



Bem-vindo Revista Periodontia Março-2001

REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA - REVISÃO DA LITERATURA

Sinopse

Ana Vitória IMBRONITO*

Victor E. Arana-Chavez**

José Hildebrando Todescan***

SINOPSE

Este trabalho de revisão de literatura teve por objetivo analisar os princípios da técnica de regeneração óssea guiada, suas indicações e as diferentes membranas disponíveis. Unitermos: regeneração óssea guiada; membranas.

INTRODUÇÃO

A reabilitação de pacientes com reabsorção óssea alveolar severa, empregando-se implantes osseointegrados, constitui um dos maiores desafios da implantodontia. Procedimentos para o aumento do rebordo alveolar remanescente, baseado no princípio da regeneração tecidual guiada, podem ser executados, antes ou concomitantemente à instalação de implantes, como demonstrado em experimentos em animais (Dahlin *et al.*, 1989; Becker *et al.*, 1990) e em estudos clínicos (Becker & Becker, 1990; Buser *et al.*, 1993; Dahlin *et al.*, 1991; Nyman *et al.*, 1990).

PRINCÍPIOS DA REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA (ROG)

O principal obstáculo para a regeneração óssea é a formação mais rápida de tecido conjuntivo, quando comparada à osteogênese. Na última década, vários estudos em animais documentaram a possibilidade de selecionar células de determinados tecidos e impedir que células de outros tecidos não desejáveis repopulassem uma ferida, utilizando-se de membranas. Este princípio foi desenvolvido para regenerar tecidos periodontais perdidos devido à doença periodontal. Tal procedimento foi denominado regeneração periodontal guiada e teve sua eficácia avaliada em estudos em animais e em humanos (Caffesse *et al.*, 1988; Caffesse *et al.*, 1990).

Posteriormente, estudos foram realizados, utilizando-se membranas para a regeneração apenas de tecido ósseo, procedimento denominado regeneração óssea guiada (ROG) (Dahlin *et al.*, 1988). O primeiro estudo em animais, com o objetivo de avaliar a possibilidade da aplicação do princípio da regeneração tecidual guiada na regeneração óssea foi conduzido por Dahlin *et al.* (1988). Defeitos ósseos do tipo "lado a lado" com 5mm de diâmetro, no ângulo da mandíbula de ratos, recobertos, tanto no lado lingual como no vestibular, com uma membrana de politetrafluoretileno expandido (PTFE-e) tiveram completo preenchimento ósseo no lado teste após 6 semanas. No lado controle, nenhum preenchimento ósseo foi observado durante o experimento.

O potencial de regeneração óssea, utilizando-se membranas, em defeitos previamente criados e preenchidos por tecido conjuntivo fibroso foi investigado por Dahlin *et al.* (1994). Defeitos em mandíbula de ratos foram deixados cicatrizar por 12 semanas quando verificou-se que os defeitos estavam preenchidos por tecido conjuntivo. Tal tecido foi removido e os defeitos recobertos com membranas constituíram o grupo teste. Defeitos sem colocação de membrana constituíram o grupo controle. Após 6 semanas, todos os defeitos do grupo teste estavam preenchidos por tecido ósseo e no grupo controle, reparação óssea mínima havia ocorrido.

Com o objetivo de verificar se o princípio da ROG poderia ser aplicado também em animais de maior porte, e possivelmente, com menor atividade osteogênica, e visando a resolução de um problema com importância clínica, Dahlin *et al.* (1990) simularam defeitos ósseos periapicais em incisivos laterais superiores em macacos. Análise histológica, após três meses, mostrou preenchimento ósseo quase que completo nos defeitos recobertos com membranas de PTFE-e presença de tecido conjuntivo fibroso no lado controle.

A sequência da neoformação óssea em defeitos protegidos por membranas em cães foi caracterizada por Schenk *et al.* (1994). Após quatro meses da exodontia dos pré-molares inferiores, dois defeitos ósseos retangulares foram criados em cada lado da mandíbula. No grupo controle, houve apenas neoformação de uma compacta óssea, selando os espaços medulares, sem que houvesse diminuição nas dimensões do tamanho do defeito. No grupo teste, a neoformação óssea iniciou-se nas superfícies ósseas expostas, em direção ao centro do defeito, mas aos 4 meses, não estava completa. A membrana com reforço de titânio manteve sua forma, enquanto a membrana de PTFE-e sem reforço colapsou parcialmente.

A morfologia do defeito ósseo a ser tratado é um dos fatores importantes a serem considerados na ROG, já que existe uma íntima correlação espacial entre angiogênese e a regeneração óssea. A formação de capilares precede a formação óssea, já que o tecido conjuntivo frouxo perivascular que acompanha os capilares em proliferação constituem a fonte de células osteoprogenitoras (Schmid *et al.* , 1997).

Entretanto, embora em várias situações clínicas o emprego de uma membrana possa ser benéfico, a cirurgia de reentrada para remoção da membrana poderia ser evitada. Isto é evidente em defeitos ósseos causados por cistos ou tumores, assim como procedimentos de aumento de contorno craniano e maxilofacial (Sandberg *et al.*, 1993). Uma das conseqüências da remoção de membranas não reabsorvíveis é a diminuição significativa do tecido ósseo neoformado em volume e em altura (Rasmusson *et al.* ,1997). Por estes motivos, membranas reabsorvíveis foram avaliadas.

Membranas reabsorvíveis com várias concentrações de ácido polilático e poliglicólico foram comparadas a membranas de PTFE-e, em defeitos de tamanho crítico em mandíbulas de ratos. Após períodos de reparação de 1 a 12 semanas, as barreiras reabsorvíveis foram bem toleradas pelos tecidos, e ambos os tipos foram igualmente eficazes na regeneração óssea (Sandberg *et al.* ,1993). Estes mesmos resultados foram encontrados por Piattelli *et al.* (1996) e Lundgren *et al.* (1997), avaliando a regeneração óssea sob membranas reabsorvíveis de ácido polilático e sob membranas não reabsorvíveis de PTFE-e, em tibia de coelhos.

Superioridade da membrana não reabsorvível, com maior quantidade de tecido ósseo regenerado foi observada por Hürzeler *et al.* (1997), McGinnis *et al.* (1998), Kohal *et al.* (1999).

Membranas reabsorvíveis também foram empregadas para ROG em humanos. Em relatos de casos, utilizando membranas reabsorvíveis de ácido polilático e ácido polilático/ácido poliglicólico, respectivamente,

Lundgren *et al.* (1994) e Mayfield *et al.* (1997) verificaram que ambos os tipos de membranas promoveram neoformação óssea ao redor de implantes com deiscências ou fenestrações. Simion *et al.* (1996), comparando a regeneração óssea ao redor de implantes osseointegrados, em humanos, empregando-se membranas de PTFE-e e membranas de ácido polilático/ ácido poliglicólico, puderam concluir que ambas as membranas levaram à neoformação óssea, sendo que as membranas não reabsorvíveis proporcionaram maior formação óssea que membranas reabsorvíveis.

IMPORTÂNCIA DA COMPOSIÇÃO E ESTRUTURA DAS MEMBRANAS

Segundo Hardwick *et al* (1995), o princípio da exclusão é apenas um dentre os vários fatores envolvidos no processo da regeneração óssea. Para que a ROG seja alcançada, além da exclusão de determinados tecidos, deve haver também ausência de inflamação decorrente de infecção bacteriana, estabilidade e criação e manutenção de um espaço preenchido por coágulo sangüíneo (Dahlin *et al.*, 1988; Schenk *et al.*, 1994).

As membranas utilizadas para procedimentos regenerativos devem apresentar as seguintes características: biocompatibilidade, exclusão celular, manutenção de espaço, integração nos tecidos e manuseio clínico satisfatório (Scantlebury ,1993). Tatakis *et al.* (1999) incluíram uma nova característica: atividade biológica que, segundo os autores, teria importância no desenvolvimento de novas membranas.

Biocompatibilidade é a propriedade do material que indica que a presença do material não afeta negativamente o organismo e também que o organismo não afeta negativamente o material. Tal definição deve considerar o tipo de biomaterial empregado, já que é evidente que um material reabsorvível é afetado pelo organismo (Hardwick *et al* ,1995).

A manutenção de espaço adequado para a regeneração requer que a membrana tenha características mecânicas ou estruturais que permitam que a membrana suporte forças exercidas pela tensão dos retalhos ou decorrentes da mastigação, prevenindo o colapso da mesma sobre o defeito, reduzindo o espaço da ferida.

A membrana também deve permitir ou facilitar a integração dos tecidos, o que resulta na estabilização da ferida e inibição da migração de células epiteliais. Também, a integração do tecido conjuntivo adjacente permite

a estabilidade necessária para a reparação óssea e também do tecido mole (Hardwick *et al*, 1995). A formação óssea depende de dois requisitos indispensáveis: amplo suporte sanguíneo e suporte mecânico.

Os osteoblastos sintetizam matriz óssea apenas nas proximidades dos vasos sanguíneos. Redução na tensão de oxigênio parece mudar a expressão genética das células para tecido fibroso e fibrocartilagem. Por outro lado, a elaboração de tecido ósseo bastante organizado requer uma superfície mecanicamente estável.

A facilidade de manuseio também é uma característica importante, já que uma membrana deve ser facilmente recortada e moldar-se ao contorno do tecido ósseo e não apresentar características de memória que as faça voltar à forma original (Tatakis, 1999).

MEMBRANAS NÃO-REABSORVÍVEIS E REABSORVÍVEIS

Obedecendo aos critérios acima descritos, membranas não reabsorvíveis (NR) e também membranas reabsorvíveis (R) foram desenvolvidas para a regeneração tecidual guiada e também para a ROG.

As membranas NR mantêm a integridade estrutural e suas características pelo tempo que permanecerem no lugar. A maioria das membranas NR é composta por politetrafluoretileno ou politetrafluoretileno expandido (PTFE-e). PTFE é um polímero de fluorcarbono inerte e biocompatível. PTFE-e é uma matriz complexa, organizada e tridimensional de nódulos interconectados por fibrilas, que podem ser fabricados com diferentes porosidades e estruturas (Tatakis *et al*, 1999). As membranas de PTFE-e para ROG apresentam duas configurações diferentes. Na porção central

da membrana, a estrutura do PTFE-e apresenta porosidades entre 5 e 10 μ m, sendo oclusiva à penetração de células do tecido conjuntivo. A porção mais apresenta uma micro-estrutura mais aberta, permitindo o crescimento de células do tecido conjuntivo, garantindo a estabilização da membrana (Simion *et al.*, 1999).

Simion *et al.* (1999), ao testarem em cães 3 tipos de membranas de PTFE-e, com microestruturas diferentes, observaram que melhores resultados foram obtidos com membrana que apresentava a porção periférica com microestrutura aberta (poros entre 20 a 25 μ m) e a porção central totalmente oclusiva. Apesar da resposta biológica mais satisfatória, a remoção da membrana após 6 meses foi extremamente difícil. Por este motivo, os autores sugeriram que tais características sejam aplicadas a membranas R.

As membranas também podem ser constituídas por materiais reabsorvíveis. São aqueles compostos por polímeros sólidos que podem ser degradados e absorvidos *in vivo*, isto é, são eliminados através de vias naturais por simples filtração dos produtos da degradação ou após sua metabolização. Assim, reabsorção é um conceito que indica a total eliminação do material inicial e dos seus sub-produtos (compostos de baixo peso molecular), sem efeitos colaterais residuais (Vert, 1992).

Membranas R podem ser constituídas de vários materiais que apresentam esta propriedade. Pesquisas foram conduzidas empregando-se colágeno, poliglactina 910, ácido polilático, co-polímero de ácido polilático e ácido poliglicólico, entre outros.

Os polímeros sintéticos apresentam algumas vantagens sobre materiais naturais como o colágeno. Materiais sintéticos podem ser preparados em condições controladas e as propriedades físicas, químicas e mecânicas podem ser alteradas com simples mudanças químicas. Ácido polilático, ácido poliglicólico e co-polímeros de ácido polilático e ácido poliglicólico são poli (α -hidroxi ácidos) muito estudados por serem biodegradáveis (Hutmacher *et al.*, 1996).

A composição química da membrana pode ser importante tanto para a manutenção da sua integridade como também para os eventos da regeneração. Sandberg *et al.* (1993) testaram três tipos de membranas R, de composições variadas de ácido polilático e ácido poliglicólico comparadas à membrana de PTFE-e, na regeneração de defeitos padronizados em ratos. Observaram que a regeneração óssea sob membranas R ocorreu antes que sob membranas de PTFE-e. Uma possível explicação para isso seria a composição química da membrana que estimularia a osteogênese. Uma outra explicação seria a estimulação causada pela reação inflamatória moderada, causada pela membrana

reabsorvível.

CONCLUSÕES

1) A ROG constitui um recurso clínico previsível para a reconstituição de defeitos ósseos alveolares.

2) As membranas para ROG podem ser tanto não reabsorvíveis (NR) como reabsorvíveis (R). Os estudos parecem mostrar superioridade das membranas NR, indicando que os materiais reabsorvíveis devem ser aprimorados.

GUIDED BONE REGENERATION: A REVIEW OF THE LITERATURE

The aim of this literature review was to evaluate the principles of guided bone regeneration, its indications and the different materials available to promote bone regeneration.

UNITERMS

Guided bone regeneration; membranes; biomaterial

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

1. BECKER, W.; BECKER, B. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences, surgical technique and case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*, v.10, n.5, p.377-391, Oct. 1990.
2. BECKER, W.; BECKER, B.; HANDELSMAN, M.; CELLETTI, R.; OCHSENBEIN, C.; HARDWICK, R.; LANGER, B. Bone formation at dehiscenced dental implant sites treated with implant augmentation material. A pilot study in dogs. *Int J Periodont Restorative Dent*, v.10, n.2, p.93-102, Mar. 1990.
3. BUSER, D.; DULA, K.; BELSER, U.; HIRT, H.P.; BERTHOLD, H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodont Restorative Dent*, v.13, n.1, p.29-45, Jan. 1993.
4. CAFFESSE, R.G.; SMITH, B.A.; CASTELLI, W.A.; NASJLETI, C.E. New attachment achieved by guided tissue regeneration in beagle dogs. *J Periodontol*, v.59, n. 9, p.589-594, Sept. 1988.
5. CAFFESSE, R.G.; DOMINGUEZ, L.E.; NASJLETI, C.E.; CASTELLI, W.A.; MORRISON, E.C.; SMITH, B.A. Furcation defects in dogs treated by guided tissue regeneration (GTR). *J Periodontol*, v.61, n.1, p.45-50, Jan. 1990.
6. DAHLIN, C.; LINDE, A.; GOTTLLOW, J.; NYMAN, S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstructive Surg*, v.81, n.5, p.672-676, May 1988.
7. DAHLIN, C.; SENNERBY, L.; LEKHOLM, U., LINDE, A.; NYMAN, S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v.4, n.1, p.19-25, Jan. 1989.
8. DAHLIN, C.; GOTTLLOW, J.; LINDE, A.; NYMAN, S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. A experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstructive Hand Surg*. v. 24, n.1, p.13-19, Jan. 1990.

9. DAHLIN, C.; LEKHOLM, U.; LINDE, A. Membrane induced bone augmentation at titanium implants. A report on 10 fixtures followed 1 to 3 years after loading. *Int J Periodontics Restorative Dent*, v. 11, n.4, p.273-281, July 1991.
10. DAHLIN, C.; SANDBERG, E.; ALBERIUS, P.; LINDE A . Restoration of long-standing mandibular non-union bone defects. An experimental study in rats using an osteopromotive membrane method. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v.23, n.4, p.237-242, Aug. 1994.
11. HARDWICK, R.; HAYES, B.K.; FLYNN, C. Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol*, v. 66, n.6, p.495-505, June, 1995.
12. HÜRZELER, M.B.; QUIÑONES, C.R.; HUTMACHER, D.; SCHÜPBACH, P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clin Oral Implants Res*, v.8, n.4, p.323-331, Aug. 1997.
13. HUTMACHER, D.; HÜRZELER, M.B.; SCHIEPHAKE, H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Maxillofac Implants* v.11, n.5, p.667-678, 1996.
14. KOHAL, R.-J.; TREJO, P.M.; WIRSCHING, C.; HÜRZELER, M.B.; CAFFESSE, R.G. Comparison of a bioabsorbable and bioinert membranes for guide bone regeneration around non-submerged implants. An experimental study in the mongrel dog. *Clin Oral Implants Res*, v.10, n.3, p. 226-237, May, 1999.
15. LUNDGREN, D.; SENNERBY, L.; FALK, H.; FRIBERG, B.; NYMAN, S. The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res*, v.5, n.3, p.177-184, Sept. 1994.
16. LUNDGREN, A.K.; SENNERBY, L.; LUNDGREN, D.; TAYLOR, A.; GOTTLAW, J.; NYMAN, S. Bone augmentation at titanium implants using autologous bone grafts and a bioresorbable barrier. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*, v.8, n.2, p.82-89, Apr. 1997.
17. MAYFIELD, L.; NOBRÉUS, N.; ATTSTRÖM, R.; LINDE, A. Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane. *Clin Oral Implants Res*, v.8, n.1, p.10-17, Feb. 1997.

18. MCGINNIS, M.; LARSEN, P.; MILORO, M.; BECK, F.M. Comparison of resorbable and nonresorbable guided bone regeneration materials: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v.13, n.1, p.30-35, Jan. 1998.

19. NYMAN, S. LANG, K.; BUSER, D.; BRÄGGER, U. Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration. A report of 2 cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v. 5, n.1, p.9-14, Jan. 1990.

20. PIATTELLI, A .; SCARANO, A .; RUSSO, P.; MARATASSO, S. Evaluation of guided bone regeneration in rabbit tibia using bioresorbable and non-resorbable membranes. *Biomaterials*, v.17, n.8, p.791-796, Apr. 1996.

21. RASMUSSEN, L.; SENNERBY, L.; LUNDGREN, D.; NYMAN, S. Morphological and dimensional changes after barrier removal in bone formed beyond the skeletal borders at titanium implants. A kinetic study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*, v.8, n.2, p.103-116, Apr. 1997.

22. SANDBERG, E.; DAHLIN, C.; LINDE, A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg*, v.51, n.10, p.1106-114, Oct. 1993.

23. SCHENK, R.K.; BUSER, D.; HARDWICK, W.R.; DAHLIN, C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v.9, n.1, p.13-29, Jan. 1994.

24. SCHMID, J.; WALLKAMM, B.; HÄMMERLE, C.H.F.; GOGOLEWSKI, S.; LANG, N.P. The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment. *Clin Oral Implants Res*, v.8, n.3, p.244-248, June 1997.

25. SCANTLEBURY, T.V. 1982-1992: A decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol*, v.64, Supl, p.1129-1137, Nov. 1993.

26. SIMION, M.; SCARANO, A .; GIONSO, L.; PIATTELLI, A . Guided bone regeneration using resorbable and nonresorbable membranes: a comparative histologic study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v.11, n.6, p. 735:742, Dec. 1996.

27. SIMION, M.; DAHLIN, C.; BLAIR, K.; SCHENK, R.K. Effect of different microstructures of e-PTFE membranes on bone regeneration and soft tissue response: a histologic study in canine mandible. Clin Oral Implants Res, v.10, n.2, p.73-84, Apr. 1999.
28. TATAKIS, D.N.; PROMSUDTHI, A .; WIKESJÖ, U.M.E. Devices for periodontal regeneration. Periodontol 2000, v.19, p.59-73, 1999.
29. VERT, M.; LI, S.; GARREAU, H. New insights on the degradation of bioresorbable polymeric devices based on lactic and glycolic acids. Clin Mater v.10, n.1-2, p.3-8, Jan. 1992.

¹De acordo com NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas, 1989. Abreviatura de periódicos segundo "Index to Dental Literature".

**** Doutora em Periodontia - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo***

***** Professor Doutor do Departamento de Histologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo***

****** Professor Titular da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo***

