

Pode Medula Óssea Concentrada Aspirada Alterar o Padrão de Mineração da Região Anterior da Maxila Tratada com Xenoenxertos? Um estudo Preliminar

André Antonio Pelegrine, Marcelo Lucchesi Teixeira, Marcelo Sperandio, Thiago Sousa Almada, Karli Erik Kahnberg¹, Paulo José Pasquali, Antonio Carlos Aloise

Resumo

Objetivo: Avaliar a reconstrução óssea da maxila atrofica anterior usando enxertos de partículas com ou sem concentrado aspirado de medula óssea autólogo (BMAC). **Materiais e Métodos:** Oito pacientes com atrofia da maxila anterior, devido à perda de dentes foram selecionados e divididos em grupos de acordo com o tipo de material utilizado: Grupo Controle (GC) (n = 4) - somente xenoenxertos particulados e Grupo Teste (GT) (n = 4) - uma combinação de xenoenxerto particulado e BMAC. Ambos os grupos receberam uma membrana de colagem para cobrir o xenoenxerto. Após 4 meses, durante a colocação do implante, uma amostra de osso foi removida da área de enxerto por meio de uma broca de 2 milímetros de diâmetro trefina. Os espécimes foram fixados e preservados para avaliação histomorfométrica, que incluiu os seguintes parâmetros: tecido mineralizado (TM) e não-MT (NTM). Tomografia computadorizada de feixe cônico foi realizada em 3 intervalos de tempo para medir a espessura do osso: (1) antes de serem enxertados, (2) 4 meses e (3) 8 meses após a enxertia, utilizando o osso recebido localizado (mm) como variável de resultado. **Resultados:** A análise tomográfica revelou ganho ósseo em GC de $3,78 \pm 1,35$ mm e $4,34 \pm 1,58$ mm a 4 e 8 meses, respectivamente. GT apresentou um aumento de $3,79 \pm 0,52$ mm e $4,09 \pm 1,33$ mm após 4 e 8 meses, respectivamente. A análise histomorfométrica revelou que, por GC, TM- e valores relacionados com o NTM foram de $52,3\% \pm 16,78\%$ e $47,70\% \pm 5,55\%$, respectivamente, enquanto que para GT, eles eram $65,04\% \pm 20,98\%$ e $34,96 \pm 10,38$, respectivamente. **Conclusão:** Embora o ganho ósseo radiográfico pareceu semelhante entre os grupos, o uso de BMAC obtido através do método BMAC® revelou um aumento da tendência de mineralização no maxilar anterior. Deve ser ressaltado, no entanto, que este é um estudo preliminar, com uma população de amostra relativamente pequena e mais estudos com amostras maiores são necessários para verificar esses resultados.

Palavras-chave: medula óssea, regeneração óssea, células-tronco

Introdução

A perda óssea no maxilar anterior desdentado é uma ocorrência comum, com uma taxa de reabsorção óssea esperada de 35% no prazo de 6 meses da extração de dentes. [1] A perda de espessura do osso precede a perda de altura, o que explica por que as abordagens aposicionais que visam o aumento da espessura são as mais prevalentes. [2] Em reconstruções ósseas aposicionais, enxertos ósseos autólogos seriam considerados padrão-ouro. [3] A morbidade associada com enxerto ósseo autólogo é, no entanto, a principal limitação desta técnica, tanto para os profissionais, devido a dificuldades técnicas, quanto para os pacientes que permanecem relutantes em se submeter a procedimentos

cirúrgicos mais invasivos. [2-4] Por outro lado, a utilização de medula óssea como fonte de células em engenharia de tecidos ósseos representa uma alternativa ao enxerto ósseo autólogo tradicional, uma vez que, além de apresentar bons resultados de regeneração, o risco de complicações relacionadas com a aspiração é 10 vezes menor do que a observada com o clássico enxerto de crista ilíaca. Finalmente, quando as complicações ocorrem usando a abordagem anterior, elas são muito menos graves do que a anterior. [5]

Há muito poucos estudos na literatura relatando reconstruções maxilares anteriores utilizando enxertos ósseos particulados, o que dificulta a tomada de decisões pelo cirurgião em termos do tipo de enxerto a ser usado. Xenotransplantes, que estão disponíveis em uma forma particulada, estão se tornando uma opção mais viável do que enxertos autólogos, apesar de sua incapacidade de promover a osteogênese e osteoindução, uma crítica frequente em relação a esta abordagem. [6]

Uma série de estudos em modelos experimentais tentaram associar xenoenxertos de partículas com a terapia celular, com o objetivo de alcançar a osteogênese e osteoindução.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença 3.0 Licença Creative Commons Attribution-Share Alike, que permite que outras pessoas para remixar, ajustar, e construir sobre o trabalho não-comercialmente, desde que o autor seja creditado e as novas criações estejam licenciadas sob termos idênticos

Para re-impressões contate: reprints@medknow.com

Como citar este artigo: Peregrine AA, Teixeira ML, Sperandio M, Almada TS, Kahnberg KE, Pasquali PJ, et al. Pode medula óssea concentrada aspirada alterar o padrão de mineralização da região anterior da maxila tratada com xenoenxertos? Um estudo preliminar. *Contemp Clin Dent* 2016; 7: 21-6.

Departamento de Implantologia, Instituto e Centro de Pesquisa São Leopoldo Mandic, Campinas, Brasil, ¹Departamento de Cirurgia Bucal da Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia

Correspondence: Prof. André Antonio Pelegrine, Ruadas Areias, 37, CEP 13024-530, São Paulo, Brazil. E-mail: pelegrineandre@gmail.com

Acesse o artigo online	
Código de Resposta Rápida:	Website: www.contempclindent.org
	DOI: 10.4103/0976-237X.177112

Os autores concluíram que a medula óssea foi a fonte ideal de células, em particular na sua forma concentrada. [6,7]

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a reconstrução óssea humana na região anterior da maxila atrófica, com enxertos de partículas com ou sem concentrado aspirado de medula óssea autólogo (BMAC).

Materiais e Métodos

Este estudo foi realizado no ambulatório do Departamento de Implantodontia, Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic (Campinas, SP, Brasil), após a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa (838.635/2014). Foi obtido consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes.

Os critérios de inclusão foram pacientes sem os quatro incisivos superiores, que apresentavam ambos os caninos, que apresentaram não mais de 3 mm de rebordo alveolar remanescente e necessitavam implantes maxilares anteriores. Os pacientes se comprometeram a atender consultas de acompanhamento e manter a higiene oral adequada. Os pacientes com história de doença neoplásica tratada com radioterapia ou quimioterapia, mulheres grávidas ou amamentando, doenças sistêmicas ou tratamentos que afetam a homeostase óssea, alergia aos componentes dos materiais utilizados, patologias de sinusite, e fumantes foram excluídos do estudo.

A espessura de rebordo alveolar foi medida usando tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT, i-CAT Classic, Imagem Sciences International, Hatfield, PA, EUA) em cortes transversais das imagens geradas (Imagens e Comunicações Digitais em conjuntos de dados com base na Medicina) em uma resolução de 96 dpi, 14 bits em tons de cinza, e tamanho 0,25 milímetros voxel. A unidade de tomografia computadorizada (TC) foi fixada em 120 kVp, 5 mA, e exposição de 20s.

Oito pacientes com idade média de $52,4 \pm 2,2$ anos foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes apresentaram uma maxila atrófica anterior para enxerto antes da colocação do implante. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente usando um software baseado na web disponível em www.randomization.com em dois grupos de acordo com o material utilizado: Grupo Controle (CG) (n = 4) somente xenotransplante de osso particulado (Bio-Gen grânulos 500-1000 mm Biotech, Vicenza, Itália), e Grupo de teste (GT) (n = 4) com xenoenxerto de osso combinado particulado concentrado de medula óssea obtida através do método BMAC. Seguindo os princípios da regeneração óssea guiada (GBR), membranas de colágeno (Biocollagen Biotech, Vicenza, Itália) foram colocadas ao longo dos enxertos ósseos em todos os procedimentos dos reforços dos maxilares em ambos os grupos.

Ao final do estudo, todos os pacientes foram dentalmente reabilitados utilizando implantes e próteses fixas osteointegradas.

Obtenção do aspirado de medula óssea concentrada

De acordo com as instruções do fabricante, a medula óssea foi colhida e processada na sala de operações utilizando o sistema BMAC (Medula Óssea Processo componentes; Colheita Technologies, Plymouth, MA, EUA). Resumidamente, em regime de ambulatório e com anestesia local (xilocaína 2% sem vasoconstritor), 30 mL de aspirado de medula óssea foi obtido de todos os pacientes através de uma punção 2 cm caudal lateral da crista ilíaca posterior superior, utilizando uma agulha de medula óssea (incluída na embalagem) e seringas heparinizadas 30 mL (1 mL de 5.000 U/mL de heparina).

A seringa cheia com 30 ml de medula óssea foi conectada a um saco de filtro, a qual foi adicionado 8 ml de anticoagulante de citrato de dextrose (ACD-A). Após homogeneização, uma nova seringa foi conectada e os 30 ml filtrados removidos. O aspirado de medula óssea foi, em seguida, transferido para processos específicos descartáveis, os quais foram colocados numa centrífuga SmartPREP2. Após 14 min de centrifugação, foram obtidas duas fases no interior do tubo, isto é, o sobrenadante do plasma e o concentrado de células de medula óssea precipitada [A Figura 1a e b]. O plasma foi removido utilizando seringas específicas fornecidas no kit; o concentrado celular foi suspenso e aproximadamente 4 mL aspirado.

Procedimento Cirúrgico

Todos os pacientes foram tratados com anestesia local (Mepiadre 2%, DFL, São Paulo, Brasil), e um rebordo de espessura completa foi aumentado para proporcionar acesso ao cume alveolar reabsorvido. Uma rebarba de carboneto (Ar N 701 21 milímetros Jota Rotary Instruments, Ruthi, Suíça) foi utilizada para decorticação com o objetivo de melhorar a vascularização [Figura 2].

Em ambos os grupos, o enxerto de osso particulado foi espalhado sobre o osso para cobrir toda a área exposta uniformemente, para se atingir a espessura suficiente [Figura 3].

Em GT, o enxerto ósseo foi misturado com medula óssea antes da colocação no local do defeito [Figura 4]. Ambos os grupos foram cobertos com uma membrana de colágeno equino. Os retalhos foram reposicionados para cobrir completamente os enxertos e, posteriormente suturados com suturas com pontos separados simples de nylon de 4-0.

Análise Tomográfica Computadorizada

Foi feita a varredura em todos os pacientes em três intervalos diferentes: (1) da linha de base, ou imediatamente antes de serem enxertados; (2) 4 meses após a enxertia; e (3) 8 meses após o procedimento do enxerto. Para cada fatia TC, foi gerada imagem de um arquivo de imagem com etiquetas (TIF). A avaliação das imagens TIF foi realizada usando software dedicado (Image; NIH, Bethesda, MD, EUA) [Figura 5A-C].

A espessura foi medida em três pontos (apical, médio e coronal), e uma média foi feita por local. Todas as medições foram realizadas duas vezes por um único examinador cego experiente



Figura1:(a)de medulla óssea após centrifugação (note-se o sobrenadante de plasma de ser descartado);(b)aspiração da medulla óssea concentrada



Figura3: Enxerto em posição

andréantoniopellegrine (AAP), com um intervalo de 15 dias entre elas.

Biópsias Ósseas: Procedimento Clínico e Avaliação

A colocação do implante dental foi realizada 4 meses após a enxertia [Figura 6a e b].

Durante o procedimento, uma biópsia cilíndrica foi recuperada do local de colocação do implante de cada paciente, utilizando uma broca trefina (2 mm Ø interno). As biópsias foram rotineiramente fixadas, descalcificadas, desidratados, embebidas em parafina, e seccionados. Quatro secções de 7 µm foram coradas usando Trichrome de Masson para análise histológica e histomorfométrica, representando o aspecto central de cada biópsia cilíndrica. A quantidade relativa (%) de tecido mineralizado (TM) e não-TM (NTM) foi mensurada utilizando o software ImageJ (NIH, Bethesda, MD, EUA) [Figuras 7a e b]. Todas as análises histomorfométricas foram realizadas duas vezes por um único examinadorcego experienteAntonio Carlos Aloise (ACA), com um intervalo de 15 dias entre elas.

Análise Estatística

Software comercialmente disponível (GraphPadPrism 6.0 para Windows, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA) foi



Figura2: Local de intervenção cirúrgica após elevação do retalho e decorticação



Figura4:Xenoenxerto combinado com concentrado de aspirado de medulla óssea

utilizado para comparar todos os parâmetros avaliados e criar gráficos. Devido ao pequeno tamanho da amostra, os dados não foram considerados em conformidade a uma distribuição normal. Por conseguinte, foi utilizado o teste de Wilcoxon, com nível de significância de $P < 0,05$.

Resultados

Um mínimo de dois implantes foi colocado em cada um dos locais previamente enxertados, os quais foram osteointegrados e preenchidos depois de um período de cura de 4 meses. Nesse ponto, o TC mostrou um ganho de espessura do osso de $3,78 \pm 1,35$ mm e $3,79 \pm 0,52$ mm para o GC e GT, respectivamente. Após 8 meses, as mesmas áreas gravadas $4,34 \pm 1,58$ mm e $4,09 \pm 1,33$ mm para GC e GT, respectivamente [Tabela 1].

Com relação à análise histomorfométrica, GC apresentaram valores de TM e NTM de $52,3\% \pm 16,78\%$ e $47,70\% \pm 5,55\%$, respectivamente. GT apresentaram valores de TM e NTM de $65,04\% \pm 20,98\%$ e $34,961 \pm 10,38$, respectivamente [Tabela 2].

Discussão

A atrofia óssea alveolar é um achado comum no maxilar anterior desdentado,^[1,8] consequentemente, gerando uma alta demanda

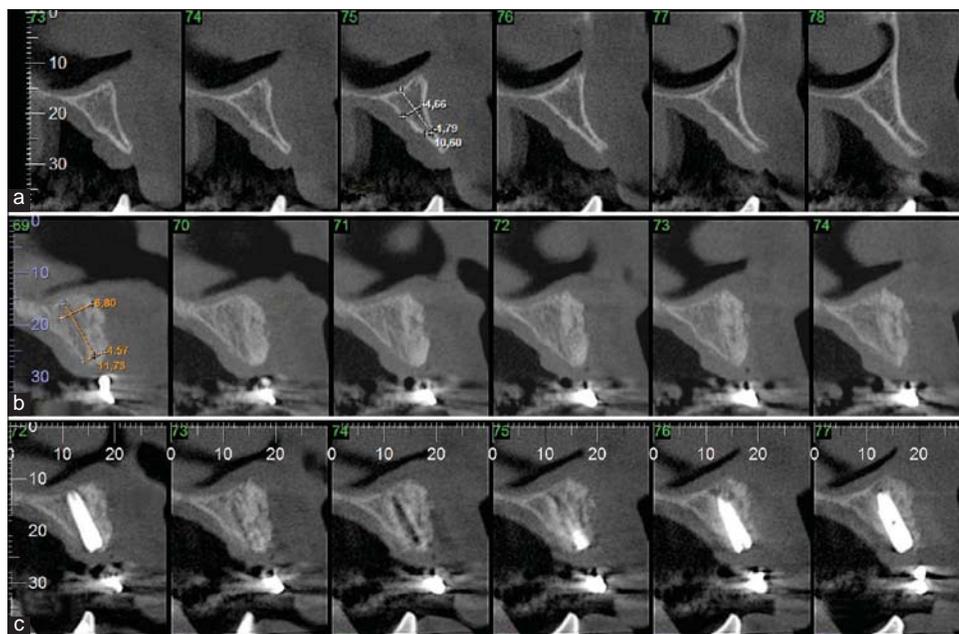


Figura5:(a)Imagem por tomografia computadorizada antes do tratamento;(b)Imagem de tomografia computadorizada 4 meses após o tratamento; (c) Imagem de tomografia calculado 8 meses após o tratamento.

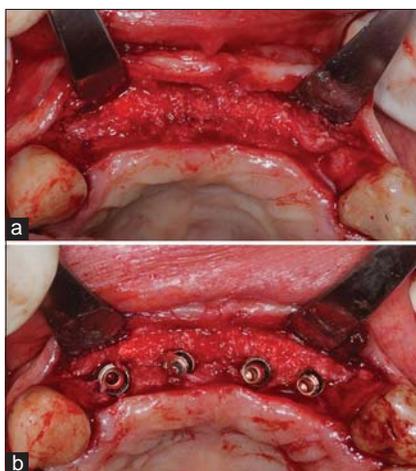


Figura6:(a) Local Transplantado 4 meses após a reabertura;(b)vista transoperatório, imediatamente após a colocação do implante.

Tabela1: Bone thickness gain measured by computed tomography (inmm)

Grupo	4 meses	8 meses
Grupo Controle	3.78±1.35	4.34±1.58
Grupo Teste	3.79±0.52	4.09±1.33

Tabela2: Análise Histomorfométrica (%)

	CG	TG	P
MT	52.30±16.78	65.04±20.98	0.13
NMT	47.70±5.55	34.96±10.38	0.18

CG:Grupo Controle;TG:Grupo Teste; MT:Tecido Mineralizado; NMT: Tecido Não Mineralizado

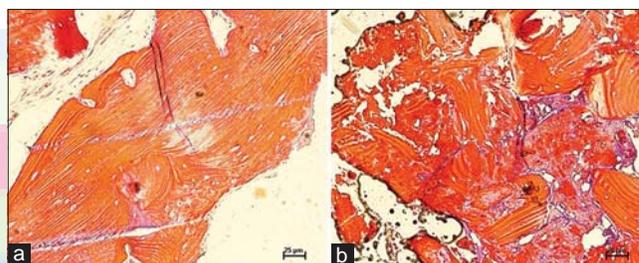


Figura7:(a)Fotomicrografia de um corte histológico corados com tricrômico de Masson, do Grupo de Controle ($\times 100$); (B) fotomicrografia de um slide histológico corados com tricrômico de Masson do Grupo de teste ($\times 100$)

para a reconstrução óssea nessa área antes da colocação de implantes ósseo integrados.^[9]

No presente estudo, todos os pacientes tinham uma espessura do osso maxilar anterior <3 mm e ambos os grupos apresentaram um ganho de espessura de aproximadamente 4 mm, o que foi confirmado pela TC. Este nível de ganho ósseo é comparável a outros estudos que incidiu sobre a reconstrução da maxila anterior.^[10,11]

Alguns estudos têm avaliado o potencial de regeneração óssea usando uma combinação de substitutos ósseos com técnicas de GBR. Esta última técnica foi utilizada no presente estudo, uma vez que ao longo dos anos o uso de membranas ou barreiras de tecido tem sido demonstrado para evitar a transferência de células indesejadas derivadas de tecidos moles adjacentes durante o processo de cura.^[12-14]

Análise de TC, tanto antes (4 meses após a enxertia) e após a colocação do implante (8 meses após a enxertia), não revelaram

qualquer perda volumétrica entre estes intervalos de tempo ($P > 0,05$). Houve, de fato, um ganho numérico entre 4 e 8 meses, o que provavelmente ocorreu colateralmente à característica de expansão da macro-engenharia dos implantes utilizados.

Em relação aos achados histomorfométricos, não foi observada diferença significativa em ambos os níveis de NTM ou TM entre os grupos ($P > 0,05$); no entanto, foi observada uma tendência para maior TM e níveis mais baixos de NTM em GT. Isto pode ser justificado pela presença de células potencialmente osteogênicas e fatores de crescimento com potencial de osteoindução na medula óssea, como relatado por Pelegrine et al. [6] e Aloise et al. [15]. De acordo com Herman et al., [16] a utilização do sistema fechado BMAC revelou resultados semelhantes, ou ainda melhores, a métodos mais elaborados, tais como o isolamento de células mononucleares de medula óssea utilizando o método FICOLL. Sauerbier et al. [17] afirmou que o sistema fechado BMAC era um substituto apropriado para o sistema FICOLL aberto para procedimentos de regeneração óssea. Rickert et al. (2011) [18] relataram que o sistema BMAC poderia ser utilizado como uma alternativa ao enxerto ósseo autólogo, por conseguinte, justificando a sua utilização na prática clínica diária. No entanto, apesar do fato da baixa taxa de complicações em relação à colheita de medula óssea, especialmente quando comparada com a colheita do enxerto de osso autógeno, [5], é importante considerar que a utilização de um xenoenxerto sem misturá-lo com o BMAC não tem, obviamente, nenhuma complicação relacionada com a área doadora. Portanto, o uso de sistema de BMAC associado a um xenoenxerto tem a vantagem de conseguir um padrão de mineralização mais alta, mas ainda exige uma colheita invasiva de tecido que pode ter repercussões no uso clínico de rotina.

No presente estudo, apenas o TM total foi considerado em detrimento da quantidade de tecido mineralizado vital e não vital. Esta decisão foi tomada baseado na dificuldade de distinguir entre eles em Fotomicrografia [Figura 7a e b]. Dois fatores podem ter contribuído para isso: (1) O método de coloração (tricrômico de Masson) não permitir tal distinção baseada unicamente na diferença de cor, confundindo, assim, o osso recém-formado com partículas de enxerto residuais; (2) o osso recém-formado, que normalmente é desorganizado e contém células nucleadas, e as partículas de enxerto residuais, que mostram um padrão lamelar e não contêm quaisquer núcleos de células, não encontrou as imagens histológicas. As fotomicrografias revelaram imagens compatíveis com lamelar óssea contendo células nucleadas, que podem estar relacionadas com a presença de osso nativo dentro da biópsia trefina enquanto que o osso desorganizado sem núcleos de células poderia ser um artefato da preparação de tecido. Tais características dificultam a segregação precisa entre o tecido mineralizado vital e o não vital.

Apesar de uma tendência mostrando maior TM ao usar o sistema BMAC, deve-se destacar que este é um estudo preliminar com uma pequena população de estudo e que não existem vários estudos que investigam biomateriais combinados com as técnicas descritas. Apesar do fato de que

estudos mais amplos são necessários para validar estes resultados, é importante afirmar que a segurança e eficácia do procedimento são comprovadas e estabelecidas em cirurgia maxilo-facial, especialmente em áreas de reabsorção do rebordo alveolar residual antes do implante. [19]

Conclusão

Embora o ganho ósseo radiográfico apareceu semelhante entre os grupos, o uso do aspirado de medula óssea concentrado obtido através do sistema BMAC revelou uma maior tendência TM nas reconstruções maxilares. Deve ser ressaltado, no entanto, que este é um estudo preliminar com base em uma pequena população de amostra e estudos maiores são necessários para verificar esses resultados.

Reconhecimento

Os autores gostariam de agradecer a Dr. Adriana Zardo João, pela colheita da medula óssea utilizada neste estudo.

Apoio Financeiro e Patrocínio Próprio

Nil.

Conflitos de Interesse

Não há conflitos de interesses.

Referências

1. Pelegrine AA, da Costa CE, Correa ME, Marques JF Jr. Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:535-42.
2. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: Clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24 Suppl: 218-36.
3. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants—A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2009;2:167-84.
4. Garaicoa-Pazmiño C, Suárez-López del Amo F, Monje A, Catena A, Ortega-Oller I, Galindo-Moreno P, et al. Influence of crown/implant ratio on marginal bone loss: A systematic review. *J Periodontol* 2014;85:1214-21.
5. Hernigou P, Desroches A, Queinnee S, Flouzat Lachaniette CH, Poignard A, Allain J, et al. Morbidity of graft harvesting versus bone marrow aspiration in cell regenerative therapy. *Int Orthop* 2014;38:1855-60.
6. Pelegrine AA, Aloise AC, Zimmermann A, de Mello E, Oliveira R, Ferreira LM. Repair of critical-size bone defects using bone marrow stromal cells: A histomorphometric study in rabbit calvaria. Part I: Use of fresh bone marrow or bone marrow mononuclear fraction. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:567-72.
7. de Mello E, Oliveira R, Pelegrine AA, Aloise AC, Ferreira LM. Xenograft impregnated with bone marrow mononuclear fraction for appositional bone regeneration in rabbit calvaria: A clinical and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:962-8.
8. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevoid PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998;69:1044-9.

9. Donos N, Kostopoulos L, Tonetti M, Karring T. Long-term stability of autogenous bone grafts following combined application with guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:133-9.
10. Nissan J, Mardinger O, Calderon S, Romanos GE, Chaushu G. Cancellous bone block allografts for the augmentation of the anterior atrophic maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13:104-11.
11. da Costa CE, Pelegrine AA, Fagundes DJ, Simoes M de J, Taha MO. Use of corticocancellous allogeneic bone blocks impregnated with bone marrow aspirate: A clinical, tomographic, and histomorphometric study. *Gen Dent* 2011;59:e200-5.
12. Brugnami F, Then PR, Moroi H, Kabani S, Leone CW. GBR in human extraction sockets and ridge defects prior to implant placement: Clinical results and histologic evidence of osteoblastic and osteoclastic activities in DFDBA. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19:259-67.
13. Buser D, Brägger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:22-32.
14. Carpio L, Loza J, Lynch S, Genco R. Guided bone regeneration around endosseous implants with an organic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol* 2000;71:1743-9.
15. Aloise AC, Pelegrine AA, Zimmermann A, de Mello EO, Oliveira R, Ferreira LM. Repair of critical-size bone defects using bone marrow stem cells or autogenous bone with or without collagen membrane: A histomorphometric study in rabbit calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30:208-15.
16. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, von Hesler C, Andrassy J, Kevy SV, *etal.* Concentration of bone marrow total nucleated cells by a point-of-care device provides a high yield and preserves their functional activity. *Cell Transplant* 2008;16:1059-69.
17. Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J, Bühler F, Oshima T, Xavier SP, *etal.* *In vivo* comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;16:215-23.
18. Rickert D, Sauerbier S, Nagursky H, Menne D, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: A prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:251-8.
19. Sauerbier S, Rickert D, Gutwald R, Nagursky H, Oshima T, Xavier SP, *etal.* Bone marrow concentrate and bovine bone mineral for sinus floor augmentation: A controlled, randomized, single-blinded clinical and histological trial—Per-protocol analysis. *Tissue Eng Part A* 2011;17:2187-97.

