

## Membranas reabsorvíveis em regenerações ósseas guiadas - uma revisão de literatura

## Bioresorbable membranes for guided bone regeneration - a literature review

## Membranas reabsorbibles en regeneración ósea guiada - una revisión de la literatura

Cezar Bragato Filho 

Márcio Antônio Battistella 

### Endereço para correspondência:

Cezar Bragato Filho  
Rua Dr. Vicente Machado, 921  
Centro  
85555-000 - Palmas - Paraná - Brasil  
E-mail: cbfilho96@gmail.com

**RECEBIDO:** 01.02.2023

**MODIFICADO:** 04.07.2023

**ACEITO:** 07.08.2023

### RESUMO

Comumente as técnicas de regeneração óssea guiada são associadas a instalação de implantes dentários. Para excluir a concorrência dos tecidos não desejados nesta área, a aplicação de uma membrana é um princípio chave para que uma regeneração óssea guiada seja bem-sucedida. As membranas introduzidas no mercado possuem inúmeras propriedades que são passíveis de modificações. Isso desperta para a necessidade de estudar e avaliar os possíveis resultados biológicos, bem como os mecanismos envolvidos em associar as membranas com os defeitos que serão regenerados com enxertias ósseas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Regeneração óssea. Materiais biocompatíveis. Membranas.

**ABSTRACT**

Guided bone regeneration techniques are commonly associated with the installation of dental implants. To exclude competition from unwanted tissues in this area, the application of a membrane is a key principle for a successful guided bone regeneration. The membranes introduced in the market have numerous properties that are subject to modifications. This raises the need to study and evaluate possible biological outcomes, as well as the mechanisms involved in associating membranes with defects that will be regenerated with bone grafts.

**KEYWORDS:** Bone regeneration. Biocompatible materials. Membranes.

**RESUMEN**

Las técnicas de regeneración ósea guiada se asocian comúnmente con la instalación de implantes dentales. Para excluir la competencia de tejidos no deseados en esta área, la aplicación de una membrana es un principio clave para una regeneración ósea guiada exitosa. Las membranas introducidas en el mercado tienen numerosas propiedades que están sujetas a modificaciones. Esto plantea la necesidad de estudiar y evaluar posibles resultados biológicos, así como los mecanismos involucrados en la asociación de membranas con defectos que serán regenerados con injertos óseos.

**PALABRAS CLAVE:** Regeneración ósea. Materiales biocompatibles. Membranas.

## INTRODUÇÃO

A revolução da implantodontia permitiu que pacientes parcialmente edêntulos ou totalmente edêntulos, pudessem ter uma qualidade de vida elevada. No entanto, a perda ou insuficiência óssea, causada por doenças periodontais, traumas e tumores, seguem sendo o maior desafio para a osseointegração. Para obtermos sucesso e uma boa longevidade em nossa osseointegração, precisamos de volume ósseo nos locais implantados. Para esse desafio, diferentes estratégias foram aplicadas, dentre elas, destaca-se a regeneração óssea guiada<sup>1</sup>.

Originalmente, a hipótese de regeneração óssea guiada foi introduzida em 1988, implicando que uma membrana não reabsorvível ou biodegradável, poderia ser posicionada para evitar que algumas células, como o epitélio de rápida proliferação e as de tecido conjuntivo, disputassem espaço com células de crescimento mais lento, essenciais para a formação óssea. Portanto, células osteoprogenitoras seriam as únicas a colonizar a região do defeito ósseo<sup>2</sup>.

A regeneração óssea guiada concomitante com a colocação de implantes é considerada a técnica mais utilizada e documentada para reabilitações de defeitos ósseos<sup>3</sup>.

O tipo de membrana usada é componente essencial da regeneração óssea guiada. Diferentes materiais já nos foram apresentados, entretanto, as membranas devem respeitar características imprescindíveis, como, biocompatibilidade, propriedades oclusivas, estabilidade, fácil manuseio e propriedades físicas e mecânicas agradáveis<sup>4</sup>.

O objetivo do presente artigo foi elucidar o papel das membranas colágenas reabsorvíveis na regeneração óssea guiada, bem como as indicações e as vantagens de utilizar esse procedimento.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Regeneração Óssea Guiada e Membranas

Chama-se regeneração a reposição de tecidos perdidos no organismo, por determinados componentes organizados e iguais. O processo de reparação pode ser dividido em fisiológico e reparador.

A reparação fisiológica é entendida por ser

aquela que proporciona uma reposição ininterrupta de células e elementos teciduais. Ao passo que, a regeneração reparadora vai ser desencadeada pelos processos patológicos que ocorrem nos tecidos orgânicos<sup>5</sup>.

A regeneração óssea guiada (ROG) foi à terminologia criada para a técnica utilizada na reconstrução do tecido ósseo. Essa regeneração sempre estará associada à instalação de implantes, seja ela utilizada no mesmo momento da instalação do implante ou, em um primeiro momento, anterior à instalação do implante<sup>6</sup>.

Técnicas de enxerto ósseo podem ser aplicadas em alvéolos pós-extração dentária, aumento de rebordo horizontal, aumento de rebordo vertical e levantamento de seio. Para maximizar os resultados de cada uma dessas aplicações, várias técnicas diferentes são empregadas. Eles incluem enxerto particulado, uso de membrana, enxerto em bloco e distração osteogênica, isoladamente ou em combinação.

Atualmente, a regeneração óssea guiada é realizada com diferentes tipos de membranas (absorvíveis e não absorvíveis), e com variados tipos de materiais de enxerto<sup>7</sup>. A escolha do material, tanto do tipo de membrana, quanto o tipo de enxerto, depende exclusivamente do tipo do defeito ósseo<sup>8</sup>.

Estudos clínicos demonstraram que a regeneração óssea guiada é um tratamento com previsibilidade e sucesso para defeitos horizontais usando membranas absorvíveis e não absorvíveis. Membranas absorvíveis foram consideradas mais biocompatíveis e apresentam menores taxas de complicações. Inúmeros estudos mostraram que as membranas não absorvíveis tiveram exposição pelo tecido mole<sup>9-10</sup>. Enquanto que, nas membranas absorvíveis, quando expostas, a reparação espontânea foi notada com frequência<sup>10</sup>, o que é possivelmente explicado pelo fato de que a membrana se degrada rapidamente, e não o tecido que realiza a reparação<sup>11</sup>.

Mesmo que as membranas não absorvíveis sejam mais comumente usadas para defeitos ósseos verticais, estudos clínicos recentes mostraram resultados promissores com o uso de membranas absorvíveis de colágeno<sup>12-13</sup>.

### Membranas Absorvíveis e Membranas Não Absorvíveis

Uma grande variedade de materiais tem sido

usada em estudos clínicos e experimentais para obter uma regeneração óssea guiada. Dentre eles estão, politetrafluoretileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), colágeno, fásia lata liofilizada, aloenxertos de dura máter liofilizados, poliglactina 910, ácido polilático, ácido poliglicólico, poliortoéster, poliuretano, polihidroxibutirato, sulfato de cálcio, malha de microtitânio<sup>14</sup>, e folhas de titânio<sup>15</sup>.

As primeiras membranas feitas de ePTFE e Teflon demonstraram interromper a migração de células epiteliais para o local de regeneração onde o osso deveria ser produzido<sup>16</sup>.

Após a apresentação do primeiro procedimento bem sucedido usando ePTFE e os sucessos subsequentes da técnica, esse material se tornou o padrão para a regeneração óssea.

Os estudos baseados em evidência atuais apoiam o uso de ambos os tipos de membranas, as não reabsorvíveis e membranas reabsorvíveis<sup>17</sup>. A principal desvantagem das membranas não reabsorvíveis foi uma maior taxa de deiscências da ferida<sup>10</sup>, levando a uma alta ocorrência de infecções e eventos adversos na cicatrização de feridas<sup>18</sup>, para membranas reabsorvíveis, em vez disso, as limitações são falta de manutenção do espaço e menor tempo de degradação.

Como a longevidade da função das barreiras é um aspecto importante para a função regenerativa, a perda da integridade estrutural de uma membrana devido às atividades enzimáticas derivadas de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares pode se tornar um limite aos dispositivos bioabsorvíveis<sup>19</sup>.

Embora a durabilidade da barreira seja menor ao longo do período de cicatrização, as membranas reabsorvíveis têm várias vantagens, como uma única etapa cirúrgica, fator que diminui a morbidade do paciente e o risco para os tecidos recém-regenerados, boa integração tecidual, com menor risco de exposição da membrana e, radioluscência, que permite imagens radiográficas do osso regenerado durante o período de cicatrização<sup>20</sup>.

Além de não ser necessária uma segunda intervenção cirúrgica para remover a membrana, as membranas reabsorvíveis ainda oferecem algumas vantagens adicionais, como por exemplo, a melhor cicatrização dos tecidos moles adjacentes, incorporação das membranas pelos tecidos hospedeiros (dependendo das propriedades do material) e, uma rápida reabsorção em caso de exposição, portanto, eliminando sítios propensos a contaminação bacteriana<sup>21</sup>.

Dependendo de sua origem, as membranas absorvíveis são geralmente divididas em polímeros naturais, representados pelo colágeno, e polímeros sintéticos, representados pelos poliésteres alifáticos (por exemplo, poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido poliglicólico) (PGA), poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL)<sup>22</sup>. Os polímeros sintéticos são altamente personalizáveis, permitindo o controle preciso da forma, espessura, porosidade, resistência mecânica e propriedades de degradação da membrana, ajustando a estrutura química e as condições de preparação<sup>23</sup>. Com base nessas vantagens, o desenvolvimento de membranas de polímeros sintéticos, tem sido o foco da próxima geração de membranas. Embora a maioria dos polímeros sintéticos sejam considerados não citotóxicos e degradáveis, as membranas de polímeros sintéticos ainda apresentam fortes reações inflamatórias causadas por oligômeros e subprodutos ácidos liberados durante a degradação, bem como o período de degradação de alguns polímeros (por exemplo, PCL) que é muito longo (2-3 anos) para procedimentos de regeneração óssea guiada<sup>23</sup>.

Uma desvantagem que podemos observar na membrana reabsorvível está relacionada às suas propriedades mecânicas, que podem levar ao colapso para dentro do defeito ósseo, portanto, sua combinação com enxerto ósseo é recomendada quando aplicada clinicamente, para diminuir tal complicação<sup>21</sup>.

### Membranas de Colágeno

Os colágenos são uma família de diferentes tipos de proteínas encontrados em vários tecidos humanos, como a pele, vasos sanguíneos e osso. O colágeno pode ser sintetizado por algumas células especializadas no corpo humano, dependendo da localização. Os fibroblastos são responsáveis pela produção do colágeno no tecido conjuntivo, enquanto os osteoblastos são responsáveis pela produção do colágeno no osso.

O colágeno tem muitas características estruturais, incluindo baixa imunogenicidade, boa capacidade hemostática, ação quimioestática em células regenerativas, como os fibroblastos e osteoblastos e, boa estabilidade dimensional.

A molécula de colágeno sozinha, não é estável. Portanto, ela se organiza em formato de hélice tripla, também chamada de fibrila de colágeno<sup>24</sup>. Muitas fibrilas de colágeno são organizadas juntas com uma ligação cruzada covalente, para dar formação à fibra

de colágeno. Existem inúmeros tipos de colágenos, dependendo da localização e da função<sup>25</sup>.

O colágeno tipo I representa 90% do colágeno total do corpo, majoritariamente encontrado nos principais tecidos conjuntivos, como a pele, tendões, ligamentos, osso, córnea e tecido conjuntivo periodontal. O tipo I também é o colágeno encontrado na maioria das membranas de colágeno comercialmente disponíveis para regeneração<sup>26</sup>.

Atualmente, a maioria das membranas reabsorvíveis, é feita de colágeno e existe uma grande variedade no mercado.

Membranas de colágeno naturais são caracterizadas por serem materiais nativos, o que significa que a estrutura de colágeno natural do tecido original e suas propriedades são preservadas durante o processo de produção. As membranas naturais exibem ótimas propriedades de manuseio, como tração e resistência a rompimento, e uma boa adaptação aos contornos das superfícies. Um processo de limpeza estagiado que remove todas as proteínas não colagênicas e componentes antigênicos é usado para a produção. Após este processo as membranas exibem uma estrutura de colágeno tridimensional natural de colágeno tipo I e uma menor proporção de colágeno tipo III. Este processo inclui várias etapas de lavagem com soluções de diferentes pH para obter neutralização e desantigenização. No final do processo é aplicado um procedimento de liofilização e esterilização. A maior desvantagem desse material é a rápida degradação, não provendo a integridade necessária para o tempo que a área de regeneração precisa para estabilizar<sup>27</sup>.

### Membranas de Colágeno Reticuladas

Para melhorar a resistência à degradação e, prolongar o efeito das membranas colágenas, processos físicos, químicos e enzimáticos foram desenvolvidos pela reticulação das fibras colágenas e, portanto culminando na criação das membranas colágenas reticuladas reabsorvíveis<sup>28</sup>.

A formação de colágenos reticulares se dá pela presença de dois aminoácidos contidos de aldeídos que reagem com outros aminoácidos no colágeno, para gerar ligações cruzadas difuncionais, trifuncionais e tetrafuncionais. A ocorrência de moléculas colágenas reunidas naturalmente nos polímeros fibrosos é um pré-requisito para o desenvolvimento das ligações cruzadas. Quando esses fatores são reunidos, a reti-

culação ocorre de forma espontânea e progressiva. As estruturas químicas da reticulação ditam que alinhamentos intermoleculares muito precisos devem ocorrer no polímero de colágeno<sup>29</sup>.

Vários métodos químicos e físicos de reticulação, como luz ultravioleta, glutaraldeído (que é um agente de referência para as reações de reticulação), glutaraldeído com irradiação, hexa-metilenodisocianato (HMDIC), difenilfosforilazida e reticulação enzimática de ribose, têm sido usados para aumentar as propriedades biomecânicas das fibras de colágeno<sup>30</sup>. O processo de fabricação envolve a extração de colágeno em fibrilas monoméricas, que são então reconstruídas e reticuladas para formar um biomaterial à base de colágeno melhorado.

A degradação in vivo de biomateriais colágenos pode ser controlada pela reação de reticulação. O glutaraldeído 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 com glutaraldeído, como o de polimerização dos monômeros do glutaraldeído em soluções, levando a reticulações heterogêneas e citotóxicas, foram solucionadas por reações contínuas de glutaraldeído em baixas concentrações. Este método produzirá um material com o mesmo padrão de degradabilidade, usando quantidades menores de glutaraldeído, portanto, evitando efeitos citotóxicos. Tratamentos progressivos com glutaraldeídos em baixas concentrações induz reações mais homogêneas na matriz colágena<sup>31</sup>.

O grau de reticulação das fibras colágenas afeta o grau de degradação, portanto, quanto mais reticulações ocorrerem na fibra mais lenta a degradação, e vice e versa<sup>32</sup>.

Por outro lado, os benefícios de uma membrana de colágeno reticulada resultam em uma barreira de maior área e espessura. A membrana colágena reticulada reduz a reabsorção do enxerto ósseo, pois a degradação da membrana começa logo após a instalação da mesma. Em alguns estudos foi apresentado que é necessário um tempo de função de barreira de um mês para cada milímetro de área de regeneração óssea<sup>33</sup>. Em um estudo, pesquisadores afirmam que os procedimentos de regeneração óssea guiada através de membrana colágena reabsorvível alcançam ganhos ósseos volumétricos sem significância estatística entre as membranas reticuladas e não reticuladas<sup>33</sup>. Em outro estudo não foi relatada nenhuma diferença

substancial na preservação do volume de tecido duro e mole entre membranas reticuladas e não reticuladas. No entanto, eles tiveram um desempenho significativamente melhor se não expostos<sup>34</sup>.

As membranas reabsorvíveis são consideradas efetivas na regeneração óssea guiada em para futura instalação de implantes<sup>35</sup>. Entretanto, a duração da integridade da membrana reabsorvível foi apontada como o maior problema no seu uso, especialmente quando a regeneração óssea é desejada além dos limites da superfície óssea original<sup>36</sup>. A membrana deve permanecer estável e íntegra por 4 a 6 semanas, para que os melhores resultados regenerativos sejam obtidos<sup>37</sup>.

Outro ponto negativo para o uso das membranas de colágeno é que ela não apresenta uma propriedade específica para a manutenção de espaço, devendo ser associada ao uso de enxertos ou parafusos de enxerto quando a morfologia do defeito não propiciar que ela se mantenha firme por si só<sup>38</sup>.

E, mesmo com o uso de enxertos, sempre é reportado alguma reabsorção se comparado ao uso de uma membrana não absorvível de ePTFE em que os relatos são de aumento de volume do enxerto sem, entretanto, haver diferenças de qualidade óssea e área de contato osso-implante.

### Membranas Colágenas e Enxertos

As membranas colágenas, independentemente de seu tratamento de superfície, são frequentemente combinadas com enxertos ósseos, sejam eles autógenos, xenógenos ou aloplásticos.

Enxertos utilizando osso autógeno fornecem características favoráveis para a regeneração, como por exemplo, osteocondução, osteogenicidade e osteoindução, no entanto, a coleta pode gerar maior morbidade ao paciente, devido procedimentos cirúrgicos adicionais e também a degradação do osso autógeno é rápida, perdendo assim, a capacidade de criar espaço funcional<sup>38</sup>.

Com o intuito de mitigar essas desvantagens e obter uma degradação mais lenta, substitutos ósseos estão sendo desenvolvidos amplamente<sup>39</sup>.

## DISCUSSÃO

Defeitos ósseos periodontais que não tem a capacidade de se regenerar, necessitam, obrigatoriamente, de uma técnica cirúrgica para devolver a anatomia e a função perdida. Dentre inúmeras técnicas, está a regeneração óssea guiada amplamente utilizada para aumento ósseo, em volume e também em altura, em defeitos ósseos no processo alveolar. Dentre as técnicas utilizadas, estão sendo amplamente estudadas as membranas colágenas reabsorvíveis.

Como requisitos imprescindíveis para agir como uma barreira, as membranas precisam de: biocompatibilidade, propriedades oclusivas, capacidade de criação de espaço, integração tecidual e ser clinicamente manuseáveis<sup>40</sup>.

As membranas reabsorvíveis devem estar em plena estabilidade, para que não haja interferência na osseointegração e, completamente recoberta para evitar focos de infecção<sup>41</sup>.

Previamente às membranas colágenas, tínhamos as membranas de e-PTFE sendo amplamente utilizadas, pois atendem as especificações necessárias para a regeneração óssea guiada. No entanto, também apresentavam alto índice de exposição e a necessidade de uma segunda cirurgia para a remoção<sup>42</sup>.

A técnica usando o e-PTFE é defendida sob o argumento de que um bom fechamento primário pode evitar a exposição e possíveis focos de infecção<sup>43</sup>.

Com o intuito de diminuir o tempo cirúrgico e a morbidade do paciente, devido à necessidade de um segundo ato cirúrgico, a pesquisa e desenvolvimento acerca de materiais reabsorvíveis tornou-se necessária.

As membranas reabsorvíveis são consideradas um material de primeira escolha quando se espera que o resultado do tratamento seja o mesmo que o uso de materiais não reabsorvíveis<sup>44</sup>.

Em um estudo, foi comparado a biodegradação de membranas colágenas nativas e membranas colágenas reticuladas em ratos. A observação foi realizada nos períodos de 2, 4, 8, 16 e 24 semanas, avaliando o comportamento da membrana em relação à vascularização, integração tecidual e resposta inflamatória durante a reabsorção. Maior vascularização e integração tecidual foram observados para membranas de colágeno nativo, seguido por membranas reticuladas, algumas das quais demonstrou uma reação de

corpo estranho durante a reabsorção<sup>45</sup>.

Em outro determinado estudo, foi avaliada a biodegradação de três membranas de colágeno disponíveis comercialmente. Diferenças estatísticas significativas na quantidade de material de membrana residual foram registradas dentro de cada membrana (entre diferentes momentos) e entre diferentes membranas ao mesmo tempo. Aos 28 dias, a menor quantidade de colágeno residual na área foi observada nas membranas não reticuladas (13.9% ± 10.25%), seguido pelo glutaraldeído reticulado (24.7% ± 35.11%) e o grupo de ribose reticulada (91.3% ± 10.35%). A espessura residual da membrana, expressa como a porcentagem de espessura da linha de base, apresentou um padrão semelhante<sup>34</sup>.

Em geral, as membranas reabsorvíveis apresentam menor resistência mecânica e, portanto, são menos eficientes na criação de espaço do que e-PTFE não biodegradável e malha de titânio. Portanto, na regeneração óssea guiada, substitutos ósseos são usados em combinação com membranas reabsorvíveis para manter a forma da membrana e levar à criação de espaço.

Assim, diversos trabalhos salientaram a importância de prevenir o colapso das membranas reabsorvíveis e diferentes métodos têm sido propostos para esse fim.

Em outro estudo, os autores mostraram que os pacientes, com menos de 4 mm de largura óssea horizontal residual foram selecionados e tratados com membranas colágenas reabsorvíveis e uma mistura 1:1 de partículas inorgânicas de osso bovino com osso autógeno, 7 meses antes da colocação do implante. Um ganho médio de osso horizontal de 5.03 ± 2.15 mm (IC 95%: 4.13 - 5.92 mm) foi obtido<sup>46</sup>.

Um estudo mostrou que as membranas colágenas, derivadas de colágeno tipo I e III de suínos, são biocompatíveis e inertes, não apresentaram reação inflamatória nem produção de corpo estranho e promoveram a regeneração óssea guiada. A integridade da membrana foi mantida durante 14 dias, mas quando chegou ao trigésimo dia, começou a produzir sinais de degradação, altos índices de remodelação e uma redução significativa de espessura<sup>47</sup>.

Resultados similares foram publicados por alguns autores, mostrando também uma redução significativa da espessura da membrana entre o décimo quarto e trigésimo dia, assim como uma redução na quantidade total de colágeno. Mesmo assim, no trigé-

simo dia, marcadores de formação óssea (fosfato alcalino, sialoproteína óssea, osteopontina), uma célula mesenquimal (vimentina), juntamente com achados histológicos, sugeriram que a formação óssea estava ocorrendo, com a incorporação de fragmentos de fibras colágenas degradadas<sup>34</sup>.

## CONCLUSÃO

Com base na literatura consultada sobre membranas colágenas em regenerações ósseas guiada, é possível concluir:

1. As membranas colágenas possibilitam a formação óssea em áreas com perda de função, para a colocação de futuros implantes. Contado com uma base científica sólida e um emprego clínico amplo.

2. As membranas colágenas são o material de escolha, desde que consigam reproduzir os mesmos ganhos verticais e horizontais que as membranas consideradas por muito tempo o padrão ouro (membranas não reabsorvíveis).

3. As vantagens da utilização das membranas colágenas em regenerações ósseas se mostram muito sólidas na literatura. Dentre elas, menor morbidade ao paciente, diminuição da taxa de infecção, biocompatibilidade, propriedades oclusivas, capacidade de criação de espaço, integração tecidual e fácil manuseio.

As membranas devem ser escolhidas conforme cada caso clínico, dependendo do resultado esperado, e do tempo de biodegradação.

## REFERÊNCIAS

1. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci.* 2017;125(5):315-37.
2. Omar O, Elgali I, Dahlin C, Thomsen P. Barrier membranes: more than the barrier effect? *J Clin Periodontol.* 2019;46(Suppl 21):103-23.
3. Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Khoshkam V. Guided bone regeneration for the reconstruction of alveolar bone defects. *Ann Maxillofac Surg.* 2017;7(2):263-77.
4. Sam G, Pillai BR. Evolution of barrier membranes in periodontal regeneration - Are the third generation membranes really here? *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):ZE14-7.

5. Schenk RK. Regeneração óssea, bases biológicas. São Paulo: Quintessense; 1996.
6. Bezerra FJB; Lenharo A. Terapia clínica avançada em implantodontia. São Paulo: Artes Médicas; 2002.
7. Dimitriou R, Mataliotakis GI, Calori GM, Giannoudis PV. The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC Med.* 2012;10:81.
8. Benic GI, Hammerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol* 2000. 2014;66(1):13-40.
9. Chiapasco M, Zaniboni M. Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(Suppl 4):113-23.
10. Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with bio-oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(6):844-52.
11. McAllister BS, Haghghat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* 2007;78(3):377-96.
12. Kestra JA, Barry O, Jong L, Wahl G. Long-term effects of vertical bone augmentation: a systematic review. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(1):3-17.
13. Urban IA, Monje A, Lozada JL, Wang HL. Long-term evaluation of peri-implant bone level after reconstruction of severely atrophic edentulous maxilla via vertical and horizontal guided bone regeneration in combination with sinus augmentation: a case series with 1 to 15 years of loading. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(1):46-55.
14. D'amato S, Tartaro G, Itró A, Natri L, Santagata M. Block versus particulate/titanium mesh for ridge augmentation for mandibular lateral incisor defects: clinical and histologic analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015;35(1):e1-8.
15. Becker W, Dahlin C, Becker BE, Lekholm U, Van Steenberghe D, Higuchi K, et al. The use of e-ptfe barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implant.* 1994;9(1):31-40.
16. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Biologic width around titanium implants. a histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* 1997;68(2):186-98.
17. Merli M, Merli I, Raffaelli E, Pagliaro U, Natri L, Nieri M. Bone augmentation at implant dehiscences and fenestrations. A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Oral Implant.* 2016;9(1):11-32.
18. Selvig KA, Kersten BG, Chamberlain AD, Wikesjo UM, Nilveus RE. Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using eptfe barrier membranes: scanning electron microscopic evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J Periodontol.* 1992;63(12):974-8.
19. Mir-Mari J, Benic GI, Valmaseda-Castellon E, Hammerle CHF, Jung RE, Valmaseda-Castellón E, et al. Influence of wound closure on the volume stability of particulate and non-particulate gbr materials: an in vitro cone-beam computed tomographic examination. Parte II. *Clin Oral Implant Res.* 2017;28(6):631-9.
20. 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 Implant.* 1996;11(6):735-42.
21. Hämmerle CHF, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol* 2000. 2003;33:36-53.
22. Wang, J, Wang L, Zhou Z, Lai H, Xu P, Liao L, et al. Biodegradable polymer membranes applied in guided bone/tissue regeneration: a review. *Polymers.* 2016;8(4):115.
23. Ovcharenko N, Greenwell H, Katwal D, Patel A, Hill M, Shumway B, et al. A comparison of the effect of barrier membranes on clinical and histologic hard and soft tissue healing with ridge preservation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2020;40(3):365-71.
24. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978.
25. Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed Eng Online.* 2019;18(1):24.
26. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res.* 1987;22(3):252-4.
27. Behring J, Junker R, Walboomers XF, Chessnut B, Jansen JA. Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation, and migration of cells cultured on collagen barrier membranes. A systematic review. *Odontology.* 2008;96(1):1-11.
28. Tanzer ML. Cross-linking of collagen. *Science.* 1973;180(4086):561-6.
29. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. *J Periodontol.* 2001;72(2):215-29.
30. Verissimo DM, Leitao RFC, Ribeiro RA, Figueiro SD, Sombra ASB, Goes JC, et al. Polyanionic collagen membranes for guided tissue regeneration: effect of progressive glutaraldehyde cross-linking on biocompatibility and degradation. *Acta Biomater.* 2010;6(10):4011-8.

31. Brunel G, Piantoni P, Elharar F, Benque E, Marin P, Zahedi S. Regeneration of rat calvarial defects using a bioabsorbable membrane technique: influence of collagen cross-linking. *J Periodontol.* 1996;67(12):1342-8.
32. Guarnieri R, Devilliers P, Belleggia F. GBR using cross-linked collagen membrane and a new highly purified bovine xenograft (Iaddec) in horizontal ridge augmentation: case report of clinical and histomorphometric analysis. *Quintessence Int.* 2015;46(8):717-24.
33. Garcia Jimenez J, Berghezan S, Caramês JMM, Dard MM, Marques DNS. Effect of cross-linked vs. non-cross-linked collagen membranes on bone: a systematic review. *J Periodontol Res.* 2017;52(6):955-64.
34. Moses O, Vitrial D, Aboodi G, Sculean A, Tal H, Kozlovsky A, et al. Biodegradation of three different collagen membranes in the rat calvarium: a comparative study. *J Periodontol.* 2008;79(5):905-11.
35. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol.* 1998;69(9):1044-9.
36. Ito K, Namba K, Murai S. Effects of bioabsorbable and non-resorbable barrier membranes of bone augmentation in rabbit calvaria. *J Periodontol.* 1998;69(11):1229-37.
37. Nociti Jr FH, Machado MA, Stefani CM, Sallum EA. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects in dogs: a histometric investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16(5):646-52.
38. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(Suppl 2):S203-17.
39. Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(Suppl 2):S219-34.
40. Hardwick R, Hayes BK, Flynn C. Device for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol.* 1996;66(6):495-505.
41. Macedo LM, Macedo LGS, Matuda FS, Ouchi SM, Monteiro ASE, Carvalho YR. Guided bone regeneration with subperiosteal implants of PTFE and hydroxyapatite physical barriers in rats. *Braz Dent J.* 2003;14(2):119-24.
42. Oh T-J, Meraw SJ, Lee E-J, Giannobile WV, Wang H-J. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(1):80-90.
43. Fugazzotto PA. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part I: histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23(4):361-9.
44. Döri F, Huszár T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol.* 2007;34(3):254-61.
45. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Hertel M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(3):369-78.
46. Meloni SM, Jovanovic SA, Urban I, Canullo L, Pisano M, Tallarico M. Horizontal ridge augmentation using GBR with a native collagen membrane and 1:1 ratio of particulated xenograft and autologous bone: a 1-year prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(1):38-45.
47. Calciolari E, Ravanetti F, Strange A, Mardas N, Bozec L, Caccioli A, et al. Degradation pattern of a porcine collagen membrane in an in vivo model of guided bone regeneration. *J Periodontol Res.* 2018;53(3):430-9.