OPHIR RIBEIRO JÚNIOR

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE 24 TUMORES ODONTOGÊNICOS
QUERATOCÍSTICOS, COM CORRELAÇÕES CLÍNICO-
IMAGINOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS E CIRÚRGICAS**

São Paulo

2008

Ophir Ribeiro Júnior

Estudo retrospectivo de 24 tumores odontogênicos queratocísticos, com correlações clínico-imaginológicas, histopatológicas e cirúrgicas

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Jayro Guimarães Júnior

São Paulo

2008

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ribeiro Júnior, Ophir

Estudo retrospectivo de 24 tumores odontogênicos queratocísticos, com correlações clínico-imagiológicas, histopatológicas e cirúrgicas / Ophir Ribeiro Júnior; orientador Jayro Guimarães Júnior. -- São Paulo, 2008.

148p.: tab., fig.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Tumores odontogênicos 2. Cistos odontogênicos 3. Diagnóstico Bucal
4. Recidiva 5. Neoplasias bucais

CDD 617.63
BLACK D791

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E
PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADA AO AUTOR A
REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail:

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ribeiro Júnior O. Estudo retrospectivo de 24 tumores odontogênicos queratocísticos, com correlações clínico-imagiológicas, histopatológicas e cirúrgicas [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

São Paulo, ____/____/2008

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu DEUS, em primeiro lugar, pois é a razão da minha existência. A Ele agradeço pelo sustento tão necessário nessa caminhada que ainda não terminou, pelas experiências vividas, pelos momentos de alegria e de dificuldade e pela oportunidade impar de ter convivido com pessoas maravilhosas nesta universidade. SENHOR, Tu és tudo em minha vida!

À minha amada e querida esposa, Annelise Nazareth Cunha Ribeiro, a mais companheira que poderia ter em minha vida. Agradecer-lhe é algo natural, embora inexpressável, porque sem você não conseguiria chegar até aqui. Sua presença em meu cotidiano foi a forma sábia que o nosso DEUS usou para me sustentar, em especial nos dias difíceis, pois, com sua ajuda, o fardo se tornou leve. Amo-a pra sempre!

Aos meus pais, Ophir e Zélia, que representam exemplos de vida para mim, também não tenho palavras para expressar minha gratidão. O crédito e a confiança que vocês depositaram em mim foram fundamentais e nunca me esquecerei disso. Vocês acreditaram no meu sonho, sempre cuidando que eu vivesse esse sonho com os pés no chão. Sei que se orgulham de mim, mas, na verdade, vocês são motivos de grande orgulho em minha vida. A história de vida de vocês é a minha principal referência e espero, um dia, ser motivo de orgulho aos meus filhos como vocês o são para mim. Obrigado por serem meus pais!

Aos meus sogros, Ilvece e Amélia, que também são fundamentais na busca do sonho que Annelise e eu buscamos, meus agradecimentos serão para o resto da minha vida. Considero vocês uma mistura perfeita de sonho e realidade, de emoção e razão. Aprendi e ainda aprendo muito com vocês. Como segundos pais, colocados por DEUS em minha vida, também são exemplos de vida para mim. Amo muito vocês!

Aos meus amados irmãos Franz, Heliana, Oscar e Elaine e respectivos cunhados e sobrinhos, pois a torcida de vocês é um grande incentivo para mim. Nem eu acreditava que poderia passar tantos anos longe de vocês. Com certeza, suas presenças em meus

pensamentos, nas fotografias e nos telefonemas foram de grande contribuição para suportar a saudade. Agradeço-lhes, pois também fazem parte da minha vitória!

Ao Carlos Pimenta, à Maria Helena e a toda a turma do Vale Encantado, por estarem sempre presentes quando precisei. Também agradeço pelos dias de lazer, que foram muito úteis no decorrer deste trabalho.

Aos irmãos da Igreja Presbiteriana Betel, maravilhosa família, agradeço pelos momentos de comunhão e alegria que vivemos juntos. Vocês iluminaram a minha vida e a de minha esposa nesses anos, por isso, peço ao SENHOR que continue fazendo de vocês “sal da terra e luz do mundo”. Aos amigos Clóvis, Cacilda e Zilda, agradeço pelo cuidado e pelo carinho que sempre demonstraram por nós. Um beijo no coração de vocês!

Aos assistentes do Hospital Universitário, professores inesquecíveis, pela experiência de vida que conquistei nessa escola tão grandiosa. Agradecer-lhes é mais do que justo, pois este trabalho é fruto do ensino de vocês. Meus sinceros agradecimentos a: Augusto Schulz, Célio José Gonçalves dos Santos, Celso Luis Ferraz, Carlos Augusto Ferreira Alves, Eduardo Lerner, Fernando Arantes, Fernando Melhem Elias, Henrique Camargo Bauer, Marcia Maria de Gouveia e Ricardo Martins.

À Dr^a. Marcia Maria de Gouveia e ao Dr. Carlos Augusto Ferreira Alves, grandes amigos e mestres, faço agradecimento especial por dois motivos: o primeiro deles, porque com vocês aprendi muito sobre Estomatologia e, conseqüentemente, sobre o tratamento das neoplasias odontogênicas, tema de minha dissertação; o segundo porque tive a oportunidade de participar do diagnóstico e do tratamento de alguns pacientes utilizados neste estudo, durante minha passagem pelo Hospital Universitário. Agradeço por permitirem espontaneamente a utilização desses casos e, desde já, considero-os importantes colaboradores em meu trabalho. Não poderia deixar de expressar minha opinião sobre vocês, que formam a dupla mais competente que já vi. Muito obrigado por fazerem parte da minha história...

Aos colegas residentes de todas as épocas do Hospital Universitário, porque também aprendi e continuo aprendendo muito com vocês. Ao amigo Alexandre, que também foi meu colega de pós-graduação nesta faculdade, agradeço pelos momentos que convivemos juntos

aqui, e expressei meu orgulho em acompanhar de perto seu sucesso profissional. À Mariana e à Vivian, agradeço pela ajuda na localização de alguns pacientes fujões. Vocês foram D+!

À Dr^a. Eliane dos Anjos Queiroz, pelo exemplo de academicismo e pelas instruções na minha passagem pela Santa Casa de São Paulo. Seu vasto conhecimento científico incentivou minha paixão pela Estomatologia.

À Disciplina de Estomatologia Clínica desta casa, por ter me acolhido nestes dois anos como aluno de pós-graduação. Agradeço a todos os funcionários da disciplina, em especial à querida Cida, por sua simpatia e desempenho. Também agradeço aos professores Andréa Lusvardi Witzel, Celso Augusto Lemos Júnior, Dante Antônio Migliari, Esther Goldenberg Birman, Fábio de Abreu Alves, Fernando Ricardo Xavier da Silveira, Gilberto Marcucci, Jayro Guimarães Júnior e Norberto Nobuo Sugaya, pela contribuição na minha formação profissional e acadêmica. Ao professor Norberto, agradeço pela forma verdadeira e respeitosa com que sempre me tratou e pelos ensinamentos estomatológicos, que, por sinal, foram muitos.

Aos colegas e amigos que conheci no Programa de Pós-graduação em Diagnóstico Bucal: Adriana Oliveira Terci, Ana Cláudia Luiz, Ana Rosa Maurício, André Caroli Rocha, Ângelo Rafael Calábria Tancredi, Bianca Fréo, Camila de Barros Gallo, Carina Domaneschi, Fábio do Prado Florence Braga, Gabriela Ártico, Liane Marmo Gambirazi, Marcelo Zillo Martini, Rhoner Gonçalves, Sílvia Kenji Hirota e Vivian Cunha Galletta Kern. A vocês, agradeço pelo convívio agradável nos créditos e nas reuniões clínicas, além da constante troca de experiências. Ao Doutor Rhoner Gonçalves, grande amigo, agradeço pelo incentivo e pelas palavras sempre animadoras nas horas difíceis.

A todos os monitores que passaram pela clínica de Estomatologia, pois o interesse de vocês sempre incentivou meu sonho de ser professor. Além disso, vocês me auxiliaram na maioria dos procedimentos relacionados e não relacionados a este estudo, dando-me a oportunidade de ensinar-lhes para aprender cada vez mais. Tenho certeza de que aprendi mais com vocês do que o contrário! Ao Marcelo Queiroz Oliveira (o “mineiro”), que me acompanhou em todo o decorrer do mestrado, gostaria de agradecer pelo companheirismo e pela dedicação.

Aos professores Fernando Ricardo Xavier da Silveira e Élio Hitoshi Shinohara, agradeço pela colaboração prestada em meu exame de qualificação, com importantes sugestões para esta pesquisa.

À bibliotecária Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, por tão preciosa colaboração, ao revisar cuidadosamente a formatação e as normas técnicas desta dissertação.

Aos colegas e professores da Disciplina de Patologia Bucal, que sempre me receberam muito bem no “andar de baixo”. Entre esses, destaco Fábio Luiz Coracin, Lineu Perrone Júnior e Patrícia Leite de Godoi Adachi Ricardo (Paty) pela convivência mais próxima, pela paciência e pelas inúmeras ajudas que me prestaram nas atividades laboratoriais. Fábio, eu nada teria conseguido sem a sua ajuda nos exames histopatológicos...

À professora Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa, por ter aberto as portas da Disciplina de Patologia Bucal desta faculdade para a realização deste trabalho. Tenho imensa admiração e respeito por tamanha competência e humildade observáveis em sua pessoa. Meus sinceros agradecimentos!

Ao professor Jayro Guimarães Júnior, meu orientador, agradeço pelos quase quatro anos de agradável convivência e por sua forma singela e paternal de orientação. Agradecer-lhe com palavras, é o mínimo que posso fazer neste momento, para tentar retribuir o carinho e a compreensão que recebi, embora reconheça que essas simples palavras sejam insuficientes para expressar minha gratidão. Tenho imensa admiração e respeito pelo senhor, por todas suas virtudes. Como poucos nos dias atuais, é exemplo de verdadeiro professor, de verdadeiro mestre. Tenho muita satisfação em ter sido seu orientado e ter aprendido o mais importante ensinamento que se busca em um curso de mestrado: o de ser PROFESSOR. Espero conseguir executar esse ensinamento, pois reconheço ser tarefa muito difícil. Também não poderia deixar de agradecer à D^a Amélia Guimarães, que me tratou com o mesmo carinho. Que DEUS abençoe a vida de vocês e lhes dê em dobro tudo que fizeram por mim!

“Eu, a Sabedoria, habito com a prudência e disponho de conhecimento e de conselhos... Por meu intermédio, reinam os reis, e os príncipes decretam justiça. Por meu intermédio, governam os príncipes, os nobres e todos os juizes da terra. Eu amo os que me amam; os que me procuram me acham... Desde a eternidade fui estabelecida, desde o princípio, antes do começo da terra... Quando DEUS preparava os céus, aí estava eu; quando traçava o horizonte sobre a face do abismo; quando fixava ao mar o seu limite, para que as águas não traspassassem os seus limites; quando compunha os fundamentos da terra; então eu estava com Ele e era seu arquiteto, dia após dia... Agora, pois, filhos, ouve-me, porque felizes serão os que guardarem os meus caminhos. Ouvi o ensino, sede sábios e não o rejeiteis... Porque o que me acha encontra a vida e alcança favor do SENHOR”.

Provérbios 8.12-35

Ribeiro Júnior O. Estudo retrospectivo de 24 tumores odontogênicos queratocísticos, com correlações clínico-imaginalógicas, histopatológicas e cirúrgicas [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

RESUMO

O tumor odontogênico queratocístico (TOQ) é uma neoplasia cística benigna, que apresenta controvérsias no seu diagnóstico e no tratamento. Propôs-se analisar 24 TOQs, correlacionando seus aspectos clínico-imaginalógicos, histopatológicos e cirúrgicos, para aplicação no diagnóstico, prognóstico e tratamento racional. As análises foram submetidas ao teste do qui-quadrado (χ^2) de Yates, com nível de significância de 5%. O abaulamento lingual foi presente em 100% dos casos no ramo mandibular. O padrão radiográfico unilocular e o deslocamento dental tiveram prevalências de 79,2% e 70%, respectivamente. A ocorrência de fluido queratinóide foi de 50% e mostrou correlação significativa com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais (SCNCB). Nos demais fluidos (translúcido, citrino, sanguinolento e turvo), 63,6% apresentaram precipitado queratinóide. Fenestrações ósseas chegaram a 80% no ramo mandibular e 100% na tuberosidade maxilar. Inflamação ocorreu em 85,7% dos casos, com alterações epiteliais em 88,9% deles. A prevalência de microcistos satélites foi de 66,6%, com maior frequência na SCNCB, no contorno festonado e no padrão multilocular. Dois casos submetidos à excisão tegumentar evidenciaram microcistos na mucosa. Num período médio de 25,5 meses, apenas um caso (4,2%) recorreu. A exérese por curetagem ocorreu em 17,4% dos casos, sem nenhuma correlação com infecção secundária, atrofia epitelial e inflamação. Todos os casos marsupializados apresentaram microcistos na lesão residual. As deiscências relacionadas à solução de Carnoy ocorreram em 75% dos casos marsupializados e em 11,1% dos demais. Parestesias relacionadas à aplicação da substância na área posterior da mandíbula ocorreram em 30,8%, com diferença significativa nos casos com e sem exposição nervosa. Conclui-se que: 1) o abaulamento lingual é característico no ramo mandibular; 2) a unilocularidade e o deslocamento dental são frequentes; 3) o fluido queratinóide é frequente na SCNCB e o precipitado é aplicável no diagnóstico diferencial; 4) as fenestrações corticais são prevalentes na tuberosidade maxilar e no ramo mandibular; 5) a inflamação interfere no diagnóstico histopatológico; 6) os microcistos satélites são prevalentes na SCNCB, relacionados à multilocularidade e presentes nos tecidos moles; 7) a curetagem é determinada por fatores técnicos; 8) a exérese é recomendável depois da

marsupialização; 9) as deiscências são influenciadas pela marsupialização; e 10) as parestesias dependem do contato da solução de Carnoy com o epineuro.

Palavras-Chave: Tumores odontogênicos; Cistos odontogênicos; Recidiva; Diagnóstico bucal; Neoplasias bucais

Ribeiro Júnior O. Retrospective study of 24 keratocystic odontogenic tumors, with clinical, image, histopathological and surgical correlation [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

ABSTRACT

The keratocystic odontogenic tumor (KOT) is a cystic benign neoplasm, which presents controversies about its diagnosis and treatment. It was proposed to analyze 24 KOTs, correlating their clinical, image, histological and surgical aspects with application to diagnosis, prognosis and rational treatment. The data were submitted to the chi-square test (χ^2) from Yates, with significance level of 5%. The lingual cortical expansion was present in 100% of the cases in the mandibular ramus. The unilocular radiograph pattern and the dental displacement had prevalence of 79.2% and 70%, respectively. The occurrence of keratin-like fluid was 50% and this was significantly correlated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBSCS). For the other fluids (translucid, citrin, bloody and cloudy), 63.6% presented keratin-like precipitation. Bone fenestrations achieved 80% of the mandibular ramus and 100% at the maxillary tuberosity. Inflammation occurred in 85.7% of the cases, with epithelial alterations in 89% of them. The satellite microcysts prevalence was 66.6%, with higher frequency in the NBSCS, at the fenestrated contour and at the multilocular pattern. Two cases submitted to tegument excision showed microcysts in the mucosa. In a mean period of 25.5 months, only one case (4.2%) recurred. The excision by curettage occurred in 17.4% of cases, without any specific correlation to the secondary infection, epithelial atrophy or inflammation. All marsupialized cases displayed microcysts in the residual lesion. The dehiscence related to the use of Carnoy solution occurred in 75% of the marsupialized cases and 11.1% of the others. Paresthesia related to the use of this solution in the posterior region of the mandible occurred in 30.8% of the cases, with significant difference among cases with and without nerve exposure. It can be concluded that: 1) the lingual cortical expansion is characteristic in the mandibular ramus; 2) the unilocular aspect and dental displacement are frequent; 3) the keratin-like fluid is frequent in the NBSCS and the precipitation is applicable for differential diagnosis; 4) the cortical fenestrations are prevalent in the maxillary tuberosity and at the mandibular ramus; 5) the inflammation interferes in the histopathologic diagnosis; 6) the satellite microcysts are prevalent in the NBSCS, related to multilocular aspect and present in soft tissues; 7) the curettage is determined by technical facts; 8) the exeresis is recommended after marsupialization; 9) the

dehiscence is influenced by marsupialization; and 10) the paresthesia depends of the contact of Carnoy solution with the epineurium.

Key-works: Odontogenic tumors; Odontogenic cysts; Recurrence; Diagnosis, oral; Mouth neoplasms

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 4.1 - Distribuição topográfica geral dos 24 tumores odontogênicos queratocísticos (A) e sua proporção percentual no complexo maxilomandibular e nas regiões topográficas estabelecidas 92
- Figura 5.1 - Exemplo de abaulamento lingual em tumor odontogênico queratocístico localizado no ramo mandibular (setas): tomografia computadorizada em corte axial (A) e reconstrução 3D (B)..... 104
- Figura 5.2 - Padrões radiográficos do tumor odontogênico queratocístico: unilocular ovóide (A), unilocular festonado (B) e multilocular (C) 104
- Figura 5.3 - Relação de contigüidade (A) e sobreposição (B) entre as imagens radiográficas do tumor odontogênico queratocístico e do canal mandibular 105
- Figura 5.4 - Exemplos de fluidos no tumor odontogênico queratocístico: translúcido (A), queratinóide e sanguinolento (C)..... 106
- Figura 5.5 - Precipitado queratinóide na punção aspirativa (A e B – setas). Em B, observa-se o precipitado misturado a coágulo sanguíneo, após dispersão do conteúdo aspirado..... 107
- Figura 5.6 - Escamas de material queratinóide (A e B). Em B, observa-se a relação das escamas com a superfície luminal 107
- Figura 5.7 - Exemplo de fenestração óssea envolvendo a cortical vestibular 109
- Figura 5.8 - Exemplos de exposição de feixes vâsculo-nervosos (setas): nervo alveolar inferior (A e B) e nervo incisivo..... 109
- Figura 5.9 - Imagem histopatológica de um tumor odontogênico queratocístico: epitélio paraqueratinizado (seta), cápsula conjuntiva (*) e lúmen preenchido por escamas de queratina (**). 111
- Figura 5.10 - Tumor odontogênico queratocístico com acantose e metaplasia escamosa (seta) semelhante à mucosa oral (*). 111

Figura 5.11 - Tumor odontogênico queratocístico com inflamação difusa na cápsula conjuntiva (A – seta). Em B, disposição justaepitelial do infiltrado inflamatório com acantose sobrejacente (*)	112
Figura 5.12 - Tumor odontogênico queratocístico com microcisto satélite (seta) e ilha de epitélio odontogênico na cápsula conjuntiva (*).....	113
Figura 5.13 - Fragmento de mucosa oral sobrejacente à fenestração óssea no ramo mandibular (A), evidenciando microcisto satélite (seta) em proliferação abaixo do epitélio (*). Observa-se, em maior aumento, epitélio paraqueratinizado limitando o lúmen cistóide em formação.....	114
Figura 5.14 - Acompanhamento radiográfico do tumor odontogênico queratocístico recorrente (setas): lesão primária (A) e controles de 12 (B), 24 (C) e 30 (D) meses. A suspeita ocorreu em C.....	115
Figura 5.15 - Exemplos de enucleação (A) e curetagem (B)	116
Figura 5.16 - Tumor odontogênico queratocístico submetido à excisão depois da marsupialização: imagem radiográfica inicial (A), cistostomia (B), involução radiográfica (C), mucosa residual (D – seta), excisão (E) e erupção dos dentes impactados pela lesão (F)	116
Figura 5.17 - Relação radiográfica entre as imagens de um tumor odontogênico queratocístico e o canal mandibular nos períodos pré (A) e pós-descompressão (B).....	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 -	Prevalência de microcistos satélites com análise geral e comparativa entre tumores odontogênicos queratocísticos solitários e multifocais.....	34
Tabela 2.2 -	Prevalência do tumor odontogênico queratocístico em relação a sexo, faixa etária e média de idade.....	36
Tabela 2.3 -	Prevalência do tumor odontogênico queratocístico em relação à localização..	37
Tabela 2.4 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com o tempo de acompanhamento.....	72
Tabela 2.5 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a exérese conservadora sem tratamento complementar.....	82
Tabela 2.6 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a ressecção	82
Tabela 2.7 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a marsupialização sem exérese	84
Tabela 2.8 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com manobras descompressivas seguidas de exérese	85
Tabela 2.9 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a crioterapia	87
Tabela 2.10 -	Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a solução de Carnoy	87
Tabela 2.11 -	Intervalo de tempo entre a cirurgia e o diagnóstico das recorrências do tumor odontogênico queratocístico	88
Tabela 5.1 -	Modificações radiográficas e histopatológicas em tumores odontogênicos queratocísticos submetidos à marsupialização, com respectivos tempos de descompressão em meses.....	118

LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

Gráfico 4.1 - Modalidades de tratamentos principais e complementares utilizadas nos 24 tumores odontogênicos queratocísticos (A, B e C).....	93
Quadro 4.1 - Questionário utilizado para avaliação subjetiva de alterações sensoriais pós-tratamento complementar com solução de Carnoy	100
Gráfico 5.1 - Distribuição etária dos 16 pacientes portadores de tumor odontogênico queratocístico	102

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

CK-10	citokeratin-10 (citoqueratina-10)
cm	centímetro
DNA	deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
EGFR	epidermal growth factor receptor (receptor de fator de crescimento epidérmico)
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay (ensaio imunoenzimático ligado a enzimas)
H-E	hematoxilina-eosina
IL-1	interleukin-1 (interleucina-1)
IL-6	interleukin-6 (interleucina-6)
mm	milímetro
MMP	matrix metalloproteinases (metaloproteinases de matriz)
PCNA	proliferating cell nuclear antigen (antígeno nuclear de proliferação nuclear)
PTCH	patched homolog drosophila
Rh-B	rodamina B
RNA-m	messenger ribonucleic acid (ácido ribonucleico mensageiro)
TNF- α	tumor necrosis factor- α (fator de necrose tumoral- α)

SUMÁRIO

p.

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 RECLASSIFICAÇÃO.....	22
2.2 PATOGÊNESE	23
2.3 CRESCIMENTO E INVASIBILIDADE	25
2.3.1 Crescimento expansivo.....	26
2.3.2 Crescimento proliferativo	27
2.4 HISTOPATOLOGIA	28
2.4.1 Componente epitelial.....	29
2.4.2 Cápsula conjuntiva	30
2.4.3 Remanescentes epiteliais e microcistos satélites	31
2.4.4 Variante sólida	34
2.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-IMAGINOLÓGICAS	35
2.5.1 Manifestação sindrômica e/ou multifocal.....	37
2.5.2 Aspectos semiológicos.....	39
2.5.3 Aspectos imaginológicos.....	39
2.5.4 Aspectos transoperatórios.....	42
2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	43
2.7 DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO	45
2.7.1 Biopsia incisional	45
2.7.2 Biopsia por punção aspirativa	46
2.8 TRATAMENTO PRINCIPAL	47
2.8.1 Técnicas de exérese.....	48
2.8.1.1 Exérese por enucleação ou curetagem.....	48
2.8.1.2 Exérese por ressecção	49
2.8.2 Técnicas de descompressão.....	50

2.8.2.1 Marsupialização.....	51
2.8.2.2 Descompressão propriamente dita.....	51
2.8.2.3 Características comuns das técnicas descompressivas	53
2.9 PRINCÍPIOS DAS TÉCNICAS DESCOMPRESSIVAS	54
2.9.1 Influência no crescimento expansivo	54
2.9.2 Influência no crescimento proliferativo.....	55
2.10 TRATAMENTO COMPLEMENTAR	58
2.10.1 Excisão de tecidos moles	58
2.10.2 Ostectomia periférica	59
2.10.3 Crioterapia	60
2.10.4 Solução de Carnoy	65
2.10.5 Outras modalidades.....	68
2.11 TRATAMENTO RACIONAL	68
2.12 RECORRÊNCIA E FATORES RELACIONADOS.....	71
2.12.1 Fatores clínicos e imaginológicos	73
2.12.1.1 Subdiagnóstico	73
2.12.1.2 Fatores epidemiológicos	73
2.12.1.3 Manifestação sindrômica e/ou multifocal	75
2.12.1.4 Fatores semiológicos	75
2.12.1.5 Fatores imaginológicos.....	76
2.12.1.6 Fatores transoperatórios.....	77
2.12.2 Fatores histopatológicos	78
2.12.2.1 Fatores relacionados ao componente epitelial	78
2.12.2.2 Fatores relacionados aos microcistos satélites	79
2.12.3 Fatores terapêutico-cirúrgicos	81
2.12.3.1 Modalidade de exérese	81
2.12.3.2 Modalidades descompressivas.....	83
2.12.3.3 Modalidades de tratamento complementar.....	85
2.12.3.4 Tempo de acompanhamento	87
3 PROPOSIÇÃO	90
4 CASUÍSTICA-MATERIAIS E MÉTODOS	91
4.1 CASUÍSTICA.....	91
4.2 MÉTODOS	94

4.2.1 Análise clínica e imaginológica.....	94
4.2.2 Análise transoperatória.....	96
4.2.3 Análise histopatológica.....	97
4.2.4 Análise terapêutico-cirúrgica	98
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	101
4.4 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	101
5 RESULTADOS.....	102
5.1 ANÁLISE CLÍNICA E IMAGINOLÓGICA.....	102
5.2 ANÁLISE TRANSOPERATÓRIA.....	105
5.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	110
5.4 ANÁLISE TERAPÊUTICO-CIRÚRGICA	114
6 DISCUSSÃO	121
6.1 CORRELAÇÕES CLÍNICAS E IMAGINOLÓGICAS	121
6.2 CORRELAÇÕES TRANSOPERATÓRIAS.....	124
6.3 CORRELAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS.....	126
6.4 CORRELAÇÕES TERAPÊUTICO-CIRÚRGICAS	129
7 CONCLUSÕES	137
REFERÊNCIAS	138
ANEXOS	147

1 INTRODUÇÃO

O tumor odontogênico queratocístico (TOQ), anteriormente conhecido como queratocisto odontogênico, é uma neoplasia cística benigna originada de remanescentes epiteliais da odontogênese (GOMES; GOMEZ, 2007; HABIBI et al., 2007). Tem despertado o interesse de inúmeros pesquisadores em virtude de sua invasibilidade local, alta taxa de recorrência e manifestação multifocal associada ou não à síndrome do carcinoma nevóide de células basais (SCNCB) ou síndrome de Gorlin.

A grande atividade mitótica do seu epitélio, o potencial para formação de microcistos na cápsula e nos tecidos vizinhos, a presença de anormalidades cromossomais e a etiologia relacionada a mutações no gene supressor de tumor PTCH, resultaram na transferência do TOQ para o grupo dos tumores odontogênicos na última classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), realizada em 2005 (PHILIPSEN, 2005; REICHART; PHILIPSEN; SCIUBBA, 2006). Tal mudança estimula a atualização dos seus aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos.

A possibilidade de subdiagnóstico do TOQ em biopsias incisórias tem incentivado protocolos cirúrgicos racionais, baseados principalmente nos parâmetros clínico-imagiológicos, para minimizar o subtratamento. Isso reforça a necessidade de aprimoramento clínico no diagnóstico dessa neoplasia odontogênica e na identificação de fatores relacionados à sua recorrência.

As técnicas de tratamento para o TOQ incluem ressecção, enucleação, curetagem, marsupialização e descompressão. Há muita discussão sobre a técnica ideal e provavelmente um consenso absoluto não será obtido nos próximos anos. Tratamentos conhecidos como conservadores têm apresentado melhora dos resultados após a introdução de modalidades

complementares como excisão de tecidos moles, ostectomia periférica, crioterapia e aplicação da solução de Carnoy.

Um questionamento relacionado aos tratamentos complementares reside nos casos onde o diagnóstico pré-operatório do TOQ é impossibilitado ou inconclusivo, visto que complicações são esperadas com o uso deles. Entre as complicações, destacam-se as neuropatias transitórias ou permanentes que ocorrem em função de traumas de intensidade variável em troncos nervosos adjacentes à lesão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 RECLASSIFICAÇÃO

Nas décadas de 50 e 60 do século passado, o TOQ não era reconhecido como entidade patológica. O termo “queratocisto odontogênico” era utilizado para descrever doenças císticas que apresentassem epitélio queratinizado, sendo as mais freqüentes os cistos dentígero, radicular, residual e primordial (PINDBORG; HANSEN, 1963; RUD; PINDBORG, 1969).

O TOQ foi oficialmente reconhecido pela OMS, nas classificações de 1971 e 1992, como um cisto odontogênico específico de patogênese distinta (REICHART; PHILIPSEN; SCIUBBA, 2006). O termo “cisto primordial” passou a ser sinônimo de “queratocisto odontogênico” para sua referência e era preferido por alguns autores por relacionar o nome à patogênese (FORSSELL, 1980; PARTRIDGE; TOWERS, 1987).

Havia dois subtipos histopatológicos principais de queratocisto odontogênico: o paraqueratinizado e o ortoqueratinizado (BROWNE, 1971; FORSSELL; SAINIO, 1979; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; LAM; CHAM, 2000). Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992) indicavam a necessidade de separação desses subtipos em duas entidades distintas, devido ao comportamento invasivo, recorrente e eventualmente multifocal do paraqueratinizado.

Revisão da literatura foi publicada por Shear (2002), destacando as principais características neoplásicas do TOQ descobertas nos anos anteriores. Esse estudo enfatizou o papel dos antígenos nucleares Ki-67 e PCNA e da proteína p53, indicativos de atividade proliferativa, e de mutações no gene PTCH.

Na nova classificação de tumores de cabeça e pescoço da OMS, publicada em 2005, o tipo paraqueratinizado do “queratocisto odontogênico” foi transferido para o grupo dos tumores odontogênicos e se transformou no TOQ (PHILIPSEN, 2005). Juntamente com o ameloblastoma, o tumor odontogênico escamoso, o tumor odontogênico epitelial calcificante e o tumor odontogênico adenomatóide, integrou a divisão dos “tumores do epitélio odontogênico com estroma fibroso maduro sem ectomesênquima odontogênico”. O tipo ortoqueratinizado continuou no grupo dos cistos odontogênicos.

Reichart, Philipsen e Sciubba (2006) publicaram uma carta sobre o capítulo “Tumores odontogênicos” da classificação da OMS, considerando a introdução do TOQ como a modificação mais relevante. O abandono do termo “queratocisto odontogênico” foi consequência da intensa discussão em vários sites científicos.

2.2 PATOGÊNESE

Evidências apontam duas origens para o TOQ: lâmina dental primordial ou seus remanescentes e invaginações hamartomatosas das células basais do epitélio oral. A primeira foi proposta por Soskolne e Shear (1967) e fundamentou-se nas células epiteliais observadas na cápsula conjuntiva da neoplasia odontogênica, que corresponderiam aos remanescentes da lâmina dental. A segunda foi divulgada na década de 70 do século passado, nos trabalhos de Stoelinga e Peters (1973), Stoelinga, Cohen e Morgan (1975) e de Stoelinga (1976).

A patogênese diretamente relacionada à lâmina dental primordial foi defendida por Shear e Altini (1976) e Soskolne e Shear (1967) para explicar o desenvolvimento do TOQ no

lugar de um dente. Essa teoria é justificada pela possível iniciação da neoplasia em idades coincidentes com a odontogênese.

Stoelinga e Peters (1973) consolidaram a patogênese a partir do epitélio oral, estudando a evolução da lâmina dental. Cortes histológicos de cinco fetos humanos mostraram a gênese dos molares a partir dessa lâmina epitelial, enquanto a análise de um macaco Rhesus de 11 meses permitiu avaliar a relação dos terceiros molares em formação com as mucosas do ramo mandibular e da tuberosidade maxilar. Na mandíbula, o prolongamento da lâmina dental iniciou-se no epitélio acima do primeiro molar e seguiu trajeto pósterio-inferior até o ectomesênquima do futuro ramo. Nessa área, o epitélio oral e a lâmina dental mostraram-se delimitados por tecido muscular e matriz osteogênica, sugerindo impossibilidade de remanescentes odontogênicos na mucosa sobrejacente. Na maxila, o trajeto da lâmina dental foi semelhante, e seu prolongamento na tuberosidade mostrou-se separado do epitélio oral pelo tecido ósseo em desenvolvimento.

Os achados de Stoelinga e Peters (1973) foram complementados pela histopatologia da mucosa sobrejacente a seis TOQs de ramo mandibular, que mostrou microcistos satélites e/ou ilhas de epitélio odontogênico em todos os casos. Como remanescentes da lâmina dental foram potencialmente inexistentes nas mucosas do ramo mandibular e da tuberosidade maxilar, na análise do animal, reforçaram a possibilidade de o epitélio oral estar relacionado com a origem de pelo menos alguns dos casos das regiões posteriores do complexo maxilomandibular.

A associação do TOQ com a SCNCB foi argumentada por Stoelinga, Cohen e Morgan (1975), devido à tendência de degeneração neoplásica da camada basal do epitélio cutâneo nessa síndrome. Eles mostraram ilhas de epitélio odontogênico e microcistos satélites na mucosa adjacente à cápsula conjuntiva de lesões sindrômicas, sendo que em duas delas os microcistos apresentavam continuidade com a camada basal do epitélio oral.

Stoelinga (1976) estudou o desenvolvimento da lâmina dental e do epitélio oral em 10 fetos de macacos nemetrinos em diferentes estágios evolutivos e em oito filhotes com idades variando de 60 dias a 24 meses. No estágio em que a lâmina dental penetrou o ectomesênquima, o epitélio da futura mucosa alveolar mostrou células em paliçada, dispostas em seis a oito camadas, com polarização invertida na camada basal e discreta lâmina de paraqueratina. Na formação dos molares permanentes, observou que a lâmina dental e o ectomesênquima circunjacente têm a propriedade de invadir o tecido ósseo em direção às criptas alveolares. Discutiu as semelhanças do epitélio oral embrionário com o TOQ e comparou a penetração da lâmina dental ao mecanismo de invasibilidade dessa neoplasia.

Shear e Altini (1976) revisaram as características histopatológicas de cistos e tumores odontogênicos e comentaram sobre a participação da camada basal do epitélio oral na origem do TOQ e de outras neoplasias como o ameloblastoma. Defenderam essa hipótese e sugeriram interatividade do epitélio oral com remanescentes ectomesenquimais, como ocorre na odontogênese. No processo sugerido, células mesenquimais odontogênicas da gengiva induziriam o epitélio oral a formar as invaginações hamartomatosas de forma semelhante ao desenvolvimento da lâmina dental.

2.3 CRESCIMENTO E INVASIBILIDADE

O TOQ apresenta dois mecanismos de crescimento: 1) expansão por osmose e remodelação óssea, característica dos cistos; e 2) proliferação celular, característica das neoplasias (POGREL, 2005). O crescimento foi demonstrado radiograficamente por Forssell

(1980), em 12 recorrências, com velocidade média de 7 mm/ano. Variou de dois a 14 mm anualmente, mostrando maior lentidão nos pacientes acima de 50 anos.

2.3.1 Crescimento expansivo

A expansão ocorre pelo acúmulo de líquido luminal, em função da hipertonicidade da cavidade cistóide em relação aos tecidos adjacentes (DONOFF; HARPER; GURALNICK, 1972; TOLLER, 1970a). O processo é acompanhado por mecanismos de remodelação óssea nas adjacências da lesão.

Toller (1970a) demonstrou a importância da osmolaridade do fluido luminal no crescimento do TOQ, comparando-a com a osmolaridade sérica. Observou média de 296 miliosmoles em 11 TOQs e de 282 miliosmoles no soro dos pacientes afetados, mostrando hipertonicidade em relação ao meio extraluminal. Como a concentração de proteínas solúveis do fluido luminal é baixa no TOQ, postulou que a diferença osmótica não esteja diretamente relacionada a componentes protéicos.

Donoff, Harper e Guralnick (1972) identificaram alta produção de collagenase no TOQ e sugeriram predomínio de reabsorção óssea no seu crescimento. A produção dessa enzima em culturas de células variou de 83% a 96% em sete casos avaliados, enquanto no grupo controle, composto por três cistos dentígeros, uma lesão central de células gigantes e amostras de tecido ósseo perilesional, o índice foi nulo. Registraram positividade apenas nas culturas com células epiteliais e conjuntivas na avaliação histológica, indicando a necessária interação de ambos os tecidos para a produção da enzima no epitélio neoplásico.

Cavalcante et al. (2008) sugeriram a participação de MMPs, enzimas responsáveis pela proteólise da matriz extracelular, na reabsorção óssea que acompanha o crescimento do TOQ. Ao analisarem 21 lesões não-sindrômicas e 20 associadas à SCNCB, com imunoistoquímica, perceberam positividade na expressão das MMPs 1, 7 e 26 no epitélio de alguns casos. Todas as enzimas foram prevalentes nas lesões sindrômicas, com diferença significativa em relação às não-sindrômicas na avaliação da MMP-1, que exibiu respectivos valores de 76% e 15%. O achado foi discutido na invasibilidade da neoplasia odontogênica e na maior agressividade dos casos associados à SCNCB.

2.3.2 Crescimento proliferativo

Scharffetter et al. (1989) estudaram a proliferação epitelial e conjuntiva de um único TOQ com indícios de agressividade e invasibilidade, em cortes seriados. Os fragmentos, obtidos de áreas diferentes da lesão, receberam auto-radiografia e citofotometria do DNA e tiveram os resultados comparados aos de um cisto odontogênico radicular. A proliferação do TOQ mostrou-se superior e seu tecido conjuntivo foi considerado determinante na invasibilidade e na agressividade local. O epitélio neoplásico mostrou proliferação multicêntrica simultânea, que foi correlacionada ao contorno radiográfico festonado.

Foi demonstrado no estudo imunoistoquímico de Meghji et al. (1992), em seis TOQs, que as ILs 1 e 6 participam dos mecanismos de reabsorção óssea e de proliferação celular. A IL-1 é a principal citocina osteolítica produzida pelas células epiteliais do TOQ, pois induz a diferenciação e ativação de osteoclastos na margem óssea e a produção de collagenase.

Ninomiya et al. (2002) estudaram a concentração das ILs 1 e 6 e do TNF- α no fluido luminal de 25 TOQs, pelo método ELISA, e compararam aos resultados de um grupo controle composto por cistos dentígeros. Os TOQs mostraram maior concentração de IL-1 em relação às outras citocinas estudadas. A IL-6 foi mais concentrada no grupo controle.

Estudando 45 TOQs inflamados, Kaplan e Hirshberg (2004) observaram que a inflamação modula a proliferação epitelial com efeitos diferentes na expressão de Ki-67 e PCNA. Ao se comparar a imunorreatividade desses antígenos nucleares em epitélios paraqueratinizados e metaplásicos, nenhuma diferença ocorreu na presença de inflamação moderada. Nos casos com alto grau de inflamação, a expressividade de Ki-67 foi elevada nas áreas de epitélio metaplásico e praticamente inalterada no epitélio paraqueratinizado. O PCNA mostrou leve diminuição na presença de inflamação.

2.4 HISTOPATOLOGIA

Conforme os critérios da OMS, o TOQ é formado por epitélio estratificado paraqueratinizado e delimitado externamente pela cápsula conjuntiva. Seu componente epitelial tem cinco a oito camadas de células e pode apresentar espessamento ou atrofia. A camada basal é bem definida, com células colunares ou cuboidais frequentemente dispostas em paliçada, com núcleos voltados para a membrana basal. A junção epitélio-conjuntiva é plana, a menos que uma metaplasia se desenvolva por processos inflamatórios na cápsula (PHILIPSEN, 2005).

2.4.1 Componente epitelial

Browne (1971), estudando características histopatológicas em 139 TOQs, verificou que o epitélio é fracamente aderido à cápsula conjuntiva por membrana basal lisa e fina, que pode estar fragmentada em algumas áreas. Estratificação de seis a oito camadas foi evidenciada em 72% do total de casos, cujo restante apresentou acantose (18%) ou atrofia (10%). A maioria dos casos acantóticos tinha infecção secundária.

As características celulares estudadas por Browne (1971) mostraram diferenças entre a camada basal e as suprabasais. As células basais foram colunares em 89,9% dos casos, com polarização invertida relembrando ameloblastos em 65% deles. As células suprabasais apresentaram formato cuboidal, com intenso edema intracelular em 59% dos casos. Fragmentos de queratina descamada ocorreram em 41,7% e correlacionaram-se com microcistos satélites. Figuras mitóticas por área de 1.500 células variaram de zero a cinco, com média de 0,74, sendo que 90% delas estavam nas camadas suprabasais.

Forssell e Sainio (1979) classificaram o epitélio do antigo queratocisto odontogênico, de acordo com o tipo de queratinização e com as características da camada basal. Cinco tipos epiteliais foram descritos:

- 1) Tipo I – epitélio paraqueratinizado com células basais pronunciadas, de formato colunar ou cúbico, dispostas em paliçada (tipo clássico ou paraqueratinizado);
- 2) Tipo II – epitélio ortoqueratinizado com distinto extrato granuloso e com células basais pouco pronunciadas (tipo ortoqueratinizado)¹;
- 3) Tipo III – epitélio com áreas de ortoqueratinização ou perda de queratinização;
- 4) Tipo IV – epitélio paraqueratinizado semelhante à mucosa oral;

¹ Não-corresponde ao tumor odontogênico queratocístico.

5) Tipo V – epitélio paraqueratinizado fino com células basais pouco pronunciadas.

Segundo Forssell e Sainio (1979), o tipo I caracterizou lesões de comportamento agressivo e os tipos III, IV e V corresponderam a formas metaplásicas.

Browne (1971), Haring e Van Dis (1988), Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992) e Lam e Chan (2000) estudaram o componente epitelial em casuísticas consideráveis. O epitélio paraqueratinizado característico do TOQ foi registrado em 82,6% a 98,3% dos casos nos quatro estudos. Epitélio misto com ortoqueratose variou de 1,6% a 11,6%, enquanto o epitélio completamente ortoqueratinizado² foi observado em zero a 12,2% dos casos. Todas as lesões associadas à SCNCB apresentaram epitélio paraqueratinizado.

Gonzáles-Alva et al. (2008) publicaram estudo com 183 pacientes portadores de TOQ, seguindo os critérios atuais da OMS. Os casos foram selecionados após revisão histopatológica, que foi realizada para exclusão dos cistos com epitélio completamente ortoqueratinizado. Paraqueratinização completa e mista foi evidente em 93,4% e 6,6% dos casos, respectivamente, sendo que todas as lesões com manifestação multifocal exibiram o primeiro tipo de revestimento epitelial.

2.4.2 Cápsula conjuntiva

As características da cápsula conjuntiva foram estudadas por Browne (1971) nos 139 TOQs. A maioria delas era composta por fibras colágenas dispostas de forma circunferencial, arranjadas menos densamente que as de cistos odontogênicos. Em 13,7% dos casos, incluindo seis TOQs relacionados à SCNCB, fibras colágenas densas e hialinizadas formavam estroma

² Não-corresponde ao tumor odontogênico queratocístico.

proeminente. O tecido era fino em todas as lesões fragmentadas pela remoção cirúrgica e espesso nos casos com infecção secundária. Espessamento também foi visto nas adjacências de microcistos satélites.

Corpos mineralizados ocorreram em 12,9% dos casos estudados por Browne (1971), preferencialmente em lesões multifocais, e foram equiparados à mineralização distrófica dos tecidos meníngeos e cerebrais da SCNCB. A distribuição deles foi posteriormente publicada por Woolgar, Rippin e Browne (1987a), que os descreveram em 71% dos TOQs associados à SCNCB e em 58% dos não-sindrômicos.

Inflamação da cápsula foi mencionada em 45% a 98,3% dos TOQs, com predomínio de infiltrado crônico difuso, segundo Browne (1971), Haring e Van Dis (1988) e Lam e Chan (2000). No estudo de Browne (1971), inflamação difusa foi associada com degeneração epitelial ou acantose, enquanto as áreas de inflamação focal relacionaram-se com atrofia e perda de queratinização. Haring e Van Dis (1988) observaram inflamação mais severa em TOQs extensos, com aproximadamente 45mm no exame radiográfico.

2.4.3 Remanescentes epiteliais e microcistos satélites

Células epiteliais odontogênicas foram presentes na cápsula conjuntiva do TOQ em 5% a 60% dos casos, com forte predileção pela região dos terceiros molares (BROWNE, 1971; GONZALEZ-ALVA et al., 2008; HARING; VAN DIS, 1988; LAM; CHAN, 2000). Microcistos satélites mostraram prevalência de 6,1% a 50%, geralmente em associação com os remanescentes epiteliais (DONATSKY; HJORTING-HANSEN, 1980; GONZALEZ-

ALVA et al., 2008; HABIBI et al., 2007). A frequência deles em TOQs solitários e multifocais é demonstrada na Tabela 2.1.

Ilhas de epitélio odontogênico e microcistos satélites foram encontrados na mucosa adjacente de TOQs, em áreas de fenestração óssea, com índices aproximados de 52% e 13% (STOELINGA, 2001). Casos isolados descritos por Browne (1971) e Scharffetter et al. (1989) mostraram microcistos satélites nos espaços medulares do osso perilesional.

Browne (1971) fez especulações sobre os microcistos satélites, descrevendo três fases evolutivas: proliferativa, de maturação e degenerativa. As fases representavam, respectivamente, as ilhas sólidas de epitélio odontogênico, sua degeneração cística com acúmulo de queratina luminal e a perda do epitélio com exposição da queratina e reação de corpo estranho na cápsula.

A origem dos microcistos satélites a partir do epitélio luminal foi discutida por Donatsky et al. (1976), após estudar sua prevalência em 99 TOQs. Microcistos satélites (34,3%) foram mais frequentes que proliferações murais (8,1%), além de não apresentarem relação de continuidade com o epitélio neoplásico em nenhum dos casos. Relacionaram o desenvolvimento dos microcistos aos remanescentes epiteliais da lâmina dental, que podem estar presentes no tecido conjuntivo da cápsula ou nos espaços medulares do osso alveolar.

Partridge e Towers (1987) sugeriram a participação de fatores de crescimento produzidos pelo epitélio do TOQ na indução proliferativa dos remanescentes epiteliais odontogênicos e conseqüente desenvolvimento dos microcistos satélites. O mecanismo foi proposto principalmente para as lesões multifocais ou associadas à SCNCB, em função da constante formação de novas lesões.

Woolgar, Rippin e Browne (1987a), analisando 328 TOQs, observaram que 69,1% dos casos com microcistos satélites foram associados a remanescentes e ilhas de epitélio odontogênico. Degeneração cística foi vista em algumas ilhas epiteliais em proliferação,

correspondendo à transição da fase proliferativa para a fase de maturação. Em 29,9% dos casos, soluções de continuidade indicativas da fase degenerativa ocorreram nos microcistos, expondo a queratina luminal ao tecido conjuntivo. Os achados reforçaram seqüência evolutiva entre remanescentes epiteliais e microcistos satélites.

Nos achados de Woolgar, Rippin e Browne (1987a), microcistos satélites foram mais freqüentes, numerosos e de tamanhos mais variados nos 164 TOQs associados à SCNCB. Remanescentes e ilhas de epitélio odontogênico foram prevalentes nos casos síndrômicos, com índices de 44% e 34%, respectivamente. No grupo não-sindrômico, composto por outros 164 TOQs, os respectivos números para as características citadas foram de apenas 28% e 8%. Ilhas epiteliais semelhantes ao ameloblastoma foram vistas em 4,2% dos casos no grupo síndrômico, sempre em associação com microcistos satélites.

Lam e Chan (2000), estudando 69 pacientes com TOQ, viram que os 26 casos com microcistos satélites exibiam paraqueratinização. A prevalência de microcistos em lesões paraqueratinizadas (47%) mostrou diferença significativa em relação à das mistas e ortoqueratinizadas, que não os apresentaram.

Tabela 2.1 – Prevalência de microcistos satélites com análise geral e comparativa entre tumores odontogênicos queratocísticos solitários e multifocais

Autores	TOQs (n)	Geral (%)	TOQs solitários (%)	TOQs multifocais (%)
Browne (1971)	139	29,9	23,8	40,4
Payne (1972)	92	Não citada	6	78
Donatsky et al. (1976)	99	34,3	20,4	45
Donatsky e Hjorting-Hansen (1980)	44	50	Não avaliada	50
Woolgar, Rippin e Browne (1987a)	328	32,6	11	54
Haring e Van Dis (1988)	60	33,3	Não avaliada	Não avaliada
El-Haji e Anneroth (1996)	87	16	Não avaliada	Não avaliada
Lam e Chan (2000)	69	38	Não avaliada	Não avaliada
Myoung et al. (2001)	256	30,1	Não avaliada	Não avaliada
Nakamura et al. (2002)	23	43,5	Não avaliada	Não avaliada
Habibi et al. (2007)	83	14,5	Não avaliada	Não avaliada
González-Alva et al. (2008)	183	6,1	Não avaliada	Não avaliada

2.4.4 Variante sólida

TOQs sólidos foram recentemente relatados (DALEY; MULTARI; DARLING, 2007; IDE; MISHIMA; SAITO, 2003; VERED et al., 2004). As características histopatológicas incluíram cordões e ilhas de epitélio odontogênico dispersos em estroma fibroso não-encapsulado, com células basais em paliçada e núcleos hipercromáticos. Muitas ilhas apresentaram fendas centrais preenchidas por paraqueratina, enquanto outras exibiram microcistos satélites. Em dois casos, removidos em bloco, microcistos foram presentes na margem óssea adjacente. Discutiu-se a possibilidade de esses casos representarem o raro queratoameloblastoma.

2.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-IMAGINOLÓGICAS

O TOQ representou 35,8% dos 1.642 tumores odontogênicos benignos e malignos do estudo de Jing et al. (2007) e 28% dos 1.309 analisados por Santos e Martins³, perdendo apenas para o odontoma (informação verbal). Mostrou predileção pelo sexo masculino e por pacientes jovens, em torno de 30 anos, com prevalência na segunda e na terceira décadas de vida e segundo pico de incidência por volta da sexta década (BROWNE, 1970; BROWNE, 1971; EL-HAJI; ANNEROTH, 1996; HARING; VAN DIS, 1988; MYOUNG et al., 2001; PARTRIDGE; TOWERS, 1987). A prevalência do TOQ nas publicações clínicas consultadas encontra-se na Tabela 2.2.

A mandíbula foi envolvida em 62% a 92,8% dos casos, com acentuada ocorrência nas partes posteriores (Tabela 2.3). O ramo da mandíbula foi a área mais afetada, com prevalência de 31% a 60%, seguido pela região posterior da maxila (BROWNE, 1971; HARING; VAN DIS, 1988; PAYNE, 1972; SLOOTWEG, 2008; STOELINGA, 2001). A incidência na maxila apontou predileção por idades avançadas (MCIVOR, 1972; NEVILLE; DAMM; BROCK, 1997).

³ Informação fornecida por Santos e Martins no 14º Simpósio de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, em 2006.

Tabela 2.2 – Prevalência do tumor odontogênico queratocístico em relação a sexo, faixa etária e média de idade

Autores	Pacientes (n)	Sexo – n (%)		Média de idade e/ou intervalo em anos
		M	F	
Pindborg e Hansen (1963)	27	14 (51,8)	13 (48,1)	15 – 75
Rud e Pindborg (1969)	21	11 (52,4)	10 (47,6)	Não citada
Browne (1970)	64	38 (59,4)	26 (40,6)	32,1 (08 – 83)
Browne (1971)	101	57 (56,4)	44 (43,6)	34,5 (07 – 83)
McIvor (1972)	47	32 (68,0)	15 (32,0)	32,0 (14 – 73)
Payne (1972)	78	38 (48,7)	40 (51,3)	07 – 74
Vedtofte e Praetorius (1979)	72	38 (52,8)	34 (47,2)	37,4 (10 – 71)
Voorsmit, Stoelinga e van Haelst (1981)	103	61 (59,0)	42 (41,0)	Não citada
Forssell, Forssell e Kahnberg (1988)	63	39 (61,9)	24 (38,1)	33 (11 – 72)
Haring e Van Dis (1988)	60	34 (56,7)	26 (43,3)	40 (05 – 78)
Brondum e Jensen (1991)	44	22 (50,0)	22 (50,0)	45,0 (09 – 87)
Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992)	441	271 (61,5)	170 (38,5)	Não citada
El-Haji e Anneroth (1996)	57	34 (59,5)	23 (40,5)	41,0 (11 – 78)
Dammer et al. (1997)	38	29 (76,3)	09 (23,7)	37,0 (14 – 65)
Chow (1998)	70	44 (62,8)	26 (37,2)	32,8 (09 – 79)
Lam e Cham (2000)	69	40 (57,9)	29 (42,1)	23 (06 – 84)
Myoung et al. (2001)	256	150 (58,6)	106 (41,4)	30,8
Schmidt e Pogrel (2001)	26	13 (50,0)	13 (50,0)	42 (08 – 76)
Stoelinga (2001)	80	39 (48,8)	41 (51,2)	Não citada
Nakamura et al. (2002)	24	14 (58,3)	10 (41,7)	35,1 (11 – 70)
Zhao, Wei e Wang (2002)	484	319 (65,9)	165 (34,1)	31,2 (13 – 76)
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyant (2006)	51	23 (45,1)	28 (54,9)	36,9 (09 – 65)
Habibi et al. (2007)	74	44 (59,5)	30 (40,5)	27,1 (05 – 82)
González-Alva et al. (2008)	183	94 (51,3)	89 (48,7)	32,8 (06 – 78)
Total	2.533	1.498 (59,2)	1.035 (40,8)	Não calculado

Tabela 2.3 – Prevalência do tumor odontogênico queratocístico em relação à localização

Autores	TOQs (n)	Localização – n (%)	
		Maxila	Mandíbula
Pindborg e Hansen (1963)	30	07 (23,0)	23 (77,0)
Rud e Pindborg (1969)	21	09 (42,9)	12 (57,1)
Browne (1970)	89	15 (16,8)	74 (83,2)
Browne (1971)	124	26 (21,0)	98 (79,0)
McIvor (1972)	47	10 (21,3)	37 (78,7)
Vedtofte e Praetorius (1979)	75	22 (29,4)	53 (70,6)
Forssell (1980)	135	30 (22,2)	105 (77,8)
Voorsmit, Stoelinga, van Haelst (1981)	106	37 (35,0)	69 (65,0)
Partridge e Towers (1987)	52	11 (21,2)	41 (78,8)
Woolgar, Rippin e Browne (1987a)	164	56 (34,0)	108 (66,0)
Forssell, Forssell e Kahnberg (1988)	75	11 (14,7)	64 (85,3)
Haring e Van Dis (1988)	60	19 (31,7)	41 (68,3)
Stoelinga e Bronkhorst (1988)	46	09 (19,6)	37 (80,4)
Brondum e Jensen (1991)	54	10 (18,0)	44 (82,0)
Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992)	449	133 (29,7)	316 (70,3)
El-Haji e Anneroth (1996)	62	17 (27,0)	45 (73,0)
Dammer et al. (1997)	52	21 (40,4)	31 (59,6)
Lam e Cham (2000)	81	31 (38,0)	50 (62,0)
Myoung et al. (2001)	256	60 (23,5)	196 (76,5)
Stoelinga (2001)	82	14 (17,1)	68 (82,9)
Nakamura et al. (2002)	28	02 (7,2)	26 (92,8)
Zhao, Wei e Wang (2002)	489	162 (33,2)	327 (66,8)
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	67	21 (31,3)	46 (68,7)
Habibi et al. (2007)	83	27 (32,5)	56 (67,5)
González-Alva et al. (2008)	159	30 (18,9)	129 (81,1)
Madras e Lapointe (2008)	27	06 (22,3)	21 (77,7)
Total	2.913	796 (27,3)	2.117 (72,7)

2.5.1 Manifestação sindrômica e/ou multifocal

A manifestação multifocal do TOQ foi mais observada na SCNCB, apesar da ocorrência aproximada de 4,5% nos pacientes não-sindrômicos (LAM; CHAN, 2000). A síndrome é um distúrbio autossômico dominante, com penetrância e expressividade variada, que apresenta as seguintes características adicionais: nevos cutâneos, carcinomas

basocelulares, anomalias costais, cifoescoliose, calcificações intracranianas, queratose palmoplantar, sindactilia, bossas frontais proeminentes, hipertelorismo ocular, pseudoprognatismo e distúrbios sexuais (DONATSKY et al., 1976). Sua incidência foi baixa, afetando um a cada 56.000 indivíduos (GONZALEZ-ALVA et al., 2008).

O TOQ surge em idades precoces nos pacientes portadores da SCNCB, que se manifesta com uma a dez lesões na fase do diagnóstico (DAMMER et al., 1997; FORSSELL; FORSSELL; KAHNGERG, 1988; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987a). A frequência da síndrome em portadores do TOQ variou de 1,4% a 6% (CHOW, 1998; FORSSELL, 1980; GONZALEZ-ALVA et al., 2008; LAM; CHAN, 2000; MYOUNG et al., 2001).

A prevalência de TOQs associados à SCNCB foi demonstrada por Woolgar, Rippin e Browne (1987a) em 60 pacientes. O sexo feminino foi prevalente (55%), a média de idade foi 26 anos e o pico de incidência ocorreu na segunda década. À exceção de cinco pacientes que apresentaram TOQs solitários, todos tiveram manifestação múltipla. Um total de 164 TOQs mostrou prevalência de 66% na mandíbula. As áreas posteriores do complexo maxilomandibular foram mais afetadas, com 44% dos casos localizados nas regiões dos molares inferiores e do ramo mandibular.

No estudo de González-Alva et al. (2008), os 11 pacientes portadores de SCNCB apresentaram prevalência no sexo feminino (63,6%), média de idade de 19,5 anos e TOQs múltiplos. A manifestação multifocal não-sindrômica do TOQ foi relatada em outros 13 pacientes, que também mostraram prevalência no sexo feminino (69,2%). A média de idade nesse grupo foi de 25,9 anos.

2.5.2 Aspectos semiológicos

Sintomas foram presentes em 38,3% a 86,2% dos TOQs (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; CHOW, 1998; HARING; VAN DIS, 1988; STOELINGA, 2001). Os mais precoces foram aumento de volume e dor, que mostraram relação com lesões de grande extensão. A dor foi atribuída à infecção secundária, cuja frequência variou de 33,3% a 54% (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; FORSELL, 1980; STOELINGA, 2001).

Parestesias foram raras, com índices de zero a 3% em grandes casuísticas (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; CHOW, 1998; BROWNE, 1970; FORSELL, 1980). Browne (1970) as observou em apenas dois (3%) de 65 portadores de TOQ. Ambos tiveram a neuropatia no lábio inferior.

Abaulamento ósseo ocorreu em 26,7% a 58,4% dos TOQs, com ligeira predileção pelo lado vestibular (BROWNE, 1970; CHOW, 1998; EL-HAJI; ANNEROTH, 1996; HARING; VAN DIS, 1988; MCIVOR, 1972). Browne (1970) mostrou que aproximadamente 80% dos casos com comprometimento lingual localizam-se no ramo mandibular.

2.5.3 Aspectos imaginológicos

Dois padrões radiográficos principais foram descritos de acordo com a quantidade de cavitações ou lóculos visíveis: uni e multilocular (MCIVOR, 1972; PINDBORG; HANSEN, 1963; SLOOTWEG, 2008). O tipo unilocular foi prevalente, com índices entre 71% e 93%

(BROWNE, 1970; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; FORSSELL, 1980; MCIVOR, 1972; PARTRIDGE; TOWERS, 1987; STOELINGA, 2001; ZHAO; WEI; WANG, 2002).

O padrão unilocular pode apresentar contorno ovóide ou festonado, enquanto o multilocular caracteriza-se pelo segundo tipo. O unilocular festonado foi separado por Browne (1970) e Stoelinga (2001) como um tipo adicional: padrão loculado ou multilobular. Este apresentou prevalência de 20,5% em 85 TOQs estudados por Browne (1970), sendo menos freqüente que os padrões unilocular ovóide (56,6%) e multilocular (22,9%).

No estudo de McIvor (1972), com 47 TOQs, o padrão unilocular apresentou prevalência de 93% em relação ao multilocular (7%). Apesar da aparência radiográfica multilocular, todas essas eram uniloculares no transoperatório. Com isso, demonstraram a imprecisão de radiografias convencionais na interpretação da imagem multilocular do TOQ, que pode decorrer da sobreposição de irregularidades ósseas ou septos incompletos. Para minimizar compreensões errôneas, sugeriram avaliação tomográfica complementar.

Forssell (1980) estudou as características radiográficas em 135 TOQs e observou prevalência de 75% do padrão unilocular. Quase metade dos casos apresentou contorno festonado, independente do padrão principal. Sua freqüência foi maior no ramo mandibular do que nas demais áreas do complexo maxilomandibular, onde houve prevalência do contorno ovóide. O festonamento foi significativo com TOQs maiores que 40mm.

No estudo de Haring e Van Dis (1988), com 60 TOQs, a prevalência de TOQs uniloculares e multiloculares foi de 73,3% e 26,7%. O tamanho médio de ambos foi 20,6 e 46 mm, respectivamente, mostrando que a multilocularidade é indicativa de maturação. O ramo mandibular foi afetado por 87,5% dos TOQs multiloculares, embora nenhuma relação de significância tenha ocorrido entre os padrão imaginológicos e a localização das lesões.

O afastamento de estruturas adjacentes ao TOQ foi analisado radiograficamente no estudo de Forssell (1980). Relatou afastamento do canal mandibular em 84% dos TOQs adjacentes a ele e deslocamento dental em 70% dos casos. A ectopia de dentes foi mais freqüente em pacientes jovens.

Rizólise foi menos freqüente que o deslocamento dental, com prevalência de 4,4% a 24% (BROWNE, 1970; DAMMER et al., 1997; FORSSELL, 1980; HARING; VAN DIS, 1988; MCIVOR, 1972; PARTRIDGE; TOWERS, 1987). Essa característica indica agressividade local e desenvolve-se na ausência de afastamento do dente (FORSSELL, 1980).

Associação com dentes não-erupcionados ocorreu em 22% a 52,8% dos TOQs, gerando imagem folicular semelhante à do cisto dentígero (BROWNE, 1970; BROWNE, 1971; CHOW, 1998; MCIVOR, 1972; PARTRIDGE; TOWERS, 1987; TSUKAMOTO et al., 2002; ZHAO; WEI; WANG, 2002). Essa relação folicular é creditada ao desenvolvimento neoplásico no trajeto de erupção dental, com conseqüente interrupção desse processo (TSUKAMOTO et al., 2002).

Tsukamoto et al. (2002) realizaram estudo comparativo entre 15 TOQs foliculares associados a terceiros molares inferiores e 25 não-foliculares. Os foliculares foram prevalentes em pacientes jovens, com média de 24 anos, enquanto os não-foliculares ocorreram em pacientes com média de 45 anos. Margens festonadas mostraram respectivas taxas de 93% e 48%, com diferença significativa entre os dois tipos estudados. A extensão média dos TOQs foliculares (16 cm^2) foi maior, com diferença de $6,4 \text{ cm}^2$ em relação ao grupo não-folicular ($9,6 \text{ cm}^2$).

2.5.4 Aspectos transoperatórios

Rud e Pindborg (1969) descreveram a seguinte distribuição de conteúdo luminal em 13 TOQs: fluido claro ou translúcido (7,7%), fluido purulento (23,1%) e fluido queratinóide (69,2%). O último tipo foi caracterizado por substância cremosa amarelada em dois casos (15,4%) e por substância caseosa branca ou amarelada em sete (53,8%). O aspecto caseoso se deve à existência de escamas de queratina clinicamente visíveis.

No estudo de Browne (1970), o conteúdo luminal documentado em 16 TOQs mostrou-se semelhante ao dos cistos odontogênicos em 37,5% e de aspecto queratinóide em 62,5%. Estudos subsequentes evidenciaram o segundo conteúdo em 58% a 62,8% dos casos, ao analisar grandes casuísticas (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; CHOW, 1998; FORSELL, 1980).

Browne (1970) percebeu cápsula delgada e friável em 62,9% dos 90 TOQs analisados. Entre os que apresentaram cápsula espessa, muitos sofreram infecção secundária prévia. Padrão multilocular, caracterizado por duas ou mais cavidades cistóides separadas por septações ósseas ou fibrosas, foi relatado na minoria.

A multilocularidade verdadeira foi posteriormente demonstrada em 2,7% dos 145 TOQs estudados por Forsell (1980). As quatro lesões multiloculares descritas nesse estudo ocorreram na mandíbula, com prevalência na região do ramo.

Fenestrações ósseas foram vistas em 41,6% a 70% dos casos, com predileção pelo lado vestibular (BROWNE, 1970; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; FORSELL, 1980). Em casos localizados na mandíbula, fenestrações podem acometer o canal mandibular, deixando o feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior exposto (RIBEIRO JÚNIOR et al., 2007; STOELINGA, 2001).

No estudo de Forssell (1980), a fenestração cortical foi analisada em 111 TOQs. Os valores desse achado foram de 77%, 58% e 67%, respectivamente, no ramo mandibular, no corpo mandibular e na maxila. No ramo mandibular, as fenestrações mostraram prevalência significativa na margem anterior.

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O TOQ deve ser diferenciado das outras doenças maxilomandibulares que apresentam imagem radiolúcida. Pelo aspecto transoperatório cistóide e localização preferencial na região posterior da mandíbula, seus principais diagnósticos diferenciais são o cisto dentígero e o ameloblastoma (BROWNE, 1970; CHAPELLE et al., 2004; STOELINGA; BRONKHORST, 1988; VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981).

Fora do ramo mandibular, a diferenciação inclui cistos, pseudocistos e neoplasias císticas, com destaque ao cisto radicular nas áreas perirradiculares e ao cisto residual nas áreas desdentadas com histórico de exodontia. Ressalta-se o cisto ósseo simples no corpo mandibular e o cisto nasopalatino na região anterior da maxila (FERREIRA JÚNIOR; DAMANTE; LAURIS, 2004; NEVILLE; DAMM; BROCK, 1997).

Pindborg e Hansen (1963) e Rud e Pindborg (1969) indicaram o fluido queratinóide e a imagem radiográfica multilocular como essenciais ao diagnóstico diferencial com cistos odontogênicos. Também alertaram quanto à semelhança do padrão multilocular com o ameloblastoma sólido convencional ou multicístico, recomendando diagnóstico cuidadoso para se evitar cirurgias radicais desnecessárias.

Browne (1971) diferenciou o TOQ do cisto dentígero, ao visualizar lâmina de tecido conjuntivo entre o epitélio luminal e a coroa dental em 77,7% de 24 TOQs foliculares. A barreira conjuntiva impede a inspeção cirúrgica da coroa dental no lúmen cistóide, excluindo o cisto dentígero em lesões foliculares.

Payne (1972) mostrou que a falta de informações clínicas provoca erros no diagnóstico diferencial do TOQ com o cisto dentígero, principalmente quando existe metaplasia epitelial. Revisando 378 lesões foliculares diagnosticadas como cisto dentígero, confirmou o subdiagnóstico do TOQ em 8,5% dos casos.

Forssell (1980) fez considerações sobre o TOQ em estudo clínico-radiográfico comparativo com cistos dentígeros e ameloblastomas. Características importantes para a diferenciação com cistos dentígeros foram fluido queratinóide e relação radiográfica colateral ou superior à coroa do dente envolvido, não respeitando a junção amelocementária. Enquanto 58% dos 33 TOQs analisados apresentaram fluido queratinóide, apenas 5% (n = 1) dos 19 cistos dentígeros evidenciaram esse conteúdo.

Quanto ao ameloblastoma, Forssell (1980) destacou diferenças no padrão radiográfico e na ocorrência de rizólise. O padrão foi unilocular em 70% dos 80 TOQs e multilocular em 94% dos 17 ameloblastomas. Os lóculos radiográficos foram maiores e menos numerosos no TOQ, sempre ultrapassando 8 mm de diâmetro, enquanto 94% dos ameloblastomas multiloculares apresentaram lóculos menores que 5 mm. No quesito rizólise, os valores foram de 16 % para o TOQ e de 93 % para o ameloblastoma.

Stoelinga (2005) ressaltou que, entre os ameloblastomas, a variante unicística representa o principal diagnóstico diferencial do TOQ na região do ramo mandibular. A maior semelhança com esse ameloblastoma reside no seu aspecto cistóide, que também simula cistos não-neoplásicos.

2.7 DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO

O diagnóstico pré-operatório do TOQ pode ser confirmado por biopsia incisional seguida de exame histopatológico ou pela biopsia por punção aspirativa seguida de dosagem protéica e/ou citologia (AUGUST et al., 2000; CHAPELLE et al., 2004; KRAMER; TOLLER, 1973; PADILLA; MURRAH, 2004).

2.7.1 Biopsia incisional

A eficácia da biopsia incisional foi verificada por Padilla e Murrah (2004), ao determinarem as porcentagens de áreas representativas e não-representativas para o diagnóstico histopatológico em 15 TOQs inflamados submetidos a histomorfometria de cortes seriados. A área não-representativa correspondeu a 33,6%, demonstrando a mesma probabilidade de resultados falso-negativos na biopsia estudada quando inflamação está presente.

Philipsen (2005) e Slootweg (2008) abordaram o subdiagnóstico histopatológico do TOQ, enfatizando a baixa representatividade das áreas inflamadas. Comentaram sobre a perda de queratinização, secundária ao processo inflamatório, que pode dificultar ou impossibilitar o diagnóstico diferencial com cistos odontogênicos.

2.7.2 Biopsia por punção aspirativa

A dosagem protéica do fluido luminal do TOQ foi determinada por Donoff, Harper e Guralnick (1972) e Toller (1970b), por meio de eletroforese. Observaram que TOQs apresentam menor dosagem de proteínas que outras lesões císticas e cistóides do complexo maxilomandibular, incluindo cistos dentígeros e ameloblastomas. Suas evidências indicaram que dosagens protéicas menores que 4,8g por 100ml são confiáveis para o diagnóstico pré-operatório do TOQ. Em contrapartida, dosagens entre 05 e 11g por 100ml são altamente sugestivos de lesões não-queratinizadas e praticamente excluem essa neoplasia odontogênica.

Toller (1970b) postulou que epitélios queratinizados são impermeáveis a proteínas, enquanto os não-queratinizados permitem a passagem lenta de proteínas de pequeno peso molecular. Ressaltaram a possibilidade de TOQs inflamados apresentarem elevação da dosagem protéica pela perda de queratinização, com possíveis resultados falso-negativos no diagnóstico.

Kramer e Toller (1973) estudaram o diagnóstico do TOQ com punção aspirativa seguida de dosagem protéica e citologia esfoliativa do fluido luminal. No primeiro exame, o diagnóstico foi considerado em dosagens protéicas menores que 4,8g por 100ml. Na citologia, realizada em H-E, Papanicolaou e Rh-B, considerou-se o diagnóstico na positividade para escamas de queratina. Um total de 56 lesões císticas e cistóides receberam os exames, com comparação dos resultados ao diagnóstico histopatológico. Resultados corretos ocorreram em 92% na dosagem protéica, 83% na citologia com H-E, 81% na citologia com Papanicolaou e 76% na citologia com Rh-B. Resultados falso-positivos evidenciaram-se em 8%, 11%, 12% e 8%, respectivamente, em cada um desses métodos. Entre os casos erroneamente

diagnosticados como TOQ no exame citológico, um teve diagnóstico histopatológico de carcinoma cístico.

August et al. (2000) avaliaram a eficácia da biopsia por punção aspirativa no diagnóstico do TOQ com a pesquisa imunoistoquímica de CK-10. Dezoito lesões cistóides foram submetidas a esse tipo de biopsia para exame citológico e imunoistoquímico das células aspiradas. As lesões foram classificadas como positivas ou negativas para a proteína no exame imunoistoquímico e comparadas com o exame histopatológico. Dez casos que mostraram marcada imunorreatividade foram diagnosticados como TOQ no exame histopatológico, enquanto os demais, que tiveram imunorreatividade discreta ou ausente, foram diagnosticados como cisto dentífero ($n = 4$) ou cisto radicular ($n = 4$). O método foi considerado sensível para o diagnóstico.

2.8 TRATAMENTO PRINCIPAL

As modalidades de tratamento principal são exérese e descompressão. A primeira, considerada uma manobra cirúrgica fundamental, consiste na retirada de tecidos patológicos ou não do campo operatório. As técnicas de descompressão são aplicadas especificamente para cistos e neoplasias cistóides como o TOQ, visando sua regressão parcial ou total de forma progressiva (BLANAS et al., 2000).

2.8.1 Técnicas de exérese

Ellis III (2000) dividiu as manobras de exérese aplicadas às neoplasias odontogênicas em dois padrões, indicados de acordo com a invasibilidade local e as taxas de recorrência. Essas manobras incluíram a exérese conservadora por enucleação ou curetagem e a exérese radical por ressecção.

2.8.1.1 Exérese por enucleação ou curetagem

A exérese conservadora por enucleação ou curetagem é feita pela remoção da lesão com instrumental cirúrgico diretamente posicionado entre sua superfície e o tecido adjacente. Por não conferir margem de segurança, a utilização isolada dessa forma de exérese destina-se ao tratamento de doenças císticas ou neoplásicas indolentes e pouco recorrentes (ELLIS III, 2000).

A diferença principal entre enucleação e curetagem consiste na manutenção ou não da integridade estrutural da lesão (ELLIS III, 2000). Enucleação representa a exérese sem ruptura, por dissecação ou descolamento, e aplica-se a lesões que apresentam cápsula definida e resistente, com bom plano de clivagem. Na curetagem, a lesão é removida inteiramente com curetas, sem a preservação estrutural.

As vantagens da exérese conservadora são a manutenção de dentes e tecidos adjacentes e sua aplicação como biopsia excisional, pois permite exame histopatológico de toda a lesão. Desvantagens incluem a possibilidade de comprometimento da vitalidade dental,

lesão nervosa e trepanação de cavidades anatômicas como o seio maxilar e a cavidade nasal (POGREL, 1993; ZHAO; WEI; WANG, 2002).

Zhao, Wei e Wang (2002) analisaram as complicações da exérese conservadora em 402 TOQs. Apesar de raras, observaram infecção (4,2%), parestesia transitória (1,2%) ou permanente (0,5%) do lábio inferior e fratura mandibular (0,5%).

2.8.1.2 Exérese por ressecção

A ressecção difere da exérese anterior pela ausência de contato do instrumental cirúrgico com a lesão. Essa técnica, derivada do tratamento de doenças malignas, confere margem de segurança e aplica-se a neoplasias invasivas e recorrentes. Dois tipos principais de ressecção são aplicados nas doenças intra-ósseas como o TOQ: ressecção óssea e ressecção composta. Na última há o envolvimento de tecidos moles adjacentes na técnica ressectiva, que possibilita a margem de segurança em fenestrações ósseas (ELLIS III, 2000).

As vantagens da ressecção são: maior chance de cura em doenças recorrentes e possibilidade de exame histopatológico do tecido ósseo perilesional. A técnica apresenta desvantagens como perda de dentes, lesão de estruturas adjacentes, maior porte cirúrgico e necessidade de procedimentos reconstrutivos (TOLSTUNOV; TREASURE, 2008; ZHAO; WEI; WANG, 2002).

No estudo de Zhao, Wei e Wang (2002), com 76 TOQs mandibulares tratados por ressecção, enxertos ósseos foram necessários em 59% dos casos. As principais complicações foram perda da reconstrução óssea por processo infeccioso (4,5%), disfunção temporária do nervo marginal da mandíbula pelo acesso submandibular (5,2%) e anestesia permanente do

lábio inferior por lesão do nervo alveolar inferior (93,4%). Retorno sensorial parcial foi descrito em cinco casos que receberam reconstrução microcirúrgica do nervo seccionado.

2.8.2 Técnicas de descompressão

Técnicas de descompressão interrompem a pressão existente no lúmen cistóide, eliminando seu potencial expansivo e permitindo sua diminuição progressiva. Suas indicações incluem lesões císticas e cistóides, com imagem radiográfica superior a 30 mm de diâmetro (ENISLIDIS et al., 2004; TOLSTUNOV, 2008).

A descompressão é obtida pela drenagem do conteúdo luminal e pela criação de um orifício permanente chamado de cistostomia (POGREL; JORDAN, 2004; ZHAO; WEI; WANG, 2002). Por meio da cistostomia, o lúmen se transforma em uma cavidade acessória sujeita aos mesmos estímulos existentes na cavidade anatômica à qual foi comunicada. Lesões maxilomandibulares geralmente são descomprimidas pela cavidade oral, sendo a única opção de acesso para a mandíbula. Na maxila, outra opção é a cavidade nasal (POGREL, 2005).

Na presença de multilocularidade, os lóculos acessórios devem ser comunicados à cavidade principal para a regressão homogênea em todo o período descompressivo. A intercomunicação pode ser conseguida pela ruptura dos septos visíveis no transoperatório (NAKAMURA et al., 1995, 2002).

As técnicas descompressivas se dividem em marsupialização e descompressão propriamente dita, que se diferenciam por seus princípios cirúrgicos e pelo objetivo do tratamento (NAKAMURA et al., 1995; POGREL, 2005).

2.8.2.1 Marsupialização

A marsupialização também é conhecida como cirurgia de Partsh, em homenagem ao cirurgião que a descreveu. Seu nome é derivado do grego *marsupial*, que significa bolsa, pela similaridade desse acessório com a cavidade criada cirurgicamente (POGREL, 2005). A técnica tornou-se conhecida e consagrada no final do século 19, na era pré-antibiótica, quando as modalidades de exérese propiciavam infecções pós-operatórias de difícil tratamento (ELLIS III, 2000; POGREL; JORDAN, 2004).

Na marsupialização, a cistostomia é concluída pela sutura da cápsula conjuntiva à mucosa oral (AUGUST, 2004; JUNG; LEE; PARK, 2005; PRASAD; LALITHA; RANGANATH, 2007). Quando a ancoragem da mucosa na cápsula apresenta-se inviável, dispositivos tubulares não-retentivos podem ser posicionados provisoriamente com suturas até a cicatrização das margens da cistostomia (POGREL, 2005; TOLSTUNOV, 2008). Recomenda-se confecção de cistostomia ampla, realizando-se excisão mínima de 1cm de mucosa sobrejacente, para diminuir a possibilidade de fechamento dessa abertura na fase de retração cicatricial (FORSSELL, 1980; POGREL; JORDAN, 2004).

2.8.2.2 Descompressão propriamente dita

A descompressão propriamente dita é uma variação que difere pela adaptação de um dispositivo tubular retentivo e permanente na cistostomia (AUGUST, 2004). Tal dispositivo é mantido por suturas no período de cicatrização e posteriormente pelas retenções existentes nas

extremidades interna e externa, permanecendo durante todo o tratamento. Pequena cistostomia pode ser realizada, pois a manutenção do dispositivo impede seu fechamento no período de retração cicatricial (POGREL, 2005).

Ao contrário da marsupialização, que pode ser usada como tratamento definitivo, a descompressão propriamente dita exige exérese após a regressão volumétrica da lesão. A segunda cirurgia não é apenas um objetivo do tratamento, mas uma intervenção necessária para a remoção do dispositivo (BRONDUM; JENSEN, 1991; ENISLIDIS et al., 2004).

Como dispositivo descompressivo, recomendam-se tubos de polietileno com diâmetro externo de 2,5mm e lúmen de 1,5mm, providos de colares em ambas as extremidades (BRONDUM; JENSEN, 1991; MARKER et al., 1996). Tais colares são confeccionados pela plastificação térmica das extremidades e compressão em superfície lisa. O comprimento é variável e depende da espessura dos tecidos moles que formam as paredes da cistostomia, embora um comprimento médio de 5mm seja sugerido (ENISLIDIS et al., 2004).

Um modelo de dispositivo pré-fabricado foi projetado por Tolstunov (2008), com 35mm de comprimento total e 3mm de lúmen. A porção intraluminal foi desenhada em formato cilíndrico, com 25mm de extensão e 5mm de largura, contendo um colar interno de 10mm de diâmetro nas proximidades da cistostomia. O colar externo foi proposto no formato cônico invertido, com diâmetro máximo de 10 mm voltado para fora. Quatro furos foram arquitetados neste colar, para estabilização inicial do dispositivo com suturas.

2.8.2.3 Características comuns das técnicas descompressivas

As técnicas descompressivas podem ser realizadas no ato de biopsias incisionais, caso o aspecto cistóide seja confirmado no transoperatório, permitindo tratamento simultâneo ao diagnóstico (ENISLIDIS et al., 2004; JUNG; LEE; PARK, 2005; NAKAMURA et al., 1995). Elas evitam ou minimizam a possibilidade de fratura patológica e o trauma de estruturas anatómicas adjacentes à lesão, como dentes e feixes vâsculo-nervosos. Quando dentes não-erupcionados encontram-se associados, esses podem erupcionar em direção à cistostomia para possível aproveitamento funcional (POGREL, 2005). Outra vantagem é o espessamento da cápsula, que pode facilitar a exérese por enucleação (BRONDUM; JENSEN, 1991; MARKER et al., 1996; PRASAD; LALITHA; RANGANATH, 2007; TOLSTUNOV; TREASURE, 2008).

A marsupialização e a descompressão exigem cuidados de higienização redobrados, com irrigações diárias com anti-séptico, o que pode ser desvantajoso ou inviável em pacientes não-colaboradores. Na descompressão, a higienização deficiente pode obstruir o dispositivo por detritos alimentares (POGREL; JORDAN, 2004; POGREL, 2005). Outras complicações relacionadas ao dispositivo abrangem a possibilidade de interferência oclusal e o deslocamento acidental para o interior da cavidade luminal (ENISLIDIS et al., 2004).

2.9 PRINCÍPIOS DAS TÉCNICAS DESCOMPRESSIVAS

As técnicas descompressivas eliminam a osmolaridade do TOQ e modificam seu comportamento biológico, influenciando os dois mecanismos de crescimento (AUGUST et al., 2003; CLARK et al., 2006; ENISLIDIS et al., 2004; MARKER et al., 1996; NAKAMURA et al., 2002; NINOMIYA et al., 2002; POGREL; JORDAN, 2004).

2.9.1 Influência no crescimento expansivo

Brondum e Jensen (1991) verificaram a eficácia de manobras descompressivas em 12 TOQs, relatando regressão volumétrica em período médio de 10 meses. Diminuição da imagem radiográfica de 50mm ocorreu em 41,5% dos casos, enquanto os demais apresentaram regressão entre 15 e 45mm, com média de 40mm. Lesões que apresentaram história de rápido crescimento expansivo também involuíram rapidamente.

Nakamura et al. (2002) analisaram a marsupialização no tratamento inicial ou definitivo de 28 TOQs, em período descompressivo médio de 23,5 meses. A regressão radiográfica foi extremamente efetiva ($R > 80\%$) em 64,3% dos casos, moderada ($80\% > R > 50\%$) em 32,1% e pouco efetiva ($R < 50\%$) em 3,6%. A média de idade nos três grupos foi de 30, 38 e 57 anos, respectivamente, mostrando tendência de menor efetividade em idades mais avançadas. Nenhuma influência foi vista em relação ao padrão de locularidade radiográfica, pois nenhum caso multilocular compôs o grupo pobremente efetivo. A média de regressão

radiográfica foi de 81,4%, variando de 41,4% a 100%. Desaparecimento macroscópico ocorreu em 17,8% dos casos, sem necessidade de exérese posterior.

A descompressão propriamente dita foi estudada por Enislidis et al. (2004) em 12 cistos odontogênicos e oito TOQs. Após período médio de 14,8 meses, a regressão radiográfica foi extremamente efetiva ($R > 80\%$) em 65% dos casos, moderada ($80\% > R > 50\%$) em 25% e pouco efetiva ($R < 50\%$) em 10%. Foi relatada média de regressão geral de 81%, sem nenhuma análise comparativa entre cistos e TOQs.

Regressão clínico-radiográfica completa de 10 TOQs foi demonstrada por Pogrel e Jordan (2004) com a marsupialização. As lesões, que tinham imagem radiográfica entre dois e 8 cm no período pré-marsupialização, mostraram completa involução em intervalo de sete a 19 meses. Além da regressão volumétrica, dentes não-erupcionados associados às lesões mostraram tendência à verticalização e erupção. O resultado na área da cistostomia foi a permanência de uma pequena fissura na mucosa e nenhuma imagem radiográfica.

2.9.2 Influência no crescimento proliferativo

As características histopatológicas de 23 TOQs foram estudadas por Marker et al. (1996) nos períodos pré e pós-descompressão. Após a descompressão, 82,6% dos casos tiveram modificações no padrão histopatológico e 60,9% deles desenvolveram completa metaplasia. O epitélio paraqueratinizado clássico, mais freqüente antes da descompressão (78%), foi observado em apenas 17,4% dos casos. Outra modificação foi a inflamação justaepitelial, presente em todos os casos com graus variados. Um caso isolado mostrou

modificação do epitélio de um microcisto satélite para o padrão escamoso estratificado, após 10 meses de descompressão.

Nakamura et al. (2002) analisaram histopatologicamente 23 TOQs removidos após marsupialização. Os resultados foram comparados aos achados do período pré-descompressivo e revelaram mudanças hiperplásicas, perda de queratinização e espessamento da cápsula conjuntiva em 43,4% dos casos. Esse grupo englobou uma lesão associada à SCNCB, que apresentava proliferações murais no epitélio neoplásico e discreta displasia. Tais características histopatológicas foram perdidas em função da metaplasia descrita.

No mesmo estudo, Nakamura et al. (2002) verificaram a expressão imunoistoquímica do antígeno nuclear Ki-67 em 10 TOQs. Apesar de poucas células positivas nos períodos pré e pós-descompressivos, indicando baixa proliferação, registrou-se diminuição da expressividade depois do tratamento. Os índices médios apresentados nas duas fases avaliadas foram de 20,2% e 15,3%, sem diferença estatística.

Ninomiya et al. (2002), analisando 25 TOQs com hibridização *in situ* e imunoistoquímica, demonstraram que a marsupialização inibe a expressão da IL-1. Na hibridização *in situ* foi avaliada a expressão do RNA-m da IL-1, enquanto na imunoistoquímica foi inspecionada a expressão da IL-1 e do antígeno nuclear Ki-67. Os métodos mostraram que a expressão do RNA-m da IL-1 e da respectiva proteína diminuiu significativamente no epitélio neoplásico após a marsupialização. A expressão do antígeno Ki-67 diminuiu, a exemplo do que foi observado com a IL-1, confirmando a diminuição do potencial proliferativo e invasivo.

August et al. (2003) pesquisaram características histopatológicas e imunoistoquímicas em 14 TOQs submetidos à descompressão propriamente dita. Após período médio de 8,4 meses, 64% dos casos apresentaram alterações histopatológicas e expressão negativa para CK-10. As alterações histopatológicas visualizadas foram acantose, perda de queratinização e

infiltrado inflamatório de intensidade discreta ou moderada na cápsula conjuntiva. O tempo de descompressão foi diferente entre as amostras com expressão negativa e com expressão inalterada, com durações médias de nove meses no primeiro e de sete no segundo. Um dos casos negativos manteve expressão imunoistoquímica positiva em um microcisto satélite.

Nos 10 TOQs estudados por Pogrel e Jordan (2004), que envolveram após a marsupialização, as mucosas residuais foram excisadas para avaliação histopatológica e imunoistoquímica. Todas elas perderam completamente as características patológicas e tornaram-se indistinguíveis da mucosa oral. A imunoistoquímica mostrou expressividade negativa para uma proteína anti-apoptótica encontrada nos linfomas de células B (Bcl-2), que foi positiva em todos os casos no período pré-descompressivo. O resultado sugeriu completa integração do epitélio residual na mucosa oral, uma vez que queratinócitos normais raramente expressam a proteína analisada. A marsupialização foi recomendada como opção de tratamento definitivo.

Estudo imunoistoquímico com 16 TOQs submetidos a descompressão foi publicado por Clark et al. (2006), mostrando a expressão das proteínas p53, Ki-67 e EGFR antes e após esse tratamento. Mudanças histopatológicas parciais e metaplasia completa ocorreram em 18,7% e 43,7% dos casos, respectivamente. Contudo, a expressão das proteínas estudadas não mostrou mudança significativa entre as duas fases avaliadas e nem sofreu influência pelo infiltrado inflamatório da cápsula conjuntiva. O tempo de descompressão não foi citado.

2.10 TRATAMENTO COMPLEMENTAR

Modalidades de tratamento complementar são utilizadas em associação com técnicas de exérese conservadora, para proporcionar a margem de segurança que elas não deram (CHAPELLE et al., 2004; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; POGREL, 2005; STOELINGA, 2005; TOLSTUNOV; TREASURE, 2008). Aplicam-se aos tecidos moles diretamente envolvidos e às paredes da loja óssea.

O tratamento complementar pode ser físico ou químico. O físico pode ser mecânico como a excisão de tecidos moles e a ostectomia periférica, térmico como a crioterapia e a laserterapia ou elétrico como a eletrocoagulação. A modalidade química mais difundida é a aplicação da solução de Carnoy (BRADLEY, 2001; POGREL, 1993; SACHS, 2006; STOELINGA, 2001).

As técnicas de tratamento complementar podem ser realizadas isoladamente ou associadas. Nesta última forma, a associação inclui um ou ambos os métodos mecânicos e outro método físico ou químico (GUPTA, 2007; MORGAN; BURTON; QIAN, 2005; PARTRIDGE; TOWERS, 1987; STOELINGA, 2001).

2.10.1 Excisão de tecidos moles

A excisão de tecidos moles é um tipo de exérese. Sua aplicação é complementar quando associada às técnicas de enucleação ou curetagem, já que sua associação à ressecção óssea caracteriza a ressecção composta. Complementar ou não, ela tem por objetivo eliminar

remanescentes neoplásicos que possam estar localizados nos tegumentos expostos em fenestrações ósseas. A excisão pode ser realizada em espessura parcial, geralmente restrita ao periósteo, ou em espessura total com periósteo, mucosa e eventualmente tecido muscular (STOELINGA, 2001; WILLIAMS; CONNOR JR, 1994; ZHAO; WEI; WANG, 2002).

Stoelinga, Cohen e Morgan (1975), Stoelinga e Bronkhorst (1988) e Stoelinga (2005) defenderam a excisão em espessura total no tratamento de TOQs localizados na tuberosidade maxilar e no ramo mandibular, devido à frequência de microcistos satélites na mucosa e pela patogênese relacionada à camada basal do epitélio oral nessas regiões. A complementação cirúrgica foi ressaltada em portadores da SCNCB, pois remove epitélio oral capaz de formar outra lesão primária.

A excisão em espessura total apresenta como desvantagem a possibilidade de cicatrização por segunda intenção, caso grandes áreas sejam removidas. Apósitos com medicamentos anti-sépticos são recomendados durante o período de epitelização, para proteger o defeito ósseo de contaminações secundárias (STOELINGA, 2001).

2.10.2 Ostectomia periférica

A ostectomia periférica ou curetagem óssea consiste no desgaste ou na raspagem da loja óssea com instrumental rotatório ou cureta, respectivamente (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; CHOW, 1998; ELLIS III, 2000; WILLIAMS; CONNOR JR, 1994). A técnica permite eliminação de remanescentes neoplásicos residuais e possíveis microcistos localizados nos espaços medulares.

Recomenda-se a remoção de 1 a 2mm de tecido ósseo em toda extensão da loja, tomando-se o cuidado de não lesar estruturas anatômicas adjacentes. A aplicação de corantes teciduais como azul de toluidina no interior da cavidade óssea pode auxiliar na ostectomia, diminuindo a possibilidade de não se executar a técnica em algumas áreas (SACHS, 2006). Quando se usa broca, esta deve receber irrigação constante com soro fisiológico estéril para prevenir o superaquecimento (ELLIS III, 2000).

Na opinião de Ellis III (2000), a exérese conservadora complementada por ostectomia periférica constitui a mínima conduta cirúrgica necessária para o tratamento do TOQ. Recomendou-a inclusive depois de biopsias excisionais em lesões cistóides, cujas hipóteses diagnósticas englobassem essa neoplasia odontogênica.

A ostectomia periférica é eficaz no controle da recorrência do TOQ e de outras neoplasias recorrentes, como o ameloblastoma (MORGAN; BURTON; QIAN, 2005; SACHS, 2006). Sachs (2006) teve sucesso com a técnica no controle da recorrência em três ameloblastomas sólidos convencionais ou multicísticos acompanhados por oito, 16 e 30 anos.

Além de remover remanescentes neoplásicos, a ostectomia periférica é útil para a identificação de lóculos acessórios em lesões multiloculares verdadeiras (BRADLEY; FISHER, 1975). A principal desvantagem dessa técnica é a possibilidade de lesão em filetes vâsculo-nervosos de dentes adjacentes (SACHS, 2006).

2.10.3 Crioterapia

A crioterapia consiste no congelamento da superfície tecidual para promover morte celular nas margens da loja óssea. Essa necrose ocorre em temperaturas inferiores a -20°C,

posteriormente à formação de cristais de gelo no citoplasma (POGREL, 1993; SCHMIDT; POGREL, 2001). O congelamento celular produz desequilíbrio osmótico e hidroeletrolítico, retenção de líquido pela célula e ruptura da membrana plasmática.

Necrose tecidual é obtida com três agentes crioterápicos: óxido nitroso, dióxido de carbono e nitrogênio líquido. O último é o mais utilizado no tecido ósseo, pois alcança temperatura de -196°C e apresenta maior profundidade de congelamento tissular (POGREL, 1993, 2005).

As formas descritas para aplicação do nitrogênio líquido incluem dispositivo tubular espiralado, aerossol, sonda e sonda associada a gel. A aplicação com dispositivo tubular espiralado é exclusiva para ossos longos e não tem indicações no complexo maxilomandibular, pois sua adaptação helicoidal na superfície óssea é impossibilitada pela anatomia dos ossos gnáticos. Outra limitação é a impossibilidade de direcionamento do crioterápico ao interior da loja óssea (CURI; DIB; PINTO, 1997).

Na forma de aerossol, o nitrogênio líquido é disperso na loja óssea com o auxílio de uma cânula direcionadora. São recomendados ciclos de um minuto, com intervalos de cinco minutos entre cada aplicação (CURI; DIB; PINTO, 1997; EL-HAJI; ANNEROTH, 1996; POGREL, 1993; POGREL, 2005; SCHMIDT; POGREL, 2001). A quantidade de ciclos varia de acordo com a extensão da cavidade, pois cada ciclo possibilita área de congelamento de aproximadamente 4cm. Proteção dos tecidos moles adjacentes é imperativa, em função da volatilidade do aerossol (BRADLEY; FISHER, 1975).

Na crioterapia guiada por sonda, o congelamento ocorre pelo contato de sua extremidade à superfície óssea. A técnica elimina a dispersão do nitrogênio líquido, mas tem baixa penetração tecidual e amplitude. Suas principais indicações abrangem tecidos moles expostos em pequenas fenestrações ósseas e pequenos lóculos acessórios em lesões multiloculares (BRADLEY; FISHER, 1975).

A técnica associada a gel caracteriza-se pelo preenchimento da loja óssea com gel estéril e posterior introdução da sonda (JAMES; WHEAR, 2004). A aplicação do nitrogênio líquido provoca congelamento do gel, que transmite a temperatura às paredes ósseas. Sua realização ocorre em dois ciclos, com duração variável de acordo com o tamanho da cavidade. As vantagens incluem a não dispersão do nitrogênio líquido e a grande área de contato em relação à superfície óssea. Como desvantagem, mantém a baixa penetração tecidual da crioterapia por sonda não associada a gel (BRADLEY; FISHER, 1975).

Bradley e Fisher (1975) descreveram os efeitos do nitrogênio líquido no tecido ósseo em três fases seqüenciais:

- 1) Fase necrótica – iniciada dias depois e se caracteriza por trombose de estruturas vasculares e perda de osteócitos.
- 2) Fase osteogênica – iniciada semanas depois e se caracteriza pela deposição de matriz osteóide sobre o tecido ósseo necrótico. O sucesso dessa fase está relacionado à integridade do periósteo após a aplicação do crioterápico.
- 3) Fase de remodelação – iniciada meses depois e se caracteriza pela completa substituição do tecido ósseo necrótico por novo osso, com restituição dos espaços medulares e dos canalículos vasculares.

A crioterapia produz desvitalização óssea em profundidade variável, de acordo com o método e com o tempo de aplicação do nitrogênio líquido. O conceito foi demonstrado por Bradley e Fisher (1975), que observaram congelamento em profundidade de 1,5mm depois de um minuto e em espessura total após cinco minutos de aplicação do aerossol em mandíbulas suínas. Ressaltaram que o tempo de aplicação do crioterápico deve ser determinado pela extensão de necrose necessária ao tratamento complementar da neoplasia e pela espessura das paredes da loja óssea.

A osteonecrose promovida pela crioterapia é caracterizada pela preservação da matriz inorgânica, que serve de arcabouço para a osteogênese (BRADLEY; FISHER, 1975; POGREL, 2005; SCHMIDT; POGREL, 2001; TOLSTUNOV; TREASURE, 2008). Outra vantagem é o efeito relativamente seguro sobre feixes vâsculo-nervosos (BRADLEY; FISHER, 1975; BRADLEY, 2001; SCHMIDT; POGREL, 2004).

As desvantagens da crioterapia são as complicações nos tecidos moles indevidamente afetados e no próprio tecido ósseo, que apresentaram valores entre 15% e 58,3% (CURI; DIB; PINTO, 1997; SCHMIDT; POGREL, 2001). A principal é a fratura mandibular, que pode ocorrer até 24 semanas depois da aplicação do crioterápico (CURI; DIB; PINTO, 1997). Ela é relacionada à inibição na fase osteogênica, decorrente do congelamento do periósteo, que provoca predominância de reabsorção no tecido ósseo e fragilização estrutural (BRADLEY; FISHER, 1975).

Bradley e Fisher (1975) foram os primeiros a utilizar a crioterapia no tratamento complementar do TOQ. Exemplificaram a técnica em três lesões mandibulares, com ciclos de aplicação de dois a 3,5 minutos. As complicações descritas foram: fratura em um caso e parestesia em todos. As parestesias foram relacionadas ao nervo alveolar inferior em todos os pacientes e ao nervo lingual em um deles, com duração mínima de três meses. A metodologia de avaliação desses sintomas não foi relatada.

Pogrel (1993), estudando a crioterapia em 37 neoplasias invasivas, mencionou seqüestro ósseo (8,1%), fratura mandibular (2,8%) e parestesia relacionada ao nervo alveolar inferior (100%). Duas parestesias foram relacionadas à secção do nervo na manobra de exérese e não apresentaram recuperação. Testes sensoriais pré e pós-operatórios realizados em oito pacientes demonstraram que, apesar do caráter transitório da neuropatia, a sensibilidade permaneceu diminuída em todos os casos. Avaliando 14 dentes vitais adjacentes às lesões,

com testes elétricos, certificou retorno da sensibilidade em dois. Os demais não apresentaram sinais clínicos e imaginológicos sugestivos de necrose pulpar.

No estudo de Curi, Dib e Pinto (1997), com 36 ameloblastomas, as seguintes complicações foram observadas: deiscência (36,1%), infecção (5,5%), fratura mandibular (11,1%) e parestesia permanente relacionada ao nervo alveolar inferior (5,5%). Os autores não apresentaram metodologia de avaliação sensorial.

Schmidt e Pogrel (2004) estudaram neuropatias em portadores de neoplasias odontogênicas tratadas com crioterapia. Os 16 pacientes selecionados apresentaram como critérios de inclusão a localização da lesão na região posterior da mandíbula e sua proximidade radiográfica com o canal mandibular. As distâncias mensuradas até o canal mandibular foram de 0mm em 14 casos e de dois e 5mm nos demais. Todos desenvolveram neuropatia relacionada ao nervo alveolar inferior no período pós-operatório imediato. Avaliações subjetivas e testes clínicos revelaram anestesia em dois casos e parestesia em 14, incluindo disfunção do nervo lingual em dois desses. Regressão parcial ou completa dos sintomas ocorreu em período médio de 91 dias (06 – 235 dias), nos 16 pacientes, sendo que 75% deles permaneceram com parestesia. Nenhum teve anestesia permanente.

Conforme Schmidt e Pogrel (2004), a crioterapia desvitaliza os axônios sem afetar a integridade das bainhas conjuntivas. Com essas bainhas intactas, novos prolongamentos axonais podem crescer em direção à região inervada, promovendo retorno parcial ou total das funções neuronais. Esse efeito da crioterapia é análogo à axonotmese, que apresenta regressão em aproximadamente três meses e se caracteriza pela degeneração dos prolongamentos axonais sem comprometimento dos componentes conjuntivos do nervo.

2.10.4 Solução de Carnoy

A solução de Carnoy é um agente cauterizante de moderada penetração tissular, rápida fixação local e ação hemostática, cuja utilização cirúrgica em cistos e fístulas ocorre desde o início do século 20. Sua aplicação na loja óssea após exérese conservadora de neoplasias invasivas proporciona margem de segurança por necrose química de até 1,5mm de profundidade (LEE; SAMMAN; NG, 2004; WILLIAMS; CONNOR JR, 1994). Cada 10ml contém 6ml de álcool absoluto, 3ml de clorofórmio e 1ml de ácido glacial acético, associados a 1g de cloreto férrico (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981).

O primeiro relato sobre a aplicação da solução de Carnoy no tratamento do TOQ ocorreu no artigo de Stoelinga e Peters (1973). Consagrou-se na publicação de Voorsmit, Stoelinga e van Haelst (1981), intitulada “O tratamento dos queratocistos”, após compararem os resultados de 40 casos tratados com essa substância aos de 52 que não receberam tratamento complementar. As taxas de recorrência foram de 2,5% e 13,5%, respectivamente.

A solução de Carnoy passou a ser usada no interior do lúmen cistóide, antes da exérese. Tal modalidade, estimulada pela propriedade fixadora da substância, ficou conhecida como fixação vital do TOQ (SCHARFFETTER et al., 1989; VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981). Tem o objetivo de fixar o epitélio neoplásico e microcistos satélites da cápsula conjuntiva, diminuindo a possibilidade de proliferação de fragmentos ocasionalmente deixados após a exérese por curetagem (ZHAO; WEI; WANG, 2002).

A utilização preferencial da solução de Carnoy na loja óssea diminuiu a popularidade da fixação vital nos últimos anos (GUPTA, 2007; SCHARFFETTER et al., 1989; VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981). Relato recente foi publicado por Zhao,

Wei e Wang (2002), com aplicação luminal da substância em 29 TOQs, durante 10 a 15 minutos. Baixa recorrência foi descrita (6,7%).

A aplicação da solução de Carnoy é realizada com o auxílio de gazes estéreis, que podem receber a substância antes ou depois de sua adaptação na loja óssea. A gaze embebida deve permanecer em contato com as paredes ósseas durante três minutos, com proteção dos tecidos moles e aspiração constante nas áreas adjacentes que não carecem da complementação (GUPTA, 2007; LEE; SAMMAN; NG, 2004). São realizados até três ciclos da aplicação, intermediados por irrigação abundante com soro fisiológico (RIBEIRO JÚNIOR et al., 2007).

Quando feixes vâsculo-nervosos estão expostos na loja óssea, recomenda-se evitar a solução de Carnoy ou aplicá-la cuidadosamente depois do afastamento dessas estruturas (LEE; SAMMAN; NG, 2004; ZHAO; WEI; WANG, 2002). Outra técnica é a aplicação da substância sem afastamento do feixe vâsculo-nervoso, limitando-a a um único ciclo de três minutos (FRERICH; CORNELIUS; WIETHÖLTER, 1994; RIBEIRO JÚNIOR et al., 2007).

Frerich, Cornelius e Wiethölter (1994) elucidaram a neurotoxicidade da solução de Carnoy ao verificar seus efeitos em nervos alveolares inferiores de coelhos. Estimulações elétricas foram realizadas antes e depois da exposição cirúrgica, para exclusão de casos que apresentassem disfunção relacionada ao trauma operatório. Dezoito nervos que mantiveram resposta elétrica foram selecionados para receber a substância, que foi aplicada em uma área de 1cm. Os casos foram divididos em grupos de acordo com o tempo de exposição, que variou de 0,5 a 10 minutos, e tiveram o impulso nervoso mensurado durante o experimento. A amplitude de impulso tornou-se reduzida nos casos que receberam três minutos de exposição e completamente ausente nos que receberam cinco minutos ou mais.

Os nervos estudados por Frerich, Cornelius e Wiethölter (1994) receberam histoquímica com *Berlin-blue*⁴ e análise histomorfométrica em microscopia óptica para

⁴ Reage com cloreto férrico (componente da solução de Carnoy).

determinar a difusão neural da solução de Carnoy nos diferentes tempos de exposição. Profundidade restrita ao epineural e perineuro foi observada nos casos que receberam até dois minutos de exposição. O grau de envolvimento axonal foi de 6% em três minutos, 14% em cinco e 33% em 10. A análise com microscopia eletrônica mostrou que a exposição por três minutos não altera a integridade dos axônios, apesar da difusão da substância aos fascículos nervosos. Degeneração axonal e mielínica só ocorreu na exposição de cinco minutos.

O efeito neuropático da solução de Carnoy foi pesquisado por Loescher e Robinson (1998) em nervos safênicos de ratos Wistar. Os nervos de quatro animais foram seccionados com preservação do epineuro e conectados a eletrodos em suas extremidades. Seguiu-se a aplicação da substância na porção intermediária deles, em extensão de 1cm, com avaliação imediata da condutibilidade nervosa durante 120 minutos. Outros quatro animais a receberam nas adjacências do nervo, em área de 3 x 3mm, para avaliação similar duas semanas depois. Dois grupos similares receberam as metodologias descritas, com Ringer lactato no lugar da solução de Carnoy, para o controle da condução nervosa imediata e tardia. Observou-se significativa inibição do efeito condutivo após dois minutos e redução na amplitude e na velocidade de condução nervosa após duas semanas.

Stoelinga (2001) fez recomendações sobre a aplicação da solução de Carnoy em cavidades ósseas, defendendo o afastamento de feixes vâsculo-nervosos e a não aplicação nas adjacências de raízes de dentes vitais. O número de ciclos realizados nos 68 TOQs foi definido pela evidenciação clínica de osteonecrose, caracterizada por áreas enegrecidas superficiais. Mesmo com os cuidados de proteção ao feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior, houve parestesia labial em 17,6% dos casos.

Ribeiro Júnior et al. (2007) avaliaram as complicações da solução de Carnoy em 18 neoplasias odontogênicas. Foram realizados três ciclos de três minutos, com proteção dos tecidos moles e aspiração constante, irrigando-se abundantemente com soro fisiológico após

cada aplicação. Em dois casos que tiveram exposição do feixe vâsculo-nervoso na loja óssea, um único ciclo foi realizado com os mesmos cuidados. Complicações abrangeram deiscência (11%), infecção (5%) e parestesia temporária (11%). A última ocorreu nos casos que receberam a aplicação diretamente no feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior.

2.10.5 Outras modalidades

A eletrocauterização foi apontada por Stoelinga (2001, 2005) como uma opção no tratamento de tegumentos adjacentes à cápsula do TOQ, com exceção de feixes vâsculo-nervosos. Em sua opinião, o método é superior à solução de Carnoy na eliminação de remanescentes epiteliais nos tecidos moles.

O laser de alta potência Nd:YAG é raramente usado no tratamento complementar de neoplasias odontogênicas. A grande limitação da laserterapia é a possibilidade de lesão permanente de tecidos nervosos, tornando-a inaceitável em muitos casos (BRADLEY, 2001).

2.11 TRATAMENTO RACIONAL

Protocolos racionais de conduta cirúrgica visam diminuir o subtratamento de TOQs e ameloblastomas e o supertratamento de cistos indolentes. Esses protocolos são direcionados por fatores como diagnóstico histopatológico, diagnóstico diferencial e características clínico-

imaginológicas (EL-HAJI; ANNEROTH, 1996; STOELINGA; BRONKHORST, 1988; STOELINGA, 2001; VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELEST, 1981).

Voorsmit, Stoelinga e van Haelst (1981) propuseram tratamento racional para TOQs, baseado no diagnóstico histopatológico, na localização e no padrão radiográfico:

- 1) TOQs localizados em áreas dentadas e com padrão radiográfico unilocular: exérese conservadora e remoção da mucosa sobrejacente quando necessária. A solução de Carnoy pode ser aplicada de forma seletiva, visando a não desvitalização dos dentes adjacentes e tecidos moles expostos na loja óssea.
- 2) TOQs localizados em áreas dentadas e com padrão radiográfico multilocular ou localizados no ramo mandibular: exérese conservadora, remoção da mucosa sobrejacente quando necessária e aplicação de solução de Carnoy.

Stoelinga (2001) sugeriu exérese conservadora com complementação cirúrgica para qualquer lesão cistóide de padrão unilocular localizada no ramo mandibular, mesmo na ausência de diagnóstico pré-operatório. Essa opinião foi argumentada pela alta incidência do TOQ na região citada e pelo possível resultado falso-negativo em seu diagnóstico nas biopsias incisionais. As técnicas de tratamento complementar sugeridas foram: excisão de mucosa nas áreas de fenestração e aplicação da solução de Carnoy na loja óssea. Considerou o tratamento adequado ao TOQ e ao ameloblastoma unicístico, que são as entidades cistóides uniloculares mais frequentes e recorrentes na referida localização.

Preocupados com o subdiagnóstico e com o subtratamento de lesões como TOQ e ameloblastoma, Chapelle et al. (2004) indicaram protocolo racional baseado no diagnóstico diferencial, na localização e no padrão radiográfico. As seguintes condutas foram orientadas quando hipóteses diagnósticas incluem as entidades citadas:

- 1) Lesões localizadas em áreas dentadas e com padrão unilocular: biopsia excisional por enucleação ou curetagem e exame histopatológico para conclusão diagnóstica.

- 2) Lesões localizadas no ramo mandibular e com padrão unilocular: biopsia excisional por enucleação ou curetagem, remoção da mucosa sobrejacente, tratamento complementar com solução de Carnoy ou crioterapia e exame histopatológico para conclusão diagnóstica. Nessa situação, o tratamento abrange o TOQ e o ameloblastoma unicístico.
- 3) Lesões com padrão multilocular sem expansão cortical: punção aspirativa com exame citológico e dosagem protéica do fluido luminal, antes da conduta terapêutico-cirúrgica. Se a punção evidenciar conteúdo líquido e os exames laboratoriais sugerirem o diagnóstico de TOQ, a conduta é semelhante à descrita para lesões uniloculares localizadas no ramo mandibular. Diante de punção branca ou de conteúdo líquido não sugestivo de TOQ nos exames laboratoriais, a biopsia incisinal foi recomendada para diagnóstico diferencial com o ameloblastoma sólido convencional ou multicístico e com outras doenças antes do tratamento.
- 4) Lesões com padrão multilocular e expansão cortical: biopsia incisinal e tratamento cirúrgico de acordo com o diagnóstico histopatológico.

Para as lesões tratadas antes do diagnóstico definitivo, Chapelle et al. (2004) sugeriram condutas adicionais se o exame histopatológico revelar doença mais agressiva que o TOQ ou se a terapêutica realizada for insuficiente. Estabelecendo-se o diagnóstico de TOQ, recomendaram acompanhamento mínimo de cinco anos.

2.12 RECORRÊNCIA E FATORES RELACIONADOS

O termo recorrência é aplicado ao ressurgimento de uma lesão em região previamente acometida por idêntica entidade nosológica (CHOW, 1998; DONATSKY; HJORTING-HANSEN, 1980; LAM; CHAN, 2000). No TOQ, explica-se por três fatores: 1) permanência de remanescentes epiteliais fragmentados na exérese; 2) manutenção de microcistos satélites ou ilhas de epitélio odontogênico na margem óssea; e 3) novo desenvolvimento a partir de remanescentes epiteliais odontogênicos e de brotamentos da camada basal do epitélio oral (SCHMIDT; POGREL, 2001; VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981; ZHAO; WEI; WANG, 2002). O último representa outra neoplasia primária, que não pode ser diferenciado da recorrência verdadeira.

Os índices de recorrência do TOQ variaram de zero a 62% e correlacionaram-se com diversos fatores clínico-imaginológicos, histopatológicos e cirúrgicos (Tabela 2.4). Quando a SCNCB estava presente, pacientes com episódios de recorrência chegaram a 85% (DONATSKY et al., 1976).

Tabela 2.4 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com o tempo de acompanhamento

Autores	TOQs (n)	Recorrência (%)	Tempo médio de controle em meses
Pindborg e Hansen (1963)	21	62	> 06
Rud e Pindborg (1969)	21	33,3	06 – 192
Browne (1970)	90	24,7	01 – 240
Browne (1971)	120	24,2	> 06
Payne (1972)	20	45	45 (06 – 216)
Vedtofte e Praetórios (1979)	75	39	> 60
Forssell (1980)	121	40	40,8 (12 – 216)
Partridge e Towers (1987)	45	27	< 60
Forssell, Forssell e Kahnberg (1988)	75	43	99,6 (60 – 204)
Stoelinga e Bronkhorst (1988)	46	2,2	12 – 156
El-Haji e Anneroth (1996)	87	28,7	Não citado
Marker et al. (1996)	23	8,7	Não citado
Dammer et al. (1997)	52	5,7	Não citado
Bataineh e Qudah (1998)	31	00	24 – 96
Chow (1998)	76	10	12 – 192
Lam e Chan (2000)	69	24	19 (01 – 264)
Myoung et al. (2001)	256	58,3	29 (16 – 86)
Schmidt e Pogrel (2001)	26	11,5	42 (24 – 120)
Stoelinga (2001)	82	10,9	141,6 (24 – 300)
Nakamura et al. (2002)	43	20,9	79,2 (36 – 168)
Zhao, Wei e Wang (2002)	255	12,1	48 – 348
August et al. (2003)	14	00	33,6
James e Whear (2004)	06	00	Não citado
Pogrel e Jordan (2004)	10	00	2,8 (1,8 – 4,8)
Pogrel (2005)	20	05	Não citado
Morgan, Burton e Qian (2005)	40	22,5	63,7 (13 – 288)
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	35	20	(12 – 175)
Gupta (2007)	09	11,1	06 – 24
Habibi et al. (2007)	83	8,4	32,5 (09 – 117)
Kolokythas et al. (2007)	22	9,1	18 – 108
Prasad, Lalitha e Ranganath (2007)	08	00	< 120
González-Alva et al. (2008)	183	13,1	Não citado

2.12.1 Fatores clínicos e imaginológicos

2.12.1.1 Subdiagnóstico

No estudo de El-Haji e Anneroth (1996), 46% dos 54 TOQs foram tratados como cistos ou outras doenças indolentes, com exérese conservadora, pela inexistência de diagnóstico pré-operatório. Recorrências ocorreram em 28% deles, que apresentaram os seguintes diagnósticos presuntivos: cisto residual (n = 3), cisto dentífero (n = 2) e granuloma periapical (n = 1).

Em 82 TOQs analisados por Stoelinga (2001), 40,2% receberam hipótese diagnóstica de cisto odontogênico. Os demais (59,8%), que demonstravam características indicativas de TOQ, tiveram diagnóstico confirmado por biopsia incisional e exérese complementada por excisão de mucosa sobrejacente, quando necessária, e aplicação da solução de Carnoy. Os casos subdiagnosticados e subtratados apresentaram recorrência de 18,1%, enquanto os que adquiriram tratamento direcionado pelo diagnóstico correto mostraram índice significativamente menor (6,1%).

2.12.1.2 Fatores epidemiológicos

Forssell, Forssell e Kahnberg (1988), analisando 75 TOQs, perceberam que as recorrências foram mais freqüentes em pacientes abaixo dos 30 anos. O achado foi justificado

pelo grande número de recorrências em portadores da SCNCB, que apresentavam faixa etária menor que a dos não-sindrômicos.

Na casuística de 62 TOQs apresentada por El-Haji e Anneroth (1996), a sexta década demonstrou mais recorrência (80%). A terceira década, que tinha maior número de casos, apresentou apenas 12,5%. Recorrências foram mais frequentes na região de incisivos e caninos inferiores (50%), enquanto no ramo mandibular o índice foi de 37%.

Myoung et al. (2001), analisando 132 lesões, observaram mais recorrências em pacientes na sexta década (82,4%), com diferença estatisticamente significativa em relação às demais. Recorrências foram semelhantes na maxila e na mandíbula, com 57% e 58,5%, respectivamente. A maioria delas ocorreu na região de molares mandibulares (75%), seguido pelas seguintes localizações: incisivos e caninos maxilares (70%), pré-molares mandibulares (61,3%), ramo mandibular (50%), pré-molares e molares maxilares (45,5%) e incisivos e caninos mandibulares (31,8%). A diferença da região de molares mandibulares foi considerada significativa em relação às demais.

No estudo de Zhao, Wei e Wang (2002), recorrências foram correlacionadas com a localização em 203 TOQs tratados por exérese conservadora. Os valores foram de 17,8% na região posterior da mandíbula, 14,9% na região anterior da mandíbula, 13% na região posterior da maxila e 10,3% na região anterior da maxila.

Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006) tiveram maior reincidência em TOQs localizados em áreas dentadas da mandíbula, com 85% das recorrências no corpo mandibular. O achado foi reflexo da tendência conservadora em relação aos dentes adjacentes, que dificultou o acesso cirúrgico e comprometeu a exérese completa das lesões.

2.12.1.3 Manifestação sindrômica e/ou multifocal

Forssell (1980), estudando 145 TOQs, relatou recorrência de 75% nos pacientes sindrômicos e de apenas 32% nos pacientes não-sindrômicos. Oito anos depois, Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) obtiveram índices de 63% e 37%, respectivamente, analisando 75 lesões. Em ambos, as diferenças foram estatisticamente significantes.

O comportamento multifocal foi demonstrado por Moreta et al. (2006) como essencial na explicação de TOQs multiplamente recorrentes. Revisaram sete pacientes com várias recorrências mandibulares em período máximo de 20 anos, incluindo seis que receberam ressecção em algum momento. Todos evidenciaram natureza multifocal pela formação de novas lesões em áreas distantes ou adjacentes da mandíbula, sendo que apenas um era portador da SCNCB. Dois apresentaram reincidência na margem óssea da lesão primária, além da neoformação em áreas distintas. Esses podem representar novas neoplasias primárias e não verdadeiras recorrências.

2.12.1.4 Fatores semiológicos

Forssell (1980), analisando 145 TOQs, registrou recorrência de 48% na presença de histórico infeccioso e de 27% na ausência. Em relação a trajetos fistulosos, a reincidência foi de 53% na sua presença e de 31% na ausência. Ambos os dados mostraram diferenças estatísticas. A influência da infecção foi justificada pelo aspecto friável da cápsula conjuntiva

nos casos afetados e pela permanência de epitélio neoplásico nas fístulas, visto que este participa da formação do trajeto fistuloso em lesões infectadas.

Em estudo posterior, com 75 TOQs, Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) observaram recorrência em 54% das lesões que apresentaram história de infecção e em 23% das não-infectadas. Os números foram 54% nos casos com trajeto fistuloso e 33% nos que não apresentaram.

2.12.1.5 Fatores imaginológicos

Ao analisar radiograficamente 121 TOQs, Forssell (1980) estipulou comportamento mais recorrente em lesões com contorno radiográfico festonado, independentemente do padrão locular. Os índices para os contornos festonado e ovóide foram de 48% e 34%, respectivamente, sem diferença estatística. O único fator relacionado significativamente com a recorrência foi a presença de dentes não-erupcionados, pois esta foi de 53% nas lesões foliculares e de apenas 31% nas não-foliculares.

Quando compararam os padrões unilocular e multilocular de 75 TOQs, Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) mostraram que recorrências são mais freqüentes no segundo tipo. Foram vistas em 61% das lesões multiloculares e em 36% das uniloculares, com diferença estatisticamente significativa.

2.12.1.6 Fatores transoperatórios

Emerson, Whitlock e Jones (1972) relataram dois TOQs mandibulares recorrentes, caracterizados por cápsula delgada e friável, fenestração cortical e aderência aos tecidos moles vizinhos nas áreas de fenestração. A relação com tecidos moles na face lingual da mandíbula foi discutida como fator predisponente às recorrências extra-ósseas, pela possibilidade de manutenção ou semeadura de fragmentos neoplásicos na manipulação cirúrgica. A teoria foi suportada pelos casos descritos, que reincidiram várias vezes nos tecidos moles após exérese conservadora. Em um deles, numerosos microcistos foram verificados em uma fístula submandibular que persistiu após duas drenagens cirúrgicas de abscessos decorrentes da lesão primária.

No estudo de Forssell (1980), recorrências foram mais frequentes em TOQs que apresentaram cápsula aderida a feixes vâsculo-nervosos como o alveolar inferior e o nasopalatino. Ocorreram em 46% das 57 lesões relacionadas com as estruturas anatômicas e em 36% das 44 não-relacionadas, sem diferença estatística.

Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) mostraram que recorrências tendem a ser mais frequentes nos casos com fenestração cortical, independente da parede envolvida. Os valores foram de 49% nos 49 TOQs com fenestração cortical e de apenas 27% nos demais, sugerindo influência dos tecidos moles afetados nas paredes fenestradas.

O estudo de Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006) buscou correlações entre recorrências do TOQ e fatores transoperatórios, mas não evidenciou relação com fenestrações corticais. Apesar do elevado número (50,8%) de fenestrações em 67 TOQs, apenas uma lesão (2,9%) com essa característica recorreu após o tratamento.

2.12.2 Fatores histopatológicos

2.12.2.1 Fatores relacionados ao componente epitelial

Nos 121 TOQs analisados por Forssell (1980) quanto ao desenvolvimento de recorrências, o único fator histopatológico avaliado foi o tipo de queratinização do epitélio. A recorrência na presença de queratinização mista, com orto e paraqueratose, foi de 13%, enquanto na presença de paraqueratinização completa foi de 42%. Tais números apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Lam e Chan (2000) obtiveram relação estatisticamente significativa entre epitélio paraqueratinizado e recorrências em 69 pacientes portadores de TOQ. Recorrências foram de 20%, 0% e 13%, respectivamente, em lesões com epitélio paraqueratinizado, ortoqueratinizado⁵ e misto. Cogitou-se a possibilidade de TOQs com epitélio paraqueratinizado apresentar alta reincidência pela presença de microcistos satélites.

No estudo de González-Alva et al. (2008), com 183 TOQs, as 24 recorrências foram relacionadas com epitélios completamente paraqueratinizados. Comparando-se epitélios paraqueratinizados (n = 171) e mistos (n = 12), as recorrências foram de 14% e 0%, respectivamente.

⁵ Não-corresponde ao tumor odontogênico queratocístico.

2.12.2.2 Fatores relacionados aos microcistos satélites

Rud e Pindborg (1969) revisaram as características histopatológicas de 21 TOQs e viram que 71,4% dos sete casos recorrentes apresentaram microcistos satélites e/ou remanescentes epiteliais na cápsula conjuntiva. Sugeriram que a formação de microcistos satélites é o principal fator relacionado com a reincidência do TOQ.

No estudo de Browne (1971), nenhuma diferença na recorrência do TOQ foi constatada na presença ou na ausência de microcistos satélites, com valores de 23,7% e 24,4%, respectivamente. A ocorrência foi menor na presença de remanescentes epiteliais odontogênicos (8,3%), sem diferença estatística em relação à ausência deles (28%).

Browne (1971) indicou uma teoria sobre a participação de remanescentes epiteliais odontogênicos no comportamento recorrente do TOQ: lesões desprovidas de tecido epitelial odontogênico na cápsula poderiam recorrer pela possibilidade de essas células não estarem localizadas em seu estroma e sim na margem óssea. Isso causaria a permanência dos remanescentes na loja óssea após a exérese conservadora, explicando sua menor observação histopatológica.

Payne (1972) fez análise histopatológica comparativa entre TOQs não-recorrentes, recorrentes e associados à SCNCB, avaliando proliferações murais e microcistos satélites. Esses foram expressivamente menores no grupo de TOQs não-recorrentes, com índices de 8% e 4%, respectivamente. As proliferações murais foram idênticas nas lesões recorrentes e associadas à SCNCB, com índice de 45% em ambos os grupos. Quanto aos microcistos satélites, os achados foram de 78% nas lesões sindrômicas e de 18% nas recorrentes.

Donatsky et al. (1976), compararam a presença de proliferações murais, ilhas de epitélio odontogênico e microcistos satélites em TOQs não-recorrentes, recorrentes e

associados à SCNCB. As variáveis estudadas apresentaram maior frequência em lesões recorrentes e associadas à SCNCB, sem significância estatística na análise da proliferação mural. Ilhas de epitélio odontogênico mostraram índices de 14%, 27% e 36%, respectivamente, nos três grupos. Os microcistos satélites tiveram distribuição semelhante em lesões recorrentes e síndrômicas, com valores de 40% e 45%, mostrando diferença significativa em relação às não-recorrentes (10%).

Avaliando apenas TOQs associados à SCNCB, Donatsky e Hjorting-Hansen (1980) registraram microcistos satélites e remanescentes epiteliais em 57% das 21 lesões recorrentes e em 43% das 21 não-recorrentes. A diferença não foi significativa.

Williams e Connor Jr. (1994) revisaram os aspectos histopatológicos ligados à recorrência do TOQ, destacando remanescentes epiteliais odontogênicos e microcistos satélites. Os primeiros podem participar de duas formas, dependendo da relação com a lesão primária:

- 1) Quando localizados na cápsula conjuntiva, podem levar ao desenvolvimento de microcistos satélites.
- 2) Se localizados no osso alveolar, nas adjacências externas à cápsula conjuntiva, podem formar microcistos satélites ou nova neoplasia primária.

Stoelinga (2005) questionou a possibilidade de recorrências serem originadas de microcistos satélites localizados no tecido ósseo, pois não encontrou essas estruturas epiteliais na margem perilesional em nenhum de cinco casos recorrentes tratados pela técnica de ressecção.

2.12.3 Fatores terapêutico-cirúrgicos

2.12.3.1 Modalidade de exérese

Rud e Pindborg (1969) justificaram a alta recorrência de 19 TOQs (36,8%) pelo conservadorismo da exérese executada, que não se estendeu às áreas perirradiculares para não comprometer a vitalidade de dentes adjacentes. Outra estrutura freqüentemente evitada foi o feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior, pelo receio de disfunção sensorial.

Forssell (1980) observou taxas de 3% e 54,5%, respectivamente, na enucleação e na curetagem. Em novo estudo comparativo, Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) obtiveram recorrências de 18% na enucleação e de 56% na curetagem. O segundo estudo utilizou grupos numericamente equivalentes e longo período de acompanhamento (média = 99,6 meses).

Blanas et al. (2000) realizaram revisão sistemática sobre as técnicas de tratamento do TOQ e encontraram recorrência de 17% a 56% em casos tratados com exérese conservadora e de 0% em casos tratados com ressecção. Concluíram que a ressecção é a técnica de exérese mais satisfatória, mas questionaram sua aplicação por sua morbidade e pelo caráter benigno da neoplasia odontogênica estudada.

Para minimizar a manutenção de fragmentos do TOQ na loja óssea em exéreses conservadoras, Pandya (2007) sugeriu a utilização coadjuvante de endoscopia. A técnica foi relatada em duas lesões de grande extensão, em regiões posteriores, com mínimo trauma cirúrgico e aparente exérese completa. O tempo de acompanhamento pós-operatório não foi citado, mas afirmaram sucesso terapêutico e baixa morbidade.

Os índices de recorrência do TOQ após exérese conservadora e ressecção, obtidos de todos os estudos revisados, encontram-se listados de forma respectiva nas Tabelas 2.5 e 2.6.

Tabela 2.5 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a exérese conservadora sem tratamento complementar

Autores	TOQs (n)	Recorrência	
		(n)	(%)
Rud e Pindborg (1969)	19	07	36,8
Browne (1970)	42	11	26,2
Donasky e Hjorting-Hansen (1980)	44	24	55
Forssell (1980)	107	43	40,2
Voorsmit, Stoelinga e van Haelst (1981)	52	07	13,5
Partridge e Towers (1987)	30	11	36,6
Forssell, Forssell e Kahnberg (1988)	69	28	40,5
Stoelinga e Bronkhorst (1988)	26	01	3,8
Brondum e Jensen (1991)	32	08	25
El-Haji e Anneroth (1996)	63	18	28,5
Dammer et al. (1997)	48	03	6,2
Stoelinga (2001)	33	06	18,1
Zhao, Wei e Wang (2002)	163	29	17,8
Morgan, Burton e Qian (2005)	11	06	54,5
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	15	02	13,3
Habibi et al. (2007)	66	05	7,6
Madras e Lapointe (2008)	22	06	27,2
Total	842	215	25,5

Tabela 2.6 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a ressecção

Autores	TOQs (n)	Recorrência	
		(n)	(%)
Partridge e Towers (1987)	02	00	00
El-Haji e Anneroth (1996)	03	00	00
Dammer et al. (1997)	04	00	00
Bataineh e Qudah (1998)	31	00	00
Zhao, Wei e Wang (2002)	52	00	00
Morgan, Burton e Qian (2005)	03	00	00
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	07	01	14,2
Kolokythas et al. (2007)	03	00	00
Madras e Lapointe (2008)	02	00	00
Total	107	01	0,9

2.12.3.2 Modalidades descompressivas

Partridge e Towers (1987) discutiram a aplicação das manobras descompressivas no TOQ, pela possível permanência de microcistos satélites ou remanescentes odontogênicos ativos nas margens ósseas. A manutenção dessas estruturas epiteliais tende a provocar recorrência no trajeto de involução da lesão, que pode ser diagnosticada ainda no período de descompressão ou em fases posteriores.

Brondum e Jensen (1991) mostraram que a descompressão diminui as chances de recorrência do TOQ, ao analisar sua efetividade em 12 lesões descomprimidas e em 32 submetidas à exérese conservadora. Enquanto nenhuma recorrência foi registrada no grupo da descompressão, em período mínimo de 84 meses, 25% dos casos tratados com exérese direta reincidiram em tempo de acompanhamento similar.

Nakamura et al. (2002) não observaram diferença estatisticamente significativa na recorrência de TOQs tratados com exérese precedida ou não por marsupialização. Os achados foram de 26,1% para o grupo de lesões descomprimidas e de 20% para o grupo de lesões removidas diretamente. O tratamento definitivo com marsupialização mostrou ausência de recorrência em acompanhamento mínimo de três anos.

Pogrel (2007) retificou sua proposta de tratamento do TOQ com a marsupialização. Após publicar 10 casos de sucesso com marsupialização não seguida de exérese, o desenvolvimento de cinco recorrências despertou a mudança em sua opinião: a técnica deve ser sucedida por exérese e tratamentos complementares, pois microcistos satélites permanentes na margem óssea podem promover a recorrência.

No estudo retrospectivo de Habibi et al. (2007), com 83 TOQs acompanhados de nove a 117 meses, as técnicas que apresentaram recorrências foram a marsupialização definitiva

(33,3%) e a exérese conservadora (7,6%). Nenhuma das 11 lesões tratadas por marsupialização seguida de exérese apresentou recorrência.

Kolokythas et al. (2007) realizaram estudo comparativo entre descompressão e exérese, utilizando dois grupos compostos por 11 TOQs solitários tratados, respectivamente, pelos métodos citados. O acompanhamento foi superior a 18 meses em ambos, chegando a nove anos no submetido à descompressão. Ostectomia periférica foi realizada após a exérese, nos dois grupos, exceto em três lesões que regrediram completamente na marsupialização e em outras três que receberam ressecção. Recorrências desenvolveram apenas no grupo de TOQs descomprimidos, em dois casos (18,2%). Um deles não foi submetido à exérese.

Os índices de recorrência do TOQ após manobras descompressivas sucedidas ou não por exérese, obtidos de todos os estudos revisados, encontram-se listados de forma respectiva nas Tabelas 2.7 e 2.8.

Tabela 2.7 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a marsupialização sem exérese posterior

Autores	TOQs (n)	Recorrência	
		(n)	(%)
Rud e Pindborg (1969)	02	00	00
Browne (1970)	12	03	25
Forssell (1980)	11	03	27,3
Partridge e Towers (1987)	2	00	00
Forssell, Forssell e Kahnberg (1988)	05	03	60
Nakamura et al. (2002)	05	00	00
Pogrel e Jordan (2004)	10	00	00
Pogrel (2005)	20	01	05
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	06	01	16,7
Habibi et al. (2007)	06	02	33,3
Kolokythas et al. (2007)	03	01	33,3
Total	82	14	17,1

Tabela 2.8 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com manobras descompressivas seguidas de exérese

Autores	TOQs (n)	Recorrência	
		(n)	(%)
Brondum e Jensen (1991)	12	00	00
Marker et al. (1996)	23	02	8,7
Nakamura et al. (2002)	23	06	26,1
Zhao, Wei e Wang (2002)	11	00	00
August et al. (2003)	14	00	00
Habibi et al. (2007)	11	00	00
Kolokythas et al. (2007)	08	01	12,5
Prasad, Lalitha e Ranganath (2007)	08	00	00
Total	110	09	8,1

2.12.3.3 Modalidades de tratamento complementar

Partridge e Towers (1987) demonstraram expressiva redução na recorrência do TOQ após exérese conservadora complementada por excisão da mucosa sobrejacente a áreas de fenestração e ostectomia periférica. O grupo de 11 TOQs conduzidos com esse tratamento apresentou 9% de recorrência, enquanto 30 TOQs abordados conservadoramente sem complementação apresentaram índice de 36,6%. O acompanhamento foi inferior a cinco anos

El-Haji e Anneroth (1996) avaliaram o tratamento do TOQ utilizando 62 lesões primárias e 25 recorrências. Exérese conservadora sem crioterapia foi utilizada em 72,4% dos casos e apresentou recorrência de 28,5%. A exérese seguida de crioterapia apresentou recorrência maior (37,5%) que a anterior, mas esse achado foi creditado à não utilização da modalidade complementar nos casos mais recentes. A excisão ou não da mucosa sobrejacente a fenestrações ósseas foram relacionadas com recorrências de 22% e 34%, respectivamente.

Stoelinga (2001) registrou menor recorrência em TOQs submetidos a exérese conservadora seguida de tratamento complementar. O estudo foi realizado retrospectivamente

com 82 lesões, divididas em dois grupos de acordo com a realização ou não de tratamento complementar. O primeiro grupo foi formado por 49 lesões diagnosticadas antes da cirurgia, tratadas com protocolo específico de exérese conservadora com remoção de mucosa associada à cápsula e aplicação de solução de Carnoy. O segundo grupo, utilizado como controle, consistiu de 33 lesões sem diagnóstico pré-operatório de TOQ tratadas por exérese conservadora. As recorrências nos dois grupos foram de 6,1% e 18,1%, respectivamente, em controle médio de 11,8 anos.

No estudo de Morgan, Burton e Qian (2005), com 40 TOQs, 66,6% das nove recorrências foram relacionadas à exérese conservadora sem complementação. A associação da solução de Carnoy com a ostectomia periférica não se relacionou com recorrências, assim como a ressecção. Diferença significativa não foi vista no uso isolado da ostectomia periférica, que apresentou recorrência de 18,2%. Concluiu-se que a ostectomia periférica, complementada ou não pela solução de Carnoy, é efetiva no tratamento do TOQ.

Stoelinga (2005) fez considerações terapêuticas nos TOQs com fenestração óssea na margem anterior do ramo mandibular. Revisando os achados histopatológicos dos casos publicados em 2001, alertou sobre a presença de remanescentes epiteliais e microcistos satélites na mucosa sobrejacente de aproximadamente 50% deles. Referiu a mesma probabilidade de recorrência, caso a mucosa não seja removida.

A recorrência do TOQ após tratamento complementar com crioterapia e solução de Carnoy, em todos os estudos revisados, encontra-se arrolada de forma respectiva nas Tabelas 2.9 e 2.10.

Tabela 2.9 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a crioterapia

Autores	TOQs (n)	Recorrência	
		(n)	(%)
Pogrel (1993)	25	00	00
El-Haji e Anneroth (1996)	18	07	38,8
Schmidt e Pogrel (2001)	26	03	11,5
James e Whear (2004)	06	00	00
Total	75	10	13,3

Tabela 2.10 – Relação das recorrências do tumor odontogênico queratocístico com a solução de Carnoy

Autores	TOQs (n)	Recorrência	
		(n)	(%)
Voorsmit, Stoelinga e van Haelst (1981)	40	01	2,5
Stoelinga e Bronkhorst (1988)	20	00	00
Chow (1998)	23	01	4,3
Stoelinga (2001)	49	03	6,1
Morgan, Burton e Qian (2005)	15	01	6,6
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	05	01	20
Gupta (2007)	09	01	11,1
Prasad, Lalitha e Ranganath (2007)	08	00	00
Total	169	08	4,7

2.12.3.4 Tempo de acompanhamento

O tempo médio entre a cirurgia e o diagnóstico da primeira recorrência do TOQ variou de 19 a 52,8 meses (Tabela 2.11). Cerca de 70% a 90% das recorrências ocorreram nos primeiros cinco anos, embora casos esporádicos tenham sido identificados após décadas (BROWNE, 1970; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; FORSSELL, 1980; LAM; CHAN, 2000; PARTRIDGE; TOWERS, 1987; PAYNE, 1972; SCHMIDT; POGREL, 2001; STOELINGA, 2001; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987b).

Tabela 2.11 – Intervalo de tempo entre a cirurgia e o diagnóstico das recorrências do tumor odontogênico queratocístico

Autores	TOQs recorrentes (n)	Média do tempo em meses (variável)
Payne (1972)	09	52,6 (08 – 216)
Donasky e Hjorting-Hansen (1980)	24	41,5 (24 – 72)
Forssell (1980)	49	39,6 (12 – 168)
Woolgar, Rippin e Browne (1987b)	83	52,8 (12 – 192)
Forssell, Forssell e Kahnberg (1988)	32	33,6 (12 – 84)
Chow (1998)	07	51,6 (24 – 120)
Lam e Chan (2000)	13	19,0 (01 – 264)
Schmidt e Pogrel (2001)	03	19,2 (14 – 23)
Zhao, Wei e Wang (2002)	31	(24 – 156)
Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006)	07	(24 – 120)

A recorrência de 44 TOQs em 13 pacientes portadores da SCNBC foi estudada por Donatsky e Hjorting-Hansen (1980). Cada paciente foi acompanhado anualmente, durante seis anos, para verificação de recorrências ou de novas lesões. A recorrência subiu gradativamente à medida que o tempo aumentou, alcançando 20% até o segundo ano, 30% até o terceiro, 39% até o quarto, 50% até o quinto e 55% até o sexto. Avaliando-se a quantidade de novas recorrências a cada ano, os resultados mostraram acréscimo de aproximadamente 10% até o quinto ano e de 5% no sexto. Até o quinto ano, 85% dos pacientes apresentaram recorrência e 69% evoluíram com novos TOQs.

Forssell (1980) apresentou dado acumulativo de reincidência em 49 TOQs recorrentes e a média de tempo decorrida para a segunda recorrência. A recorrência foi de 13% no primeiro ano, 24% no segundo, 35% no terceiro e 39% no quarto. Os resultados evidenciaram acréscimo anual de 11% na recorrência até o terceiro ano e diminuição da taxa de acréscimo para 4% no quarto ano, sugerindo diminuição do risco após esse período. A partir do quinto ano, a acumulação foi acrescida em 1% devido a uma recorrência no décimo quarto ano de controle pós-operatório. De todos os TOQs reincidentes analisados, 20,5% recorreram duas

ou mais vezes. O tempo decorrido entre a primeira e a segunda recorrência nesses casos variou de 12 a 84 meses, com média de 30.

Outro índice acumulativo de recorrência do TOQ foi publicado por Forssell, Forssell e Kahnberg (1988), após estudar 67 lesões acompanhadas anualmente por cinco anos. A recorrência, que foi de 3% no primeiro ano, passou para 37% no terceiro. Como nenhuma foi observada entre o terceiro e o quinto ano, consideraram o tempo de três anos satisfatório para propósitos clínicos. O estudo apresentou mais oito TOQs recorrentes, incluindo um diagnosticado no sétimo ano pós-operatório, que não foram incluídos na avaliação do índice acumulativo pela ausência de acompanhamento regular.

Oikarinen (1990) relatou dois casos de TOQs recorrentes em intervalos pós-operatórios maiores que 10 anos. Um paciente teve recorrência após 14 anos de acompanhamento, enquanto o outro apresentou episódios 16 anos depois da primeira cirurgia e 21 anos depois da segunda. Acompanhamentos regulares ocorreram em parte dos intervalos pós-operatórios de ambos os pacientes, sendo de cinco anos no primeiro e de 16 anos no segundo. Nesse último, o período foi compreendido entre a primeira e a segunda recorrência.

Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006), Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992) e Lam e Cham (2000) mostraram recorrências após 10 anos de acompanhamento. Na casuística de 449 TOQs apresentada por Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992), 25% das recorrências foram diagnosticadas após nove anos de acompanhamento e um caso foi registrado depois de 41 anos da cirurgia inicial.

No estudo de Madras e Lapointe (2008), com 27 TOQs, as seis recorrências desenvolveram-se dentro dos primeiros dois anos. A casuística foi acompanhada regularmente, em período máximo de sete anos, e 81,4% dela recebeu exérese conservadora sem complementação cirúrgica. Foram incluídas nesse tratamento, as lesões que recorreram.

3 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo foi analisar retrospectivamente casos de TOQs, correlacionando seus aspectos clínico-imaginológicos, histopatológicos e cirúrgicos entre si e com os dados existentes na literatura consultada. Outro objetivo é a discussão dos resultados, visando à aplicação deles no diagnóstico, no prognóstico e no tratamento racional dessa neoplasia odontogênica.

4 CASUÍSTICA-MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

A casuística foi composta por 16 pacientes atendidos entre fevereiro de 2003 e janeiro de 2008, no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário e na Clínica da Disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da USP. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico histopatológico de queratocisto odontogênico ou TOQ estabelecido pela Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da USP. Os diagnosticados como queratocisto odontogênico foram revisados para confirmação de epitélio paraqueratinizado, conforme os critérios da OMS.

Três pacientes foram considerados portadores da SCNCB, já que apresentaram manifestação multifocal do TOQ associada a outras características clínicas indicativas dessa doença. Todos apresentaram mineralizações meníngeas e/ou cerebrais, bossas frontais proeminentes, hipertelorismo e anomalias costais. Outros sinais observados em alguns deles incluíram nevos cutâneos, cifoescoliose, sindactilia e pseudoprognatismo.

Como os três pacientes sindrômicos apresentaram manifestação multifocal do TOQ, um total de 24 lesões foi analisado. A localização delas foi determinada pelo ponto mais central da imagem radiográfica e classificada nas seguintes regiões: incisivos e caninos maxilares, pré-molares maxilares, molares maxilares, incisivos e caninos mandibulares, pré-molares mandibulares, molares mandibulares e ramo mandibular (Figura 4.1).

Os TOQs receberam exérese conservadora, precedida ou não por marsupialização, com acesso intra-oral em 22 casos e submandibular em dois. Modalidades complementares

abrangeram ostectomia periférica, solução de Carnoy e excisão parcial nas áreas de fenestração. O Gráfico 4.1 relaciona as modalidades de tratamento principal e complementar da loja óssea.

Figura 4.1 – Distribuição topográfica geral dos 24 tumores odontogênicos queratocísticos (A) e sua proporção percentual (B) no complexo maxilomandibular e nas regiões topográficas estabelecidas

Gráfico 4.1 – Modalidades de tratamentos principais e complementares utilizadas nos 24 tumores odontogênicos queratocísticos (A, B e C)

4.2 MÉTODOS

Para realização do estudo foram utilizados prontuários, exames de imagem pré e pós-operatórios e cortes histopatológicos.

4.2.1 Análise clínica e imaginológica

Os dados clínicos e imaginológicos englobaram sintomatologia, existência de abaulamento ósseo, história de infecção secundária, padrão imaginológico, associação com dentes não-erupcionados, ectopia de dentes adjacentes ou rizólise e relação com canal mandibular. À exceção da sintomatologia, que foi avaliada nos 16 pacientes, todas as variáveis foram analisadas em cada um dos 24 TOQs.

A pesquisa da sintomatologia não foi realizada individualmente nos TOQs, devido à dificuldade de coleta de dados confiáveis nas lesões multifocais de pacientes portadores da SCNCB. Os casos foram classificados em sintomáticos ou assintomáticos, sendo os segundos considerados nos pacientes que tiveram lesões identificadas como achados imaginológicos. Foram considerados sintomáticos todos os que apresentaram queixa, incluindo a percepção indolor de aumento volumétrico.

Para determinar a ocorrência de infecção secundária, foi verificada a sintomatologia infecciosa: dor, calor, rubor, drenagem, trismo e presença de fístula. Devido a dificuldade de definição de sintomas em TOQs multifocais, a existência de infecção secundária nessas lesões foi baseada principalmente na presença dos sinais clínicos.

A existência de abaulamento ósseo foi analisada por parâmetros clínicos do exame físico descrito no prontuário, por exames radiográficos e por tomografia computadorizada (TC) em alguns casos. Tal característica foi classificada como presente, ausente ou não identificada, sendo a última adotada para casos que não apresentassem descrição clínica e que não tivessem avaliação por TC ou tomada radiográfica axial. Nos casos cujo abaulamento ósseo estava presente, tal atributo foi subclassificado em vestibular, palatino ou lingual.

O padrão imaginológico foi estudado em radiografias panorâmicas e foi dividido em unilocular ou multilocular, conforme os critérios de McIvor (1972). O padrão unilocular foi avaliado de acordo com o contorno da imagem e classificado em ovóide ou festonado. Casos que apresentaram TC receberam análise do padrão de imagem nesse exame complementar.

A associação com dentes não-erupcionados e a ocorrência de ectopia ou rizólise em dentes adjacentes, erupcionados ou não, foram verificadas em radiografias panorâmicas e classificadas como positiva ou negativa.

A relação com o canal mandibular foi descrita como positiva ou negativa nas radiografias panorâmicas dos TOQs localizados posteriormente ao forame mental. Alguns casos documentados com TC no pré-operatório receberam a mesma avaliação nesse exame de imagem, para comparação dos resultados. Os casos com relação presente em radiografias panorâmicas tiveram o canal mandibular subclassificado como contíguo ou sobreposto e em deslocado ou não deslocado. Nas TCs, relação positiva foi considerada nos TOQs que relacionaram-se diretamente com o conteúdo vículo-nervoso do canal mandibular.

4.2.2 Análise transoperatória

Os dados transoperatórios analisados foram conteúdo luminal, padrão de locularidade e existência de fenestração das corticais ósseas. Tais variáveis foram estudadas em todos os TOQs.

O conteúdo luminal foi obtido por punção aspirativa, com a seguinte diferenciação do fluido aspirado: ausente, seroso, citrino, queratinóide, sanguinolento e turvo ou purulento. Outra avaliação foi sobre a presença de material queratinoso precipitado na punção aspirativa ou no lúmen cistóide dos casos sem fluido queratinóide. O fluido queratinóide foi comparado entre TOQs associados e não-associados à SCNCB.

O padrão de locularidade transoperatória foi dividido em unilocular e multilocular. Tais achados foram comparados ao padrão de locularidade imaginológica definido em radiografias panorâmicas e, em alguns casos, em TCs.

A fenestração das corticais ósseas foi descrita como presente ou ausente na primeira intervenção cirúrgica. Nos casos presentes, o achado foi estudado nas seguintes paredes ósseas: vestibular, lingual, tuberosidade maxilar e margem anterior do ramo mandibular. O canal mandibular recebeu análise distinta, que correlacionou a existência de fenestrações à sua relação radiográfica com os TOQs adjacentes.

4.2.3 Análise histopatológica

Os dados histopatológicos verificados foram espessura epitelial, ocorrência de infiltrado inflamatório e presença de remanescentes ou ilhas epiteliais odontogênicas e microcistos satélites. As variáveis foram investigadas em amostras de biopsia incisiva, quando realizada, e de exérese. A presença de epitélio odontogênico e/ou microcistos satélites também foi pesquisada na mucosa subjacente a áreas de fenestração no ramo mandibular e em fragmentos ósseos ocasionalmente removidos da cortical vestibular.

Na análise da espessura epitelial, foi utilizada como parâmetro a quantidade de camadas celulares, a exemplo do estudo de Browne (1971). O epitélio foi classificado em acantótico (< cinco células), normal (cinco a oito células) ou atrófico (> oito células), baseando-se na predominância do corte histopatológico. Foram registradas áreas focais de acantose e atrofia, independentemente da espessura predominante.

As demais variáveis foram definidas em presente ou ausente. A presença de inflamação e a disposição justaeptelial do infiltrado inflamatório foram correlacionadas com predomínio ou focos acantóticos no epitélio. A presença de microcistos satélites foi analisada em relação aos seguintes fatores: SCNCB, margens radiográficas festonadas e padrão transoperatório multilocular.

4.2.4 Análise terapêutico-cirúrgica

Os dados terapêutico-cirúrgicos envolveram resultados obtidos com as modalidades de tratamento principal e complementar, índice de recorrência, tipo de exérese realizada, alterações decorrentes da marsupialização e complicações do tratamento.

A pesquisa de recorrências foi baseada no controle clínico-imagiológico mais recente, incluindo radiografia panorâmica em todos os casos e TC em alguns.

Os TOQs tiveram a exérese nomeada como enucleação ou curetagem, de acordo com os conceitos apresentados na revisão de literatura. A modalidade de exérese foi correlacionada com os seguintes fatores: localização posterior, infecção secundária, áreas de atrofia epitelial e infiltrado inflamatório. Foram consideradas como posteriores as regiões do ramo mandibular e dos molares maxilares e mandibulares.

As modificações decorrentes da marsupialização foram vistas em radiografias e cortes histopatológicos. As radiográficas abarcaram regressão da imagem e o afastamento desta das estruturas anatômicas adjacentes, enquanto as histopatológicas consistiram na pesquisa de alterações epiteliais e desenvolvimento de inflamação. Os TOQs mandibulares tiveram a relação com o canal mandibular classificada na mesma metodologia descrita no item 4.2.1, para comparação nos períodos pré e pós-marsupialização.

As complicações foram analisadas nos casos que receberam solução de Carnoy como parte do tratamento complementar da loja óssea. Foi vistoriada cada uma das complicações: deiscência, infecção, formação de seqüestro, fratura mandibular e neuropatia.

A deiscência foi comparada em dois grupos diferenciados pela utilização ou não de marsupialização antes da exérese, para avaliar se a remoção dos tecidos moles necessária

nessa técnica poderia influenciar no desenvolvimento da complicação em casos tratados com solução de Carnoy.

Neuropatias relacionadas à solução de Carnoy foram consideradas na ausência de dissecação ou afastamento de troncos nervosos distais à área que recebeu a aplicação. Para avaliação do efeito da substância no nervo alveolar inferior, com o mínimo de interferência de fatores traumáticos, foram examinados os TOQs localizados posteriormente ao forame mental, de onde emerge ramo homônimo que inerva o lábio inferior. Os casos adjacentes ao nervo mental foram excluídos por causa da manipulação deste no acesso cirúrgico.

A ocorrência de neuropatias relacionadas à solução de Carnoy foi correlacionada com os achados transoperatórios do canal mandibular. Os pacientes que apresentaram disfunção sensorial receberam avaliação subjetiva e testes clínicos. A primeira foi realizada por meio de um questionário adaptado de Schmidt e Pogrel (2004), que estudaram neuropatias pós-crioterapia (Quadro 4.1). Os testes clínicos foram realizados na pele do lábio inferior e consistiram em aplicação de calor e frio, punções superficiais com agulhas e verificação da percepção direcional pela movimentação digital após vendagem dos olhos do paciente.

A resposta ao calor foi avaliada com instrumento metálico aquecido por 20 segundos em recipiente com água mantida em temperatura de 55°C por um termostato. O instrumento foi aplicado na pele do lábio imediatamente após ser removido do recipiente, durante 10 segundos. A resposta ao frio foi obtida com aplicação de gelo, também por 10 segundos.

Nos testes clínicos foi utilizada escala analógica de 0 a 10, considerando-se 0 = insensibilidade, 1-9 = parestesia e 10 = normalidade. O lado não afetado do lábio inferior foi utilizado como referência de normalidade em todos os testes, com valor equivalente a 10. Na existência de parestesia, esta foi classificada em grau 1 ou leve (7-9), grau 2 ou moderada (4-6) e grau 3 ou severa (1-3). O grau de parestesia foi determinado pelo teste com valor mais baixo, considerando-se anestesia na ocorrência de valor equivalente a zero nos quatro testes.

Questionário de avaliação sensorial pós-operatória

- 1) Você tem sensibilidade alterada no queixo, no lábio ou nos dentes?
☐ não ☐ sim. Especificar a área: _____
- 1-a) A sensibilidade alterada é mais bem descrita como?
☐ anestesia de dentista ☐ ausência de sensibilidade
☐ diminuição de sensibilidade ☐ formigamento
☐ coceira
- 1-b) A sensibilidade alterada ocorre em qual situação?
☐ sempre ☐ ao toque das mãos
☐ ao mastigar ☐ ao falar
- 2) Sente dor ou sensação desagradável na área onde a sensibilidade está alterada?
☐ não ☐ sim. Especificar: _____
- 2-a) Essa sensação sempre está presente ou aparece de vez em quando?
☐ não ☐ sim
- 2-b) Essa sensação pode ser iniciada por toque das mãos, mastigação ou fala?
☐ não ☐ sim. Especificar: _____
- 2-c) Quanto tempo leva para essa sensação ser iniciada? _____
- 2-d) O que faz essa sensação piorar ou melhorar? _____
- 3) Qual dos termos é mais apropriado para descrever sua sensibilidade alterada?
☐ dormência ☐ estiramento ☐ coceira ☐ dolorido
☐ cócegas ☐ inchaço ☐ fincada ☐ fragilidade
☐ formigamento ☐ endurecimento ☐ dor ☐ muita dor
☐ frio ☐ calor ☐ choque ☐ tortura
- 4) Você morde o lábio quando mastiga?
☐ não ☐ sim. Especificar: _____
- 5) Seu lábio arde quando você bebe líquidos quentes ou come comidas quentes?
☐ não ☐ sim
- 6) Você baba enquanto acorda?
☐ não ☐ sim
- 7) Você tem dificuldade para mastigar, comer, beber ou falar?
☐ não ☐ sim. Especificar: _____
- 8) Você tem dificuldade ou dor quando escova os dentes ou quando usa fio dental?
☐ não ☐ sim
- 9) Você acha que sua alteração de sensibilidade interfere em suas funções?
☐ não ☐ minimamente ☐ na maior parte do tempo ☐ sempre

Quadro 4.1 – Questionário utilizado para avaliação subjetiva de alterações sensoriais pós-tratamento complementar com solução de Carnoy

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises de correlação foram submetidas ao teste do qui-quadrado (χ^2) modificado por Yates, com nível de significância de 5%.

4.4 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob protocolo 179/2007 (Anexos A e B).

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE CLÍNICA E IMAGINOLÓGICA

A distribuição sexual foi igualitária, com oito homens e oito mulheres. A idade dos pacientes na ocasião do diagnóstico variou de nove a 68 anos, com média de 30,8 anos e dois picos de incidência compreendidos, respectivamente, entre a segunda e a terceira décadas e entre a quinta e a sexta décadas (Gráfico 5.1).

Gráfico 5.1 – Distribuição etária dos 16 pacientes portadores de tumor odontogênico queratocístico

Dez pacientes (62,5%) estavam sintomáticos e seis (37,5%) assintomáticos. Mais de um sintoma ocorreu em seis pacientes (60%), com registro de quatro sintomas em um deles.

Os sintomas mais frequentes foram aumento de volume (50%), dor (50%) e secreção (50%), sendo que cada um deles foi registrado em cinco dos pacientes sintomáticos. Outros foram trismo (20%) e obstrução nasal (20%).

Infecção secundária estava presente em 12 (50%) TOQs, incluindo oito relacionados à SCNCB. Todos apresentaram fistulização, com drenagem ativa do conteúdo ou referência de secreção feita pelo paciente.

O estudo de abaulamento cortical foi possível em todos os TOQs, com positividade evidenciada em 12 deles (50%). Abaulamento vestibular foi registrado em sete casos (58,3%) e lingual ou palatino em nove (75%), sendo que quatro (33,3%) provocaram abaulamento em ambas as corticais.

Três dos quatro TOQs maxilares (75%) que apresentaram abaulamento tiveram o achado nas corticais vestibular e palatina, conjuntamente. Os oito TOQs mandibulares com abaulamento mostraram envolvimento da cortical lingual em 50% dos casos, da vestibular em 37,5% e de ambas em 12,5%. Todos os casos (n = 5) com abaulamento no ramo mandibular afetaram a cortical lingual (Figura 5.1).

O padrão radiográfico dos TOQs foi unilocular em 19 casos (79,2%) e multilocular em cinco (20,8%) (Figura 5.2). O unilocular tinha contorno ovóide em 17 casos (89,5%) e festonado em dois (10,5%), enquanto o multilocular foi caracterizado pelo último em todos. Considerando-se a totalidade de casos, 17 foram ovóides (70,8%) e sete foram festonados (29,2%). Avaliação tomográfica foi realizada em 17 TOQs, incluindo três dos cinco com padrão multilocular. Apenas um confirmou multilocularidade na TC.

Figura 5.1 – Exemplo de abaulamento lingual em tumor odontogênico queratocístico localizado no ramo mandibular (setas): tomografia computadorizada em corte axial (A) e reconstrução 3D (B)

Figura 5.2 – Padrões radiográficos do tumor odontogênico queratocístico: unilocular ovóide (A), unilocular festonado (B) e multilocular (C)

Quatorze TOQs (58,3%) eram foliculares. Desses, cinco (35,7%) apresentavam relação central e nove (64,3%) tinham relação lateral. Deslocamento dental estava presente em 14 (70%) dos 20 TOQs associados a dentes não-erupcionados ou localizados em regiões dentadas. Rizólise foi registrada em três casos, afetando dentes decíduos adjacentes.

A relação radiográfica com o canal mandibular foi positiva em 100% dos 13 TOQs posteriores ao forame mental, sendo subclassificada como contigüidade em 11 TOQs (84,6%) e sobreposição em dois (15,4%) (Figura 5.3). Entre os que mostraram relação de contigüidade, a imagem do canal mandibular foi deslocada em quatro (36,4%) e não-deslocada em sete (63,6%). Nos dois TOQs com imagem sobreposta ao canal mandibular, um provocou deslocamento e o outro não. A relação com o canal mandibular em TCs foi analisada em oito TOQs, sendo positiva em dois deles (25%). Ambos evidenciavam relação radiográfica de contigüidade com deslocamento.

Figura 5.3 – Relação de contigüidade (A) e sobreposição (B) entre as imagens radiográficas do tumor odontogênico queratocístico e do canal mandibular

5.2 ANÁLISE TRANSOPERATÓRIA

O conteúdo luminal foi registrado em todos os TOQs, com os seguintes tipos de fluido: ausente (n = 1; 4,2%), citrino (n = 2; 8,3%), translúcido (n = 2; 8,3%), queratinóide (n

= 12; 50%), sanguinolento (n = 6; 25%) e turvo (n = 1; 4,2%) (Figura 5.4). A ausência de conteúdo ocorreu em um caso com infecção aguda e foi conseqüente do esvaziamento luminal na drenagem cirúrgica de coleção purulenta nos tecidos moles, realizada semanas antes da punção aspirativa. O fluido queratinóide estava presente em 10 (90,9%) dos 11 casos associados à SCNCB e em dois (16,7%) dos 12 não-sindrômicos, com diferença estatisticamente significativa (χ^2 Yates = 9,88; p < 0,01).

Figura 5.4 – Exemplos de fluidos no tumor odontogênico queratocístico: translúcido (A), queratinóide (B) e sanguinolento (C)

Precipitado queratinóide estava presente em sete (63,6%) de 11 TOQs sem fluido queratinóide (Figura 5.5), excluindo-se o caso sem conteúdo. Os fluidos que mostraram o precipitado foram translúcido (n = 2 de 2), sanguinolento (n = 4 de 6) e turvo (n = 1 de 1).

Figura 5.5 – Precipitado queratinóide na punção aspirativa (A e B – setas). Em B, observa-se o precipitado misturado a coágulo sanguíneo, após dispersão do conteúdo aspirado

Considerando-se fluido e precipitado, 19 (82,6%) dos 23 TOQs com conteúdo presente tinham material queratinóide na cavidade luminal. Em um deles, escamas desse material estavam fracamente aderidas à superfície (Figura 5.6).

Figura 5.6 – Escamas de material queratinóide (A e B). Em B, observa-se a relação das escamas com a superfície luminal

Vinte e um TOQs (87,5%) eram uniloculares e três (12,5%) multiloculares. Dezoito dos 21 TOQs uniloculares apresentaram imagem radiográfica unilocular e três imagem multilocular. Dos três multiloculares, um mostrou imagem radiográfica unilocular festonada e dois, imagem multilocular.

Dois TOQs multiloculares evidenciaram septos fibrosos e um apresentou septação óssea, que foi rompida por ostectomia periférica. Um dos casos com septação fibrosa caracterizou-se por imagem radiográfica unilocular festonada e o caso com septação óssea mostrou imagem multilocular nos exames radiográfico e tomográfico. Todos os multiloculares ocorreram na região do ramo mandibular.

Fenestrações estavam presentes em 15 (68,1%) dos 22 TOQs que exibiram registros sobre a integridade ou não das corticais ósseas (Figura 5.7). A solução de continuidade afetou o lado vestibular em cinco TOQs (22,7%) e o lado lingual em um (4,5%). Acometimento da margem anterior do ramo mandibular e da tuberosidade maxilar ocorreu em 80% (n = 8 de 10) e 100% (n = 3 de 3) dos TOQs localizados nessas regiões. Um dos casos localizados no ramo mandibular não apresentou informações sobre fenestração.

Fenestração do canal mandibular foi vista em quatro (30,8%) dos 13 TOQs posteriores ao forame mental. Um desses casos mostrou grande fenestração, com aproximadamente 2 cm de extensão, deixando o feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior completamente desprotegido por paredes ósseas (Figura 5.8A). Os outros três foram caracterizados por fenestrações restritas à parede superior do canal mandibular, sendo um com extensão aproximada de 1,5cm (Figura 5.8B) e os outros dois com extensão menor que 0,5cm. Em um quinto caso, localizado anteriormente ao forame citado, o ramo incisivo do nervo alveolar inferior mostrou-se completamente exposto na loja óssea (Figura 5.8C).

Figura 5.7 – Exemplo de fenestração óssea envolvendo a cortical vestibular

As maiores fenestrações do canal mandibular foram observadas no momento da exérese e não proporcionaram dificuldade na dissecação entre a cápsula dos TOQs e o feixe vâsculo-nervoso, assim como no caso relacionado ao ramo incisivo do nervo alveolar inferior. Nas fenestrações inferiores a 0,5cm, a visualização do conteúdo vâsculo-nervoso ocorreu após ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy.

Figura 5.8 – Exemplos de exposição de feixes vâsculo-nervosos (setas): nervo alveolar inferior (A e B) e nervo incisivo (C)

Os dois casos que apresentaram maior fenestração do canal mandibular tiveram as seguintes relações radiográficas com o mesmo: contigüidade com deslocamento e sobreposição sem deslocamento. Em ambos, a relação com o feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior foi prevista no pré-operatório por meio de TC. Os demais não mostraram relação radiográfica com o canal mandibular, pois regrediram parcialmente com marsupialização antes da exérese. No período pré-descompressivo, tinham relação de contigüidade sem deslocamento.

5.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

A análise histopatológica foi realizada em 21 TOQs. Todos evidenciaram epitélio paraqueratinizado ou misto, com escamas de queratina luminal em muitos deles (Figura 5.9). O epitélio foi normal em 12 casos (57,1%), acantótico em oito (38,1%) e atrófico em um (4,8%). Dois dos oito com epitélio acantótico exibiram áreas de metaplasia escamosa semelhante ao epitélio oral (Figura 5.10).

Figura 5.9 – Imagem histopatológica de um tumor odontogênico queratocístico: epitélio paraqueratinizado (seta), cápsula conjuntiva (*) e lúmen preenchido por escamas de queratina (**)

Entre os TOQs com epitélio normal, cinco (23,8%) apresentaram focos de acantose e três (14,3%) de atrofia. Considerando-se predominância ou focos isolados, áreas de acantose e atrofia ocorreram, respectivamente, em 13 (61,9%) e seis casos (28,6%).

Figura 5.10 – Tumor odontogênico queratocístico com acantose e metaplasia escamosa (seta) semelhante à mucosa oral (*)

Inflamação difusa estava presente em 18 TOQs (85,7%) e relacionou-se com acantose ou atrofia epitelial em dezesseis deles (88,9%) (Figura 5.11A). O achado foi evidente em 12 (92,3%) dos 13 que tiveram áreas acantóticas e em seis (75 %) dos oito sem acantose (χ^2 Yates = 0,315; $p > 0,05$). Entre os 18 TOQs inflamados, áreas acantóticas ocorreram nos três (100%) com infiltrado justaeptelial (Figura 5.11B) e em nove (60%) dos demais (χ^2 Yates = 0,45; $p > 0,05$). O único caso não-inflamado que demonstrou a hiperplasia epitelial teve o processo relacionado à marsupialização, pois na fase pré-descompressiva apresentou epitélio normal e sem alterações focais.

Figura 5.11 – Tumor odontogênico queratocístico com inflamação difusa na cápsula conjuntiva (A – seta). Em B, disposição justaeptelial do infiltrado inflamatório com acantose sobrejacente (*)

Remanescentes ou ilhas de epitélio odontogênico e microcistos satélites foram observados em 17 (80,9%) e 14 (66,6%) TOQs (Figura 5.12). Os microcistos ocorreram em sete (87,5%) de oito casos associados à SCNCB, em seis (85,7%) de sete com contorno festonado e em todos com padrão transoperatório multilocular. As diferenças em relação aos

TOQs não-sindrômicos (53,8%; χ^2 Yates = 1,23; $p > 0,05$), ovóides (57,1%; χ^2 Yates = 0,66; $p > 0,05$) e uniloculares (61,1%; χ^2 Yates = 0,43; $p > 0,05$) não foram significantes.

A mucosa sobrejacente foi analisada em quatro dos oito TOQs que apresentaram fenestração na margem anterior do ramo mandibular. Dois desses (50%) exibiram remanescentes epiteliais e/ou microcistos satélites na lâmina própria entre o epitélio oral e a cápsula conjuntiva (Figura 5.13). Ambos foram relacionados à SCNCB e ocorreram no mesmo paciente. Nele e em outros dois, a mucosa foi proveniente da excisão necessária para a confecção da cistostomia na técnica de marsupialização.

Figura 5.12 – Tumor odontogênico queratocístico com microcisto satélite (seta) e ilha de epitélio odontogênico na cápsula conjuntiva (*)

Fragmentos ósseos da parede vestibular foram encontrados em cinco TOQs, mas nenhum desses mostrou remanescentes epiteliais ou microcistos satélites. Entre esses, quatro evidenciaram as estruturas epiteliais na cápsula conjuntiva.

Figura 5.13 – Fragmento de mucosa oral sobrejacente à fenestração óssea no ramo mandibular (A), evidenciando microcisto satélite (seta) em proliferação abaixo do epitélio (*). Observa-se, em maior aumento, epitélio paraqueratinizado limitando lúmen cistóide em formação (B e C)

5.4 ANÁLISE TERAPÊUTICO-CIRÚRGICA

O período de acompanhamento pós-operatório variou de seis a 65 meses, com média de 25,5 meses. Uma recorrência (4,2%) foi observada dois anos depois da cirurgia, que consistiu em enucleação por via submandibular e ostectomia periférica (Figura 5.14). O TOQ recorrente localizava-se no ramo mandibular e apresentou padrão multilocular no transoperatório, com fina septação óssea. A segunda intervenção cirúrgica foi enucleação por via intra-oral e complementação com ostectomia periférica e solução de Carnoy.

Figura 5.14 – Acompanhamento radiográfico do tumor odontogênico queratocístico recorrente (setas): lesão primária (A) e controles de 12 (B), 24 (C) e 30 (D) meses. A suspeita ocorreu em C

A exérese, registrada em 23 TOQs, foi realizada por enucleação em 18 (78,2%), curetagem em quatro (17,4%) e excisão em um (Figuras 5.15 e 5.16). Neste último, objetivou a eliminação da mucosa residual após involução clínico-radiográfica na marsupialização. Apenas a segunda enucleação do TOQ recorrente foi utilizada nas análises subseqüentes.

Dos 15 TOQs com exérese documentada nas regiões posteriores do complexo maxilomandibular, quatro (26,7 %) receberam curetagem e 11 (73,3 %) enucleação. Nenhuma curetagem foi documentada nas regiões anteriores, apesar da diferença não significativa (χ^2 Yates = 0,84; $p > 0,05$).

Em 11 TOQs infectados, um (9%) recebeu curetagem e 10 (90,9%) foram enucleados. A curetagem ocorreu em três (27,2%) dos 11 casos não-infectados, sem diferença estatisticamente significativa em relação aos que tiveram infecção (χ^2 Yates = 2,75; $p > 0,05$).

Figura 5.15 – Exemplos de enucleação (A) e curetagem (B)

Figura 5.16 – Tumor odontogênico queratocístico submetido à excisão depois da marsupialização: imagem radiográfica inicial (A), cistostomia (B), involução radiográfica (C), mucosa residual (D – seta), excisão (E) e erupção dos dentes impactados pela lesão (F)

Características histopatológicas foram analisadas em 20 TOQs tratados por enucleação (n = 16) ou curetagem (n = 4). Entre os casos enucleados, o epitélio foi normal em 10 (62,5%), acantótico em cinco (31,25%) e atrófico em um (6,25%), enquanto nos curetados foi normal em dois (50%) e acantótico nos demais (50%).

Dos seis TOQs com áreas epiteliais atróficas, um (16,6%) foi curetado e cinco foram enucleados (83,4%). Três (21,4%) de 14 TOQs sem atrofia receberam curetagem, não mostrando diferença significativa em relação aos portadores da alteração na prevalência dessa exérese (χ^2 Yates = 2,03; $p > 0,05$).

Entre os 17 TOQs inflamados submetidos às técnicas analisadas, três (17,6%) foram curetados e 14 (82,4%) enucleados. A curetagem ocorreu em um (33,3%) dos três casos não-inflamados, sem diferença estatística significante em relação aos que exibiram inflamação (χ^2 Yates = 0,024; $p > 0,05$).

Os cinco TOQs marsupializados evidenciaram regressão da imagem radiográfica e afastamento de estruturas adjacentes em período médio de sete meses. O único caso maxilar desenvolveu separação do seio maxilar e erupção dos dentes associados (Figura 5.16, C e F). Os quatro mandibulares que tinham relação radiográfica positiva com o canal mandibular mostraram afastamento completo ou parcial.

Afastamento completo nos TOQs mandibulares foi considerado na existência de margem radiopaca separando o limite inferior da imagem patológica do limite superior do canal mandibular (Figura 5.17). Apenas um manteve relação positiva com esse canal no período pós-descompressão, no entanto, a classificação passou de sobreposição para contigüidade. A Tabela 5.1 mostra as relações radiográficas entre a lesão e o canal mandibular, antes e depois da marsupialização.

Figura 5.17 – Relação radiográfica entre as imagens de um tumor odontogênico queratocístico e o canal mandibular nos períodos pré (A) e pós-descompressão (B)

Modificações epiteliais ocorreram em quatro (80%) dos cinco TOQs marsupializados, com desenvolvimento de áreas metaplásicas semelhantes ao epitélio oral em dois desses (Tabela 5.1). Apenas um caso que não apresentou inflamação no período pré-descompressivo permaneceu livre de infiltrado após o tratamento.

Tabela 5.1 – Modificações radiográficas e histopatológicas em tumores odontogênicos queratocísticos submetidos à marsupialização, com respectivos tempos de descompressão em meses

Casos	Relação radiográfica com canal mandibular		Espessura predominante do limitante epitelial		Tempo de descompressão em meses
	Pré-descompressão	Pós-descompressão	Pré-descompressão	Pós-descompressão	
1	Relação positiva, contigüidade sem deslocamento	Relação negativa	Normal	Acantótico	04
2	Relação positiva, contigüidade sem deslocamento	Relação negativa	Normal	Acantótico	05
3	Relação positiva, contigüidade com deslocamento	Relação negativa, mantendo-se o deslocamento	Normal com áreas acantóticas	Acantótico com metaplasia	06
4	Sobreposição com deslocamento	Contigüidade com deslocamento	Normal	Normal	08
5	Não se aplica *	Não se aplica *	Normal	Acantótico com metaplasia	12

* TOQ localizado na maxila.

Tratamento complementar com a solução de Carnoy foi realizado em 21 TOQs primários e na única recorrência. Todos receberam aplicações de três minutos, sendo que o número delas variou de um a três. Aplicação única foi realizada nos cinco que tiveram exposição de feixes vâsculo-nervosos, incluindo aquela relacionada ao nervo incisivo.

Complicações da solução de Carnoy ocorreram em sete (31,8 %) dos 22 TOQs. As complicações foram deiscência (n = 5), infecção branda (n = 1) e parestesia temporária (n = 4), com índices de 22,7%, 4,5% e 18,2%, respectivamente. Nenhum caso desenvolveu seqüestro ósseo, fratura mandibular ou anestesia.

Deiscências aconteceram em três (75%) de quatro casos marsupializados e em dois (11,1%) de 18 não-marsupializados, com diferença estatisticamente significativa (χ^2 Yates = 5,19; p < 0,05). As relacionadas à marsupialização foram leves, restritas à área da cistostomia e não provocaram queixas. As demais causaram maior exposição óssea e foram sintomáticas.

Apesar do desenvolvimento de parestesias em sete dos 22 casos tratados com solução de Carnoy, essa complicação foi creditada à modalidade complementar em apenas quatro (18,2%). Os demais apresentavam TOQs localizados nas adjacências do nervo mental e tiveram parestesia transitória provocada pela manipulação deste no acesso cirúrgico.

As parestesias relacionadas à solução de Carnoy ocorreram nos quatro pacientes com fenestração do canal mandibular. O índice de parestesia relacionada ao nervo alveolar inferior foi de 30,8% nos 13 TOQs localizados posteriormente ao forame mental, sendo que a diferença dessa complicação nos casos com (n = 4 de 4; 100%) e sem exposição nervosa (n = 0 de 9; 0%) foi altamente significativa (χ^2 Yates = 8,73; p < 0,01).

A duração das parestesias variou de um dia a seis meses, segundo os pacientes. No teste subjetivo, referiram retorno completo ou quase completo da sensibilidade labial e ausência de comprometimento funcional. Os testes clínicos indicaram manutenção de

parestesia residual leve (grau 1) em três e preservação da percepção direcional em todos. O tempo entre a cirurgia e a aplicação dos testes variou de seis meses a quatro anos.

No paciente que recebeu aplicação da solução de Carnoy no nervo incisivo, teste térmico de sensibilidade dental foi realizado no canino e nos incisivos inervados por ele. Após três meses da cirurgia, todos os dentes mostraram resposta positiva.

6 DISCUSSÃO

A reclassificação do TOQ foi defendida em diversos artigos da década de 80 e 90 do século 20, mas a necessidade de estudos complementares e o receio de mudanças radicais no seu tratamento mantiveram-na no grupo dos cistos odontogênicos na classificação da OMS, de 1992. Fatos favoráveis à reclassificação dessa doença abrangeram, entre outros, o desenvolvimento de técnicas conservadoras eficazes no seu tratamento.

Antes da reclassificação da OMS, de 2005, estudos incluíam o cisto ortoqueratinizado em suas casuísticas (BROWNE, 1971; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; FORSSELL, 1980; FORSSELL; FORSSELL; KAHNBERG, 1988; LAM; CHAM, 2000). Seus resultados foram e são importantes para o esclarecimento do TOQ, pois estudos baseados na nova classificação não mostraram modificações em sua prevalência (GONZALES-ALVA et al., 2008; HABIBI et al., 2007).

6.1 CORRELAÇÕES CLÍNICAS E IMAGINOLÓGICAS

A casuística estudada coincidiu com as características etárias e topográficas prevalentes na literatura, com média de idade em torno de 30 anos, picos de incidência nas proximidades da segunda e da sexta décadas e predileção pelo ramo mandibular. Não foi vista prevalência no sexo masculino, assim como nos estudos de Payne (1972) e Stoelinga (2001).

A presença de sintomas foi evidente em 62,5% dos pacientes, coincidindo com a ampla faixa percentual de 38,3% a 86,2% apresentada na revisão de literatura

(CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; CHOW, 1998; HARING; VAN DIS, 1988; STOELINGA, 2001). Os sintomas mais freqüentes foram aumento de volume, dor e secreção, assim como na maioria dos estudos.

Sintomas indicativos de infecção secundária foram registrados em 37,5% do total de pacientes e em 60% dos sintomáticos, enquanto sinais infecciosos ocorreram em 50% dos TOQs. O diagnóstico da infecção secundária é importante, pois esta pode alterar a característica histopatológica do TOQ e está relacionada ao aumento de sua recorrência.

Forssell (1980) e Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) mostraram elevação da recorrência do TOQ na presença de histórico infeccioso ou trajetos fistulosos. Por essas razões, lesões suspeitas de TOQ, com sinais e sintomas de infecção, devem receber atenção especial na fase de diagnóstico e, sobretudo, tratamento com complementação cirúrgica.

O abaulamento ósseo estava presente em 50% dos TOQs estudados, coincidindo com a porcentagem de 29,8% a 58,4% de outras casuísticas (BROWNE, 1970; CHOW, 1998; EL-HAJI; ANNEROTH, 1996). As diferenças nesse achado são justificadas pelas variáveis metodológicas de avaliação, principalmente na região posterior da mandíbula. Neste estudo, a avaliação tomográfica permitiu a identificação de abaulamentos no ramo mandibular, reproduzindo a predileção lingual relatada por Browne (1970).

O padrão radiográfico prevalente foi o unilocular (79,2%), à semelhança de estudos anteriores que mostraram índices entre 71% e 93% (BROWNE, 1970; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; FORSSELL, 1980; MCIVOR, 1972; PARTRIDGE; TOWERS, 1987; STOELINGA, 2001; ZHAO; WEI; WANG, 2002). Essa prevalência é importante no diagnóstico diferencial com o ameloblastoma, pois este tem imagem frequentemente multilocular. Quando o TOQ apresenta multilocularidade, os lóculos radiográficos tendem a ser maiores e menos numerosos do que nesta outra neoplasia odontogênica (FORSSELL, 1980).

Contorno festonado foi evidenciado em 29,2% dos TOQs estudados e foi indicativo de comportamento recorrente no estudo de Forssell (1980), parecendo ser mais relevante no prognóstico que o padrão de locularidade radiográfica. Nas observações de Tsukamoto et al. (2002), prevaleceu em pacientes jovens e em TOQs foliculares.

Associação com dentes não-erupcionados estava presente em 58,3% dos TOQs, mostrando-se ligeiramente acima da faixa máxima de prevalência de 52,8% apresentada na literatura revisada. TOQs foliculares devem ser diferenciados do cisto dentígero e merecem atenção no planejamento cirúrgico, pois mostraram-se mais recorrentes no estudo de Forssell (1980). Entre os parâmetros imaginológicos que podem direcionar o diagnóstico diferencial a favor do TOQ, destacam-se o contorno festonado e o padrão multilocular.

Deslocamento de dentes adjacentes ocorreu em 70% dos casos deste estudo, assim como observado por Forssell (1980). Três casos apresentaram rizólise, mas tal achado pode não ser patológico pela manifestação em dentes decíduos. A ectopia dental sem rizólise é o comportamento mais freqüente nos TOQs localizados em áreas dentadas, portanto, tal característica deve ser levada em conta no diagnóstico diferencial. Embora a rizólise tenha ocorrido em 24% dos casos estudados por Partridge e Towers (1987), a maioria dos estudos mostra sua ausência ou indicações bem inferiores. Tais dados nem se comparam aos do ameloblastoma, que provoca o sinal em cerca 90% dos casos (FORSSSELL, 1980).

TOQs tendem a deslocar feixes vâsculo-nervosos, preservando ou não a integridade do canal ósseo circunjacente. Isso não apresenta grande significância no diagnóstico diferencial com outras lesões odontogênicas benignas, mas é essencial no planejamento cirúrgico em áreas posteriores da mandíbula. Relação radiográfica positiva com o canal mandibular ocorreu em 100% dos casos neste estudo, justificando o risco de parestesias pós-operatórias, quando a aplicação de solução de Carnoy ou de crioterapia é planejada. O risco é potencializado quando

o conteúdo vículo-nervoso encontra-se desprotegido por paredes ósseas, o que foi evidenciado tomograficamente em 25% dos TOQs relacionados com o canal mandibular.

6.2 CORRELAÇÕES TRANSOPERATÓRIAS

O fluido queratinóide mostrou índice de 50%, ligeiramente inferior à faixa percentual de 58% a 69,2% descrita na literatura consultada (BROWNE, 1970; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; CHOW, 1998; FORSSELL, 1980; RUD; PINDBORG, 1969). Sua presença pode ser indicativa de lesões antigas, em função do acúmulo de paraqueratina descamada no lúmen cistóide ao longo do desenvolvimento do TOQ.

O estudo mostrou fluido queratinóide em 90,9% dos TOQs associados à SCNCB e diferença estatisticamente significativa em relação aos 16,7% dos não-sindrômicos. Isto pode ser decorrente de maior proliferação nos TOQs síndrômicos, que provocaria descamação mais rápida da paraqueratina no lúmen cistóide e conseqüente maturação do fluido luminal em intervalo menor que o esperado em lesões não-sindrômicas. A possível coincidência de os TOQs síndrômicos terem recebido o diagnóstico em fases mais tardias que os demais, não pode ser descartada.

Um dado que pode estar presente no TOQ é o precipitado queratinóide, identificado por Rud e Pindborg (1969) em 53,8% dos casos. O presente estudo mostrou o precipitado em 63,3% dos TOQs associados a fluidos translúcido, sanguinolento e turvo, indicando que sua presença em casos sem o fluido queratinóide é útil no diagnóstico diferencial.

O estudo da queratina luminal foi introduzido por Kramer e Toller (1973), com citologia esfoliativa, e foi aplicado por Chapelle et al. (2004) no diagnóstico diferencial e tratamento racional das neoplasias cistóides do complexo maxilomandibular. A presença clínica de material queratinóide foi de 82,6% no estudo atual, analisando-se fluido e precipitado, à semelhança da positividade de 76% a 83% descrita por Kramer e Toller (1973) em três métodos de citologia. Pelos valores semelhantes, o exame transoperatório da queratina luminal pode ser aplicado em protocolos futuros, como alternativa às técnicas laboratoriais.

Ressalta-se que a presença de material queratinóide não é exclusiva do TOQ e deve ser analisada em conjunto com outras características clínico-imagiológicas. A presença clínica ou laboratorial de queratina é descrita com menor frequência nos cistos radicular e dentígero, mas também foi vista em um carcinoma cístico no estudo de Kramer e Toller (1973). Em lesões sugestivas de benignidade, localizadas no ramo mandibular, sua observação transoperatória pode ser útil na diferenciação do TOQ do ameloblastoma.

Fenestrações corticais ocorreram em 68,1% dos TOQs deste estudo, coincidindo com o intervalo percentual de 41,6% a 70% mostrado na literatura (BROWNE, 1970; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; FORSSELL, 1980). O estudo também mostrou índices respectivos de 22,7% e 4,5% nas corticais vestibular e lingual, reforçando a predileção vestibular apontada nos estudos anteriores.

A fenestração de corticais ósseas é um achado transoperatório do TOQ, que influi no desenvolvimento de recorrências pelo envolvimento dos tecidos moles adjacentes (EMERSON; WHITLOCK; JONES, 1972; FORSSELL, 1980; FORSSELL; FORSSELL; KAHNBERG, 1988; STOELINGA, 2001). A tendência de recorrência em TOQs associados a fenestrações corticais foi demonstrada no estudo de Forssell, Forssell e Kahnberg (1988), com aumento do risco em 22%.

Maior recorrência em TOQs associados a fenestrações corticais não foi identificada no estudo de Chirapathomsakul, Sastravaha e Jansisyanont (2006). Devem ser ressaltadas as diferenças terapêuticas em relação ao estudo de Forssell, Forssell e Kahnberg (1988), que incluíram ressecção e solução de Carnoy entre as técnicas utilizadas.

Elevada frequência de fenestração foi observada na tuberosidade maxilar (100%) e na margem anterior do ramo mandibular (80%), coincidindo com resultados anteriores (FORSELL, 1980; STOELINGA, 2001). O resultado reforça a patogênese do TOQ a partir do epitélio oral, proposta por Stoelinga e Peters (1973), pois a fenestração óssea é esperada em lesões com essa origem.

Fenestrações do canal mandibular ocorreram em 30,8% dos casos localizados nas adjacências dele. Duas das quatro fenestrações decorreram provavelmente da ostectomia periférica, pois foram visualizadas depois do tratamento complementar e os respectivos canais mandibulares não se relacionavam radiograficamente com os TOQs. Considerando-se fenestrações provocadas pelo crescimento neoplásico, pode-se estabelecer a proporção de 15,4%.

6.3 CORRELAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

O presente estudo mostrou porcentagens de 57,1%, 38,1% e 4,8% para TOQs com epitélio normal, acantótico e atrófico, respectivamente. Casos acantóticos foram mais prevalentes que os 18% descritos por Browne (1971), talvez em função da frequente inflamação na casuística do presente estudo (85,7%).

Nenhuma diferença estatística foi obtida na presença de acantose em TOQs inflamados e não-inflamados, embora a ausência de significância possa ser decorrente do baixo número de casos sem inflamação. Metaplasia epitelial semelhante ao tipo IV de Forssell e Sainio (1979) foi evidenciada em dois TOQs, como consequência da marsupialização. Alguns casos com acantose apresentaram alteração na junção epitélio-conjuntiva, mas não foram considerados metaplásicos pela manutenção de características como o pronunciamento das células basais e a camada de paraqueratina.

O estudo de Kaplan e Hirshberg (2004) sugere que o desenvolvimento de metaplasia escamosa em TOQs inflamados esteja relacionado à intensidade da inflamação, pois a expressão de Ki-67 só aumentou significativamente em TOQs metaplasiaados com alto grau de infiltrado inflamatório. Como a magnitude da inflamação não foi analisada neste estudo, não foi possível avaliar a correlação desse fator com o desenvolvimento de acantose. A disposição justaeptelial do infiltrado não influenciou significativamente na hiperplasia do epitélio, mas associou-se à alteração citada em 100% dos casos.

As modificações epiteliais decorrentes da inflamação interferem na conduta clínica pelos possíveis erros de diagnóstico histopatológico. Padilla e Murrah (2004) demonstraram possibilidade de 33,6% de subdiagnóstico do TOQ em biopsias incisionais, quando inflamação está presente, apontando para a necessidade de métodos adicionais nos resultados inconclusivos. Uma alternativa é o exame imunoistoquímico com pesquisa de CK-10, que mostrou alta sensibilidade no estudo de August et al. (2000).

Outra característica histopatológica analisada neste estudo foi a presença de células epiteliais odontogênicas e microcistos satélites, que ocorreram em 80,9% e 66,6% dos casos. Tais números superaram as prevalências máximas descritas na literatura revisada (DONATSKY; HJORTING-HANSEN, 1980; HARING; VAN DIS, 1988), que foram de

60% para células epiteliais odontogênicas e de 50% para microcistos satélites, possivelmente pelo alto número de lesões associadas à SCNCB.

Os índices de microcistos satélites em TOQs associados e não-associados à SCNCB foram de 87,5% e 53,8%, respectivamente, mas não apresentaram diferença estatisticamente significativa. A não significância nessa análise pode ser consequência do baixo número de casos sem microcistos satélites, pois outros estudos confirmaram diferença estatística (BROWNE, 1971; DONATSKY et al., 1976; PAYNE, 1972; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987a). Os microcistos satélites são aventados para justificar a alta recorrência de TOQs sindrômicos.

Microcistos satélites foram mais freqüentes em TOQs com margem radiográfica festonada (85,7%) e aspecto transoperatório multilocular (100%), apesar da diferença não-significante em relação aos ovais e uniloculares. A falta de significado pode ser decorrente de o exame histopatológico de alguns TOQs com microcistos ter sido realizado antes da maturação clínica. Portanto, a correlação é provável.

A degeneração dos microcistos satélites na terceira fase descrita por Browne (1971) pode ser a causa da baixa multilocularidade no TOQ. Como consequência, o contorno festonado se desenvolve pela proliferação multicêntrica descrita por Scharffetter et al. (1989), sem modificação da locularidade. Esse contorno pode indicar uma lesão histologicamente maturada, com microcistos satélites e maior potencial para recorrência, justificando as observações de Forssell (1980) e Forssell, Forssell e Kahnberg (1988).

Considerando-se a multilocularidade a partir dos microcistos, a natureza fibrosa ou óssea do septo interlocular pode depender do desenvolvimento deles na cápsula conjuntiva ou na margem óssea. A presença de microcistos no osso medular foi demonstrada em casos isolados (BROWNE, 1971; SCHARFFETTER et al., 1989), mas não foi confirmada por Stoelinga (2005) em TOQs ressecados e nem nos fragmentos ósseos analisados no presente

estudo. Ambas as casuísticas foram insuficientes para conclusões cabais, portanto, estudos retrospectivos com grandes amostras são necessários.

Este estudo mostrou resultados semelhantes aos de Stoelinga e Peters (1973), Stoelinga, Cohen e Morgan (1975) e Stoelinga (2001), confirmando remanescentes epiteliais e microcistos satélites na mucosa oral contígua à cápsula conjuntiva do TOQ. Isso indica a necessidade de excisão tegumentar para complementar o tratamento em casos associados a fenestrações no ramo mandibular ou tuberosidade maxilar. A excisão de mucosa nessas áreas pode ser aplicada nas técnicas descompressivas, permitindo a eliminação de possíveis microcistos simultaneamente com a cistostomia.

Os resultados discutidos foram baseados na análise de um único corte histológico por caso, assim como em estudos anteriores (BROWNE, 1971; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; DONATSKY et al., 1976; LAM; CHAN, 2000; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987a). Estudos histomorfométricos podem mostrar dados mais confiáveis sobre as características do epitélio luminal e quanto à prevalência de remanescentes e/ou ilhas epiteliais odontogênicos e microcistos satélites. Em relação aos últimos, conjectura-se aumento nos índices apresentados.

6.4 CORRELAÇÕES TERAPÊUTICO-CIRÚRGICAS

O tempo compreendido até o diagnóstico da recorrência varia com a causa determinante. Recorrências por exérese incompleta são diagnosticáveis após a neoformação óssea, desde que tenham tamanho suficiente para a visualização imaginológica. Caso não tenham, espera-se imagem radiográfica de aproximadamente 2cm em três anos, de acordo

com o crescimento de 7mm/ano estabelecido por Forssell (1980). Reincidências por microcistos satélites não apresentam evolução conhecida, mas é possível que a progressão delas seja semelhante porque exibem o mesmo epitélio paraqueratinizado.

A média de três anos para o diagnóstico de recorrências por exérese incompleta é corroborada pelo estudo de Madras e Lapointe (2008). Todas as reincidências desenvolveram até o segundo ano e foram relacionadas ao tratamento mais susceptível à permanência de fragmentos neoplásicos na loja óssea: exérese conservadora sem complementação cirúrgica.

Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) consideram o período de três anos satisfatório para controle de recorrências nos TOQs, desde que acompanhados anualmente. Seus resultados mostraram recorrência de 3% no primeiro ano e de 37% no terceiro, sem nenhum acréscimo nesse número até a conclusão do quinto ano. Isso sugere que recorrências diagnosticadas após o quinto ano podem ser decorrentes de acompanhamento não-regular e por provável atraso no diagnóstico.

A teoria de Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) não explica recorrências observadas após décadas de acompanhamento regular, como as descritas por Forssell (1980) e Oikarinen (1990). Talvez essas reincidências representem novos TOQs primários desenvolvidos a partir de remanescentes da lâmina dental ou da camada basal do epitélio oral.

Forssell (1980) mostrou recorrência de 13%, 24% e 35%, respectivamente, nos três primeiros anos, para TOQs tratados sem complementação cirúrgica. No presente estudo, obteve-se acompanhamento regular superior a três anos em oito casos que receberam ostectomia periférica associada ou não à solução de Carnoy, com o diagnóstico de uma recorrência em 24 meses. O índice acumulativo foi de 0% no primeiro ano e de 12,5% no segundo e no terceiro ano, apontando a eficácia dos tratamentos complementares na diminuição da recorrência.

A curetagem aumenta o risco de reincidência do TOQ pela menor possibilidade de exérese completa. Ela é determinada principalmente por fatores técnicos ligados ao profissional e estruturais relacionadas à lesão, apresentando maior tendência nas áreas de difícil acesso cirúrgico. Este estudo indicou propensão para a técnica nas regiões posteriores do complexo maxilomandibular, pois 100% dos TOQs curetados ocorreram nessa localização.

Todas as curetagens ocorreram por dificuldade de acesso durante a exérese. Fragilidade estrutural foi considerada em apenas um, porque três casos apresentaram cápsula espessada clinicamente. O comprometimento da exérese pelo acesso cirúrgico contribui para muitas recorrências do TOQ e pode justificar a prevalência delas nas regiões de molares e do ramo mandibular, demonstrada por Myoung et al. (2001) e Zhao, Wei e Wang (2002). No ramo mandibular, uma possibilidade que merece investigação é a permanência de microcistos satélites na mucosa sobrejacente.

Outro fator ponderável na exérese do TOQ é a infecção secundária. Embora Forssell (1980) e Forssell, Forssell e Kahnberg (1988) tenham demonstrado diferença na recorrência de TOQs com e sem infecção, as justificativas relacionadas à maior fragilidade tecidual e propensão à curetagem não foram analisadas por eles. O presente estudo não evidenciou diferença estatística na prevalência de curetagem em TOQs infectados e não-infectados, sugerindo que a fragmentação não é influenciada diretamente pela infecção. A permanência de epitélio neoplásico em trajetos fistulosos talvez seja mais determinante nas recorrências.

Nenhuma característica histopatológica analisada influiu na exérese. A presença de inflamação e a atrofia epitelial não mostraram correlação com a curetagem, pois essa exérese ocorreu na minoria dos TOQs inflamados (17,6%) e com áreas atróficas (16,6%).

O aspecto friável do TOQ é influenciado pela espessura e pelo grau de colagenização da cápsula conjuntiva, que não foram verificados no estudo. Ressalta-se que a espessura delgada e a fragilidade tecidual evidenciada clinicamente em alguns casos não impediram a

enucleação, indicando que fatores técnicos são mais determinantes que as características estruturais no tipo de exérese.

A descompressão está relacionada com espessamento do epitélio e da cápsula conjuntiva, facilitando o descolamento do TOQ em relação ao tecido ósseo adjacente. Apesar de todos os casos marsupializados terem apresentado acantose na análise histopatológica e espessamento da cápsula conjuntiva na avaliação transoperatória, 60% deles foram curetados. O resultado vai de encontro aos achados de Brondum e Jensen (1991), Marker et al. (1996), Prasad, Lalitha e Ranganath (2007) e Tolstunov e Treasure (2008), que afirmaram melhores condições para a enucleação após a descompressão.

Entre as vantagens da descompressão, destacam-se afastamento de estruturas anatômicas, neoformação óssea perilesional, erupção de dentes impactados pela lesão e metaplasia epitelial, com possível modulação na proliferação celular e na invasibilidade neoplásica (AUGUST et al., 2003; MARKER et al., 1996; NAKAMURA et al., 2002; NINOMIYA et al., 2002; POGREL; JORDAN, 2004). Os TOQs marsupializados neste estudo responderam bem ao tratamento, mostrando os benefícios citados. À exceção de um, marsupializado durante oito meses, todos apresentaram acantose e/ou metaplasia epitelial. O período de descompressão não parece estar relacionado à falta de alteração epitelial nesse caso, pois três TOQs a desenvolveram em tempo menor.

O tempo está relacionado às modificações biológicas que sucedem à metaplasia epitelial. August et al. (2003) demonstrou média de nove meses para inibição de CK-10, enquanto a média no grupo inalterado foi de sete meses. O período médio de descompressão nos TOQs estudados também foi de sete meses, sugerindo inexistência de alterações biológicas significativas, apesar das modificações radiográficas e histopatológicas.

A metaplasia epitelial e as modificações biológicas tornam o TOQ uma lesão indolente na ocasião da exérese, à semelhança dos cistos não-neoplásicos. Isso justificaria as

diferenças de recorrência em TOQs descomprimidos (8,1%) e não-descomprimidos (25,5%) antes da exérese, demonstradas nas Tabelas 2.5 e 2.8. A influência do epitélio nas recorrências foi demonstrada por Forssell (1980), que percebeu significativa diminuição da reincidência em casos com queratinização mista.

As modificações biológicas do TOQ e sua integração à mucosa oral são argumentos favoráveis à marsupialização definitiva, mas esse tratamento mostrou alta recorrência (17,1%) nos estudos revisados na Tabela 2.7. As recorrências são creditadas à nova proliferação do epitélio residual e pela permanência de microcistos satélites abaixo dele (POGREL, 2007), portanto, a exérese posterior é recomendável. A causa relacionada aos microcistos satélites é sustentada no presente estudo, pois eles foram presentes no exame histopatológico final das cinco lesões marsupializadas.

Outra causa de recorrência na descompressão é a permanência de lóculos císticos acessórios não explorados em lesões multiloculares verdadeiras e/ou microcistos satélites nas margens ósseas (NAKAMURA et al., 2002; PARTRIDGE; TOWERS, 1987). Embora microcistos satélites sejam prevalentes na cápsula conjuntiva e apresentem tendência de acompanhá-la durante a involução, o relato de existência deles no espaço medular reforçam a viabilidade dessa etiologia.

Os tratamentos complementares mais estudados são a crioterapia e a solução de Carnoy, devido aos bons resultados terapêuticos e suas complicações. Ambos permitem desvitalização das margens ósseas em profundidade satisfatória para o tratamento do TOQ e eliminação de remanescentes neoplásicos decorrentes de falhas na exérese.

As recorrências com crioterapia e solução de Carnoy exibiram médias de 13,3% e 4,7%, respectivamente, baseando-se nos estudos revisados nas Tabelas 2.9 e 2.10. Embora ambas tenham médias inferiores aos 25,5% da exérese conservadora sem complementação (Tabela 2.5), a solução de Carnoy aproximou-se dos 0,9% da ressecção (Tabela 2.6).

Considerando-se a morbidade da ressecção, a exérese complementada pela solução de Carnoy representa o melhor custo-benefício no tratamento.

A casuística estudada não mostrou recorrência com a solução de Carnoy, embora o período médio de acompanhamento seja relativamente pequeno. Resultado efetivo foi considerado em sete TOQs tratados com solução de Carnoy e ostectomia periférica, cujo seguimento foi superior a três anos. Cinco deles, controlados por cinco anos, foram associados à SCNCB e tiveram microcistos satélites. Donatsky e Hjorting-Hansen (1980) apontaram recorrência acumulativa de 20%, 30%, 39% e 50%, do segundo ao quinto ano, para TOQs síndrômicos tratados por exérese conservadora sem complementação. A comparação dos resultados indica que a associação de solução de Carnoy e ostectomia periférica é eficaz no controle da recorrência em TOQs associados à SCNCB, que são mais reincidentes que os não-síndrômicos.

A solução de Carnoy é relacionada com complicações menos frequentes e graves que as da crioterapia (CURI; DIB; PINTO, 1997; RIBEIRO JÚNIOR et al., 2007; SCHIMIDT; POGREL, 2001). Entre as complicações possíveis, a formação de seqüestros e a fratura mandibular não foram observadas com a solução de Carnoy na literatura revisada e no presente estudo. A ocorrência delas é frequente na crioterapia, devido a sua maior profundidade de necrose óssea e possibilidade de congelamento inadvertido do periósteo em áreas não-fenestradas. A maior amplitude da crioterapia, muito útil no tratamento de outras neoplasias, é desnecessária no TOQ.

Deiscências ocorreram em 36,1% dos casos tratados por Curi, Dib e Pinto (1997), com a crioterapia, e em 11% dos casos tratados por Ribeiro Júnior et al. (2007), com solução de Carnoy. No presente estudo, deiscências relacionadas à solução de Carnoy ocorreram em 22,7% dos casos, mas foram influenciadas pela perda tegumentar inerente à marsupialização em três casos. Excluindo-se estes últimos, que receberam excisão de tecidos moles na

cistostomia e na exérese, o índice caiu para 11,1%. A menor frequência da complicação com a solução de Carnoy é creditada à maior previsibilidade de aplicação, principalmente quando comparada ao aerossol da crioterapia.

O desenvolvimento de neuropatias pós-crioterapia foi de 100% na maioria dos estudos revisados e não foi relacionado ao contato direto do agente crioterápico com o tecido epineural (BRADLEY; FISHER, 1975; POGREL, 1993; SCHMIDT; POGREL, 2004). A neuropatia pela solução de Carnoy foi de 17,6% e 11% nos estudos de Stoelinga (2001) e Ribeiro Júnior et al. (2007), sendo que, em ambos, ocorreu em casos que tiveram exposição do feixe vículo-nervoso na loja óssea. O presente estudo apontou 18,2% dessa complicação e também mostrou restrição aos casos que receberam o agente químico sobre o tecido epineural.

Além do risco aumentado de neuropatias, inclusive em casos sem exposição do feixe vículo-nervoso, a crioterapia está relacionada a comprometimento mais intenso que a solução de Carnoy. Conforme Schmidt e Pogrel (2004), a crioterapia pode provocar anestesia transitória, que não foi evidenciada em nenhum caso no presente estudo.

Os efeitos neuropáticos das duas técnicas estão relacionados ao grau de dano nervoso e sua relação com a integridade dos axônios. O mecanismo não é esclarecido na crioterapia, mas Schmidt e Pogrel (2004) relacionam o evento à degeneração axonal. No caso da solução de Carnoy, Frerich, Cornelius e Wiethölter (1994) comprovaram ausência de degeneração axonal, em estudo experimental, quando o limite de três minutos é respeitado.

Loescher e Robinson (1998) observaram inibição completa da condução nervosa após dois minutos de exposição à solução de Carnoy em nervos safênicos de ratos Wistar. Os resultados do presente estudo são mais compatíveis com os achados de Frerich, Cornelius e Wiethölter (1994), pois nenhum paciente que recebeu a substância diretamente sobre o feixe vículo-nervoso alveolar inferior apresentou anestesia no pós-operatório imediato. Devem ser consideradas as diferenças estruturais entre o nervo alveolar inferior humano e o nervo

safênico de ratos Wistar, principalmente porque os efeitos neuropáticos da solução de Carnoy são diretamente dependentes da sua profundidade de penetração.

Os resultados deste estudo foram bastante encorajadores à indicação da solução de Carnoy em lesões adjacentes ao canal mandibular. Neuropatias apresentaram diferença altamente significativa em casos com e sem exposição do feixe vâsculo-nervoso alveolar inferior, com $p < 0,01$, indicando segurança na utilização da substância em casos sem fenestração do canal mandibular. A não ocorrência de parestesia em casos sem exposição é indicativa da necessidade de contato direto da solução de Carnoy com a superfície epineural para o desenvolvimento da complicação.

O estudo também mostrou que as neuropatias decorrentes da aplicação direta da solução de Carnoy na superfície epineural tendem a apresentar regressão completa ou parcial após dias ou meses. Mesmo nos casos que desenvolveram regressão parcial, a disfunção residual foi considerada ausente ou não significativa na avaliação subjetiva e classificada como parestesia leve no teste clínico.

7 CONCLUSÕES

Conclui-se sobre o TOQ e seu tratamento:

- 1) O abaulamento lingual é característico no ramo mandibular.
- 2) A imagem unilocular e o deslocamento dental sem rizólise são freqüentes.
- 3) O fluido queratinóide é freqüente na SCNCB e o precipitado queratinóide é aplicável na diferenciação com cistos e outras neoplasias cistóides.
- 4) Fenestrações corticais são prevalentes na tuberosidade maxilar e na margem anterior do ramo mandibular.
- 5) A inflamação provoca prejuízos para o diagnóstico histopatológico. Na associação com metaplasia epitelial, o subdiagnóstico é considerável.
- 6) Microcistos satélites são prevalentes na SCNCB e responsáveis pela multilocularidade. Sua presença em tecidos moles justifica a excisão como complementação.
- 7) A curetagem é mais determinada por fatores técnicos.
- 8) Exérese é recomendável depois da marsupialização para eliminação do epitélio neoplásico residual e de microcistos satélites.
- 9) A marsupialização influencia nas deiscências relacionadas à solução de Carnoy.
- 10) Parestesias dependem do contato da solução de Carnoy com o epineuro.

REFERÊNCIAS⁶

August M. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(6):655-6. (discussion).

August M, Faquin WC, Troulis MJ, Kaban LB. Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(6):678-83.

August M, Faquin WC, Troulis M, Kaban LB. Differentiation of keratocysts from nonkeratinizing cysts by use of fine-needle aspiration biopsy and cytoqueratin-10 staining. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(9):935-40.

Bataineh AB, Al Qudah M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998;86(1):42-7.

Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(5):553-8.

Bradley PF. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(7):726-7. (discussion).

Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. *Br J Oral Surg* 1975;13(2):111-27.

Brondum N, Jensen VJ. Recurrence of keratocysts and decompression treatment: a long-term follow-up of forty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72(3):265-9.

Browne RM. The odontogenic keratocyst: clinical aspects. *Br Dent J* 1970;128(5):225-31.

Browne RM. The odontogenic keratocyst: histological features and their correlation with clinical behaviour. *Br Dent J* 1971;131(6):249-59.

⁶ De acordo com estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados Medline.

Cavalcante RB, Pereira KM, Nonaka CF, Nogueira RL, Souza LB. Immunohistochemical expression of MMPs 1, 7, and 26 in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):99-105.

Chapelle KAOM, Stoelinga PJW, Wilde PCM, Brouns JJA, Voorsmit RACA. Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42(5):381-90.

Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(1):5-9.

Chow HT. Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(5):573-7.

Clark P, Marker P, Bastian HL, Krogh A. Expression of p53, Ki-67 and EGFR in odontogenic keratocysts before and after decompression. *J Oral Pathol Med* 2006;35(9):568-72.

Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(1):22-6.

Curi MM, Dib LL, Pinto DS. Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84(4):339-44.

Daley TD, Multari J, Darling MR. A case report of a solid keratocystic odontogenic tumor: is it the missing link? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(4):512-5.

Dammer R, Niederdellmann H, Dammer P, Nuebler-Moritz M. Conservative or radical treatment of keratocysts: a retrospective review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35(1):46-8.

Donatsky O, Hjorting-Hansen E. Recurrence of the odontogenic keratocyst in 13 patients with the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a 6-year follow-up. *Int J Oral Surg* 1980;9(3):173-9.

Donatsky O, Hjorting-Hansen E, Philipsen HP, Fejerskov O. Clinical, radiologic, and histopathologic aspects of 13 cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Int J Oral Surg* 1976;5(1):19-28.

Donoff RB, Harper E, Guralnick WC. Collagenolytic activity in keratocysts. *J Oral Surg* 1972;30(12):879-84.

El-Haji G, Anneroth G. Odontogenic keratocyst: a retrospective clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25(2):124-9.

Ellis III E. Tratamento cirúrgico das lesões patológicas orais. In: Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 3^a ed. Guanabara Koogan; 2000. p.523-48.

Emerson TG, Whitlock RIH, Jones JH. Involvement of soft tissue by odontogenic keratocysts (primordial cysts). *Br J Oral Surg* 1972;9(3):181-5.

Enislidis G, Fock N, Sulzbacher I, Ewers R. Conservative treatment of large cystic lesions of the mandible: a prospective study of the effect of decompression. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42(6):546-50.

Ferreira Júnior O, Damante JH, Lauris JR. Simple bone cyst versus odontogenic keratocyst: differential diagnosis by digitized panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 2004;33(6):373-8.

Forssell K. The primordial cyst: a clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc* 1980;76(3):129-74.

Forssell K, Sainio P. Clinicopathological study of keratinized cysts of the jaws. *Proc Finn Dent Soc* 1979;75(3):36-45.

Forssell K, Forssell H, Kahnberg KE. Recurrence of keratocysts: a long-term follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17(1):25-8.

Frerich B, Cornelius CP, Wiethölter H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(6):599-606.

Gomes CC, Gomez RS. Odontogenic keratocyst: a benign cystic neoplasm? *Oral Oncol* 2007;43(6):619-20.

Gonzalez-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H, et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci* 2008;50(2):205-12.

Gupta A. Carnoy' solution: an effective weapon against odontogenic keratocyst – a retrospective study and review of literature [abstract]. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(11):1036.

Habibi A, Saghravanian N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J Oral Sci* 2007;49(3):229-35.

Haring JJ, Van Dis ML. Odontogenic keratocysts: a clinical, radiographic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(1):145-53.

Ide F, Mishima K, Saito I. Solid-cystic tumor variant of odontogenic keratocyst: an aggressive but benign lesion simulating keratoameloblastoma. *Virchows Arch* 2003;442(5):501-3.

James GL, Whear NM. K-Y jelly as an aide to cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42(2):158-9.

Jing W, Xuan M, Lin Y, Wu L, Liu L, Zheng X, et al. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(1):20-5.

Jung YS, Lee SH, Park HS. Decompression of large odontogenic keratocysts of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(2):267-71.

Kaplan I, Hirshberg A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncol* 2004;40(10):985-91.

Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, Ord RA. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection / peripheral ostectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(4):640-4.

Kramer IRH, Toller PA. The use of exfoliative cytology and protein estimations in preoperative diagnosis of odontogenic keratocysts. *Int J Oral Surg* 1973;2(4):143-51.

Lam KY, Chan ACL. Odontogenic keratocysts: a clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope* 2000;110(8):1328-32.

Lee PK, Samman N, Ng IO. Unicystic ameloblastoma: use of Carnoy's solution after enucleation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(3):263-7.

Loescher AR, Robinson PP. The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36(5):327-32.

Madras J, Lapointe H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *J Can Dent Assoc* 2008;74(2):165-165h.

Marker P, Brondum N, Clausen PP, Bastian HL. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy: a long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82(2):122-31.

McIvor J. The radiological features of odontogenic keratocysts. *Br J Oral Surg* 1972;10(2):116-25.

Meghji S, Henderson B, Bando Y, Harris M. Interleukin-1: the principal osteolytic cytokine produced by keratocysts. *Arch Oral Biol* 1992;37(11):935-43.

Moreta CM, Boyne PJ, Hou D, Pritchard T. A study of the multi-facial nature of odontogenic keratocysts [abstract]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(1):46.

Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(5):635-9.

Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, et al.. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(3):328-33.

Nakamura N, Higuchi Y, Tashiro H, Ohishi M. Marsupialization of cystic ameloblastoma: a clinical and histopathologic study of the growth characteristics before and after marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(7):748-54.

Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higushi Y. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(5):543-53.

Neville BW, Damm DD, Brock T. Odontogenic keratocysts of the midline maxillary region. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(4):340-4.

Ninomiya T, Kubota Y, Koji T, Shirasuna K. Marsupialization inhibits interleukin-1 α expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2002;31(9):526-33.

Oikarinen VJ. Keratocyst recurrences at intervals of more than 10 years: case reports. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28(1):47-9.

Padilla R, Murrah V. The potential for sampling error in incisional biopsies of odontogenic keratocysts [abstract]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(2):202-2.

Pandya PR. Minimally invasive, endoscopic-assisted enucleation of large odontogenic keratocysts in the mandible and maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(9 suppl 1):43,55.

Partridge M, Towers JF. The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;25(4):271-9.

Payne TF. An analysis of the clinical and histopathologic parameters of the odontogenic karatocyst. *Oral Surg* 1972;33(4):538-46.

Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press. 2005; p.306-7.

Pindborg JJ, Hansen J. Studies on odontogenic cyst epithelium. 2. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts. *Acta Pathol Microb Scand* 1963;58:283-94.

Pogrel MA. Decompression and marsupialization as definitive treatment for keratocysts: a partial retraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(2):362-3.

Pogrel MA. The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of locally aggressive bone lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51(3):269-73.

Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1667-73.

Pogrel MA, Jordan RCK. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(6):651-5.

Prasad K, Lalitha RM, Ranganath K. Conservative management of odontogenic keratocysts and cystic ameloblastomas [abstract]. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(11):1035-6.

Reichart PA, Philipsen HP, Sciubba JJ. The new classification of head and neck tumours (WHO): any changes? *Oral Oncol* 2006;42(8):757-8.

Ribeiro Júnior O, Borba AM, Alves CAF, Guimarães Júnior J. Complicações da solução de Carnoy no tratamento de tumores odontogênicos. *RGO* 2007;55(3):263-6.

Rud J, Pindborg JJ. Odontogenic keratocysts: a follow-up study of 21 cases. *J Oral Surg* 1969;27(5):323-30.

Sachs SA. Surgical excision with peripheral ostectomy: a definitive, yet conservative, approach to the surgical management of ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(3):476-83.

Scharffetter K, Balz-Herrmann C, Lagrange W, Koberg W, Mittermayer C. Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts: morpho-functional explanation for recurrences. *J Craniomaxillofac Surg* 1989;17(5):226-33.

Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(7):720-5.

Schmidt BL, Pogrel MA. Neurosensory changes after liquid nitrogen cryotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(10):1183-7.

Shear M, Altini M. The possible inductive role of ectomesenchyme in the the pathogenesis of some odontogenic lesions. *J Dent Assoc S Afr* 1976;31(12):649-54.

Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol* 2002;38(5):323-31.

Slootweg PJ. Lesions of the jaws. *Histopathology* 2008. No prelo.

Soskolne WA, Shear M. Observations on the pathogenesis of primordial cysts. *Br Dent J* 1967;123(7):321-6.

Stoelinga PJW. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):14-25.

Stoelinga PJW. Studies on the dental lamina as related to its role in the etiology of cysts and tumors. *J Oral Pathol* 1976;5(2):65-73.

Stoelinga PJW. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bone defect with Carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1662-6.

Stoelinga PJW, Bronkhorst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg* 1988;16(4):184-95.

Stoelinga PJW, Peters JH. A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg* 1973;2(2):37-44.

Stoelinga PJW, Cohen MM, Morgan AF. The origin of keratocysts in the basal cell nevus syndrome. *J Oral Surg* 1975;33(9):659-63.

Toller PA. The osmolality of fluids from cysts of the jaws. *Br Dent J* 1970a;129(6):275-8.

Toller PA. Protein substances in odontogenic cysts. *Br Dent J* 1970b;128(7):317-22.

Tolstunov L. Marsupialization catheter. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):1077-9.

Tolstunov L, Treasure T. Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):1025-36.

Tsukamoto G, Makino T, Kikuchi T, Kishimoto K, Nishiyama A, Sasaki A, et al. A comparative study of odontogenic keratocysts associated with and not associated with an impacted mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(2):272-5.

Vedtofte P, Praetorius F. Recurrence of the odontogenic keratocyst in the relation to clinical and histological features. A 20-year follow-up study of 72 patients. *Int J Oral Surg* 1979;8(9):412-20.

Vered M, Buchner A, Dayan D, Shteif M, Laurian A. Solid variant of odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol Med* 2004;33(2):125-8.

Voorsmit RACA, Stoelinga PJW, van Haelst UJGM. The management of keratocysts. *J Maxillofac Surg* 1981;9(4):228-36.

Williams TP, Connor FA Jr. Surgical management of the odontogenic keratocyst: aggressive approach. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(9):964-6.

Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevus syndrome and control patients. *J Oral Pathol* 1987a;16(2):75-80.

Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol* 1987b;16(3):124-8.

Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocyst: a follow-up of 255 chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(2):151-6.

ANEXOS, A

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PARECER DE APROVAÇÃO
Protocolo 179/2007

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa APROVOU o protocolo de pesquisa **"TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO: CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS E TERAPÊUTICO-CIRÚRGICAS EM 20 CASOS CLÍNICOS"**, de responsabilidade do Pesquisador Prof. Dr. JAYRO GUIMARÃES JÚNIOR.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 31 de março de 2008

Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz
Coordenador do CEP-FOUSP

ANEXOS, B

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia
Comitê de Ética em Pesquisa

DECLARAÇÃO

Protocolo 179/07

Declaramos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo recebeu e aceitou o adendo referente a alteração do título do projeto "TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO: CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS E TERAPÊUTICO-CIRÚRGICAS EM 20 CASOS CLÍNICOS" para "ESTUDO RETROSPECTIVO DE 24 TUMORES ODONTOGÊNICOS QUERATOCÍSTICOS, COM CORRELAÇÕES CLÍNICO-IMAGINOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS E - CIRÚRGICAS", de responsabilidade do Pesquisador Ophir Ribeiro Junior, sob orientação do(a) Professor(a) Doutor(a) Jayro Guimarães Júnior.

São Paulo, 24 de junho de 2008.

Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz
Coordenador do CEP-FOUSP