em membranas de superfície porosa. E concluir que membranas absorvíveis com composição colágena e estrutura porosa tendem a impactar positivamente a biocompatibilidade e aumentar a proliferação celular.

Sbricoli *et al.* (2020), realizaram uma revisão de literatura, através de 68 artigos e agruparam cinco categorias diferentes de interesse clínico: *Membranas de colágeno vs. Membranas Não Reabsorvíveis*: A principal desvantagem das membranas não reabsorvíveis era uma taxa maior de deiscências de feridas, levando a uma alta ocorrência de infecções e eventos adversos na cicatrização de feridas, para membranas reabsorvíveis, ao contrário, as limitações são a falta de manutenção do espaço e um menor tempo de degradação. *Nativo vs. Colágeno reticulado*: As membranas crescidas naturalmente exibem propriedades de manuseio especialmente boas, como resistência à tração e ao rasgo, e uma boa adaptação aos contornos da superfície em comparação com as membranas feitas de colágeno prensado. Membranas naturais feitas de colágeno têm a principal desvantagem de degradação rápida. Os benefícios de uma membrana de colágeno reticulada resultam em uma barreira de área e espessura aumentadas, podendo reduzir a reabsorção do enxerto ósseo. Em termos de biocompatibilidade, integração de tecidos e complicações pós-operatórias sugerem que as membranas não reticuladas apresentam melhores resultados. A estrutura porosa da membrana não reticulada é adequada para a formação de vasos sanguíneos transmembrana, o que também pode facilitar a reabsorção da membrana. *Camada Única vs. Dupla camada*: A justificativa para o uso de dupla camada de membrana é a redução de micromovimentos e a melhor estabilização do enxerto, otimizando o abrigo na área a ser regenerada. *Fixação vs. Não Fixação*: em um estudo comparando diferentes grupos de tratamento de GBR, incluindo procedimentos com fixação por membrana ou não. O estudo mostrou que qualquer forma de estabilização do aumento ósseo horizontal de uma parede resultou em melhor estabilidade do enxerto.

Naenni *et al.* (2020) com o objetivo de examinar as reações locais do tecido associadas a 3 diferentes protótipos de membranas de poli ácido láctico-co-glicólico (PLGA) e compará-las com as reações associadas às membranas reabsorvíveis comercialmente disponíveis. A análise histológica revelou integração completa e crescimento do tecido do protótipo T1 de PLGA em 26 semanas. Em contraste, os protótipos T2 e T3 exibiram integração leve a moderada e crescimento interno de tecido. Os padrões de degradação dos 3 protótipos sintéticos foram semelhantes em 4 e 13 semanas, mas diferiram em

26 semanas. T1 mostrou degradação acentuada em 26 semanas, enquanto T2 e T3 apresentaram degradação moderada. Células inflamatórias estavam presentes em todos os 3 protótipos de membranas em todos os pontos de tempo, e essas membranas não diferiam significativamente das membranas comercialmente disponíveis no que diz respeito à extensão da infiltração de células inflamatórias. Os 3 protótipos de PLGA, particularmente T1, induziram integração de tecido favorável, exibiram uma taxa de degradação semelhante às membranas de colágeno nativo e provocaram uma resposta inflamatória semelhante às membranas reabsorvíveis não reticuladas comercialmente disponíveis. Concluíram que a intensidade da inflamação associada às membranas dentais degradáveis parece estar relacionada à sua cinética de degradação, independentemente da composição do material.

Wang et al. (2016) em uma revisão literária descrevem várias membranas disponíveis comercialmente. Colágeno polímero natural mais frequentemente estudado pode ser reabsorvido por meio de degradação enzimática por colagenases / proteases e enzimas derivadas de leucócitos polimorfonucleares / macrófagos, e proteases bacterianas.

Nome comercial	Tipo de colágeno	Fonte do colágeno	Taxa de reabsorção
Membranas de colágeno não reticuladas			
CollTape	Tipo I	Tendão bovino	10-14 dias
Periogen	Tipo I e III	Derme bovina	4-8 semanas
Bio-Gide	Tipo I e III	Pele Suína	2-4 semanas
TutoDent	Tipo I	Pericárdio bovino	8-16 semanas
Membranas de colágeno reticuladas			
OsseoGuard	Tipo I	Tendão bovino	6-9 meses
OsseoGuard Flex	Tipo I e III	Derme bovina	6-9 meses

OssixPlus	Tipo I	Tendão Suíno	4-6 meses
Biomend	Tipo	Tendão bovino	4-6 meses
BioMendExtend	Tipo I	Tendão bovino	18 semanas
RCM6	Tipo I	Tendão bovino	26-38 semanas
Mem-Lok	Tipo I	Tendão bovino	26-38 semanas
Neomem	Tipo I	Tendão bovino	26-38 semanas
Oss-Guide	Tipo I	Pericárdio Suíno	6 meses

Limitações como propriedades mecânicas fracas e rápida degradação, fez surgir a busca em reforçar a estabilidade mecânica e biodegradável. Vários métodos de reticulação químicos, físicos e biológicos foram introduzidos para reticular o colágeno. Entre os reticulantes químicos, glutaraldeído (GTA), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), poliepoxi, difenil-fosforilaçãoazida, etc. são os mais comumente usados. Por exemplo, BioMend® e Rapi-Gide®, membranas disponíveis comercialmente, são reticuladas por GTA e EDC, respectivamente. Por meio de reticulação, a resistência à tração do colágeno foi aumentada e seu tempo de degradação pode ser prolongado. No entanto, os reagentes residuais ou produtos secundários durante a degradação do implante de colágeno podem ter efeitos tóxicos e, portanto, limitar suas aplicações. Membranas reabsorvíveis baseadas em polímero sintético: a maioria das atuais membranas de polímero sintético reabsorvível no mercado é baseada em poliésteres alifáticos, como poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ϵ -caprolactona) (PCL), poli (hidroxil valérico ácido) e poli (ácido hidroxilbutírico), bem como seus copolímeros. O uso dessas membranas pode estar sujeito a desvantagens, como reações inflamatórias de corpo estranho associadas aos seus produtos de degradação. Alguns estudos encontraram um preenchimento de defeito reduzido ao aplicar membranas de PLA e PGA em oposição a membranas de e-PTFE. Mais importante, eles geralmente não são biologicamente ativos como os polímeros naturais. No entanto, devido à sua excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade controlável, baixa rigidez, capacidade de gerenciamento, processabilidade e capacidade de encapsulação de drogas, eles têm sido

amplamente considerados para aplicações ortopédicas tanto em experimentos teóricos quanto na clínica, especialmente em procedimentos de GBR e GTR.

Nome Comercial	Materiais	Propriedades	Função-tempo	Reabsorção
Guidor	Poli-D,eu-lactídeo	2 camadas	6 semanas	13 meses
Resolut Adapt	Poli-D,eu-lactídeo / Co-glicolídeo	Bom mantenedor de espaço	8 – 10 semanas	5 – 6 meses
Resolut Adapt Lt	Poli-D,eu-lactídeo / Co-glicolídeo	Bom mantenedor de espaço	16 – 24 semanas	5 – 6 meses
Epi-Guide	Poli-D,eu-ácido lático	3 camadas autoportantes	20 semanas	6 – 12 meses
Vivo Sorb	Poli(D,eu-lactide- ϵ -caprolactona)	também pode ser usado como um guia de nervo	10 semanas	24 meses

Vallecillo-Rivas et al. (2021), fez um estudo afim de investigar o padrão de biodegradação de cinco membranas de colágeno de diferentes origens. Biocolágeno (Tipo I – tendão equino), Coração (pericárdio equino), Evolution X-fine (fibras de colágeno – pericárdio suíno), CopiOs Tipo – pericárdio bovino) e Parasorb Resodont (fibras de colágeno – equino), todas naturais. Medido em peso, o Biocolágeno obteve o maior percentual de degradação nos períodos iniciais. O Parasorb Resodont degradou-se em quase 90%, atingindo os maiores percentuais de perda de espessura. Uma possível razão para esse desempenho é que tanto o Biocollagen quanto o Parasorb Resodont são feitos de colágeno equino. Ao comparar a superfície das membranas, a superfície do Evolution X-fine foi mais lisa e mais homogênea do que qualquer outro tipo de membrana, independentemente do lado observado. Uma característica de membrana menos porosa parece evitar umidade excessiva e a consequente perda das propriedades físicas da membrana. O Evolution X-fine, feito de fibras de colágeno de pericárdio suíno, alcançou redução de menos de 50% na espessura e 20% no peso, as

características de espessura podem levar a uma interpretação notável, uma vez que o efeito de barreira depende da capacidade de manter uma espessura mínima por todo o período, possibilitando a exclusão celular desejada. O Evolution X-fine é feito de colágeno de pericárdio suíno e tem mostrado a maior resistência aos desafios de degradação testados. Essa resistência superior somada a uma superfície mais homogênea prolonga o efeito barreira da membrana, mesmo em caso de exposição a um ambiente mais agressivo. Portanto, o Evolution Xfine deve ser considerado como um candidato potencial para uso em procedimentos de GBR propensos a infecção cruzada e em várias patologias desafiadoras nas quais as bactérias podem alterar o resultado clínico positivo, incluindo doenças periodontais.

DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados, adesão e proliferação celular, critérios que uma membrana deve ter, bem como tempo de reabsorção e resposta inflamatória.

Não foi abordado as propriedades das membranas com mistura de polímeros, membranas reabsorvíveis contendo materiais funcionais e membranas reabsorvíveis com base em outro polímero.

Rothamel (2004) em seu estudo mostrou que a fixação e a proliferação celular, maior nas membranas de colágeno suíno tipo I e III em relação aos materiais bioabsorvíveis sintéticos, uma vez que o colágeno desempenha papel ativo na formação do coágulo, e quimiotáticos. Já Bornstein (2007) em um estudo realizado em cães comparando os dois tipos de membrana, não observou diferenças significativas no quesito regeneração óssea. Serrano (2016) concluiu que as membranas de colágeno adsorvem rapidamente células mesenquimais responsáveis pelo fator de crescimento, processo molecular que pode contribuir para regeneração óssea guiada.

Elgali (2017) relatou em estudo que apesar de um grande número de estudos dedicados ao papel da permeabilidade e porosidade da membrana, existem resultados contraditórios no que diz respeito ao papel das porosidades da membrana, questão fundamental no quesito de impedir a invasão dos tecidos moles (células) e promover a regeneração óssea. Já Schorn (2019), pôde observar através de microscopia eletrônica uma melhor fixação celular em membranas de superfície porosa. E concluir que membranas absorvíveis com composição colágena e estrutura porosa tendem a impactar positivamente a biocompatibilidade e aumentar a proliferação celular. Porém em Rivas (2021) pode observar que uma característica mais lisa e homogênea da membrana, ou seja, menos porosa parece evitar umidade excessiva e a consequente perda das propriedades físicas da membrana.

Caballe-Serrano (2016) observou que as membranas de colágeno sem reticulação adsorvem rapidamente células mesenquimais responsáveis pelo fator de crescimento a partir de quando

embebidas, por pelo menos um minuto em meio condicionado ósseo, diminuem a expressão de adrenomedulina, e pentraxina 3, e aumentam a expressão de interlucina 11 e proteoglicano 4. Suleimenova (2016) e Fujioka-Kobayashi (2017) mostraram que o uso de diferentes combinações de materiais (membrana/enxerto) pode influenciar a regeneração óssea, alterando a expressão gênica, e na fixação de células.

Função de sustentação por tempo suficiente, criação e a manutenção de espaço, são requisitos que uma membrana deve ter, citado por Caballe-Serrano (2018) e Sbricoli (2020) em seus estudos, é através desse processo que há a criação de um leito para as células mesenquimais indiferenciadas se maturem, favorecendo a oclusão celular e evitando o crescimento interno de tecidos moles no local da regeneração. Relatam também que uma membrana bioabsorvível não deve ser muito rígida, pois além de não se integrar aos tecidos, não promove o fechamento primária da ferida sem tensão, impedindo uma cicatrização adequada, e podendo causar deiscência dos tecidos moles, causando assim a exposição da membrana.

Ainda falando sobre o tempo de reabsorção, OIAeChea (2016), mostrou em seu estudo que a mesma se dá, pela rápida vascularização e penetração do colágeno nas membranas. Lee (2014) e Naenni (2020), que por conta dessa desvantagem de rápida degradação, fez surgir a busca em reforçar a estabilidade mecânica e biodegradável. Para superar isso, tratamentos de reticulação estão sendo realizados, com o objetivo de controlar os tempos de absorção da membrana de colágeno durante o período de regeneração óssea.

Lee (2014), fala que o uso de alguns fixadores, como por exemplo o glutaraldeído, pode ser citotóxico. Assim como Lee, Naenni (2020) diz que vários métodos de reticulação químicos, físicos e biológicos foram introduzidos para reticular o colágeno. Entre os reticulantes químicos, glutaraldeído (GTA), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), poliepoxi, difenil-fosforilaçãoazida, são os mais comumente usados. No entanto, os reagentes residuais ou produtos secundários durante a degradação do colágeno podem ter efeitos tóxicos e, portanto, limitar suas aplicações. Já Sbricoli

(2020) em seu trabalho, cita que processos físicos, químicos e enzimáticos foram desenvolvidos para melhorar a durabilidade das membranas, reticulando as fibras de colágeno existentes e, assim, criando membrana de colágeno reticulado reabsorvível. O glutaraldeído agente de referência para as reações de reticulação reage com os grupos amino das cadeias laterais das moléculas de colágeno, criando uma estrutura no material que melhora a estabilidade mecânica e biológica. Alguns problemas relacionados à reticulação de glutaraldeído, como a polimerização de monômeros de glutaraldeído em solução levando a reticulação heterogênea e citotoxicidade, foram superados pela reação contínua com glutaraldeído em baixas concentrações. Este método pode produzir um material com o mesmo padrão de degradabilidade utilizando menores quantidades de glutaraldeído, evitando assim efeitos citotóxicos.

Em termos de resposta inflamatória Rothamel (2014) em seu estudo mostrou que o uso de dióxido de etileno, apresentou um aumento da resposta inflamatória e integração do tecido comprometida. Portanto, o dióxido de etileno parece não ser adequado para estabilização de matrizes de colágeno para procedimentos de aumento de tecido mole. Em termos de biocompatibilidade, integração de tecidos e complicações pós-operatórias, os resultados da revisão de Sbricoli (2020) sugerem que as membranas não reticuladas apresentam melhores resultados. Já no estudo de Naenni (2020) induziram integração de tecido favorável, exibiram uma taxa de degradação semelhante às membranas de colágeno nativo e provocaram uma resposta inflamatória semelhante às membranas reabsorvíveis não reticuladas comercialmente disponíveis. A intensidade da inflamação associada às membranas dentais degradáveis parece estar relacionada à sua cinética de degradação, independentemente da composição do material.

Hoornaert (2016) com seu estudo sobre membrana de PLGA, revelou que a membrana teve uma maior taxa de reabsorção controlada, manteve sua integridade estrutural, a mesma foi fácil de aplicar e a capacidade de regeneração óssea foi demonstrado com maior sucesso com a do que as membranas de colágeno. Em contrapartida, Naenni (2020) mostrou que em alguns estudos encontraram um

preenchimento de defeito reduzido ao aplicar membranas de PLA e PGA em oposição a membranas de e-PTFE. O mais importante, eles geralmente não são biologicamente ativos como os polímeros naturais. No entanto, devido à sua excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade controlável, baixa rigidez, capacidade de gerenciamento, processabilidade e capacidade de encapsulação de drogas, eles têm sido amplamente considerados para aplicações em procedimentos de GBR e GTR. A membrana PLGA mostrou resultados semelhantes na cicatrização de feridas de extração pelo protocolo GBR em comparação com a membrana de colágeno. Embora as membranas baseadas em PLA e PLGA sejam não citotóxicas e biodegradáveis, as liberações de oligômeros e subprodutos ácidos durante a degradação podem desencadear reações de inflamação e resposta de corpo estranho.

Conclusão

Devemos considerar que as membranas de colágeno não são adequadas para todos os procedimentos e que o clínico deve estar atento à situação necessária para a escolha da membrana. Foi claramente descrito que a biocompatibilidade é o requisito mais importante a se levar em consideração, mas outros fatores como capacidade de manutenção de espaço, oclusão celular, fácil manuseio são os que atenderão às nossas necessidades.

As membranas de polímero natural apresentam excelentes propriedades biológicas, como adesividade celular e biodegradabilidade, porém, são caracterizadas pela baixa resistência mecânica e curto ciclo de degradação. Em contrapartida as membranas baseadas em polímeros sintéticos biodegradáveis possuem biodegradação sintonizada, resistência mecânica suficiente, baixa rigidez, embora sua atividade biológica geralmente não seja tão boa quanto a dos polímeros naturais. Eles também podem estar sujeitos a desvantagens.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hoornaert A, Cyril d'Arros, Marie-Francoise Heymann and Pierre Layrol. Biocompatibility, resorption and biofunctionality of a new synthetic biodegradable membrane for guided bone regeneration. 2016 IOP Publishing Ltd

Caballe-Serrano J, Sawada K, Miron RJ, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. Collagen barrier membranes adsorb growth factors liberated from autogenous bone chips. *Clin. Oral Impl. Res.* 00, 2016, 1–6.

Caballe-Serrano J, Munar-Frau A, Ortiz-Puigpelat O, Soto-Penalosa D, Peñarrocha M, Hernández-Alfaro F. On the search of the ideal barrier membrane for guided bone regeneration. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(5): e477-83.

Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci* 2017; 125: 315–337.

Schliephake H, Michael Dard, Heinrich Planck, Helmut Hierlemann, Ulrike Stern. Alveolar Ridge Repair Using Resorbable Membranes and Autogenous Bone Particles with Simultaneous Placement of Implants: An Experimental Pilot Study in Dogs. *INT J ORAL MAXILLOFAC IMPLANTS* 2000;15:364–373

Wang J, Lina Wang,, Ziyu Zhou, Hanjian Lai, Pan Xu, Lan Liao, and Junchao Wei. Biodegradable Polymer Membranes Applied in Guided Bone/Tissue Regeneration: A Review. *Polymers* 2016, 8, 115

Kapogianni E, Alkildani, S.; Radenkovic, M.; Xiong, X.; Krastev, R.; Stöwe, I.; Bielenstein, J.; Jung, O.; Najman, S.; Barbeck, M.; et al. The Early Fragmentation of a Bovine Dermis-Derived Collagen Barrier Membrane Contributes to Transmembraneous Vascularization—A Possible Paradigm Shift for Guided Bone Regeneration. *Membranes* 2021, 11, 185.

Schorn L, Jorg Handschel, Julian Lommen, Felix Paulssen Von Beck, Rita Depprich, Norbert Kubler and Henrik Holtmann. Evaluation of Biocompatibility of Different Membrane

Surfaces Using Unrestricted Somatic Stem Cells. *In Vivo* 33: 1447-1454 (2019)

Sbricoli L, Riccardo Guazzo , Marco Annunziata, Luca Gobbato, Eriberto Bressan, and Livia Nastri.

Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review. *Materials* 2020, 13, 786

Fujioka-Kobayashi M, Jordi Caballé-Serrano, Dieter D. Bosshardt , Reinhard Gruber, Daniel Buser and

Richard J. Miron. Bone conditioned media (BCM) improves osteoblast adhesion and differentiation on collagen barrier membranes. *BMC Oral Health* (2017) 17:7.

Bornstein M, Daniel Buser, Dieter Bosshardt. Effect of Two Different Bioabsorbable Collagen

Membranes on Guided Bone Regeneration: A Comparative Histomorphometric Study in the Dog

Mandible. November 2007 *Journal of Periodontology* 78(10):1943-53

Naenni N, Hyun-Chang Lim, Franz-Josef Strauss, Ronald E. Jung, Christoph H. F. Hämmerle, Daniel S.

Thoma. Local tissue effects of various barrier membranes in a rat subcutaneous model. *J Periodontal Implant Sci.* 2020 Oct;50(5):327-339

Pintippa Bunyaratavej and Hom-Lay Wang. Collagen Membranes: A Review. *J Periodontol* • February

2001.

Olaechea A, Mendoza-Azpur G, Valdivia E, Rasperini G Biodegradation of three different collagen

membranes: A histological study. *J Osseointegr* 2016;8(2):15-19.

Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, Hertel M, Scherbaum W, Becker J. Biocompatibility of various

collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin. Oral*

Impl. Res. 15, 2004; 443–449

Rothamel et al. Biodegradation pattern and tissue integration of native and cross-linked porcine

collagen soft tissue augmentation matrices – an experimental study in the rat. *Head & Face Medicine*

2014, 10:10

Lee SW, Seong-Gon Kim. Membranes for the Guided Bone Regeneration. Maxillofac Plast Reconstr Surg 2014;36(6):239-246

Suleimenova D, Hashimi SM, Li M, Ivanovski S, Mattheos N. Gene expression profiles in guided bone regeneration using combinations of different biomaterials: a pilot animal study. Clin. Oral Impl. Res. 00, 2016, 1–8

Vallecillo-Rivas, M.; Toledano-Osorio, M.; Vallecillo, C.; Toledano, M.; Osorio, R. The Collagen Origin Influences the Degradation Kinetics of Guided Bone Regeneration Membranes. Polymers 2021, 13, 3007.