OPHIR RIBEIRO JÚNIOR

**Estudo da terapêutica cirúrgica dos tumores odontogênicos queratocísticos
associados ou não à síndrome do carcinoma nevíide de células basais
e análise do tempo livre de recorrência**

São Paulo

2012

OPHIR RIBEIRO JÚNIOR

**Estudo da terapêutica cirúrgica dos tumores odontogênicos queratocísticos
associados ou não à síndrome do carcinoma nevíide de células basais
e análise do tempo livre de recorrência**

Versão corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
da Universidade de São Paulo, para obtenção
do título de Doutor em Ciências
Odontológicas.

Área de Concentração: Cirurgia e
Traumatologia Bucomaxilofaciais

Orientadora: Prof. Dr^a. Maria da Graça
Naclério-Homem

São Paulo

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

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

Ribeiro Júnior, Ophir.

Estudo da terapêutica cirúrgica dos tumores odontogênicos queratocísticos associados ou não à síndrome do carcinoma nevóide de células basais e análise do tempo livre de recorrência / Ophir Ribeiro Júnior ; orientador Maria da Graça Naclério-Homem. -- São Paulo, 2012.

126 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida de acordo com sugestões da Banca Examinadora em 12/04/2012

1. Tumores odontogênicos. 2. Cisto odontogênico. 3. Recidiva. 4. Cirurgia bucal. I. Naclério-Homem, Maria da Graça. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ribeiro Júnior O. Estudo da terapêutica cirúrgica dos tumores odontogênicos queratocísticos associados ou não à síndrome do carcinoma nevóide de células basais e análise do tempo livre de recorrência. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: ____/____/2012

Banca Examinadora

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

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu DEUS, em primeiro lugar, que me vocaciona e me capacita para atuar profissionalmente e cientificamente na especialidade Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, da qual me orgulho em fazer parte. A Ele agradeço pelas oportunidades incontáveis que recebi nesta ilustre Universidade, que me acolheu por quase uma década, e pela chance de conviver e aprender com grandes mestres, colegas e amigos. SENHOR, muito obrigado!

À minha amada e incomparável esposa, Annelise Nazareth Cunha Ribeiro, pelo amor, compreensão, companheirismo e dedicação que demonstrou em todos os momentos de nossa vida a dois. Mais uma vez busco expressar minha gratidão, pois reconheço seu papel fundamental em todas as nossas conquistas. Você é corresponsável por mais essa!

Aos meus pais, Ophir e Zélia, que me ensinaram os princípios de ética e moral, tão importantes para a formação do meu caráter pessoal e profissional. A experiência que tivemos no início deste ano me ensinou o quanto dependemos de DEUS e como Ele tem cuidado de nossa família. A recuperação de vocês me deu ânimo para concluir essa pesquisa e tornou minha conquista ainda mais especial. Amo muito vocês!

Aos meus sogros, Ilvece e Amélia, que sempre incentivaram e apoiaram meus objetivos. Annelise e eu temos muito a agradecer-los pelo amparo que nos deram nesses longos anos de São Paulo, em todos os sentidos. Os considero como os segundos pais que tenho!

Aos meus amados irmãos Franz, Heliana, Oscar e Elaine e suas respectivas famílias, pela contribuição em todos os aspectos da minha vida. A torcida de todos vocês foi essencial!

Aos amigos Clóvis, Cacilda e Zilda, agradeço pela amizade e companheirismo que sempre demonstraram. Tenho imenso carinho e consideração por vocês!

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 ao longo desses anos.

Aos meus grandes amigos Geraldo Henrique, Erica, Henrique e Esther, minha família em São Paulo. Vocês são anjos que reapareceram em minha vida nesses últimos dois anos, para me incentivar e aconselhar. Que DEUS lhes dê em dobro, tudo o que fizeram por mim e Annelise.

Ao Prof. Dr. André Tortamano e Prof. Dr. Luiz Otávio Alves Camargo, pela oportunidade de exercer minha docência em Cirurgia Bucomaxilofacial na Universidade Nove de Julho. Também agradeço a todos os colegas e amigos que tenho nesta casa, que são muitos. É muito bom fazer parte dessa grande família!

Ao Dr. Ronaldo Iurovski e à Dr^a. Valéria Oliani, agradeço pela compreensão e pelas muitas ajudas quando precisei. Agradeço a todos os colegas e amigos do CEO Vila Galvão, principalmente ao Abraão, pelo bom humor de sempre!

Ao Prof. Dr. Marcelo Marcucci e toda equipe da Odontologia do Hospital Heliópolis, pela receptividade que tive nesta instituição. Tenho certeza de um grande aprendizado nesta casa!

Aos preceptores do Hospital Universitário, saudosos professores, 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: Dr. Augusto Schulz, Dr. Célio José Gonçalves dos Santos (*in memoriam*), Dr. Celso Luis Ferraz, Dr. Carlos Augusto Ferreira Alves, Dr. Eduardo Lerner, Dr. Fernando Arantes, Prof. Dr. Fernando Melhem Elias, Dr. Henrique Camargo Bauer, Prof. Dr. Jayro Guimarães Júnior, Dr^a. Marcia Maria de Gouveia e Dr. Ricardo Martins.

Aos residentes do Hospital Universitário, pela ajuda no atendimento dos pacientes. Agradeço especialmente à Karen Gregoris e ao meu antigo amigo Adalmir Queiroz (Miro), pelo empenho que demonstraram nos bastidores deste trabalho. Vocês foram fundamentais!

Ao amigo Dr. Luciano Ferreira de Carvalho, pelas oportunidades profissionais e pelo incentivo na Cirurgia Bucomaxilofacial. Obrigado por tudo!

Ao amigo Dr. Fabio Roberto Nosé, por oportunidades profissionais na especialidade de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais e por segurar a onda na ACDBS, quando não pude estar presente.

Aos ex-alunos e agora amigos Dr^a. Annika Soderberg e Dr. Sergio Hasegawa, pelo companheirismo, carinho e incentivo. Alunos como vocês nos estimulam a melhorar cada vez mais!

Aos professores da Disciplina de Cirurgia Odontológica e Bucomaxilofacial, Prof^a. Dr^a. Andreia Aparecida Traina, Prof. Dr. Fernando Melhem Elias, Prof. Dr. José Luiz Piratininga, Prof. Dr. Marcos Vianna Gayotto, Prof^a. Dr^a. Maria Cristina Zindel Deboni, Prof^a. Dr^a. Marina Cleia Palo Prado e Dr^a. Vera Pozzani, pelas contribuições à minha formação profissional e acadêmica.

Às funcionárias da Disciplina de Cirurgia Odontológica e Bucomaxilofacial, Aparecida Conceição de Souza (Cida) e Natália Conceição Afonso, pela ajuda que sempre me proporcionaram nas clínicas e demais atividades que fizeram parte do meu Doutorado.

Aos secretários do Departamento de Cirurgia, Prótese e Traumatologia Bucomaxilofaciais, Ângela de Andrade, Edison Henrique Vicente, Roseli de Andrade e Belira de Carvalho, pelas muitas orientações no preenchimento dos relatórios e outros documentos relacionados ao programa de Pós-graduação.

Aos colegas e amigos que conheci no Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais: Alexandre Viana Monteiro Frascino, Gabriel Denser Campolongo, Leandro Botelho Hanna, Maria Del Pilar Rodriguez Sanchez, Mariana Aparecida Brozowski, Rodrigo Foronda e Samantha Cristine Santos Xisto Braga Cavalcante. A vocês, agradeço pelo convívio agradável nos créditos e nas clínicas de graduação e pós-graduação, além da constante troca de experiências. À Mariana, agradeço pelas muitas ajudas, que foram incontáveis!

Ao meu grande amigo Alexandre Meireles Borba, pelo companheirismo, incentivo e pelas inúmeras conversas e discussões científicas, que muito me enriqueceram. Você é um exemplo a ser seguido e tenho muito orgulho de ser seu R+!

Aos meus mestres Dr. Carlos Augusto Ferreira Alves, Dr. Henrique Camargo Bauer, Dr.^a. Marcia Maria de Gouveia e Dr. Ricardo Martins, agradeço pelos tumores odontogênicos queratocísticos que tratamos juntos e que hoje me renderam esta importante conquista. Agradeço também ao Dr. Shajadi Carlos Pardo Kaba, ao Dr. Marcelo Zillo Martini e à Prof.^a. Dr.^a. Maria Cristina Zindel Deboni, que semelhantemente contribuíram com alguns casos incluídos no estudo.

Aos pacientes que participaram do estudo, pois me deram a oportunidade impar de crescer como cirurgião e pesquisador.

Ao amigo e agora colega em docência, Prof. Dr. Fabio Luiz Coracin, pela revisão histológica dos casos incluídos neste estudo. É sempre um prazer trabalhar com você Professor!

Às bibliotecárias Vânia Martins B. O. Furano e Glauci Elaine Damasio Fidélis, por corrigirem a formatação deste trabalho com tanta prontidão e dedicação.

Aos Professores Doutores João Batista de Paiva e José Rino Neto, da Disciplina de Ortodontia desta casa, pelo interesse em minha carreira. São exemplos de profissionalismo e competência na odontologia!

Ao Prof. Dr. André Caroli Rocha, a quem tenho admiração, agradeço pelas importantes sugestões em meu exame de qualificação.

Ao Prof. Dr. Luis Ronaldo Picosse, por ter me ajudado a ingressar no Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, com ilustre carta de recomendação. Muito obrigado!

À Prof^a. Dr^a. Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa, por ter aberto as portas da Disciplina de Patologia Bucal desta faculdade para a realização do meu trabalho. Meus sinceros agradecimentos!

Ao simpático Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz, pelos momentos de convívio agradável e pelo interesse que sempre demonstrou em relação ao meu trabalho. Suas qualidades são admiráveis!

Ao prezado Prof. Dr. Antonio Carlos de Campos, agradeço pela oportunidade de retornar ao Hospital Universitário (minha casa) para realizar parte dessa pesquisa. Também agradeço pela atenção e pelo respeito que sempre demonstrou por mim. Nunca me esquecerei!

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Maria da Graça Naclério-Homem, tenho muitas e muitas razões para agradecê-la. A senhora acreditou em meu potencial e me deu a chance de continuar minha formação acadêmica, em momento oportuno de minha vida. Ter recebido sua orientação nesses três anos de Doutorado foi uma benção de DEUS, pois encontrei compreensão, incentivo e possibilidades de crescimento profissional. Tenho grande admiração e respeito pela senhora e muita gratidão por tudo que fez e faz por mim. Que DEUS a abençoe infinitamente!

“A doutrina da filosofia da cirurgia é centrada no paciente, um ser humano... o humanismo em cirurgia inicia-se com o cirurgião conhecendo a si mesmo, a sua personalidade e a autenticidade de sua vocação... deve existir emoção recíproca, isto é, a sensibilidade do próprio cirurgião perante o quadro de emoções referidas pelo paciente ao enfrentar a doença e o ato cirúrgico”.

Prof. Dr. Henrique Walter Pinotti (2008)

Ribeiro Júnior O. Estudo da terapêutica cirúrgica dos tumores odontogênicos queratocísticos associados ou não à síndrome do carcinoma nevóide de células basais e análise do tempo livre de recorrência [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão corrigida.

RESUMO

O tumor odontogênico queratocístico (TOQ) é uma neoplasia cística benigna originada de remanescentes epiteliais da odontogênese, que se destaca pela alta recorrência e eventual associação com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais (SCNCB). O presente estudo buscou responder questionamentos relacionados à sua terapêutica cirúrgica e suprir a carência de pesquisas atuais sobre as lesões associadas à SCNCB, que são ainda mais recorrentes, analisando uma amostra formada por 40 TOQs primários. As variáveis de interesse determinaram grupos amostrais, que receberam análise dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier, comparação desses tempos pelo teste log-rank com nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e determinação do risco acumulado para o evento nos primeiros cinco anos. Vinte e sete lesões foram tratadas por exérese (GE) e 13 receberam terapêutica descompressiva (GD). Tratamentos complementares ocorreram em 38 (95%) lesões, sendo ostectomia periférica isolada em 10 (GO) e combinada à solução de Carnoy em 28 (GC). Treze eram associadas à SCNCB (GS) e as demais ($n = 27$) representaram lesões não sindrômicas (GnS). No período de acompanhamento médio de 43,5 meses (12 – 102 meses), seis (15%) recorrências foram diagnosticadas. Não houve diferença significativa entre os tempos livres de recorrência nos grupos comparados ($p > 0,05$), nem expressividade do risco acumulado para o evento na terapêutica descompressiva (15,4%) e na associação com a SCNCB (12,5%). A aplicação da solução de Carnoy não aumentou a efetividade da ostectomia periférica, mas se relacionou com risco acumulado de recorrência de 0% ao final do quinto ano de acompanhamento pós-exérese nas lesões sindrômicas. Portanto: 1) a terapêutica descompressiva não aumentou o risco para recorrências; 2) a ostectomia periférica mostrou efetividade similar quando combinada à solução de Carnoy, pelo menos nas lesões não associadas à SCNCB; 3) o risco de recorrência das lesões associadas à SCNCB também foi controlado por tratamentos complementares.

Palavras-Chave: Tumores Odontogênicos. Cistos Odontogênicos. Recidiva. Cirurgia Bucal.

Ribeiro Júnior O. Study of surgical treatment of keratocystic odontogenic tumors associated or not to the nevoid basal cell carcinoma syndrome and analysis of recurrence-free period [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão corrigida.

ABSTRACT

The keratocystic odontogenic tumor (KOT) is a benign cystic neoplasm originating from odontogenic epithelial remnants which is highlighted by its high recurrence rate and occasional association with the nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS). The present study aimed to answer questions related to its surgical therapy and to fulfill the lack of recent researches over the lesions associated to the NBCCS, which are even more recurrent, analyzing a sample of 40 primary KOTs. Variables of interest determined sample groups that underwent recurrence-free period analyses by Kaplan-Meier function, comparing these results by log-rank test with a significance level of 5% ($p < 0.05$) and determination of cumulative risk for the recurrence event within the first five years. Twenty seven lesions were treated by exeresis (GE) and 13 underwent decompressive therapeutic (GD). Complementary treatment occurred in 38 (95%) lesions being as isolated peripheral ostectomy in 10 (GO) and combined with Carnoy's solution in 28 (GC). Thirteen were associated to NBCCS (GS) and the others ($n = 27$) represented non syndromic lesions (GnS). For the mean follow-up period of 43.5 months (12 – 102 months), six (15%) recurrences were diagnosed. There was no significant difference among recurrence-free periods for the compared groups ($p > 0.05$) or cumulative risk expression for the decompressive therapeutic (15.4%) or for the association with NBCCS (12.5%). Carnoy's solution application did not increase the efficacy of the peripheral ostectomy but was related to the cumulative recurrence risk of 0% at the end of the fifth year of post-exeresis follow-up for syndromic lesions. Therefore: 1) the decompressive therapeutic did not increase the recurrence risk; 2) peripheral ostectomy demonstrated similar efficacy when combined to Carnoy's solution, at least for lesions not associated to NBCCS; 3) the recurrence risk of lesions associated to NBCCS was also controlled by complementary treatments.

Keywords: Odontogenic Tumors. Odontogenic Cysts. Recurrence. Oral Surgery.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 4.1 - Exemplos de tratamentos principais. A e B – exérese por enucleação; C – terapêutica descompressiva por marsupialização; D e E – terapêutica descompressiva assistida por dispositivo não retentivo 74
- Figura 4.2 - Exemplos de tratamentos complementares. A – ostectomia periférica; B – loja óssea após ostectomia periférica; C – aplicação da solução de Carnoy; D – loja óssea após ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy 75
- Figura 5.1 - Distribuição topográfica da amostra (n = 40) 79
- Figura 5.2 - Terapêutica descompressiva de tumor odontogênico queratocístico com marsupialização: A – imagem radiográfica inicial, com os limites sugeridos para a lesão (setas); B – excisão de fragmento de mucosa e parede cística; C – conclusão do orifício descompressivo com suturas; D e E – Orifício descompressivo após duas semanas e quatro meses, respectivamente; F – imagem radiográfica sugerindo involução da lesão em quatro meses; G – Excisão da lesão residual; H – Peça cirúrgica; I – loja óssea após ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy; J e K – imagens radiográficas não sugestivas de recorrência em seis e 40 meses de acompanhamento, considerando-se o período descompressivo, sugerindo cicatriz óssea sem crescimento (setas); L – imagem tomográfica não sugestiva de recorrência em 40 meses de acompanhamento a partir do ato da descompressão (seta) 87
- Figura 5.3 - Recorrência em tumor odontogênico queratocístico submetido à terapêutica descompressiva. A – imagem radiográfica inicial; B – orifício descompressivo; C – imagem radiográfica após 12 meses de terapêutica descompressiva, sugerindo involução significativa da lesão (*) e neoformação óssea (área quadriculada) antes do diagnóstico da recorrência; D – aspecto clínico da lesão residual (área circular) correspondente à imagem radiográfica indicada em C por *; E – fragmento de mucosa removido, correspondente à lesão residual; F – erupção dos dentes impactados pela lesão; G – aspecto histopatológico do fragmento de mucosa, mostrando a relação entre o tumor odontogênico queratocístico (TOQ) e o epitélio da mucosa oral (MO); H – ampliação da área quadriculada indicada em G, mostrando epitélio neoplásico do TOQ; I e J – imagens radiográficas da recorrência (seta) 89
- Figura 5.4 - Recorrência multifocal em tumor odontogênico queratocístico submetido à terapêutica descompressiva. A – imagem radiográfica inicial; B – imagem radiográfica após oito meses de terapêutica descompressiva; C – ampliação da imagem radiográfica indicada em B, sugerindo neoformação óssea (área quadriculada) antes do diagnóstico da recorrência; D – imagem radiográfica da

recorrência multifocal (setas); E, F, G e H – imagens tomográficas em cortes axial, coronal e sagital e em reconstrução 3D, realizadas 16 meses após a imagem radiográfica indicada em D, mostrando crescimento da recorrência (setas) e nova lesão primária na maxila (*) 90

Figura 5.5 - Tumor odontogênico queratocísticos primário relacionado à recorrência multifocal. A – aspecto clínico, mostrando a mucosa excisada para marsupialização (área circular); B e C – aspecto histopatológico da mucosa oral (MO) que foi excisada, mostrando microcisto (MC); D – ampliação da área quadriculada indicada em C, mostrando epitélio paraqueratinizado; E – Peça cirúrgica após a terapêutica descompressiva; F e G – aspecto histopatológico do tumor odontogênico queratocístico (TOQ), mostrando microcisto (MC) em formação na cápsula, nas proximidades da mucosa oral (MO); H – ampliação da área quadriculada indicada em G 91

Figura 5.6 - Tratamento de tumor odontogênico queratocístico assistido por fibroscopia: A – imagem radiográfica inicial; B – imagem radiográfica após terapêutica descompressiva; C – loja óssea após ostectomia periférica, com destaque à fenestração do canal mandibular (área quadriculada); D – vista ampliada da fenestração do canal mandibular (seta); E – fibroscopia, mostrando a integridade do feixe vâsculo-nervoso (FVN) alveolar inferior e sua relação com o tecido ósseo (O) tratado pela ostectomia periférica; F – peça cirúrgica; G – imagem tomográfica não sugestiva de recorrência (seta) após 47 meses de acompanhamento, considerando-se o período descompressivo 94

Figura 5.7 - Recorrência em tumor odontogênico queratocístico (TOQ) submetido à exérese complementada por ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy: A – imagem tomográfica; B – fístula em mucosa alveolar (área circular); C – aspecto transoperatório após fistulectomia; D – peça cirúrgica; E e F – aspectos clínicos pós-operatórios de 24 e 76 meses, evidenciando novo trajeto fistuloso (seta); G – imagem radiográfica pós-operatória de 76 meses, sugerindo osteólise (seta); H – imagem tomográfica pós-operatória de 76 meses, mostrando possível relação entre a osteólise e o trajeto fistuloso (seta); I e J – Exérese e aspecto da loja óssea após ostectomia periférica; K – peça cirúrgica; L – aspecto histopatológico, confirmando TOQ 95

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 -	Crítérios diagnósticos para a síndrome do carcinoma nevóide de células basais, segundo Evans et al. (1993).....	72
Tabela 5.1 -	Características clínicas e radiográficas da amostra (n = 40).....	80
Tabela 5.2 -	Tratamento, recorrência e tempo de acompanhamento da amostra (n = 40)	82
Tabela 5.3 -	Descrição dos tempos de acompanhamento nos grupos amostrais e resultados dos testes Mann-Whitney (valor de p), considerando-se o período descompressivo	83
Tabela 5.4 -	Descrição dos tempos de acompanhamento nos grupos amostrais e resultados dos testes Mann-Whitney (valor de p), desconsiderando-se o período descompressivo	83
Tabela 5.5 -	Estimativa dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier e porcentagem (%) do evento nos grupos amostrais e resultados dos testes log-rank (valor de p), considerando-se o período descompressivo	84
Tabela 5.6 -	Estimativa dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier e porcentagem (%) do evento nos grupos amostrais e resultados dos testes log-rank (valor de p), desconsiderando-se o período descompressivo.....	84
Tabela 5.7 -	Risco acumulado de recorrência (%) nos grupos amostrais, considerando-se o período descompressivo.....	85
Tabela 5.8 -	Risco acumulado de recorrência (%) nos grupos amostrais, desconsiderando-se o período descompressivo.....	85
Tabela 5.9 -	Descrição dos tempos de acompanhamento em tumores odontogênicos queratocísticos associados e não associados à síndrome do carcinoma nevóide de células basais, tratados por exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, e resultado do teste Mann-Whitney (valor de p)	98

Tabela 5.10 - Estimativa dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier e porcentagem (%) do evento em tumores odontogênicos queratocísticos associados e não associados à síndrome do carcinoma nevóide de células basais, tratados por exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, e resultado do teste log-rank (valor de p)..... 98

Tabela 5.11 - Risco acumulado de recorrência (%) em tumores odontogênicos queratocísticos associados e não associados à síndrome do carcinoma nevóide de células basais, tratados por exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy..... 98

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 5.1 - Distribuição etária dos 31 indivíduos portadores de tumor odontogênico queratocístico. 78
- Gráfico 5.2 - Tratamentos utilizados nos 40 tumores odontogênicos queratocísticos (A, B e C)..... 81
- Gráfico 5.3 - Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo tratamentos principais, considerando-se o período descompressivo. 92
- Gráfico 5.4 - Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo tratamentos principais, desconsiderando-se o período descompressivo. 92
- Gráfico 5.5 - Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo tratamentos complementares..... 96
- Gráfico 5.6 - Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo associação e não associação com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais 97
- Gráfico 5.7 - Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo associação e não associação com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais, para exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy..... 99

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

%	porcentagem (símbolo)
°C	grau Célsius (símbolo)
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2 (oncoprotein)</i> / oncoproteína 2 do linfoma de células B
CK-10	<i>citokeratin-10</i> / citoqueratina 10
cm	centímetro (unidade)
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> / ácido desoxirribonucleico
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i> / receptor de fator de crescimento epidermal
g	grama (unidade)
GDC-0449	<i>2-Chloro-N-(4-chloro-3-(pyridin-2-yl)-phenyl)-4-(methylsulfonyl)-benzamide</i>
IL-1	<i>interleukin-1</i> / interleucina-1
IL-6	<i>interleukin-6</i> / interleucina-6
Ki-67	Ki-67 (antígeno nuclear)
min	minuto (unidade)
ml	mililitro (unidade)
mm	milímetro (unidade)
mm ²	milímetro quadrado (unidade)
MMP-1	<i>matrix metalloproteinase 1</i> / metaloproteinase de matriz 1
MMP-7	<i>matrix metalloproteinase 7</i> / metaloproteinase de matriz 7
MMP-26	<i>matrix metalloproteinase 26</i> / metaloproteinase de matriz 26
Nd:YAG	<i>neodymium-doped yttrium aluminium garnet (laser)</i> / laser de neodímio dopado com granada de ítrio e alumínio
p53	proteína 53

PCNA	<i>proliferating cell nuclear antigen</i> / antígeno nuclear de proliferação celular
PTCH	<i>human patched gene</i> / gene <i>patched</i> humano
RNA-m	messenger ribonucleic acid / ácido ribonucleico mensageiro
SHH	<i>Sonic hedgehog</i>
SMO	<i>Smothered</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 HISTÓRICO E RECLASSIFICAÇÃO	23
2.2 PATOGÊNESE	25
2.3 CRESCIMENTO E INVASIBILIDADE	27
2.3.1 Crescimento expansivo	28
2.3.2 Crescimento proliferativo e invasivo	29
2.4 HISTOPATOLOGIA	31
2.4.1 Epitélio luminal	31
2.4.2 Remanescentes epiteliais e microcistos satélites	32
2.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMAGINOLÓGICAS	33
2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO	35
2.6.1 Exérese	35
2.6.1.1 Exérese por enucleação ou curetagem	35
2.6.1.2 Exérese por ressecção	37
2.6.2 Terapêutica descompressiva	38
2.6.2.1 Marsupialização	39
2.6.2.2 Descompressão	39
2.7 PRINCÍPIOS DA TERAPÊUTICA DESCOMPRESSIVA	40
2.7.1 Alteração no crescimento expansivo	41
2.7.2 Alteração no crescimento proliferativo	42
2.8 TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPLEMENTAR	44
2.8.1 Excisão de tecidos moles	45
2.8.2 Ostectomia periférica	46
2.8.3 Crioterapia	47
2.8.4 Aplicação da Solução de Carnoy	49
2.8.5 Outras modalidades	52
2.9 TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO	52
2.10 RECORRÊNCIA E FATORES RELACIONADOS	53

2.10.1 Fatores moleculares	54
2.10.2 Fatores histopatológicos	55
2.10.2.1 Epitélio luminal	55
2.10.2.2 Remanescentes epiteliais odontogênicos e microcistos satélites.....	55
2.10.3 Fatores clínicos, imaginológicos e cirúrgicos	57
2.10.3.1 Associação à síndrome do carcinoma nevóide de células basais	57
2.10.3.2 Infecção secundária	57
2.10.3.3 Localização.....	58
2.10.3.4 Tamanho	59
2.10.3.5 Padrão radiográfico.....	59
2.10.3.6 Características transoperatórias	60
2.10.4 Terapêutica cirúrgica	61
2.10.4.1 Técnica de exérese.....	61
2.10.4.2 Terapêutica descompressiva	62
2.10.4.3 Técnica de tratamento complementar.....	64
2.10.5 Tempo de acompanhamento	66
2.10.5 Regularidade do acompanhamento	67
2.11 RISCO ACUMULADO DE RECORRÊNCIA	68
3 PROPOSIÇÃO	70
4 CASUÍSTICA-MATERIAIS E MÉTODOS	71
4.1 CASUÍSTICA.....	71
4.2 MÉTODOS	73
4.2.1 Descrição das terapêuticas cirúrgicas	73
4.2.2 Análise do tempo livre de recorrência	75
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	77
5 RESULTADOS	78
5.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO PRINCIPAL	86
5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPLEMENTAR	93
5.3 SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS.....	96
6 DISCUSSÃO	100
6.1 MANIFESTAÇÃO DAS RECORRÊNCIAS	101
6.2 TEMPO LIVRE DE RECORRÊNCIA	103

6.3 TERAPÊUTICA DESCOMPRESSIVA	105
6.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPLEMENTAR	108
6.5 SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS.....	110
6.6 PERSPECTIVAS FUTURAS	112
7 CONCLUSÕES.....	113
REFERÊNCIAS	114
ANEXOS	126

1 INTRODUÇÃO

O tumor odontogênico queratocístico (TOQ), anteriormente conhecido como queratocisto odontogênico, é uma neoplasia cística benigna originada de remanescentes epiteliais da odontogênese, que se destaca pela alta recorrência e eventual associação com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais (SCNCB) ou síndrome de Gorlin (Gomes; Gomez, 2007; Habibi et al., 2007; Li, 2011). A grande atividade mitótica do seu epitélio, o potencial para formação de microcistos na cápsula e nos tecidos vizinhos, a presença de anormalidades cromossômicas e a etiologia relacionada a mutações no gene supressor de tumor PTCH, resultaram na sua transferência para o grupo dos tumores odontogênicos na última classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), realizada em 2005 (Philipsen, 2005; Reichart et al., 2006; Vered et al., 2009; Bhargava et al., 2011).

A tendência dos estudos sobre o TOQ consiste em estabelecer bases moleculares aplicáveis à sua terapêutica, além de consolidar técnicas cirúrgicas eficazes que comprometam minimamente os tecidos adjacentes (Li, 2011). Isso abre campo para o estudo da marsupialização e da descompressão, que, apesar do conservadorismo, geram opiniões discordantes de autores e cirurgiões por conta de resultados controversos em relação às recorrências. Outras técnicas que merecem investigação são a ostectomia periférica, pela baixa complicação, e a aplicação da solução de Carnoy, pela efetividade terapêutica evidenciada na literatura. A combinação dessas técnicas no tratamento complementar é relacionada com bons resultados, mas potencializa o risco de complicações (Chow, 1998; Morgan et al., 2005).

Embora o tratamento seja importante para minimizar a recorrência do TOQ, existem fatores que aumentam o risco para esse evento. Entre eles, destaca-se a SCNCB pela elevada proliferação epitelial e maior número de microcistos satélites nos TOQs associados a ela, além da manifestação multifocal dessas lesões ao longo da vida do indivíduo portador. A maioria dos estudos sobre terapêuticas cirúrgicas não incluiu portadores da síndrome pela relativa dificuldade em analisar as recorrências, visto que novas lesões primárias podem se manifestar em áreas já operadas.

Nas publicações sobre o TOQ, os métodos utilizados para avaliar a eficácia de tratamentos e a influência de outros fatores na recorrência geralmente envolvem a comparação dos índices desse evento, mas sem considerar o momento de sua manifestação. A literatura oncológica tem analisado o tempo em que os indivíduos permanecem livres da neoplasia e não apenas a manifestação de eventos relacionados a ela, o que melhora a qualidade de interpretação dos resultados. A vantagem dessa análise reside na possibilidade de comparação entre duas terapêuticas, ainda que as taxas para o evento sejam semelhantes em ambas, pois a eficácia pode ser mensurada pelo tempo livre da doença e pelo seu risco acumulado. Tal metodologia foi utilizada recentemente para comparação de tratamentos no TOQ e se mostrou aplicável para novos estudos (Gosau et al., 2010).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO E RECLASSIFICAÇÃO

O termo “queratocisto odontogênico” era utilizado nas décadas de 50 e 60 para descrever qualquer lesão cística que apresentasse epitélio queratinizado e foi adotado pela OMS, nas classificações de 1971 e 1992, como nomenclatura oficial do TOQ (Pindborg; Hansen, 1963; Rud; Pindborg, 1969; Reichart et al., 2006). O nome “cisto primordial” passou a ser sinônimo de “queratocisto odontogênico” e era preferido por alguns autores, pois se relacionava à patogênese da lesão (Forssell, 1980; Partridge; Towers, 1987).

Havia dois subtipos histopatológicos principais de “queratocisto odontogênico”: o paraqueratinizado e o ortoqueratinizado (Browne, 1971; Forssell; Sainio, 1979; Crowley et al., 1992; Lam; Chan, 2000). Crowley et al. (1992) defendiam a necessidade de separação desses subtipos em duas entidades distintas, devido ao comportamento agressivo, recorrente e eventualmente multifocal do paraqueratinizado.

O comportamento multifocal do TOQ passou a ser conhecido em indivíduos portadores da SCNCB, um distúrbio autossômico dominante de penetrância e expressividade variada, caracterizado pelas seguintes alterações adicionais: nevos cutâneos, carcinomas de células basais, anomalias dos arcos costais, cifoescoliose, calcificações intracranianas, depressões palmoplantares, sindactilia, bossas frontais proeminentes, hipertelorismo ocular, pseudoprognatismo e distúrbios sexuais (Donatsky et al., 1976). Na década de 90, Evans et al. (1993) adequaram os critérios de diagnóstico para essa síndrome, em estudo populacional que abrangeu um território inglês com estimativa aproximada de 4.000.000 habitantes. Uma incidência de 1:55.600 indivíduos foi determinada e os critérios diagnósticos foram divididos em *major* e *minor*. Entre os critérios *major*, destacou-se a presença do TOQ.

Revisão da literatura foi publicada por Shear (2002), referenciando as principais características neoplásicas do TOQ descobertas nos anos anteriores. Além da associação com a SCNCB, o 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. Esse gene, por sua vez, foi fortemente relacionado à origem da SCNCB.

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. 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 (Philipsen, 2005).

Reichart et al. (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 sites científicos.

Após a reclassificação, a natureza neoplásica do TOQ continuou sendo investigada. Vered et al. (2009) reforçaram a necessidade da modificação conceitual no TOQ ao demonstrarem que sua expressão imunoistoquímica para a oncoproteína Bcl-2 foi significativa. A expressão foi semelhante à observada em ameloblastomas e bastante superior à de alguns cistos odontogênicos (cistos radiculares, cistos dentígeros e cistos ortoqueratinizados). Nenhuma distinção ocorreu entre TOQs associados e não associados à SCNCB.

2.2 PATOGÊNESE

Duas origens são sugeridas para o TOQ: lâmina dental e invaginações hamartomatosas das células basais do epitélio oral. A primeira, defendida por Soskolne e Shear (1967), fundamentou-se nas células epiteliais observadas na cápsula conjuntiva da lesão odontogênica, que corresponderiam aos remanescentes da lâmina dental. A segunda foi divulgada na década de 70, nos trabalhos de Stoelinga e Peters (1973), Stoelinga et al. (1975) e Stoelinga (1976).

A lâmina dental se desenvolve do epitélio oral embrionário e invade o ectomesênquima para formar os germes dentais. Seus remanescentes podem permanecer na gengiva, no osso alveolar e no folículo de dentes não irrompidos, e constituem a origem mais difundida para o TOQ. Patogênese relacionada diretamente à lâmina dental primordial foi proposta por Soskolne e Shear (1967) e Shear e Altini (1976) para explicar o desenvolvimento do TOQ no lugar de dentes não formados. Essa teoria foi justificada pela possível iniciação da referida lesão em idades coincidentes com a odontogênese.

Stoelinga e Peters (1973) confirmaram a patogênese a partir do epitélio oral, estudando a evolução da lâmina dental em cinco fetos humanos e em um macaco Rhesus de 11 meses. Observaram que prolongamentos da lâmina dental se iniciaram no epitélio sobrejacente aos primeiros molares e seguiram trajeto posterior para formar os terceiros molares, tanto na maxila quanto na mandíbula. Esses prolongamentos se mostraram separados do epitélio oral por matriz osteogênica na tuberosidade maxilar e no ramo mandibular, sugerindo impossibilidade de remanescentes odontogênicos na mucosa das respectivas regiões. Os achados embrionários 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 da tuberosidade maxilar e do ramo mandibular, reforçaram a possibilidade de o epitélio oral estar relacionado com a origem de pelo menos alguns TOQs nas regiões posteriores do complexo maxilomandibular.

A associação do TOQ com a SCNCB foi argumentada por Stoelinga et al. (1975), devido à tendência de degeneração neoplásica da camada basal do epitélio cutâneo nos indivíduos que a possuem. Os autores mostraram ilhas de epitélio odontogênico e microcistos satélites na mucosa sobrejacente à cápsula conjuntiva de TOQs síndrômicos, sendo que em dois deles 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 nemestrinos 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 induziriam o epitélio oral a formar as invaginações hamartomatosas de maneira semelhante ao desenvolvimento da lâmina dental.

O mecanismo de interatividade entre epitélio e ectomesênquima é possivelmente influenciado pelo gene PTCH e por um complexo processo de proliferação celular. O referido gene é localizado na região cromossômica 9q22.1-q31 e sua mutação é relacionada ao desenvolvimento da SCNCB e de pelo menos alguns TOQs não síndrômicos, como sugerido nas investigações de Hahn et al. (1996) e Johnson et al. (1996). Segundo esses autores, a patogênese do TOQ é facilitada em indivíduos que carregam consigo uma alteração congênita nesse gene e um segundo evento de mutação possivelmente é necessário para a formação da lesão.

O gene PTCH parece estar relacionado com a patogênese molecular do TOQ, independentemente de a iniciação neoplásica proceder da lâmina dental ou da camada basal

do epitélio oral. Ao analisar TOQs e fragmentos de tecido gengival com imunoistoquímica, Ohki et al. (2004) demonstraram que a proteína produzida pelo gene PTCH, se expressa tanto no tecido epitelial da neoplasia quanto da gengiva. A marcação também foi positiva nos fibroblastos subjacentes, demonstrando compatibilidade com o mecanismo de interação epitélio-ectomesenquimal descrito na odontogênese e referenciado na patogênese histológica do TOQ.

A participação do gene PTCH na patogênese molecular do TOQ foi revisada por Borba (2008), Gomes et al. (2009) e Bhargava et al. (2011) e descrita da seguinte forma: a proteína produzida por ele, também denominada PTCH, é responsável por controlar a proliferação celular induzida pelo gene *sonic smothered* homólogo (*Drosophila*). O último, por sua vez, produz as proteínas SHH e SMO, respectivamente responsáveis por inibir e estimular a proliferação celular. Em condições fisiológicas, a PTCH se liga às respectivas proteínas, de forma intermitente, para coibir suas funções e determinar uma via de sinalização conhecida como *hedgehog* (HH). Essa via é determinada pela proteína que não está ligada à PTCH e pode sinalizar para a ativação ou desativação dos mecanismos proliferativos. Quando o gene PTCH sofre mutação, a proteína expressada não consegue se ligar à SMO e predispõe uma proliferação celular sem controle.

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; Chatterjee et al., 2008). O crescimento proliferativo é acompanhado por comportamento invasivo, relacionado à interação do epitélio luminal com a cápsula conjuntiva e consequente produção de mediadores químicos responsáveis pela degradação da matriz tecidual adjacente. As lesões associadas à SCNCB tendem a apresentar maior proliferação e invasibilidade (Murtadi et al., 1996; Cavalcante et al., 2008).

O crescimento do TOQ foi demonstrado radiograficamente por Forssell (1980), em 12 recorrências acompanhadas antes da terapêutica cirúrgica, com velocidade média de 7mm/ano. Variou de dois a 14 mm anualmente, mostrando maior lentidão nos indivíduos com idade acima de 50 anos.

2.3.1 Crescimento expansivo

Toller (1970a) demonstrou a importância da osmolaridade do fluido luminal no crescimento expansivo do TOQ, comparando-a com a osmolaridade sérica. Observou média de 296 miliosmoles em 11 TOQs e de 282 miliosmoles no soro dos indivíduos portadores, mostrando hipertonicidade em relação ao meio extraluminal. Contudo, considerou baixa a concentração de proteínas solúveis no fluido luminal e relacionou essa observação à impermeabilidade do epitélio paraqueratinizado.

Os estudos de Toller (1970b), Smith et al. (1988) e Douglas e Craig (1989) mostraram concentração proteica de até 4,8 g por 100 ml de fluido luminal em TOQs, enquanto cistos dentígeros e radiculares evidenciaram valor superior. Apesar da hipoconcentração proteica no TOQ, discutiram a importância da osmolaridade no seu crescimento expansivo, apontando proteínas de baixo peso molecular e produtos da degradação celular como responsáveis pela manutenção da pressão osmótica de seu fluido luminal. Ressaltaram também a influência de processos inflamatórios na cápsula conjuntiva, que podem provocar perda da paraqueratinização e consequente aumento da permeabilidade para a difusão de proteínas.

O crescimento expansivo também é influenciado pela presença de mastócitos na parede cística. Chatterjee et al. (2008) demonstraram essas células no TOQ e ressaltaram a participação delas no seu desenvolvimento pelas seguintes razões: 1) liberação de heparina, uma importante proteína do fluido luminal; 2) liberação de enzimas capazes de degradar a matriz extracelular da cápsula conjuntiva, facilitando a passagem de fluidos para o lúmen cístico; 3) liberação de histamina, que aumenta a permeabilidade vascular responsável pelo

translado de proteínas do soro para as proximidades da lesão e 4) estímulo para a produção de collagenase, IL-1 e outras substâncias importantes no processo de reabsorção do tecido ósseo perilesional. Os autores analisaram a quantidade de mastócitos/mm² no epitélio luminal e na cápsula conjuntiva de 10 TOQs, 10 cistos dentígeros e 10 cistos radiculares. Todas as lesões evidenciaram maior contagem na cápsula conjuntiva, imediatamente abaixo do epitélio. A média mais elevada foi vista nos TOQs, com estimativa de 66,9 mastócitos/mm² na região subepitelial.

2.3.2 Crescimento proliferativo e invasivo

Donoff et al. (1972) identificaram alta produção de collagenase no TOQ e sugeriram que a proliferação celular é acompanhada por mecanismo de reabsorção óssea na interface com a cápsula conjuntiva. A produção dessa enzima em culturas de células variou de 83% a 96% em sete lesões avaliadas, 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 do TOQ.

Scharffetter et al. (1989) estudaram a proliferação epitelial e conjuntiva em cortes seriados de um único TOQ, com indícios de agressividade clínica e radiográfica. Os fragmentos, obtidos de áreas diferentes da lesão, receberam citofotometria para quantificação do DNA e autorradiografia do material genético após marcação das células com composto radioativo e imersão do tecido em emulsão fotográfica para revelação da imagem. Os resultados indicaram proliferação superior à de um cisto odontogênico radicular, que também recebeu as análises moleculares. O epitélio do TOQ mostrou proliferação multicêntrica simultânea e seu tecido conjuntivo foi considerado determinante no processo de invasibilidade, pelo elevado metabolismo.

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.

Murtadi et al. (1996) estudaram a expressão imunoistoquímica do PCNA no epitélio de TOQs associados e não associados à SCNCB, analisando-se a positividade para esse marcador de proliferação em área de 1.000 células. A média de expressão positiva por área foi de 196,7 células nas 21 lesões associadas à SCNCB e de 158,4 nas 20 lesões não síndrômicas, com diferença estatisticamente significativa.

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

Figuerola et al. (2010) compararam a expressão de marcadores de proliferação e da proteína p53 no TOQ, com imunoistoquímica, em sete portadores da SCNCB e em 12 não portadores. A expressão de PCNA foi positiva em 86% dos casos síndrômicos e em 75% dos não síndrômicos, enquanto a expressão de Ki-67 ocorreu em apenas uma lesão, que não foi associada à síndrome. Em relação à p53, a expressividade foi de 14% e 42%, respectivamente, nos dois grupos. Como não houve diferença significativa nas duas categorias de TOQ, os autores sugeriram que lesões associadas à SCNCB podem receber tratamento com as mesmas técnicas aplicadas às não síndrômicas.

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 seis a oito camadas de células e pode apresentar espessamento ou atrofia. A camada basal é bem definida, com células colunares ou cuboides 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 Epitélio luminal

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

Gonzales-Alva et al. (2008) publicaram estudo com 183 indivíduos portadores de TOQ, segundo os critérios atuais da OMS. Os casos foram selecionados após revisão histopatológica, que foi realizada para exclusão dos cistos ortoqueratinizados. Paraqueratinização completa e mista foi evidente em 93,4% e 6,6% dos casos, respectivamente, sendo que todas as lesões associadas à SCNCB ou com manifestação multifocal não sindrômica exibiram o primeiro tipo de revestimento epitelial.

2.4.2 Remanescentes epiteliais e microcistos satélites

Células epiteliais odontogênicas mostraram prevalência de até 80,9% na cápsula de TOQs, enquanto os microcistos satélites se mostraram presentes em 6,1% a 66,6% dos casos (Browne, 1971; Donatsky; Hjorting-Hansen, 1980; Haring; van Dis, 1988; Lam; Chan, 2000; Habibi et al., 2007; Gonzalez-Alva et al., 2008; Ribeiro Júnior, 2008). Epitélio odontogênico e microcistos satélites foram encontrados na mucosa sobrejacente a fenestrações ósseas provocadas por TOQs, com índices aproximados de 52% e 13% (Stoelinga, 2001). Casos isolados descritos por Browne (1971) e Scharffetter et al. (1989) mostraram microcistos satélites no tecido ósseo perilesional.

Browne (1971) fez especulações sobre os microcistos satélites em estudo histopatológico de 127 TOQs, 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.

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

Woolgar et al. (1987), 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 ao tecido conjuntivo. Os achados reforçaram sequência evolutiva entre remanescentes epiteliais e microcistos satélites.

Nos achados de Woolgar et al. (1987), microcistos satélites foram mais frequentes, numerosos e de tamanhos mais variados nos 164 TOQs associados à SCNCB. Remanescentes

e ilhas de epitélio odontogênico foram prevalentes nas lesões síndrômicas, com índices de 44% e 34%, respectivamente. No grupo não síndrômico, 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% das lesões no grupo síndrômico, sempre em associação com microcistos satélites.

Ao estudar 69 indivíduos com TOQ, Lam e Chan (2000) viram que os 26 casos com microcistos satélites exibiam paraqueratinização do epitélio luminal. A porcentagem de microcistos em lesões paraqueratinizadas (47%) mostrou diferença significativa em relação à das mistas e ortoqueratinizadas, que não os apresentaram.

Ribeiro Júnior (2008) analisou a prevalência de microcistos satélites em 24 TOQs selecionados segundo os critérios atuais da OMS, sem inclusão de cistos ortoqueratinizados, e correlacionou com características clínicas, imaginológicas e cirúrgicas. Os microcistos ocorreram em 87,5% das lesões associadas à SCNCB, em 85,7% das lesões com contorno radiográfico festonado e em todas que mostraram multilocularidade no transoperatório. A ocorrência foi menor em lesões não síndrômicas (53,8%), de contorno circular ou ovóide (57,1%) e uniloculares (61,1%).

2.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMAGINOLÓGICAS

Após a reclassificação, o TOQ compôs 28,1% a 38,9% dos tumores odontogênicos benignos e malignos (Jing et al., 2007; Avelar et al., 2008; Luo; Li, 2009; Gaitán-Cepeda et al., 2010; Osterne et al., 2011). Ultrapassou o ameloblastoma e se equiparou ao odontoma como tumor odontogênico mais frequente.

O TOQ mostrou predileção pelo sexo masculino (50% a 76,3%) e por indivíduos 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 (Partridge; Towers, 1987; Haring; van

Dis, 1988; Brondum; Jensen, 1991; El-Haji; Anneroth, 1996; Dammer et al., 1997; Myoung et al., 2001). A mandíbula foi envolvida em 62% a 92,8% dos casos, sendo o ramo a área mais afetada em todo o complexo maxilomandibular, com prevalência de 31% a 60% (Haring; van Dis, 1988; Lam; Chan, 2000; Stoelinga, 2001; Nakamura et al., 2002; Slootweg, 2009).

O TOQ se caracteriza por imagens radiolúcida em radiografias e hipodensa em tomografias computadorizadas, eventualmente relacionadas com deslocamento dental e de outras estruturas anatômicas adjacentes. Suas imagens foram associadas a dentes não irrompidos em 22% a 60,6% dos casos, principalmente a terceiros molares inferiores (Partridge; Towers, 1987; Chow, 1998; Tsukamoto et al., 2002; Zhao et al., 2002; Macdonald-Jankowski; Li, 2010).

Dois padrões radiográficos principais são descritos de acordo com a quantidade de cavitações ou lóculos visíveis: uni e multilocular. O primeiro foi prevalente, com índices entre 52% e 82%, e mais relacionado com lesões de menor extensão (Forssell, 1980; Partridge; Towers, 1987; Stoelinga, 2001; Zhao et al., 2002; Chirapathomsakul et al., 2006; Buckley et al., 2012). A imagem multilocular é mais frequente na mandíbula, principalmente no ramo, mas não indica multilocularidade verdadeira (Slootweg, 2009; Macdonald-Jankowski; Li, 2010). Esse padrão de locularidade foi confirmado no transoperatório de apenas 2,7% dos 145 TOQs analisados por Forssell (1980), apesar da multilocularidade radiográfica de 25%.

Lam et al. (2009) investigaram as características clínicas e imaginológicas do TOQ em um estudo que incluiu apenas portadores da SCNCB. A amostra foi composta por 11 indivíduos (cinco homens e seis mulheres), com idade de 10 a 45 anos, e um total de 43 TOQs. O diagnóstico das primeiras lesões foi mais frequente na adolescência ou no início da vida adulta dos indivíduos analisados. Vinte e cinco (58,1%) lesões ocorreram na mandíbula e 32 (74%) foram associadas a dentes não irrompidos. O padrão de imagem não foi classificado porque parte da amostra recebeu exame radiográfico e outra parte foi examinada com tomografia computadorizada. Fenestrações das corticais ósseas foram evidenciadas em 68% dos casos avaliados tomograficamente.

2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO

As modalidades principais de tratamento são exérese e descompressão. A primeira, considerada uma manobra cirúrgica fundamental, consiste na retirada de tecidos patológicos ou não do campo operatório. A terapêutica descompressiva é aplicada especificamente para lesões císticas como o TOQ, visando sua involução de maneira progressiva (Blanas et al., 2000).

2.6.1 Exérese

Ellis III (2009) dividiu as manobras de exérese aplicadas às neoplasias odontogênicas em dois padrões, indicados de acordo com a agressividade local e as taxas de recorrência. Essas manobras incluíram a exérese conservadora por enucleação ou curetagem e a exérese radical por ressecção.

2.6.1.1 Exérese por enucleação ou curetagem

A exérese por enucleação ou curetagem é caracterizada 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 não recorrentes (Gregori, 2004; Ellis III, 2009).

A diferença principal entre enucleação e curetagem consiste na manutenção ou não da integridade estrutural da lesão (Gold et al., 1991; Ellis III, 2009). Enucleação representa a exérese sem fragmentação, por dissecação ou divulsão, e aplica-se a lesões que apresentam cápsula definida e resistente, com bom plano de clivagem. Na curetagem, a lesão é removida com curetas, sem a preservação estrutural. Gregori (2004) ressalta que a enucleação deve ser o objetivo almejado na exérese de lesões císticas, pois diminui as chances de fragmentos permanecerem na loja óssea.

Ribeiro Júnior (2008) estudou fatores influenciáveis no padrão de exérese em 23 TOQs, incluindo localização posterior, infecção, atrofia epitelial e infiltrado inflamatório. Nenhum fator influenciou na fragmentação do tecido patológico, embora todas as lesões removidas por curetagem tenham ocorrido nas regiões posteriores do complexo maxilomandibular. A enucleação foi o tipo de exérese prevalente na presença de todos os fatores analisados.

As vantagens da exérese por enucleação ou curetagem são: preservação de dentes e tecidos adjacentes e disponibilidade de exame histopatológico em toda a lesão. Desvantagens abrangem a possibilidade de necrose dental, lesão de feixes vâsculo-nervosos importantes e trepanação de cavidades anatômicas como o seio maxilar, fossa nasal, fossa ptérigopalatina e órbita (Pogrel, 1993; Zhao et al., 2002).

Zhao et al. (2002) e Pitak-Arnnop et al. (2010) estudaram complicações da exérese por enucleação ou curetagem, utilizando casuísticas significativas de TOQ. Apesar de raras, observaram infecção (3,3% - 4,2%), parestesia transitória (1,2%) ou permanente (0% - 0,5%) do lábio inferior e fratura mandibular (0% - 0,5%).

Segundo Zhao et al. (2010), neoformação óssea considerável pode ser observada um ano depois da realização de exérese conservadora. Os autores acompanharam 58 TOQs submetidos a essa terapêutica e compararam a evolução da neoformação óssea com radiografias panorâmicas digitais realizadas no pré-operatório e nos meses 1, 3, 6 e 12 do pós-operatório. A dimensão das lesões variou de 35 a 71 mm e nenhuma delas recebeu enxerto na loja óssea. As imagens radiográficas foram submetidas à análise computadorizada da densidade óssea, em cada um dos momentos estipulados. A média de aumento da densidade

óssea em relação à do pré-operatório foi 6,8% no primeiro mês, 22,6% no terceiro, 49,4% no sexto e 71,7% no décimo segundo. Tal aumento foi significativo a partir do sexto mês e não foi influenciado pelo tamanho das lesões.

2.6.1.2 Exérese por ressecção

A ressecção difere da exérese conservadora pela ausência de contato dos instrumentais cirúrgicos com a lesão, pois são posicionados nos tecidos adjacentes. Essa técnica, derivada do tratamento de doenças malignas, confere margem de segurança e também se aplica a neoplasias benignas de comportamento agressivo e recorrente (Ellis III, 2009).

Em relação ao TOQ, os fundamentos de necessidade para a ressecção incluem múltiplas recorrências, localização nas proximidades da base craniana ou no processo condilar da mandíbula e transformação em ameloblastoma ou carcinoma (Chow, 1998; Mendes et al., 2010). Dois tipos principais de ressecção são aplicados em lesões intraósseas 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 (Gold et al., 1991; Ellis III, 2009).

As vantagens da ressecção são: maior tempo livre de recorrência e possibilidade de exame histopatológico do tecido ósseo perilesional. A técnica apresenta desvantagens como perda de dentes, lesão de feixes vículo-nervosos, maior porte cirúrgico e necessidade de procedimentos reconstrutivos (Zhao et al., 2002; Gregori, 2004; Tolstunov; Treasure, 2008).

No estudo de Zhao et al. (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 labial permanente por lesão do nervo alveolar inferior (93,4%). Retorno sensorial parcial foi descrito em cinco casos que receberam reconstrução microcirúrgica do nervo seccionado.

2.6.2 Terapêutica descompressiva

A terapêutica descompressiva interrompe a pressão existente no lúmen cístico, eliminando o potencial expansivo e favorecendo a involução progressiva da lesão. Sua indicação é restrita a lesões císticas com imagem radiográfica superior a 30 mm de diâmetro ou associadas a um dente não irrompido que seja essencial por razões estéticas e/ou funcionais (Enislidis et al., 2004; Tolstunov, 2008).

Descompressão é obtida pela drenagem do conteúdo luminal e pela criação de um orifício permanente (Zhao et al., 2002; Pogrel; Jordan, 2004). Por meio desse orifício, o lúmen se transforma em um compartimento acessório sujeito aos mesmos estímulos existentes na cavidade anatômica à qual foi comunicada, que pode ser a boca ou a fossa nasal (Pogrel, 2005). Em lesões multiloculares, os lóculos acessórios devem ser comunicados ao lúmen principal pela ruptura dos septos visíveis no transoperatório (Gold et al., 1991; Nakamura et al., 1995, 2002).

Benefícios da terapêutica descompressiva incluem minimização do risco de fratura mandibular e de trauma aos dentes e demais estruturas anatômicas adjacentes à lesão, como feixes vâsculo-nervosos. Quando dentes não irrompidos encontram-se associados, esses podem erupcionar em direção ao orifício descompressivo (Pogrel, 2005). Outra vantagem é o espessamento da cápsula, que pode facilitar a exérese posterior pela técnica de enucleação. A principal desvantagem é a necessidade de higienização redobrada, com irrigações diárias a base de antisséptico, que pode ser inviável em indivíduos não colaboradores (Brondum; Jensen, 1991; Marker et al., 1996; Prasad et al., 2007; Tolstunov; Treasure, 2008).

Terapêutica descompressiva engloba a marsupialização clássica e a descompressão propriamente dita, que se diferenciam por seus princípios cirúrgicos e pelo objetivo do tratamento (Nakamura et al., 1995; Pogrel, 2005). Também envolve técnicas modificadas que apresentam características das duas principais e a mesma capacidade de descomprimir uma lesão cística (Pogrel; Jordan, 2004; Tolstunov, 2008).

2.6.2.1 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 se consagrou no final do século XIX, na era pré-antibiótica, quando as modalidades de exérese propiciavam infecções pós-operatórias de difícil tratamento (Pogrel; Jordan, 2004; Ellis III, 2009).

Na marsupialização, o orifício descompressivo é confeccionado com excisão parcial da parede cística e da mucosa sobrejacente, em fragmento mínimo de 1 cm, e sutura das margens residuais excisadas (Forssell, 1980; August, 2004; Gregori, 2004; Pogrel; Jordan, 2004; Jung et al., 2005; Prasad et al., 2007). Na impossibilidade de ancoragem da parede cística na mucosa, Pogrel e Jordan (2004) recomendaram a utilização de dispositivos tubulares não retentivos, mantidos provisoriamente com suturas, até a reparação.

2.6.2.2 Descompressão

A descompressão propriamente dita é uma variação que difere pela adaptação de um dispositivo tubular retentivo no orifício descompressivo, que permita a irrigação do lúmen cístico (August, 2004). Tal dispositivo é mantido por suturas no período de reparação e posteriormente pelas retenções existentes nas extremidades interna e externa, permanecendo durante toda a terapêutica. Pequeno orifício pode ser realizado na lesão, pois o dispositivo mantém o seu diâmetro estável (Pogrel, 2005).

Ao contrário da marsupialização, que pode ser usada como tratamento único, a descompressão 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 de descompressão, recomendam-se tubos de polietileno com diâmetro de aproximadamente 2,5 mm na porção intermediária, providos de colares para retenção 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 do orifício descompressivo, embora uma média de 5 mm seja sugerida (Enislidis et al., 2004).

O dispositivo de descompressão pode produzir as seguintes complicações, não observadas na marsupialização: obstrução por detritos alimentares, interferência oclusal e deslocamento acidental para o interior do lúmen cístico (Enislidis et al., 2004; Pogrel; Jordan, 2004; Pogrel, 2005).

2.7 PRINCÍPIOS DA TERAPÊUTICA DESCOMPRESSIVA

A terapêutica descompressiva elimina a osmolaridade do TOQ e modifica seu comportamento biológico, alterando os dois mecanismos de crescimento (Marker et al., 1996; Nakamura et al., 2002; Ninomiya et al., 2002; August et al., 2003; Enislidis et al., 2004; Pogrel; Jordan, 2004; Clark et al., 2006).

2.7.1 Alteração no crescimento expansivo

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

A terapêutica descompressiva foi estudada por Nakamura et al. (2002), em 28 TOQs. Após média de 23,5 meses, a involução radiográfica foi extremamente efetiva ($> 80\%$) em 64,3% das lesões, efetiva em 32,1% e pouco efetiva ($< 50\%$) 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 radiográfico, pois nenhuma lesão com imagem multilocular compôs o grupo pouco efetivo. A média de involução radiográfica foi de 81,4%, variando de 41,4% a 100%. Exérese posterior foi dispensada em 17,8% das lesões.

Involução completa foi demonstrada por Pogrel e Jordan (2004) em 10 TOQs submetidos à terapêutica descompressiva com marsupialização. As lesões, que tinham imagem radiográfica de até 8 cm no período pré-descompressão, involuíram em intervalo de sete a 19 meses. Além da regressão volumétrica, dentes não irrompidos associados às lesões mostraram tendência à verticalização e erupção. O resultado na área do orifício descompressivo foi uma pequena fissura na mucosa e nenhuma imagem radiográfica.

Zhao et al. (2011) avaliaram a regressão volumétrica e a neoformação óssea adjacente em 53 TOQs submetidos à terapêutica descompressiva, com diâmetro radiográfico de 41 a 110 mm (média = 56 mm). O volume foi mensurado pela injeção de soro fisiológico no lúmen cístico e a densidade óssea foi medida em radiografias panorâmicas digitais, sendo essa avaliação clínica e imaginológica realizada no primeiro, no terceiro e no sexto mês pós-descompressão. O volume médio diminuiu 19%, 55,6% e 79,6% nos respectivos períodos de avaliação, enquanto a densidade óssea média aumentou 22,4%, 46% e 64,7%. Tanto a diminuição volumétrica quanto o aumento da densidade óssea foi mais significativa no

primeiro trimestre. Por isso, consideraram o período de três meses satisfatório para submeter uma lesão descomprimida à exérese.

2.7.2 Alteração no crescimento proliferativo

Análise histopatológica de 23 TOQs foi realizada por Marker et al. (1996), nas fases pré e pós-descompressão. Após a terapêutica, 82,6% das lesões tiveram modificações no padrão histopatológico e 60,9% delas desenvolveram completa metaplasia. O epitélio paraqueratinizado clássico, frequente na primeira fase (78%), apresentou índice de apenas 17,4% na segunda. Outra modificação foi o desenvolvimento de inflamação justaepitelial, que ocorreu em graus variados na amostra total. Uma lesão mostrou alteração do epitélio de um microcisto satélite para o padrão escamoso estratificado, em período descompressivo de 10 meses.

Nakamura et al. (2002) estudaram as características histopatológicas de 23 TOQs removidos depois da terapêutica descompressiva. Os resultados foram comparados aos achados da fase pré-descompressão e revelaram mudanças hiperplásicas, perda de paraqueratinização e espessamento da cápsula conjuntiva em 43,4% dos casos. Esse grupo englobou uma lesão associada à SCNCB, que apresentava proliferações murais no epitélio luminal e discreta displasia. Tais características desapareceram, possivelmente pela 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 nas fases pré e pós-descompressão, registrou-se diminuição da expressividade depois do tratamento e sugestiva queda de proliferação. Os índices médios apresentados nas duas fases avaliadas foram 20,2% e 15,3%.

Ao analisarem 25 TOQs, com imunoistoquímica e hibridização *in situ*, Ninomiya et al. (2002) demonstraram que a terapêutica descompressiva inibe a expressão da IL-1. Na fase pós-descompressão, os métodos indicaram marcante redução da citocina e da síntese do seu RNA-m no epitélio luminal das lesões. A expressão do antígeno Ki-67 também diminuiu, indicando queda do potencial proliferativo e invasivo.

August et al. (2003) pesquisaram características histopatológicas e imunoistoquímicas em 14 TOQs descomprimidos. Após período médio de 8,4 meses, 64% das lesões apresentaram alterações teciduais e expressão negativa para CK-10. As alterações visualizadas foram acantose, perda de paraqueratinização e infiltrado inflamatório de intensidade discreta ou moderada na cápsula conjuntiva. Os períodos descompressivos foram diferentes nas amostras com expressão negativa e com expressão inalterada, com durações médias de nove meses no primeiro e de sete no segundo. Uma das lesões com expressão negativa manteve a positividade em um microcisto satélite.

Nos 10 TOQs estudados por Pogrel e Jordan (2004), que involuíram após a terapêutica descompressiva, as supostas lesões 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 a oncoproteína Bcl-2, que foi positiva em todos os casos na fase pré-descompressão. O resultado sugeriu completa integração do epitélio luminal na mucosa oral, uma vez que queratinócitos normais raramente expressam a proteína analisada. A técnica de marsupialização foi recomendada como opção de tratamento único.

Estudo imunoistoquímico com 16 TOQs foi publicado por Clark et al. (2006), mostrando a expressão das proteínas p53, Ki-67 e EGFR antes e após a terapêutica descompressiva. Mudanças histopatológicas parciais e metaplasia completa ocorreram em 18,7% e 43,7% das lesões, respectivamente. Contudo, a expressão das proteínas estudadas não mostrou diferença significativa nas duas fases avaliadas e não foi influenciada pela inflamação da cápsula conjuntiva. O período descompressivo das lesões não foi citado.

A influência da terapêutica descompressiva na modulação da IL-1 também foi analisada por Suyama et al. (2008), em 10 TOQs. Foi verificada a expressividade imunoistoquímica para IL-1 e dois receptores específicos dessa citocina, antes e depois da descompressão, nos fibroblastos e células endoteliais da cápsula conjuntiva e no epitélio

luminal. Os tecidos analisados evidenciaram grande redução da expressão de IL-1 e o epitélio mostrou queda significativa na expressividade dos receptores investigados. Tais achados reforçaram diminuição da invasibilidade após terapêutica descompressiva.

2.8 TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPLEMENTAR

Modalidades de tratamento complementar são utilizadas em associação com técnicas de exérese conservadora, para proporcionar a margem de segurança que elas não deram. Aplicam-se aos tecidos moles aparentemente comprometidos pela lesão e às paredes da loja óssea (Chapelle et al., 2004; Pogrel, 2005; Stoelinga, 2005; Chirapathomsakul et al., 2006; Tolstunov; Treasure, 2008).

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, enquanto a modalidade química mais difundida constitui a aplicação da solução de Carnoy (Pogrel, 1993; Bradley, 2001; Stoelinga, 2001; Sachs, 2006). Combinações de técnicas complementares geralmente associam um ou ambos os métodos mecânicos com outro método físico ou químico (Partridge; Towers, 1987; Stoelinga, 2001; Morgan et al., 2005; Gupta, 2007).

2.8.1 Excisão de tecidos moles

A excisão de tecidos moles é um tipo de exérese. Sua utilização é complementar quando acompanha 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 aparentemente comprometidos em fenestrações ósseas provocadas pela lesão. A excisão pode ser realizada em espessura parcial, geralmente restrita ao periósteo, ou em espessura total com periósteo, mucosa e eventualmente tecido muscular (Williams; Connor Jr, 1994; Stoelinga, 2001; Zhao et al., 2002).

Stoelinga et al. (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 para portadores da SCNCB, pois remove epitélio oral capaz de formar nova lesão primária.

A excisão em espessura total apresenta como desvantagem a possibilidade de reparação por segunda intenção, caso grandes áreas de mucosa sejam removidas. Apósitos com medicamentos antissépticos são recomendados durante o período de reparo, para proteger o defeito ósseo de contaminações secundárias (Stoelinga, 2001).

2.8.2 Ostectomia periférica

A ostectomia periférica ou curetagem óssea consiste no desgaste ou na raspagem da loja óssea com instrumental rotatório ou cureta, respectivamente. A técnica permite eliminação de remanescentes neoplásicos e possíveis microcistos localizados na margem óssea (Williams; Connor Jr, 1994; Chow, 1998; Chirapathomsakul et al., 2006; Ellis III, 2009; Iwai et al., 2011).

Recomenda-se a remoção de 1 a 2 mm 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 metileno ou 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; Iwai et al., 2011). Quando se usa broca, essa deve receber irrigação constante com soro fisiológico estéril para prevenir o superaquecimento (Ellis III, 2009).

Na opinião de Ellis III (2009), a complementação da exérese com ostectomia periférica constitui a mínima conduta necessária no tratamento do TOQ. Recomendou-a, inclusive, depois de biopsias excisionais em lesões císticas com hipótese diagnóstica dessa neoplasia odontogênica, para se prevenir o subtratamento.

Além de remover remanescentes neoplásicos, a ostectomia periférica é útil para a identificação de lóculos acessórios em verdadeiras lesões multiloculares (Bradley; Fisher, 1975). A principal desvantagem dessa técnica é a possibilidade de lesão em filetes vasculo-nervosos de dentes ou estruturas anatômicas adjacentes à loja óssea (Sachs, 2006).

2.8.3 Crioterapia

A crioterapia consiste no congelamento tecidual para promover morte celular. Essa necrose ocorre em temperaturas inferiores a -20°C , posteriormente à formação de cristais de gelo no citoplasma. O congelamento celular produz desequilíbrio osmótico e hidroeletrolítico, retenção de líquido pela célula e ruptura da membrana plasmática (Pogrel, 1993; Schmidt; Pogrel, 2001).

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. Sua penetração varia com o tempo e com o método de aplicação, com média de 1,5 mm/min (Bradley; Fischer, 1975; Pogrel, 1993, 2005).

Os métodos descritos para aplicação do nitrogênio líquido incluem dispositivo tubular espiralado, aerossol, sonda e sonda associada a gel. O primeiro é exclusivo para ossos longos e não tem aplicação 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 et al., 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 (Pogrel, 1993; El-Haji; Anneroth, 1996; Curi et al., 1997; Schmidt; Pogrel, 2001; Pogrel, 2005). A quantidade de ciclos varia de acordo com a extensão da cavidade, pois cada ciclo possibilita área de congelamento de aproximadamente 4 cm. Proteção dos tecidos moles adjacentes é imperativa, em função da volatilidade do aerossol (Bradley; Fisher, 1975; Schmidt; Pogrel, 2001).

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 discretas 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. 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; James; Whear, 2004).

As desvantagens gerais da crioterapia são as complicações nos tecidos moles indevidamente afetados e no próprio tecido ósseo, que apresentaram valores entre 15% e 58,3% (Curi et al., 1997; Schmidt; Pogrel, 2001). A principal é a fratura mandibular, que pode ocorrer até 24 semanas depois da aplicação do crioterápico. Ela é relacionada à inibição da osteogênese, decorrente do congelamento do periósteo, que provoca predominância de reabsorção no tecido ósseo e fragilização estrutural (Bradley; Fisher, 1975; Curi et al., 1997).

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 indivíduos e ao nervo lingual em um deles, com duração mínima de três meses.

Ao estudarem complicações da crioterapia, Pogrel (1993) e Curi et al. (1997) mencionaram deiscência (36,1%), infecção (5,5%), sequestro ósseo (8,1%), fratura mandibular (2,8% - 11,1%) e parestesia temporária (100%) ou permanente (5,5%) relacionada ao nervo alveolar inferior. No estudo de Pogrel (1993), que determinou 100 % de parestesia, dois casos foram relacionados à secção do nervo alveolar inferior na exérese e não apresentaram recuperação. Testes sensoriais pré e pós-operatórios realizados em oito indivíduos demonstraram que, apesar do caráter transitório da neuropatia, a sensibilidade permaneceu diminuída em todos os casos. O retorno da sensibilidade pulpar também foi investigado com testes elétricos em 14 dentes que não receberam terapia endodôntica pré-operatória. Apesar da ausência de sinais clínicos e imaginológicos de necrose pulpar, apenas dois mostraram retorno de sensibilidade.

Schmidt e Pogrel (2004) estudaram neuropatias em portadores de neoplasias odontogênicas (mixomas e TOQs) tratadas com crioterapia. Os 16 indivíduos selecionados

apresentaram lesões localizadas na região posterior da mandíbula, sendo que 14 deles mostraram contiguidade das imagens radiográficas com o canal mandibular e outros dois evidenciaram distância de até 5 mm em relação à estrutura citada. 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 indivíduos, 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.

2.8.4 Aplicação da solução de Carnoy

A solução de Carnoy é um agente cauterizante de moderada penetração tissular, rápida fixação local e com ação hemostática, cuja utilização cirúrgica em lesões císticas ocorre desde o início do século 20. Sua aplicação na loja óssea após a exérese de lesões invasivas proporciona margem de segurança por necrose química de até 1,5 mm de profundidade (Williams; Connor Jr, 1994; Lee et al., 2004). Cada 10 ml contém 6 ml de álcool absoluto, 3 ml de clorofórmio e 1 ml de ácido glacial acético, associados a 1g de cloreto férrico (Voorsmit et al., 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 et al. (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 da cavidade luminal, antes da exérese. Tal modalidade, estimulada pela propriedade fixadora da substância, ficou conhecida como fixação vital do TOQ (Voorsmit et al., 1981; Scharffetter et al., 1989). Tem o objetivo de necrosar o epitélio luminal e microcistos satélites da cápsula conjuntiva, diminuindo a possibilidade de proliferação de fragmentos ocasionalmente deixados após a exérese (Zhao et al., 2002).

A utilização preferencial da solução de Carnoy na loja óssea diminuiu a aceitação da fixação vital nos últimos anos (Voorsmit et al., 1981; Scharffetter et al., 1989; Gupta, 2007). Relatos recentes foram publicados por Zhao et al. (2002) e Gosau et al. (2010), com aplicação luminal da substância em TOQs, mostrando baixa recorrência (6,7% e 14,3%).

A aplicação da solução de Carnoy depois da exérese é realizada com o auxílio de gases 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 aos tecidos moles e aspiração constante nas áreas adjacentes que não necessitam da complementação (Lee et al., 2004; Gupta, 2007). Quando feixes vâsculo-nervosos estão expostos na loja óssea, pode-se evitar a solução de Carnoy ou aplicá-la cuidadosamente depois do afastamento dessas estruturas (Zhao et al., 2002; Lee et al., 2004).

Frerich et al. (1994) elucidaram os efeitos da solução de Carnoy no tecido nervoso em trabalho experimental com coelhos. Nervos alveolares inferiores receberam histoquímica com *Berlin-blue*, uma substância que reage com o cloreto férrico (componente da solução de Carnoy), e análise histomorfométrica em microscopia de luz para determinar a difusão neural da substância em diferentes tempos de exposição. Profundidade restrita ao epineuro e perineuro foi observada nos casos que receberam até dois minutos de exposição. O grau de abrangência axonal foi de 6% em três minutos, 14% em cinco e 33% em 10. 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 ocorreu a partir de cinco minutos.

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 evidência 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 no tratamento de 18 neoplasias odontogênicas (ameloblastomas, tumores odontogênicos císticos calcificantes e TOQs). Foram realizadas aplicações de três minutos, com proteção dos tecidos moles e aspiração constante, irrigando-se abundantemente com soro fisiológico. 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.

O efeito neuropático da solução de Carnoy foi reavaliado por Ribeiro Júnior et al. (2008) em 22 TOQs submetidos ao tratamento complementar. Além de parestesia transitória (18,1%), complicações incluíram deiscência (22,7%) e infecção (4,5%). A ocorrência ou não de parestesia foi analisada separadamente em 13 TOQs localizados posteriormente ao forame mental, considerando-se a exposição ou não do nervo alveolar inferior na cirurgia. Essa complicação foi transitória, segundo testes subjetivos e objetivos, e só ocorreu nos quatro indivíduos que apresentaram exposição de tecido nervoso. Houve diferença estatística em relação aos casos sem exposição.

Pitak-Arnnop (2010) discutiu o benefício da aplicação da solução de Carnoy no tratamento complementar, pelas possíveis complicações. Uma questão abordada foi o suposto efeito oncogênico do clorofórmio, que participa de sua composição química.

2.8.5 Outras modalidades

A eletrocauterização ou fulguração foi apontada por Stoelinga (2001, 2005) e Balmick et al. (2011) como uma opção no tratamento das paredes da loja óssea e de tegumentos adjacentes à cápsula do TOQ, com exceção de feixes vâsculo-nervosos. Na opinião de Stoelinga (2005), o método é superior à solução de Carnoy na eliminação de remanescentes neoplásicos 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).

2.9 TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO

Ao revisar a literatura, Li (2011) destacou a ciclopamina como possibilidade futura para o tratamento não cirúrgico do TOQ, por via oral ou injeção intralesional. Segundo o autor, trata-se de medicamento alcalóide esteroideal à base de plantas, relacionado com inibição da resposta celular na via de sinalização HH e com regressão de neoplasias malignas.

Goldberg et al. (2011) relatou involução clínica e radiográfica de três TOQs em um indivíduo portador da SCNCB medicado com substância derivada da ciclopamina. Tal medicamento, nomeado como GDC-0449, é um antagonista da via HH que tem sido estudado no tratamento de carcinomas de células basais. No caso descrito, o medicamento foi utilizado para o controle das neoplasias malignas e também foi relacionado com efeito benéfico no TOQ, embora a involução não tenha ocorrido em todas as lesões. O tempo de acompanhamento, instituído a partir da terapia medicamentosa, foi de dois anos. Não houve

recorrência, nem formação de lesões primárias em outras localizações do complexo maxilomandibular.

2.10 RECORRÊNCIA E FATORES RELACIONADOS

O termo recorrência é aplicado ao ressurgimento de uma lesão em região previamente acometida por idêntica entidade patológica (Donatsky; Hjorting-Hansen, 1980; Chow, 1998; 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 nos tecidos moles adjacentes; e 3) novo desenvolvimento a partir de remanescentes epiteliais odontogênicos e de brotamentos da camada basal do epitélio oral. O último fator é frequente na SCNCB e produz outra neoplasia primária, que não pode ser diferenciada de uma recorrência (Voorsmit et al., 1981; Schmidt; Pogrel, 2001; Zhao et al., 2002; Mendes et al., 2010).

Os índices de recorrência do TOQ variaram de zero a 62% e correlacionaram-se com diversos fatores moleculares, histopatológicos, clínico-imaginalógicos, e cirúrgicos (Pindborg; Hansen, 1963; Rud; Pindborg, 1969; Browne, 1971; Vedtofte; Praetórios, 1979; Forssell, 1980; Forssell et al., 1988; Stoelinga; Bronkhorst, 1988; El-Haji; Anneroth, 1996; Bataineh; Qudah, 1998; Myoung et al., 2001; Schmidt; Pogrel, 2001; Stoelinga, 2001; Zhao et al., 2002; Morgan et al., 2005; Habibi et al., 2007).

2.10.1 Fatores moleculares

Para esclarecer bases moleculares no prognóstico em relação às recorrências do TOQ, Borba (2008) analisou a expressão imunoistoquímica da proteína PTCH. O estudo foi realizado em 20 lesões, incluindo 10 com história de recorrência, sendo que todas demonstraram expressão positiva. Portanto, não houve correlação da proteína com a recorrência do TOQ.

Yagyuu et al. (2008) estudaram a expressão imunoistoquímica de moléculas relacionadas à via de sinalização HH em uma amostra de 29 TOQs primários, que incluiu seis lesões recorrentes e 23 não recorrentes. O SMO foi a única molécula significativamente associada com a recorrência. Sua expressão no epitélio luminal foi positiva em 83,3% das lesões recorrentes e em apenas 21,7% das não recorrentes. As outras moléculas analisadas foram PTCH e SHH.

Kuroyanagi et al. (2009) compararam a expressão imunoistoquímica de Ki-67 e da proteína p53 no epitélio luminal de lesões recorrentes e não recorrentes de uma amostra de 32 TOQs. A expressão de Ki-67 foi de 75% nas quatro lesões recorrentes e de apenas 14,3% nas 28 que não desenvolveram recorrência, com diferença estatisticamente significativa. A expressão de p53 nas lesões recorrentes também atingiu marca de 75%, mas não demonstrou diferença estatística em relação à expressão no grupo de lesões não recorrentes (39,3%). Concluíram que a expressão de Ki-67 representa parâmetro útil para identificar TOQs com maior risco de recorrência e sugeriram tratamento mais criterioso quando essa substância for evidenciada no epitélio luminal.

2.10.2 Fatores histopatológicos

2.10.2.1 Epitélio luminal

Lam e Chan (2000) obtiveram relação estatisticamente significativa entre epitélio paraqueratinizado e recorrências, ao analisar 69 portadores do antigo “queratocisto odontogênico”. Recorrências foram de 20% e 13% na presença de epitélios paraqueratinizados e mistos, indicativos de TOQ, e de 0% quando ortoqueratinização completa foi evidenciada.

No estudo de Gonzalez-Alva et al. (2008), com 183 TOQs, a recorrência mostrou forte associação com epitélio completamente paraqueratinizado. Comparando-se epitélios paraqueratinizados (n = 171) e mistos (n = 12), as taxas para o evento foram de 14% e 0%, respectivamente.

Das 28 recorrências diagnosticadas por Pitak-Arnnop et al. (2010), 67,8% tiveram epitélio paraqueratinizado. O restante (32,2%) foi relacionado com epitélio ortoqueratinizado, mas o critério da classificação histopatológica não foi mencionado. Não houve descrição de epitélio misto, correspondente às variações metaplásicas do TOQ.

2.10.2.2 Remanescentes epiteliais odontogênicos e microcistos satélites

Payne (1972) fez análise histopatológica comparativa entre TOQs não recorrentes, recorrentes e associados à SCNCB, avaliando proliferações murais e microcistos satélites. Os

anexos epiteliais foram menos frequentes 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 síndrômicas e de 18% nas recorrentes.

No estudo de Donatsky et al. (1976), a presença de ilhas epiteliais odontogênicas e microcistos satélites foi comparada 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 para ilhas epiteliais, que evidenciaram respectivos índices de 14%, 27% e 36% nos três grupos. Os microcistos satélites tiveram distribuição similar em lesões recorrentes e síndrômicas, com valores de 40% e 45%, mostrando diferença marcante em relação às não recorrentes (10%).

Analisando 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:

- Quando localizados na cápsula conjuntiva, podem levar ao desenvolvimento de microcistos satélites.
- Se localizados nos tecidos adjacentes, externamente 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 esses anexos epiteliais nas margens perilesionais de cinco TOQs recorrentes tratados pela técnica de ressecção. Em relação aos tecidos moles, defendeu o mecanismo de recorrência por microcistos desenvolvidos na mucosa oral sobrejacente a fenestrações ósseas na tuberosidade da maxila e na margem anterior do ramo mandibular.

2.10.3 Fatores clínicos, imaginológicos e cirúrgicos

2.10.3.1 Associação à síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Forssell (1980), pesquisando 145 TOQs, relatou recorrência de 75% na associação com a SCNCB e de apenas 32% nas lesões não-sindrômicas. Oito anos depois, Forssell et al. (1988) obtiveram índices de 63% e 37%, respectivamente, analisando 75 lesões. Nos dois estudos, as diferenças foram estatisticamente significantes e a elevada recorrência na SCNCB foi creditada ao comportamento multifocal dos TOQs, além da maior proliferação epitelial e do grande número de microcistos satélites demonstrados por eles.

O comportamento multifocal foi correlacionado com recorrências múltiplas no trabalho de Moreta et al. (2006). Os autores revisaram sete indivíduos com história de várias recorrências e perceberam que todos apresentavam diagnóstico positivo para a SCNCB ou multiplicidade dos TOQs. Devido ao desenvolvimento de lesões em áreas operadas e não operadas, as supostas recorrências ou pelo menos algumas delas foram aventadas como possíveis neoplasias primárias.

2.10.3.2 Infecção secundária

Em seus 145 TOQs, Forssell (1980) registrou recorrência de 48% nos que evidenciaram histórico infeccioso e de 27% nos demais. Considerando-se os trajetos fistulosos, o evento foi de 53% na sua presença e de 31% na ausência. A maior recorrência

das lesões que exibiram infecção foi justificada pelo aspecto friável da cápsula conjuntiva e pela presença de epitélio neoplásico nas fístulas.

No estudo posterior, que contou com a análise de 75 TOQs, Forssell et al. (1988) observaram recorrência de 54% na história positiva para infecção e de 23% na falta desse dado. Os números alcançaram 54% na presença de fístula e 33% na sua ausência.

Chemli et al. (2010) descreveram recorrência de 66% em nove TOQs com indícios de infecção secundária. Os autores relacionaram a elevada recorrência à forma de exérese nessas lesões, pois oito (88,9%) delas sofreram fragmentação da parede cística no transoperatório.

2.10.3.3 Localização

Myoung et al. (2001), analisando 132 TOQs, observaram semelhança de recorrência na maxila e na mandíbula, com 57% e 58,5%, respectivamente. A maior recorrência ocorreu na região de molares mandibulares (75%), seguido pelas demais 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 et al. (2002), recorrências foram correlacionadas com a localização em 203 TOQs tratados por exérese conservadora. Os valores foram de 17,8% na porção posterior da mandíbula, que englobou o ramo e a região molar, 14,9% na região anterior da mandíbula, 13% na região posterior da maxila e 10,3% na região anterior da maxila.

Chirapathomsakul et al. (2006) tiveram mais recorrências em TOQs localizados em áreas dentadas da mandíbula, com 85% delas localizadas no corpo mandibular. O achado foi justificado pela dificuldade de acesso cirúrgico para a exérese das lesões.

2.10.3.4 Tamanho

Ao estudarem 75 TOQs, Yagyuu et al. (2008) verificaram tamanho médio de 62,8 mm nas lesões recorrentes e de 43 mm nas que não desenvolveram recorrência. Tais extensões radiográficas foram diferentes segundo a análise estatística realizada.

Na casuística analisada por Gosau et al. (2010), TOQs recorrentes apresentaram tamanho médio superior ao dos que não reincidiram. O cálculo foi realizado em 36 lesões, pela área da imagem radiográfica, e determinou respectivos valores de 161 mm² e 134 mm².

Boffano et al. (2010) e Buckley et al. (2012) mostraram que o fator tamanho pode predispor às recorrências, por estar associado ao padrão radiográfico multilocular. Nos 261 TOQs analisados por Boffano et al. (2010), diâmetros radiográficos superiores a 31 mm foram significativamente relacionados com a multilocularidade radiográfica. Buckley et al. (2012) compararam os padrões radiográficos em 153 lesões e observaram tamanho médio de 52 mm no multilocular e de 30 mm no padrão unilocular, com diferença estatisticamente significativa.

2.10.3.5 Padrão radiográfico

Quando compararam os padrões radiográficos unilocular e multilocular de TOQs, Forssell et al. (1988), Yagyuu et al. (2008) e Chemli et al. (2010) concluíram que recorrências são estatisticamente mais frequentes no segundo tipo. Os primeiros autores evidenciaram recorrência de 61% no padrão multilocular e de 36% no unilocular, em análise de 75 lesões. Yagyuu et al. (2008) mostraram respectivos índices de 64% e 7%, em casuística numericamente idêntica. No estudo de Chemli et al. (2010), que incluiu 36 lesões, o evento alcançou 55% nas multiloculares e 11% nas uniloculares.

Buckley et al. (2012) analisaram características radiográficas de 130 lesões císticas odontogênicas, incluindo TOQs e cistos dentígeros, e estabeleceram correlação entre imagem multilocular e recorrência. Esse evento mostrou índices de 20% no padrão unilocular e de 58% no multilocular, com diferença estatística. A multilocularidade também foi significativamente associada com maior agressividade das lesões, visto que rizólise e fenestração de corticais ósseas ocorreram com maior frequência nesse padrão de imagem. Ressalta-se que todas as recorrências foram provenientes dos TOQs.

2.10.3.6 Características transoperatórias

No estudo de Forssell (1980), recorrências foram mais frequentes em TOQs que apresentaram cápsula diretamente relacionada com 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, ponderando-se uma amostra que recebeu investigação e registro dessa condição transoperatória.

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

Os estudos de Chirapathomsakul et al. (2006) e Pitak-Arnnop et al. (2010) buscaram correlacionar recorrências do TOQ com fenestrações corticais, mas não evidenciaram resultado indicativo. Apesar do elevado número de fenestrações no primeiro estudo (50,8%), apenas uma lesão (2,9%) com essa característica recorreu após o tratamento.

2.10.4 Terapêutica cirúrgica

2.10.4.1 Técnica de exérese

Forssell (1980) e Forssell et al. (1988) observaram recorrência bastante diferente em TOQs removidos por enucleação (3% e 18%) e curetagem (54,5% e 56%). No segundo estudo, os grupos comparados foram numericamente equivalentes e receberam longo tempo de acompanhamento (média = 99,6 meses).

Blanas et al. (2000) realizaram revisão sistemática sobre as terapêuticas cirúrgicas do TOQ e encontraram recorrência de 17% a 56% em casos tratados com exérese conservadora e de 0% em casos submetidos à ressecção. Concluíram que a ressecção é a técnica de exérese mais satisfatória, porém contestável por sua agressividade e pelo caráter benigno da neoplasia odontogênica estudada.

No estudo de Zhao et al. (2002), recorrência aceitável (15,3%) foi evidenciada em 203 TOQs tratados por exérese conservadora com ou sem complementação cirúrgica, em período de acompanhamento de três a 29 anos. Nenhum evento de reincidência foi registrado nos 52 TOQs submetidos à ressecção, em tempo mínimo equivalente, mas os autores questionaram a técnica pela elevada possibilidade de complicações.

Para minimizar a permanência de fragmentos do TOQ na exérese conservadora, Pandya (2007) sugeriu a utilização coadjuvante de fibroscopia. 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.

Pitak-Arnnop et al. (2010) defenderam a exérese conservadora do TOQ, preferencialmente por enucleação, relacionando a elevada recorrência de outras publicações com possíveis falhas técnicas. Apresentaram experiência de 119 lesões consecutivas tratadas por exérese conservadora, com recorrência de 28% em acompanhamento médio de 86 meses,

admitindo o uso de ostectomia periférica em lesões de difícil acesso ou localizadas nas adjacências de raízes dentais e em lesões reincidentes. O número de lesões que recebeu esse tratamento complementar não foi citado.

2.10.4.2 Terapêutica descompressiva

Partridge e Towers (1987) discutiram a aplicação da terapêutica descompressiva 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 descompressivo ou em fases posteriores. Na casuística dos autores, que contou com 45 TOQs, as duas lesões descomprimidas não recorreram nos primeiros cinco anos.

Nos estudos de Forssell (1980) e Forssell et al. (1988), que analisaram casuísticas expressivas, a recorrência não teve diferença significativa em TOQs descomprimidos e submetidos à exérese direta. Quando se considerou apenas as lesões removidas por curetagem (54,5%), Forssell (1980) observou que a terapêutica descompressiva teve taxa significativamente inferior (27,3%).

Brondum e Jensen (1991) mostraram que a terapêutica descompressiva diminui as chances de recorrência do TOQ ao compararem 12 lesões descomprimidas antes da exérese conservadora com 32 não descomprimidas. Enquanto nenhuma recorrência foi registrada no grupo da descompressão, em período mínimo de sete anos, 25% das lesões tratadas com exérese direta reincidentaram em tempo de acompanhamento similar. Entre as recorrências registradas, uma foi descrita com manifestação multifocal.

Na casuística de Zhao et al. (2002), que recebeu acompanhamento mínimo de três anos, nenhuma recorrência foi verificada nos 11 TOQs que receberam terapêutica descompressiva prévia à exérese. O resultado foi mais favorável que o da exérese direta sem

complementação cirúrgica, pois o evento alcançou marca de 17,8% nesse tratamento. Sob o ponto de vista estatístico, a efetividade da terapêutica descompressiva foi superior no controle da recorrência.

Nakamura et al. (2002) não observaram diferença expressiva na recorrência de TOQs submetidos à terapêutica descompressiva. Os achados foram de 26,1% em 23 lesões descomprimidas e de 20% em 15 lesões não descomprimidas, sendo que todas receberam ostectomia periférica após a exérese. O grupo descomprimido contou com cinco lesões associadas à SCNCB e apenas uma recorreu (20 %). Terapêutica descompressiva sem exérese posterior foi realizada em outras cinco lesões, que não evidenciaram recorrência. Todas as lesões foram acompanhadas em período mínimo de três anos.

No estudo de Pogrel e Jordan (2004), a terapêutica descompressiva sem exérese não se relacionou com recorrências do TOQ em período que variou de 22 a 58 meses (média = 33,6 meses). Ao perceber cinco recorrências nos anos seguintes, Pogrel (2007) retificou sua proposta em relação a esse método, com a seguinte mudança em sua opinião: o tratamento deve ser sucedido por exérese e complementação cirúrgica, pois microcistos satélites podem promover a recorrência no tecido ósseo ou nas proximidades da mucosa oral.

No estudo retrospectivo de Habibi et al. (2007), com 83 TOQs acompanhados de nove a 117 meses (média = 32,5 meses), os métodos que apresentaram recorrência foram a exérese conservadora (7,6%) e a terapêutica descompressiva sem exérese (33,3%). Nenhuma das 11 lesões descomprimidas que receberam exérese apresentou recorrência.

Kolokythas et al. (2007) realizaram estudo comparativo entre terapêutica descompressiva e exérese, utilizando dois grupos compostos por 11 TOQs submetidos aos respectivos métodos. O acompanhamento foi superior a 18 meses em ambos, chegando a nove anos no grupo que sofreu descompressão. Ostectomia periférica foi realizada após a exérese, nos dois grupos, exceto em três lesões que involuíram completamente após a descompressão 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.

Um estudo retrospectivo de 35 anos foi publicado por Zecha et al. (2010), para analisar o tratamento conservador do TOQ, sem complementação cirúrgica. Foram incluídas lesões que se enquadraram nos novos critérios histopatológicos da OMS, divididas em dois tratamentos: exérese e terapêutica descompressiva sem exérese. O tratamento com exérese foi

realizado em 58 lesões e evidenciou recorrência de 20,7%, enquanto a terapêutica descompressiva, realizada em 10 lesões, apresentou 40%. As médias de tempo até as recorrências foram de 46 e 58 meses, respectivamente, e os índices de reaparecimento de lesões não mostraram diferença estatisticamente significativa. O acompanhamento da amostra variou de 12 a 242 meses e teve média de 65.

2.10.4.3 Técnica 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 lesões conduzidas com esse tratamento apresentou 9% de recorrência, enquanto 30 lesões abordadas sem complementação exibiram índice de 36,6%. O acompanhamento foi superior a cinco anos

El-Haji e Anneroth (1996) avaliaram o tratamento do TOQ utilizando 62 lesões primárias e 25 recorrências ($n = 87$), provenientes de dois portadores da SCNCB e 57 indivíduos não síndrômicos tratados em um período de 19 anos. Exérese conservadora sem crioterapia foi utilizada em 72,4% da amostra e apresentou recorrência de 28,5%. A exérese seguida de crioterapia mostrou recorrência superior (37,5%), mas essa observação foi creditada ao maior seguimento das lesões submetidas ao tratamento complementar. Os tempos de acompanhamento não foram especificados.

A ostectomia periférica foi estudada por Chow (1998) em uma casuística de 70 indivíduos (76 TOQs), incluindo um portador da SCNCB. O tratamento complementar foi utilizado de maneira isolada em 46 indivíduos e combinada à aplicação da solução de Carnoy em 23 e à crioterapia em um. Das sete recorrências registradas, seis (13,1%) foram relacionadas à ostectomia periférica isolada e uma (4,3%) à sua utilização combinada com a solução de Carnoy. Considerando-se os 35 indivíduos acompanhados por mais de cinco anos,

a recorrência foi de 20%. Desse percentual, 17,2% foi associado à ostectomia periférica isolada e os outros 2,8% se relacionaram ao método combinado à solução de Carnoy.

Na revisão sistemática de Blanas et al. (2000), o tratamento que mais se aproximou à ressecção nos índices de recorrência foi a exérese complementada pela aplicação da solução de Carnoy. De acordo com os critérios do estudo, a recorrência relacionada ao tratamento complementar variou de zero a 2,5%.

Stoelinga (2001) registrou menor recorrência em TOQs submetidos à 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 complementação cirúrgica. O primeiro grupo foi formado por 49 lesões tratadas com exérese conservadora, excisão da mucosa associada à cápsula e aplicação da solução de Carnoy. O segundo grupo, utilizado como controle, consistiu de 33 lesões tratadas por exérese conservadora. As recorrências nos dois grupos foram de 6,1% e 18,1%, respectivamente, em controle médio de 11,8 anos. Uma das recorrências registradas no grupo que recebeu o tratamento complementar apresentou manifestação multifocal, com duas imagens distintas, e foi proveniente de lesão primária localizada no ramo mandibular, de padrão radiográfico multilocular e com microcistos satélites na cápsula e nos tecidos moles suprajacentes.

No estudo de Morgan et al. (2005), com 40 TOQs, 66,6% das recorrências foram secundárias à exérese conservadora sem complementação. A combinação de ostectomia periférica com solução de Carnoy foi utilizada em 13 lesões e não se relacionou com recorrências, assim como a ressecção. Não houve diferença significativa em relação à ostectomia periférica isolada, que apresentou recorrência de 18,2% em 11 lesões. Os autores concluíram que a ostectomia periférica, combinada ou não à aplicação da solução de Carnoy, é efetiva no tratamento do TOQ. As lesões receberam acompanhamento médio de 63,7 meses, com mínimo de 13 meses.

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 excisada.

Gosau et al. (2010) analisaram a recorrência em 14 TOQs submetidos à exérese precedida pela aplicação luminal da solução de Carnoy. As lesões receberam a substância durante três minutos, tiveram acompanhamento mínimo de 12 meses (média = 45,6 meses) e mostraram recorrência de 14,3%. O resultado foi superior ao de 22 TOQs tratados somente com exérese, cuja recorrência alcançou 50% em acompanhamento mínimo similar (média = 67,4 meses).

2.10.5 Tempo de acompanhamento

O tempo médio entre a cirurgia e o diagnóstico da primeira recorrência do TOQ variou de 19 a 52,8 meses. Cerca de 70% a 90% das recorrências ocorreram nos primeiros cinco anos, embora casos esporádicos tenham sido identificados depois de décadas (Payne, 1972; Vedtofte; Praetorius, 1979; Forssell, 1980; Partridge; Towers, 1987; Crowley et al., 1992; Lam; Chan, 2000; Schmidt; Pogrel, 2001; Stoelinga, 2001; Madras; Lapointe, 2008; Pitak-Arnnop et al., 2010; Balmick et al., 2011). No estudo de Forssell (1980), 20,5% de 49 TOQs recorrentes manifestaram o evento 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.

Oikarinen (1990), Crowley et al. (1992), Lam e Chan (2000), Chirapathomsakul et al. (2006) e Pitak-Arnnop et al. (2010) mostraram recorrências após 10 anos de acompanhamento. Na casuística de 449 TOQs apresentada por Crowley et al. (1992), 25% das recorrências foram diagnosticadas após nove anos de acompanhamento e um caso foi registrado depois de 41 anos da cirurgia inicial.

2.10.6 Regularidade do acompanhamento

Nos relatos de recorrência publicados por Oikarinen (1990), um caso evidenciou retorno da lesão após 14 anos e o outro reincidiu em dois momentos: 16 anos depois da cirurgia inicial e 21 anos depois da reintervenção. Acompanhamentos regulares livres de recorrência foram vistos em parte dos intervalos pós-operatórios de ambos os casos, sendo de cinco anos no primeiro e de 16 anos no segundo. No último, o período foi compreendido entre a primeira e a segunda recorrência.

Em sua casuística de 44 TOQs, Brondum e Jensen (1991) realizaram acompanhamento com regularidade anual. Das oito recorrências registradas, 87,5% se manifestaram até o segundo ano e uma depois do quinto. Ressalta-se que o acompanhamento mínimo desse estudo foi de sete anos.

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.

Pitak-Arnnop et al. (2010) estudaram a recorrência do TOQ após a exérese conservadora, acompanhando os casos com regularidade anual nos primeiros cinco anos e bianual a partir do sexto ano. Foram contabilizadas 28 lesões recorrentes, incluindo sete que reincidiram duas ou três vezes. Do total de 37 recorrências, 32 (86,5%) receberam diagnóstico nos primeiros cinco anos. Portanto, algumas lesões manifestaram o evento mais de uma vez nesse período.

Balmick et al. (2011) descreveram 10 (58,8%) recorrências em 17 TOQs tratados por diferentes técnicas, incluindo exérese conservadora com ou sem aplicação da solução de Carnoy e terapêutica descompressiva. Observaram média de 2,2 anos de acompanhamento regular para a manifestação das recorrências, destacando que todas foram diagnosticadas no primeiro triênio.

O seguinte método de acompanhamento foi proposto por Apajalahti et al. (2011): periodicidade de uma vez a cada ano, por longo tempo, com radiografia convencional ou tomografia computadorizada, reservando-se o segundo exame em caso de dúvida para possíveis recorrências. Esses autores utilizaram o método em 46 TOQs tratados com exérese e aplicação da solução de Carnoy e observaram recorrência de 39% em acompanhamento médio de 4,7 anos e máximo de oito. Todas as recorrências foram diagnosticadas até o início do quarto ano, sendo que a detecção de 94,4% ocorreu dentro dos primeiros três anos e a média de tempo para o diagnóstico foi de 2,2 anos. Uma lesão evidenciou recorrência multifocal em duas áreas distintas da tuberosidade maxilar, com imagens tomográficas inferiores a 1 cm.

2.11 RISCO ACUMULADO DE RECORRÊNCIA

Forssell (1980) apresentou risco acumulado de recorrência ao analisar 46 TOQs acompanhados anualmente por quatro anos ou mais. O evento 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 queda do risco após esse período. A partir do quinto ano, o risco foi acrescido em 1% devido a uma recorrência no décimo quarto ano de controle pós-operatório.

A recorrência de 44 TOQs associados à SCNCB foi estudada por Donatsky e Hjorting-Hansen (1980). Cada um dos 13 portadores da síndrome foi acompanhado anualmente, durante seis anos, para verificação de recorrências ou de novas lesões. O risco acumulado de recorrência subiu gradativamente à medida que o tempo aumentou, alcançando 20% no segundo ano, 30% no terceiro, 39% no quarto, 50% no quinto e 55% no sexto. Avaliando-se a quantidade de novas recorrências a cada ano, os resultados mostraram acréscimo anual de aproximadamente 10% no primeiro quinquênio e de 5% no sexto ano. Ao final do quinto ano, 85% dos indivíduos apresentaram recorrência e 69% evoluíram com novos TOQs.

Outra estimativa para o risco acumulado de recorrência foi publicada por Forssell et al. (1988), após estudar 67 TOQs acompanhados anualmente por cinco anos. O risco, que foi de 3% no primeiro ano, passou para 37% no terceiro. Como nenhuma recorrência foi observada entre o terceiro e o quinto ano, consideraram o primeiro triênio como o período de maior risco para o TOQ reincidir.

Gosau et al. (2010) analisaram o tempo livre de recorrência de 36 TOQs, pelo método Kaplan-Meier, para estimar o risco acumulado do evento em anos. Tal risco foi de aproximadamente 35% até o quinto ano na exérese conservadora sem complementação cirúrgica, enquanto a exérese precedida por aplicação luminal da solução de Carnoy mostrou índice inferior a 15%. O estudo apontou diferença estatística para os tempos livres de recorrência nos dois grupos.

3 PROPOSIÇÃO

Frente à literatura revisada, propusemo-nos analisar o tempo livre de recorrência do TOQ e responder as seguintes perguntas:

- 1) A terapêutica descompressiva aumenta o risco para recorrências?
- 2) A ostectomia periférica tem maior efetividade quando combinada à aplicação da solução de Carnoy?
- 3) O risco de recorrência das lesões associadas à SCNCB é controlado por tratamentos complementares?

4 CASUÍSTICA-MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

A casuística foi determinada por TOQs primários operados entre 2003 e 2009, no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais do Hospital Universitário e nas Clínicas das Disciplinas de Estomatologia e Cirurgia Odontológica e Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia da USP, desde que diagnosticados pela Disciplina de Patologia Bucal da mesma faculdade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o protocolo 65/2009 (Anexo A).

O primeiro critério de inclusão das lesões na amostra foi a presença de epitélio paraqueratinizado ao exame histopatológico, conforme as recomendações da OMS para diagnóstico do TOQ (Philipsen, 2005). Portanto, casos previamente diagnosticados como queratocisto odontogênico receberam revisão histológica para descartar o cisto odontogênico ortoqueratinizado.

Outro critério foi acompanhamento mínimo de 12 meses para lesões que receberam os seguintes tratamentos: exérese conservadora, terapêutica descompressiva e ostectomia periférica combinada ou não à aplicação da solução de Carnoy. O critério não englobou lesões que se encontravam em atividade de descompressão, ainda que apresentassem o acompanhamento mínimo a partir do início da terapêutica. Lesões recorrentes foram incluídas, independentemente do tempo de acompanhamento.

Os TOQs incluídos foram classificados como síndrômicos ou não síndrômicos de acordo com a associação ou não com a SCNCB. O diagnóstico da síndrome foi considerado nos indivíduos que apresentaram TOQs concomitantes a outro critério *major* ou dois critérios *minor* estabelecidos por Evans et al. (1993). Tais critérios encontram-se discriminados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Critérios diagnósticos para a síndrome do carcinoma nevóide de células basais, segundo Evans et al. (1993)

Critérios <i>Major</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomas nevóides de células basais multifocais (> 2) em qualquer idade ou solitários em idade inferior a 30 anos; ou nevos de células basais (> 10) • Tumores odontogênicos queratocísticos multifocais ou solitários • Depressões palmoplantares (> 3) • Mineralizações meníngeas e/ou cerebrais em idade inferior a 20 anos • História familiar da síndrome
Critérios <i>Minor</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalias esqueléticas congênitas: costelas bífidas, fusionadas, achatadas ou ausentes; vértebras fusionadas ou apinhadas; cifoescoliose • Aumento da circunferência craniana; bossas frontais proeminentes • Fibromas ovarianos ou cardíacos • Meduloblastoma • Cisto linfomesentérico • Malformações congênitas: fenda labial e/ou palatina, polidactilia ou sindactilia, hipertelorismo ocular moderado ou severo e anormalidades oftálmicas (catarata, coloboma ou microftalmia)

Cada TOQ foi identificado numericamente, sendo a numeração equivalente ao do respectivo indivíduo portador. Lesões multifocais receberam a mesma identificação numérica e foram diferenciadas por letras minúsculas sequenciais (exemplo: 7a, 7b e 7c). Para referenciar recorrências, adotou-se a identificação da respectiva lesão primária, complementada pela letra R (exemplo: 7aR, recorrência da lesão 7a).

A localização dos TOQs foi definida 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. Tal definição topográfica foi obtida em radiografias panorâmicas.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Descrição das terapêuticas cirúrgicas

No período compreendido pelo estudo, as terapêuticas cirúrgicas seguiram as descrições abaixo:

- Exérese conservadora: realizada pelas técnicas de enucleação ou curetagem (Figura 4.1), com visão direta ou assistida por fibroscópio cirúrgico (Stryker®) com lente de 0° e diâmetro de 4 mm. Lesões restritas aos tecidos moles, após terapêutica descompressiva, receberam excisão local.
- Terapêutica descompressiva: realizada por excisão parcial da mucosa oral e da parede cística ou por via alveolar subsequente à avulsão de dentes irrompidos nas adjacências da lesão. O procedimento cirúrgico foi concluído pela sutura direta da cápsula às margens da mucosa (marsupialização clássica) ou sutura de um dispositivo de descompressão provisório (Figura 4.1). A duração da terapêutica, conceituada como período descompressivo, foi determinada pela exérese da lesão ou por sua involução clínico-imagiológica na eventual ausência de remoção cirúrgica.
- Ostectomia periférica: realizada na loja óssea com broca de desgaste multilaminada, montada em peça de mão reta conectada a motor cirúrgico rotatório (Figuras 4.2). A técnica foi realizada com visão direta ou assistida por fibroscópio cirúrgico (Stryker®) com lente de 0° e diâmetro de 4 mm, sempre acompanhada de irrigação manual com soro fisiológico 0,9% por meio de seringa hipodérmica e agulha direcionadora.
- Aplicação da solução de Carnoy: realizada na loja óssea por embebição de gazes estéreis, com o auxílio de seringa hipodérmica e agulha direcionadora, com duração de três minutos (Figura 4.2). Foi sucedida por irrigação abundante com soro fisiológico 0,9%, executada com seringa hipodérmica e agulha direcionadora.

Figura 4.1 – Exemplos de tratamentos principais. A e B – exérese por enucleação; C – terapêutica descompressiva por marsupialização; D e E – terapêutica descompressiva assistida por dispositivo não retentivo

Figura 4.2 – Exemplos de tratamentos complementares. A – ostectomia periférica; B – loja óssea após ostectomia periférica; C – aplicação da solução de Carnoy; D – loja óssea após ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy

4.2.2 Análise do tempo livre de recorrência

A amostra foi dividida em grupos para comparação do tempo livre de recorrência entre terapêuticas cirúrgicas e segundo a associação ou não com a SCNCB. Lesões submetidas à

exérese direta caracterizaram o grupo denominado GE e as que receberam terapêutica descompressiva, com ou sem exérese posterior, compuseram o GD. Na análise do tratamento complementar, as lesões que receberam apenas ostectomia periférica foram alocadas no grupo GO e as que receberam combinação dessa técnica com solução de Carnoy formaram o GC. Análises sobre a influência da SCNCB foram realizadas na amostra total e nas lesões submetidas à exérese direta com complementação cirúrgica. Nessas análises, lesões síndrômicas e não síndrômicas foram distribuídas nos respectivos grupos GS e GnS.

O tempo de acompanhamento em meses foi determinado pelo intervalo entre o tratamento e o controle clínico-imaginológico mais recente, definido com o auxílio de radiografia panorâmica em todos os casos. Complementação com tomografia computadorizada foi utilizada em parte da amostra, sendo imperativa quando houve sobreposição da área operada com a imagem radiolúcida de vias aéreas superiores como seio maxilar, nasofaringe e orofaringe. O tempo livre de recorrência, por sua vez, foi calculado até o acompanhamento final nas lesões não recorrentes e até a manifestação do evento nas lesões que recorreram. O critério para recorrência foi o surgimento de imagem radiográfica ou tomográfica sugestiva de nova lesão nos limites da área operada, com confirmação histopatológica de TOQ.

Como a terapêutica descompressiva pode ou não ser concluída por exérese, o tempo de acompanhamento e o tempo livre de recorrência das lesões do GD foram mensurados a partir de dois momentos: ato da descompressão e exérese. O primeiro momento determinou os respectivos tempos com inclusão do período descompressivo nas análises, para avaliar a influência direta da descompressão na recorrência. O momento “exérese” determinou os tempos após a conclusão da terapêutica descompressiva e foi utilizado somente nas lesões que receberam remoção cirúrgica posterior. Seu objetivo foi avaliar se a descompressão compromete a eficácia da exérese.

Nos grupos GE, GO e GC, o tempo de acompanhamento e o tempo livre de recorrência foram mensurados a partir da exérese. Embora os grupos GO e GC tenham incluído lesões descomprimidas, o período descompressivo foi desconsiderado para estimar os tempos livres de recorrência das lesões a partir dos tratamentos complementares analisados. Os grupos GS e GnS receberam análise das lesões descomprimidas a partir do ato da descompressão.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o programa SPSS 15.0 para digitação e análise estatística dos dados. Os tempos de acompanhamento dos grupos foram descritos por medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparados pelo teste Mann-Whitney (Kirkwood; Sterne, 2006). Os tempos livres de recorrência foram comparados pelo teste log-rank (Kleinbaum, 1996) e utilizados para estimação do risco acumulado do evento e construção de gráficos por função Kaplan-Meier. O critério de censura foi ausência de recorrência, independentemente do tempo de acompanhamento, e as lesões censuradas contribuíram para os gráficos até a data do último controle clínico-imaginalógico. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

A amostra foi composta por 40 lesões provenientes de 31 indivíduos, constando de 18 homens (58,1%) e 13 mulheres (41,9%). A idade na ocasião do diagnóstico variou de nove a 71 anos, com média de 33,3 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 31 indivíduos portadores de tumor odontogênico queratocístico

Quatro (12,9%) dos 31 indivíduos foram considerados portadores da SCNCB, por apresentarem TOQs associados a outro ou outros critérios *major* de Evans et al. (1993), além de alguns critérios *minor*. Sinais observados incluíram mineralizações meníngeas e/ou cerebrais, nevus cutâneos, carcinomas nevóides de células basais, aumento da circunferência craniana, bossas frontais proeminentes, hipertelorismo ocular, anomalias dos arcos costais, cifoescoliose e sindactilia.

Das 40 lesões, 13 (32,5%) foram associadas com a SCNCB e classificadas como síndrômicas. A maior parte da amostra ocorreu na mandíbula ($n = 27$; 67,5%), com prevalência no ramo, e mostrou padrão radiográfico unilocular ($n = 35$; 87,5%). A

distribuição topográfica e os dados clínicos e radiográficos das lesões podem ser observados, respectivamente, na Figura 5.1 e na Tabela 5.1.

Figura 5.1 – Distribuição topográfica da amostra (n = 40)

Tabela 5.1 – Características clínicas e radiográficas da amostra (n = 40)

Lesão	Associação com SCNCB	Localização		Lado	Padrão radiográfico
1	Sim	Md	IC	E	Unilocular
2	----	Md	M	D	Unilocular
3	----	Md	RM	D	Multilocular
4	----	Mx	M	E	Unilocular
5	----	Mx	M	D	Unilocular
6	----	Mx	M	E	Unilocular
7a	Sim	Mx	PM	D	Unilocular
7b	Sim	Mx	IC	E	Unilocular
7c	Sim	Md	IC	E	Unilocular
7d	Sim	Md	RM	D	Unilocular
7e	Sim	Md	RM	E	Unilocular
7f	Sim	Mx	M	D	Unilocular
8	----	Md	RM	D	Unilocular
9	----	Md	RM	E	Unilocular
10	----	Mx	IC	D	Unilocular
11	----	Md	RM	E	Multilocular
12a	Sim	Mx	M	D	Unilocular
12b	Sim	Mx	IC	D	Unilocular
12c	Sim	Mx	M	E	Unilocular
12d	Sim	Md	PM	E	Unilocular
13	----	Md	M	D	Unilocular
14	----	Md	RM	E	Unilocular
15	----	Md	RM	E	Unilocular
16	----	Mx	IC	D	Unilocular
17	----	Md	PM	D	Unilocular
18	----	Md	PM	E	Unilocular
19	----	Md	M	E	Unilocular
20	----	Md	PM	E	Unilocular
21	----	Md	RM	E	Unilocular
22	----	Md	RM	E	Unilocular
23	----	Md	RM	D	Multilocular
24	----	Md	RM	E	Multilocular
25	----	Md	M	E	Unilocular
26	----	Md	PM	D	Unilocular
27	----	Mx	IC	Med	Unilocular
28a	Sim	Md	RM	D	Unilocular
28b	Sim	Md	RM	E	Multilocular
29	----	Md	RM	E	Unilocular
30	----	Mx	PM	D	Unilocular
31	----	Md	RM	E	Unilocular

Legenda: SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais; Md = mandíbula; Mx = maxila; IC = incisivos e caninos; PM = pré-molares; M = molares; RM = ramo mandibular; D = direito; E = esquerdo; Med = mediano

Os tratamentos realizados e os tempos de acompanhamento para cada lesão encontram-se no Gráfico 5.2 e na Tabela 5.2. Foram diagnosticadas seis (15%) recorrências ao longo do tempo de acompanhamento, que variou de 12 a 102 meses (média = 43,5 meses).

O tempo até o diagnóstico das recorrências variou de 18 a 76 meses (média = 33,5 meses ou 2,8 anos), sendo que cinco (83,3%) delas se manifestaram no primeiro triênio.

Gráfico 5.2 – Tratamentos utilizados nos 40 tumores odontogênicos queratocísticos (A, B e C)

Tabela 5.2 – Tratamento, recorrência e tempo de acompanhamento da amostra (n = 40)

Lesão	Tratamento	Recorrência	Tempo de acompanhamento em meses			
			Diagnóstico da recorrência	Período descompressivo	Pós-exérese	Total
1	Ex + OP	----		----	15	15
2	Ex + OP	----		----	24	24
3	Ex + OP	Sim	24	----	30	102
	R Ex + OP + SC	----		----	72	
4	Ex + OP	----		----	12	12
5	Ex + OP	----		----	30	30
6	Ex + OP	----		----	24	24
7a	Ex + OP + SC	Sim	76	----	76	90
	R Ex + OP	----		----	14	
7b	Ex + OP + SC	----		----	90	90
7c	Ex + OP + SC	----		----	87	87
7d	Ex + OP + SC	----		----	92	92
7e	Ex + OP + SC	----		----	92	92
7f	Ex + OP + SC	----		----	30	30
8	Ex + OP + SC	----		----	54	54
9	Ex + OP + SC	Sim	33	----	39	51
	R Ex + OP + SC	----		----	12	
10	Ex + OP + SC	----		----	74	74
11	Ex + OP + SC	----		----	76	76
12a	Ex + OP + SC	----		----	13	13
12b	Ex + OP + SC	----		----	13	13
12c	Ex + OP + SC	----		----	13	13
12d	Ex + OP + SC	----		----	12	12
13	Ex + OP + SC	----		----	48	48
14	Ex + OP + SC	----		----	36	36
15	Ex + OP + SC	----		----	12	12
16	Ex + OP + SC	----		----	12	12
17	Ex + OP + SC	Sim	30	----	54	60
	R Ex + OP + SC	----		----	6	
18	Ex + OP + SC	----		----	46	46
19	Ex + OP + SC	----		----	18	18
20	TD + Ex + OP	----		18	24	42
21	TD + Ex + OP + SC	----		7	23	30
22	TD + Ex + OP + SC	----		12	12	24
23	TD + Ex + OP + SC	----		5	27	32
24	TD + Ex + OP	----		11	36	47
25	TD + Ex + OP + SC	----		4	36	40
26	TD	----		24*	----	72
27	TD + Ex + OP	----		14	18	32
28a	TD + Ex + OP + SC	----		6	40	46
28b	TD + Ex + OP + SC	Sim	20	8	28	45
	R TD + Ex + OP + SC	----		3	6	
29	TD + Ex + OP + SC	----		5	48	53
30	TD + Ex	Sim	18	12	6	18
	R Ex	----		----	----	
31	TD + Ex + OP	----		4	18	22

Legenda: Ex = exérese; OP = ostectomia periférica; SC = solução de Carnoy; TD = terapêutica descompressiva.

(*) Período descompressivo estimado pela involução radiográfica, pois a lesão 26 não recebeu exérese

As Tabelas 5.3 e 5.4 mostram que não houve diferença estatisticamente significativa nos tempos de acompanhamento entre os tratamentos principais, entre os tratamentos complementares e entre associação e não associação das lesões com a SCNCB, considerando-se ou não o período descompressivo ($p > 0,05$).

Tabela 5.3 – Descrição dos tempos de acompanhamento nos grupos amostrais e resultados dos testes Mann-Whitney (valor de p), considerando-se o período descompressivo

Variável	Tempo de acompanhamento em meses					n	p
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo		
Tratamento principal							0,955
Exérese (GE)	45,4	31,7	36	12	102	27	
Terapêutica descompressiva (GD)	38,7	14,6	40	18	72	13	
SCNCB							0,776
Sindrômico (GS)	49,1	35,7	45	12	92	13	
Não-sindrômico (GnS)	40,4	22,5	36	12	102	27	

Legenda: DP = desvio padrão; n = número; SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Tabela 5.4 – Descrição dos tempos de acompanhamento nos grupos amostrais e resultados dos testes Mann-Whitney (valor de p), desconsiderando-se o período descompressivo

Variável	Tempo de acompanhamento em meses					n	p
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo		
Tratamento principal							0,199
Exérese (GE)	45,4	31,7	36	12	102	27	
Terapêutica descompressiva (GD)	27,1	12,5	25,5	6	48	12	
Tratamento complementar							0,205
Ostectomia periférica (GO)	30,3	26,2	24	12	102	10	
Ostectomia periférica + solução de Carnoy (GC)	44,4	28,4	38,5	12	92	28	

Legenda: DP = desvio padrão; n = número

Os dados relacionados ao tempo livre de recorrência, com e sem o período descompressivo, encontram-se nas Tabelas 5.5 e 5.6. Esse tempo não foi influenciado pelas variáveis terapêutico-cirúrgicas analisadas nem pela associação com a SCNCB, pois os resultados obtidos nos grupos comparados não evidenciaram diferença estatística ($p > 0,05$).

Tabela 5.5 – Estimativa dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier e porcentagem (%) do evento nos grupos amostrais e resultados dos testes log-rank (valor de p), considerando-se o período descompressivo

Variável	Tempo livre de recorrência em meses			n	Recorrências		p
	Média	IC (95%)			n	%	
		Inferior	Superior				
Tratamento principal							0,905
Exérese (GE)	77,8	65,4	90,2	27	4	14,8	
Terapêutica descompressiva (GD)	63,8	53,4	74,2	13	2	15,4	
SCNCB							0,833
Sindrômico (GS)	80,2	63,7	96,7	13	2	15,4	
Não-sindrômico (GnS)	65,7	56,5	74,8	27	4	14,8	

Legenda: IC = intervalo de confiança; n = número; SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Tabela 5.6 – Estimativa dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier e porcentagem (%) do evento nos grupos amostrais e resultados dos testes log-rank (valor de p), desconsiderando-se o período descompressivo

Variável	Tempo livre de recorrência em meses			n	Recorrências		p
	Média	IC (95%)			n	%	
		Inferior	Superior				
Tratamento principal							0,480
Exérese (GE)	77,8	65,4	90,2	27	4	14,8	
Terapêutica descompressiva (GD)	41,5	33,2	49,7	12	2	16,7	
Tratamento complementar							0,662
Ostectomia periférica (GO)	34,0	30,4	37,6	10	1	10,0	
Ostectomia periférica + solução de Carnoy (GC)	79,8	69,0	90,6	28	4	14,3	

Legenda: IC = intervalo de confiança; n = número

O risco acumulado de recorrência atingiu percentual máximo até o primeiro triênio em todos os grupos de variáveis analisadas por cinco anos (Tabelas 5.7 e 5.8). Devido à manifestação de uma recorrência no sétimo ano de acompanhamento, houve acréscimo tardio do risco nos seguintes grupos: GE, GC e GS. Tais acréscimos são evidenciados nos gráficos por função Kaplan-Meier (Gráficos 5.3 – 5.7).

Tabela 5.7 – Risco acumulado de recorrência (%) nos grupos amostrais, considerando-se o período descompressivo

Variável	n	Risco acumulado de recorrência (%) em anos				
Tratamento principal		1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Exérese (GE)	27	0,0	5,6	19,2	19,2	19,2
Terapêutica descompressiva (GD)	13	0,0	15,4	15,4	15,4	15,4
SCNCB						
Sindrômico (GS)	13	0,0	12,5	12,5	12,5	12,5
Não-sindrômico (GnS)	27	0,0	8,7	21,3	21,3	21,3

Legenda: n = número; SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Tabela 5.8 – Risco acumulado de recorrência (%) nos grupos amostrais, desconsiderando-se o período descompressivo

Variável	n	Risco acumulado de recorrência (%) em anos				
Tratamento principal		1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Exérese (GE)	27	0,0	5,6	19,2	19,2	19,2
Terapêutica descompressiva (GD)	12	16,7	16,7	16,7	16,7	----
Tratamento complementar						
Ostectomia periférica (GO)	10	0,0	16,7	16,7	----	----
Ostectomia periférica + solução de Carnoy (GC)	28	3,6	3,6	15,3	15,3	15,3

Legenda: n = número

5.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO PRINCIPAL

Vinte e sete (67,5%) lesões receberam exérese direta e compuseram o GE, enquanto o restante da amostra (n = 13; 32,5%), submetida à terapêutica descompressiva com ou sem exérese, formou o GD. Tratamentos complementares ocorreram em todas as lesões do GE e em 11 (84,6%) do GD. Uma das duas lesões desprovidas de tratamento complementar não recebeu exérese porque ostentou completa involução clínica e imaginológica ao final da descompressão.

A terapêutica descompressiva seguiu a técnica de marsupialização em 11 (84,6%) lesões e foi assistida por dispositivos não retentivos em duas. Três lesões que receberam marsupialização tiveram multilocularidade confirmada no transoperatório, exigindo a ruptura dos septos interlocares. As que receberam dispositivos eram uniloculares, com imagem folicular e se manifestaram em crianças. Ambas receberam descompressão por via alveolar, após avulsão de dentes decíduos, que favoreceu a erupção dos dentes permanentes impactados. Uma delas foi a lesão 26, que regrediu totalmente.

O período descompressivo variou de quatro a 18 meses (média = 8,8 meses) nas lesões que receberam exérese posterior e foi estimado em 24 meses na lesão 26. Diminuição da imagem radiográfica e afastamento dela em relação a regiões e estruturas anatômicas adjacentes (cavidade nasal, seio maxilar, órbita ou canal mandibular) foram achados imaginológicos presenciados em todas as lesões submetidas à descompressão, independentemente de sua duração. Ao final da terapêutica, evidenciaram fissura ou pequena depressão de aspecto invaginado na mucosa correspondente ao orifício descompressivo (Figura 5.2). O achado clínico não se aplicou à lesão 26.

Figura 5.2 – Terapêutica descompressiva de tumor odontogênico queratocístico. A – imagem radiográfica inicial, com os limites sugeridos para a lesão (setas); B – excisão de fragmento de mucosa e parede cística; C – conclusão do orifício descompressivo com suturas; D e E – Orifício descompressivo após duas semanas e quatro meses, respectivamente; F – imagem radiográfica sugerindo involução da lesão em quatro meses; G – Excisão da lesão residual; H – Peça cirúrgica; I – loja óssea após ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy; J e K – imagens radiográficas não sugestivas de recorrência em seis e 40 meses de acompanhamento, considerando-se o período descompressivo, sugerindo cicatriz óssea sem crescimento (setas); L – imagem tomográfica não sugestiva de recorrência em 40 meses de acompanhamento a partir do ato da descompressão (seta)

Dados transoperatórios foram registrados em nove das 12 lesões submetidas à exérese depois do período descompressivo. Oito (88,9%) delas apresentaram espessamento da parede cística e seis (66,7%) receberam exérese pela técnica de curetagem. Além do aspecto friável, um fator que prejudicou a enucleação foi o colapso das paredes císticas em algumas áreas da lesão, principalmente nas proximidades de raízes dentais e na porção supero-posterior do ramo mandibular. Apenas uma (11,1%) das lesões recebeu enucleação e as outras duas (22,2%) foram excisadas porque estavam restritas à mucosa.

Foram observadas quatro (14,8%) recorrências no GE e duas (15,4%) no GD, em tempos médios de acompanhamento de 45,4 e 38,6 meses, considerando-se o período descompressivo no segundo grupo. As recorrências do GD foram detectadas após a exérese, mas se desenvolveram nos limites radiográficos que as lesões primárias apresentavam antes da terapêutica descompressiva (Figuras 5.3 e 5.4).

Uma recorrência (lesão 28bR) se caracterizou por duas imagens radiolúcidas distintas nos limites anterior e posterior da correspondente lesão primária, evidenciando um padrão de manifestação multifocal (Figura 5.4). Sua lesão primária era multilocular e relacionada à microcistos satélites na cápsula e na mucosa oral sobrejacente (Figura 5.5).

Três (75%) recorrências do GE foram diagnosticadas entre o 20º e o 33º mês, enquanto as duas recorrências do GD se manifestaram dentro dos primeiros 20 meses após o início da descompressão. O risco acumulado de recorrência até o quinto ano foi de 19,2% nas lesões tratadas por exérese e de 15,4% nas que receberam terapêutica descompressiva (Tabela 5.7; Gráfico 5.3). Considerando-se o momento da exérese, as recorrências do GD se manifestaram nos primeiros 12 meses e o risco acumulado de recorrência chegou a 16,7% nos primeiros quatro anos (Tabela 5.8; Gráfico 5.4).

Figura 5.3 – Recorrência em tumor odontogênico queratocístico submetido à terapêutica descompressiva. A – imagem radiográfica inicial; B – orifício descompressivo; C – imagem radiográfica após 12 meses de terapêutica descompressiva, sugerindo involução significativa da lesão (*) e neoformação óssea (área quadriculada) antes do diagnóstico da recorrência; D – aspecto clínico da lesão residual (área circular) correspondente à imagem radiográfica indicada em C por *; E – fragmento de mucosa removido, correspondente à lesão residual; F – erupção dos dentes impactados pela lesão; G – aspecto histopatológico do fragmento de mucosa, mostrando a relação entre o tumor odontogênico queratocístico (TOQ) e o epitélio da mucosa oral (MO); H – ampliação da área quadriculada indicada em G, mostrando epitélio neoplásico do TOQ; I e J – imagens radiográficas da recorrência (seta)

Figura 5.4 – Recorrência multifocal em tumor odontogênico queratocístico submetido à terapêutica descompressiva. A – imagem radiográfica inicial; B – imagem radiográfica após oito meses de terapêutica descompressiva; C – ampliação da imagem radiográfica indicada em B, sugerindo neoformação óssea (área quadriculada) antes do diagnóstico da recorrência; D – imagem radiográfica da recorrência multifocal (setas); E, F, G e H – imagens tomográficas em cortes axial, coronal e sagital e em reconstrução 3D, realizadas 16 meses após a imagem radiográfica indicada em D, mostrando crescimento da recorrência (setas) e nova lesão primária na maxila (*)

Figura 5.5 – Tumor odontogênico queratocísticos primário relacionado à recorrência multifocal. A – aspecto clínico, mostrando a mucosa excisada para marsupialização (área circular); B e C – aspecto histopatológico da mucosa oral (MO) que foi excisada, mostrando microcisto (MC); D – ampliação da área quadriculada indicada em C, mostrando epitélio paraqueratinizado; E – Peça cirúrgica após a terapêutica descompressiva; F e G – aspecto histopatológico do tumor odontogênico queratocístico (TOQ), mostrando microcisto (MC) em formação na cápsula, nas proximidades da mucosa oral (MO); H – ampliação da área quadriculada indicada em G

Gráfico 5.3 – Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo tratamentos principais, considerando-se o período descompressivo

Gráfico 5.4 – Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo tratamentos principais, desconsiderando-se o período descompressivo

5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPLEMENTAR

As 38 lesões primárias que receberam tratamento complementar foram distribuídas nos grupos GO e GC, de acordo com o método utilizado. Dez (26,3%) foram tratadas com ostectomia periférica e compuseram o GO, enquanto as outras 28 (73,7%), que também receberam solução de Carnoy, formaram o GC. Terapêutica descompressiva foi realizada em quatro (40%) lesões do GO e em sete (25%) do GC

Fibroscopia foi utilizada para guiar a exérese e a ostectomia periférica em duas lesões (23 e 24), visando diminuir a permanência de fragmentos neoplásicos e a possibilidade de dano ao feixe vículo-nervoso alveolar inferior (Figura 5.6). As lesões localizavam-se no ramo da mandíbula e apresentavam grande intimidade com o canal mandibular.

Foram observadas quatro (14,3%) recorrências no GC e uma (10%) no GO, em respectivas médias de acompanhamento de 44,4 e 30,3 meses. As recorrências do GC se desenvolveram de lesões primárias descomprimidas ($n = 1$ de 7; 14,3%) e não descomprimidas ($n = 3$ de 21; 14,3 %), sem diferença percentual. Uma das lesões que recebeu exérese direta desenvolveu a recorrência tardia (7aR), citada anteriormente. Sua manifestação ocorreu em área previamente ocupada por fístula na mucosa alveolar sobrejacente à lesão, que apresentava infecção secundária. Apesar da remoção da fístula, novo trajeto fistuloso sem secreção se refez e permaneceu inalterado até iniciar processo osteolítico no sétimo ano de acompanhamento (Figura 5.7).

A única recorrência do GO e três (75%) do GC foram diagnosticadas até o 36º mês. Devido ao menor período de acompanhamento no GO, não foi possível comparar seu risco acumulado de recorrência ao do GC na avaliação de cinco anos. Ao fim do triênio, os riscos foram estimados em 16,7% e 15,3% nos respectivos grupos (Tabela 5.8; Gráfico 5.5).

Figura 5.6 – Tratamento de tumor odontogênico queratocístico assistido por fibroscopia: A – imagem radiográfica inicial; B – imagem radiográfica após terapêutica descompressiva; C – loja óssea após ostectomia periférica, com destaque à fenestração do canal mandibular (área quadriculada); D – vista ampliada da fenestração do canal mandibular (seta); E – fibroscopia, mostrando a integridade do feixe vâsculo-nervoso (FVN) alveolar inferior e sua relação com o tecido ósseo (O) tratado pela ostectomia periférica; F – peça cirúrgica; G – imagem tomográfica não sugestiva de recorrência (seta) após 47 meses de acompanhamento, considerando-se o período descompressivo

Figura 5.7 – Recorrência em tumor odontogênico queratocístico (TOQ) submetido à exérese complementada por ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy: A – imagem tomográfica; B – fístula em mucosa alveolar (área circular); C – aspecto transoperatório após fistulectomia; D – peça cirúrgica; E e F – aspectos clínicos pós-operatórios de 24 e 76 meses, evidenciando novo trajeto fistuloso (seta); G – imagem radiográfica pós-operatória de 76 meses, sugerindo osteólise (seta); H – imagem tomográfica pós-operatória de 76 meses, mostrando possível relação entre a osteólise e o trajeto fistuloso (seta); I e J – Exérese e aspecto da loja óssea após ostectomia periférica; K – peça cirúrgica; L – aspecto histopatológico, confirmando TOQ

Gráfico 5.5 – Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo tratamentos complementares

5.3 SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS

Em relação à associação com a SCNCB, 13 (32,5%) lesões se enquadraram no GS e 27 (67,5%) no GnS. Terapêutica descompressiva foi empregada para duas (15,4%) e 11 (40,7%) lesões, nos respectivos grupos. Todas do primeiro grupo receberam tratamento complementar à exérese, assim como 25 (92,6%) do segundo. Ostectomia periférica combinada à aplicação da solução de Carnoy foi a complementação cirúrgica prevalente nos dois grupos, principalmente no GS, que a exibiu em 12 lesões (92,3%). Quando exérese direta foi realizada, o método complementou a terapêutica de 10 lesões do GS e 11 do GnS.

Duas (15,4%) recorrências se desenvolveram no GS e quatro (14,8%) no GnS, em tempos médios de acompanhamento de 49,1 e 40,4 meses. O GS incluiu a recorrência multifocal (lesão 28bR) relacionada à terapêutica descompressiva e a que se desenvolveu tardiamente na mucosa alveolar (lesão 7aR). A recorrência multifocal do GS e todas do GnS se manifestaram entre o 18º e o 36º mês, determinando respectivos valores de 12,5% e 21,3% para o risco acumulado de recorrência em cinco anos nesses grupos (Tabela 5.7; Gráfico 5.6).

Gráfico 5.6 – Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo associação e não associação com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Legenda: SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Analisando-se apenas a terapêutica por exérese direta, ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, uma (10%) recorrência se manifestou no GS e outras duas (18,2%) no GnS, em médias de acompanhamento de 53,2 e 44,3 meses (Tabelas 5.9 e 5.10). As curvas de Kaplan-Meier sugeriram diferença nos tempos livres de recorrência das lesões dos dois grupos, mas as amostras parciais foram insuficientes para afirmar significância estatística ($p > 0,05$). No GS, o risco acumulado de recorrência das lesões que receberam o tratamento foi nulo até o final do quinto ano (Tabela 5.11; Gráfico 5.7).

Tabela 5.9 – Descrição dos tempos de acompanhamento em tumores odontogênicos queratocísticos associados e não associados à síndrome do carcinoma nevóide de células basais, tratados por exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, e resultado do teste Mann-Whitney (valor de p)

Variável	Tempo de acompanhamento em meses					n	p
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo		
SCNCB							0,512
Sindrômico (GS)	53,2	39,4	58,5	12	92	10	
Não-sindrômico (GnS)	44,3	22,7	48	12	76	11	

Legenda: DP = desvio padrão; n = número; SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Tabela 5.10 – Estimativa dos tempos livres de recorrência por função Kaplan-Meier e porcentagem (%) do evento em tumores odontogênicos queratocísticos associados e não associados à síndrome do carcinoma nevóide de células basais, tratados por exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, e resultado do teste log-rank (valor de p)

Variável	Tempo livre de recorrência em meses			n	Recorrências		p
	Média	IC (95%)			n	%	
		Inferior	Superior				
SCNCB							0,391
Sindrômico (GS)	88,8	83,2	94,4	10	1	10,0	
Não-sindrômico(GnS)	64,9	51,5	78,2	11	2	18,2	

Legenda: IC = intervalo de confiança; n = número; SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Tabela 5.11 – Risco acumulado de recorrência (%) em tumores odontogênicos queratocísticos associados e não associados à síndrome do carcinoma nevóide de células basais, tratados por exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy

Variável	n	Risco acumulado de recorrência (%) em anos				
		1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Sindrômico	10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Não-sindrômico	11	0,0	0,0	25,0	25,0	25,0

Legenda: n = número; SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

Gráfico 5.7 – Risco acumulado de recorrência por função Kaplan-Meier, segundo associação e não associação com a síndrome do carcinoma nevóide de células basais, para exérese complementada com ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy

Legenda: SCNCB = síndrome do carcinoma nevóide de células basais

6 DISCUSSÃO

Durante décadas, o TOQ ou “queratocisto odontogênico” foi fonte de discussão entre membros da especialidade de cirurgia e traumatologia bucomaxilofaciais. Nesta década, o tema ganhou evidência ainda maior pelas modificações conceituais estabelecidas para a doença e por sua mudança de classificação para o grupo das neoplasias odontogênicas.

A reclassificação do TOQ foi defendida na década de 80, mas a necessidade de estudos adicionais e o receio de mudanças radicais na sua terapêutica mantiveram-no no grupo dos cistos odontogênicos na classificação da OMS, de 1992. Fatos favoráveis à sua reclassificação abrangeram, entre outros, o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas conservadoras e eficazes no controle de sua recorrência.

Antes da reclassificação da OMS, de 2005, estudos incluíam o cisto odontogênico ortoqueratinizado em suas casuísticas (Browne, 1971; Forssell, 1980; Forssell et al., 1988; Crowley et al., 1992; Lam; Chan, 2000). Seus resultados foram e são importantes para o esclarecimento de aspectos relacionados ao TOQ, pois estudos baseados na nova classificação não mostraram modificações em sua prevalência (Habibi et al., 2007; Gonzales-Alva et al., 2008).

A casuística estudada seguiu os critérios de diagnóstico recomendados pela OMS e coincidiu com as características etárias e topográficas prevalentes na literatura consultada, mostrando epitélio paraqueratinizado em todas as lesões, picos de incidência nas proximidades da terceira e da sexta décadas e média de idade dos pacientes em torno de 30 anos (Partridge; Towers, 1987; Haring; van Dis, 1988; Brondum; Jensen, 1991; Dammer et al., 1997; El-Haji; Anneroth, 1996; Myoung et al., 2001). Foram constatadas prevalência no gênero masculino e predileção pelo ramo mandibular, como na maioria dos estudos revisados (Browne, 1971; Haring; van Dis, 1988; Lam; Chan, 2000; Stoelinga, 2001; Nakamura et al., 2002; Slootweg, 2009).

À semelhança de muitos estudos sobre o TOQ, os grupos amostrais foram formados por lesões e não por indivíduos (Browne, 1971; Forssell, 1980; Partridge; Towers, 1987; Forssell et al., 1988; El-Haji; Anneroth, 1996; Stoelinga, 2001; Nakamura et al., 2002). Esse desenho metodológico foi o mais apropriado para determinar o tempo livre de recorrência do TOQ nos portadores da SCNCB, pois lesões multifocais de um mesmo indivíduo receberam terapêuticas cirúrgicas distintas e em momentos diferentes. Outra razão que determinou a metodologia foi a raridade da síndrome referida e o consequente número reduzido de indivíduos, que dificultaria o estabelecimento do grupo sindrômico.

6.1 MANIFESTAÇÃO DAS RECORRÊNCIAS

O tempo até a manifestação das recorrências do TOQ sofre variação por diversos fatores e deve ser discutido para a correta interpretação dos resultados deste estudo. O seguimento mínimo da amostra analisada não foi expressivo, mas permitiu constatação de neoformação óssea após a terapêutica cirúrgica de todas as lesões. A neoformação óssea representa critério para condicionar ausência de recorrência no acompanhamento inicial, pois favorece a detecção de lesões residuais decorrentes da exérese incompleta da parede cística.

Uma lesão residual do TOQ é diagnosticável no primeiro ano do acompanhamento, quando apresenta dimensão suficiente para identificação imaginológica (Zhao et al., 2010). Caso não apresente, especula-se a formação de imagem sugestiva de recorrência em poucos anos, devido ao potencial de crescimento médio de 7mm/ano demonstrado por Forssell (1980). Essa hipótese é suportada pelos estudos de Brondum e Jensen (1991), Madras e Lapointe (2008) e Balmick et al. (2011), pois todas as recorrências se manifestaram até o terceiro ano. Ressalta-se que a maioria delas foi relacionada ao tratamento mais susceptível à permanência de fragmentos neoplásicos na loja óssea: exérese conservadora sem complementação cirúrgica.

Recorrências por microcistos satélites não apresentam evolução conhecida, mas é possível que a progressão delas seja semelhante porque exibem o mesmo epitélio paraqueratinizado. A hipótese de microcistos permanecerem inativos ao longo de anos e provocarem recorrência tardiamente não parece fundamentada, pois, na ausência de desenvolvimento, sofrem a degeneração descrita por Browne (1971) e reafirmada por Woolgar et al. (1987). Se microcistos apresentarem potencial de crescimento semelhante ao descrito por Forssell (1980), parece aceitável a manifestação imaginológica da recorrência nos primeiros anos do acompanhamento.

A regularidade do acompanhamento e a precisão do exame de imagem são fundamentais para o diagnóstico oportuno das recorrências do TOQ. Com avaliações radiográficas e/ou tomográficas anuais, Apajalahti et al. (2011) diagnosticaram todas as recorrências até o início do quarto ano e 94,4% delas dentro do terceiro. A média de tempo até a manifestação das recorrências foi de apenas 2,2 anos e a tomografia computadorizada permitiu a detecção de imagens menores que 1 cm. O presente estudo mostrou resultados similares, com os mesmos exames de imagem, pois 83,3% das recorrências se manifestaram no primeiro triênio e a média de tempo para a manifestação de todas elas foi 2,8 anos.

Forssell et al. (1988) consideram o período de três anos suficiente para a manifestação imaginológica de grande parte das recorrências do TOQ. Seus resultados em lesões acompanhadas por cinco anos mostraram risco acumulado para recorrência de 3% no primeiro ano e de 37% no terceiro, sem nenhum acréscimo nesse número até a conclusão do quinto ano, como observado neste estudo. Essas observações sugerem que muitas recorrências tardias, diagnosticadas após o quinto ano, podem ser decorrentes de atraso no diagnóstico ou de uma baixa capacidade proliferativa da lesão. O primeiro motivo resultaria de acompanhamento sem regularidade ou com registro imaginológico inadequado, enquanto o último estaria relacionado a indivíduos com meia idade e não portadores da SCNCB.

As observações de Forssell et al. (1988) não explicam recorrências diagnosticadas após décadas de acompanhamento regular, como as descritas por Oikarinen (1990). Uma possibilidade que justifica a recorrência tardia nos casos que recebem longo acompanhamento regular é o desenvolvimento de novo TOQ primário na área operada, a partir de remanescentes da lâmina dental ou da camada basal do epitélio oral. Esse fenômeno é mais observado em portadores da SCNCB, mas também é descrito em TOQs não síndrômicos (Moreta et al., 2006).

Manifestação tardia ainda pode estar relacionada com remanescentes neoplásicos deixados nos tecidos moles adjacentes, como foi sugerido em uma das recorrências deste estudo. Ela se manifestou no sétimo ano com discreta imagem tomográfica e certamente apresentaria atraso de alguns anos em seu diagnóstico, caso o acompanhamento não fosse regular. A fístula supostamente relacionada a ela permaneceu em todo o período considerado livre de recorrência e parece possível que a manifestação tardia tenha sido influenciada por um lento processo de invasão óssea, à semelhança do que foi proposto por Stoelinga (1976) e Shear e Altini (1976) em relação aos TOQs originados do epitélio oral.

A fisiopatologia a partir de trajetos fistulosos foi aventada por Forssell (1980) como justificativa para o comportamento recorrente de TOQs infectados. Ressalta-se que a presença de fístulas também representa um fator de risco para recorrências tardias e um critério importante para determinar a necessidade da excisão tegumentar.

6.2 TEMPO LIVRE DE RECORRÊNCIA

A maioria dos estudos revisados apresentou o índice de recorrência em percentuais estáticos e o tempo de acompanhamento em medidas resumo (média e desvio padrão), sem correlacioná-los. Esse método foi realizado neste estudo, para comparação com resultados de outros autores, além da análise do tempo livre de recorrência.

A análise do tempo livre de recorrência permite estimar o risco acumulado desse evento ao longo do acompanhamento. Como grande parte das recorrências é passível de diagnóstico no primeiro triênio, a estimativa do risco acumulado de recorrência durante e após esse período representa um método adicional útil e aplicável para comparação de tratamentos e outras variáveis relacionadas ao evento. Outra vantagem constitui a análise de tratamentos prolongados a partir de dois momentos diferentes, como foi realizada no grupo das lesões que sofreram descompressão. A consideração do período descompressivo, em especial, permitiu avaliar o tempo em que as lesões permaneceram livres de recorrência a partir da

descompressão e não somente a influência dessa forma de terapêutica na eficácia da exérese. O fato de ambas as recorrências relacionadas à descompressão terem ocorrido fora dos limites englobados na exérese ilustra a importância da metodologia e justifica sua aplicação no presente estudo.

As análises dos tempos livres de recorrência deste estudo foram obtidas pelo método Kaplan-Meier, que trabalha com a hipótese de casos censurados apresentarem comportamento semelhante ao dos que são acompanhados até o evento (Kleinbaum, 1996). À exceção do grupo caracterizado pela terapêutica descompressiva, o método estimou acréscimo dos riscos para a recorrência nos momentos finais indicados nos gráficos. Isso esclarece que a inclusão de lesões que se encontravam em risco para a recorrência (censuradas) não comprometeu significativamente a análise, ainda que o tempo de acompanhamento tenha sido pequeno em algumas delas. Portanto, houve minimização do *viés* relacionado à inclusão de amostras com baixo tempo de acompanhamento, ao contrário do que ocorreu nos estudos que analisaram apenas as porcentagens estáticas da recorrência.

O método Kaplan-Meier também possibilitou a comparação de terapêuticas que apresentavam divergência relativa no seguimento das lesões não recorrentes, apesar de os testes Mann-Whitney não terem evidenciado significância na diferença dos tempos de acompanhamento. A divergência de seguimento entre grupos comparados a partir da exérese refletiu apenas nas médias do tempo livre de recorrência (Tabelas 5.5 e 5.6), sem prejuízo estatístico das análises, pois a comparação é feita no período coincidente das curvas do risco acumulado.

Entre os estudos revisados, apenas o de Gosau et al. (2010) utilizou o método Kaplan-Meier para comparar tempos livres de recorrência em tratamentos do TOQ. Esses autores mostraram risco acumulado de recorrência de aproximadamente 35% nos primeiros cinco anos, em lesões não associadas à SCNCB que receberam exérese sem tratamento complementar. O presente estudo calculou o risco acumulado de recorrência em cinco anos, analisando lesões associadas e não associadas à SCNCB, e evidenciou valores muito inferiores para a terapêutica descompressiva e associação síndrome (15,4% e 12,5%, respectivamente). Considerando-se que 95% dos casos receberam tratamento complementar, as estimativas do risco acumulado de recorrência sugerem que a descompressão possui aplicabilidade e que a maior recorrência dos TOQs síndrômicos é controlável na terapêutica cirúrgica.

6.3 TERAPÊUTICA DESCOMPRESSIVA

“Terapêutica descompressiva” foi o termo padronizado para referenciar a marsupialização, a descompressão propriamente dita e técnicas cirúrgicas modificadas que promovam efeito descompressivo em lesões císticas, devido à diversidade conceitual existente nos artigos científicos (Pogrel; Jordan, 2004; Pogrel, 2005; Tolstunov, 2008). Embora a maioria das lesões analisadas tenha recebido marsupialização, o termo utilizado foi preferível por abranger os dois casos que tiveram dispositivos provisórios no orifício descompressivo. Ressalta-se que essas diferenças de ordem técnica não comprometeram os resultados, pois o efeito descompressivo foi evidente em todas as lesões que receberam as terapêuticas em questão.

Muito se discute sobre a utilização da terapêutica descompressiva no TOQ, devido à diversidade de resultados frente a sua recorrência. Sua capacidade de modular a proliferação celular na neoplasia odontogênica foi demonstrada por diversos autores, com aparente diminuição da agressividade local (Marker et al., 1996; Nakamura et al., 2002; Ninomiya et al., 2002; August et al., 2003; Pogrel; Jordan, 2004; Clark et al., 2006; Suyama et al., 2008). Outro benefício descrito, mas não observado neste estudo, é a facilitação para a enucleação depois da descompressão.

Uma discussão sobre a terapêutica descompressiva não pode ser iniciada antes da abordagem dos princípios que levam à sua necessidade. Tal conduta é reservada principalmente para lesões císticas de grandes proporções, que mantenham intimidade com estruturas anatômicas importantes ou que propiciem risco de fratura na mandíbula. Curiosamente, a dimensão é uma variável associada à multilocularidade no TOQ e relacionada com maior recorrência (Yagyuu et al., 2008; Boffano et al., 2010; Gosau et al., 2010; Buckley et al., 2012). Portanto, pode-se considerar que muitos TOQs que necessitam de terapêutica descompressiva já apresentam risco aumentado para recorrência em função do tamanho apresentado.

O grande questionamento sobre a terapêutica descompressiva consiste na possível permanência de tecido neoplásico nos limites originais da lesão ou no seu trajeto de

involução. O presente estudo evidenciou recorrências no trajeto de involução relacionada à descompressão, respectivamente, 18 e 20 meses depois do início do tratamento. Ambos os casos foram associados com imagem radiográfica sugestiva de neoformação óssea no local das recorrências, antes do diagnóstico delas ser realizado.

Partridge e Towers (1987) e Pogrel (2007) sugeriram que recorrências no trajeto de involução de TOQs descomprimidos são causadas pelo desprendimento de microcistos satélites ou de pequenos lóculos císticos acessórios. Uma das recorrências associadas à terapêutica descompressiva pode estar relacionada com esse processo, pois o TOQ primário era associado à SCNCB, apresentava multilocularidade confirmada no transoperatório e mostrava microcistos satélites na cápsula e na mucosa oral sobrejacente a ela. As evidências são bastante indicativas, mas a fragmentação da lesão primária na exérese credencia a permanência de epitélio luminal como outra causa possível nesse caso.

A permanência de epitélio luminal no trajeto de involução de TOQs descomprimidos pode estar relacionada com colapso das paredes císticas e consequente falha de sua migração. Esse colapso foi observado na exérese de algumas lesões, em áreas radiograficamente sugestivas de neoformação óssea, com maior evidência nas proximidades de raízes dentais e na porção supero-posterior do ramo mandibular. Principalmente nas regiões interradiculares, pode predispor à exérese incompleta pela dificuldade de acesso ou pelo receio de lesão aos feixes vâsculo-nervosos apicais. A outra recorrência relacionada à terapêutica descompressiva se manifestou em região interradicular e pode ter sido influenciada por colapso cístico.

Os resultados sugeriram que a terapêutica descompressiva predispõe ao risco de recorrências multifocais no TOQ. Embora elas sejam possíveis nesse tratamento, autores descreveram o mesmo padrão de reincidência após exérese direta (Brondum; Jensen, 1991; Stoelinga, 2001; Apajalahti et al., 2011). À semelhança do caso diagnosticado na amostra estudada, as recorrências observadas por Stoelinga (2001) e Apajalahti et al. (2011) foram relacionadas com TOQs primários de grande extensão e/ou multiloculares, respectivamente localizados nas regiões do ramo mandibular e da tuberosidade maxilar. Na lesão primária descrita por Stoelinga (2001), microcistos satélites também foram evidenciados na cápsula e nos tecidos moles suprajacentes. Portanto, o padrão multifocal de recorrência do TOQ pode ser mais influenciado por fatores clínico-imaginológicos, transoperatórios e histopatológicos e menos relacionado com o tratamento empregado.

Apesar das controvérsias ligadas à terapêutica descompressiva de TOQs, alguns estudos demonstraram que o método produz índices de recorrência inferiores ou equivalentes aos da exérese (Partridge; Towers, 1987; Brondum; Jensen, 1991; Nakamura et al., 2002; Zhao et al., 2002; Habibi et al., 2007). Kolokythas et al. (2007) descreveram maior recorrência em TOQs descomprimidos, com índice de 18,2%, mas as técnicas de exérese utilizadas nas lesões não descomprimidas envolveram ressecção ou tratamento complementar com ostectomia periférica.

Este estudo mostrou reincidência semelhante em TOQs tratados por exérese (14,8%) e terapêutica descompressiva (15,4%), sem diferença estatística dos tempos livres de recorrência. Também estimou risco acumulado de 19,2% e 15,4% para o evento nos TOQs submetidos aos respectivos tratamentos, nos primeiros cinco anos, mostrando que a terapêutica descompressiva não parece aumentá-lo em médio prazo. Adverte-se, entretanto, que a recorrência no trajeto de involução de TOQs descomprimidos representa complicação possível e eventualmente não evitada pela exérese da lesão e pelos tratamentos complementares (Partridge; Towers, 1987; Pogrel, 2007). Tal complicação ocorreu nos TOQs descomprimidos, mas não influenciou significativamente o tempo livre de recorrência nem o risco desse evento, que se manteve em 16,7% nos primeiros quatro anos depois da exérese.

Alguns estudos apontaram recorrência superior a 30% nos TOQs que não receberam exérese depois da terapêutica descompressiva (Habibi et al., 2007; Zecha et al., 2010). A não remoção cirúrgica foi defendida por Pogrel e Jordan (2004), ao observarem a involução completa de 10 TOQs e aparente integração deles à mucosa oral, com perda de suas características histopatológicas e imunoistoquímicas. Anos depois, Pogrel (2007) relatou recorrência em cinco TOQs descomprimidos e recomendou a remoção cirúrgica após a terapêutica descompressiva, para eliminar o epitélio luminal residual e microcistos satélites localizados na cápsula ou nas suas adjacências. Ressalta-se que a integração do epitélio luminal à mucosa oral e de microcistos à submucosa pode gerar recorrência nos tecidos moles e possivelmente uma manifestação tardia, caso a exérese não seja realizada.

A comparação entre realização ou não de exérese após a terapêutica descompressiva não foi possibilitada na amostra estudada, pois apenas um TOQ descomprimido dispensou remoção cirúrgica. Essa lesão apresentou-se livre de recorrência durante sete anos, considerando-se o início da descompressão e a data do último controle clínico-imagiológico.

6.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPLEMENTAR

A capacidade dos tratamentos complementares diminuir a recorrência do TOQ é indiscutível, mas nenhuma modalidade existente minimiza a importância de uma exérese completa do ponto de vista cirúrgico. Algumas situações, no entanto, dificultam a visibilidade do cirurgião e comprometem a qualidade da exérese e de técnicas mecânicas como a ostectomia periférica. Para tais situações, que incluem proximidade com raízes dentais, localização posterior e grande extensão da loja óssea, o uso da fibroscopia deve ser considerado.

A fibroscopia foi defendida por Pandya (2007) e utilizada na exérese e no tratamento complementar de duas lesões da amostra estudada, caracterizadas por localização no ramo mandibular e grande extensão. Em uma delas, o método assistiu visualmente a realização da ostectomia periférica nas margens de uma fenestração do canal mandibular, para minimização do risco de trauma ao feixe vâsculo-nervoso pelo instrumental rotatório. Ambas permaneceram livres de recorrência durante 27 e 36 meses depois da exérese.

A ostectomia periférica é o tratamento complementar mais utilizado, pois sua execução é simples e requer instrumental cirúrgico facilmente disponível. A aplicação da solução de Carnoy também é tecnicamente simples, menos agressiva que a crioterapia, e abrange tecidos moles comprometidos e áreas ósseas não acessadas pela ostectomia periférica, como os espaços interradiculares. O uso combinado dessas técnicas é uma opção que pode potencializar a margem de segurança do tratamento complementar e compensar as deficiências da primeira, mas apenas dois estudos revisados analisaram a eficácia dessa associação (Chow, 1998; Morgan et al., 2005).

Os estudos supracitados evidenciaram baixa recorrência (4,3% e 0%, respectivamente) ao combinarem a ostectomia periférica com a aplicação da solução de Carnoy, embora os tempos de acompanhamento após o tratamento não tenham sido mencionados. O presente estudo demonstrou recorrência de 14,3%, em média de acompanhamento de 44,4 meses, e riscos acumulados para o evento de 3,6% ao primeiro ano e de 15,3% do terceiro ao quinto.

Apesar das diferenças metodológicas, os três estudos indicaram eficácia do método no controle de recorrências do TOQ.

O problema atribuído à combinação entre ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy é a somatória de suas desvantagens, ou seja, das complicações que podem ocorrer em cada uma das técnicas. Para analisar o benefício da associação terapêutica em questão, o estudo confrontou seus resultados no controle de recorrências com os observados na ostectomia periférica isolada. Além da menor recorrência na ausência da solução de Carnoy (10%), os tempos livres desse evento não mostraram diferença estatisticamente significativa nos dois tratamentos. O risco acumulado de recorrência para o tratamento combinado (15,3%) foi similar ao da ostectomia periférica (16,7%) até o final do terceiro ano de acompanhamento pós-exérese, que é considerado o período mais crítico para as recorrências do TOQ (Forssell et al., 1988; Apajalahti et al., 2011).

Os tratamentos complementares poderiam ser comparados em análise independente da terapêutica descompressiva, mais não foi possível compor amostra adequada no grupo da ostectomia periférica utilizando apenas TOQs que receberam exérese direta. Entretanto, a terapêutica descompressiva não influenciou os resultados desse grupo porque seu risco acumulado de recorrência foi aceitável no primeiro triênio e porque nenhuma reincidência foi registrada entre as lesões descomprimidas. No grupo que recebeu a solução de Carnoy, uma recorrência se manifestou entre as lesões submetidas à descompressão.

O estudo sugere que a aplicação da solução de Carnoy não aumenta a eficácia da ostectomia periférica de maneira significativa, mas também não descarta os benefícios de sua utilização racional em casos que demonstrem necessidade. Deve-se ressaltar que a análise foi retrospectiva e que as terapêuticas foram determinadas por critérios clínico-imaginológicos e cirúrgicos individualizados para cada lesão e não aleatoriamente. A solução de Carnoy pode ser dispensada com critério, para diminuir a possibilidade de complicações, desde que a ostectomia periférica controle os possíveis fatores ligados à recorrência.

6.5 SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS

A SCNCB é destacada na literatura como um fator influenciador na recorrência do TOQ, devido à maior taxa de proliferação epitelial e ao maior número de microcistos satélites na cápsula conjuntiva (Payne, 1972; Donatsky et al., 1976; Forssell, 1980; Murtadi et al., 1996). Outra característica relacionada ao comportamento recorrente do TOQ sindrômico é a iniciação de lesões primárias em áreas previamente acometidas, a partir do epitélio oral e dos remanescentes epiteliais odontogênicos localizados na gengiva, no osso alveolar e no folículo de dentes não irrompidos (Forssell, 1980; Moreta et al., 2006). A ineficácia da exérese sem tratamento complementar nos TOQs sindrômicos é compreensível pela ausência de margem de segurança aos tecidos adjacentes e consequente incapacidade de eliminação dos remanescentes epiteliais odontogênicos passíveis de originar futura neoplasia primária.

Estudos destinados à terapêutica cirúrgica dos TOQs sindrômicos foram publicados nas décadas de 80 e 90 e não analisaram técnicas capazes de minimizar o potencial desenvolvimento de novas lesões na área operada, como ressecção e modalidades de tratamento complementar. Considerando-se as complicações associadas à ressecção e os bons resultados relacionados aos tratamentos complementares nos TOQs não sindrômicos, a investigação de técnicas como excisão de tecidos moles, ostectomia periférica, crioterapia e solução de Carnoy é necessária nas lesões associadas à SCNCB. A inclusão de TOQs sindrômicos deve ser considerada em investigações futuras com longo tempo de acompanhamento, pois tratamentos complementares teoricamente controlam a iniciação de novas lesões primárias no sítio cirúrgico.

Os estudos de Forssell (1980) e Forssell et al. (1988) mostraram que a diferença de recorrência é significativa nas duas categorias de TOQ, quando exérese sem tratamento complementar é realizada. O presente estudo não evidenciou diferença significativa na recorrência dos TOQs sindrômicos e não sindrômicos em nenhuma das análises utilizadas, provavelmente pela efetividade dos tratamentos complementares. Deve-se considerar, no entanto, que os bons resultados relacionados ao tratamento de TOQs sindrômicos foram obtidos de poucos indivíduos portadores da SCNCB. A baixa recorrência no grupo

sindrômico também pode estar relacionada com um padrão menos agressivo das lesões em algum ou alguns desses indivíduos, apesar de ser contrário às evidências da literatura.

Donatsky e Hjorting-Hansen (1980) observaram risco acumulado de recorrência de 20% no segundo ano e de 55% no quinto, em TOQs sindrômicos que receberam exérese sem tratamento complementar. O estudo atual mostrou resultado favorável no tratamento de TOQs sindrômicos com exérese direta seguida de ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, pois o risco acumulado de recorrência foi nulo até o quinto ano.

O tempo livre de recorrência no tratamento mencionado acima foi considerável nos TOQs sindrômicos, que são mais recorrentes. Embora a estimativa de recorrências em cinco anos tenha sido positiva apenas nos TOQs não sindrômicos, cujo risco foi de 25%, o resultado parece ocasional e não indicativo de maior agressividade desse grupo. A ausência de diferença estatística nos tempos livres de recorrência sustenta essa hipótese e sugere efetividade da combinação entre ostectomia periférica e aplicação da solução de Carnoy nas duas categorias de TOQ.

Ainda que a ostectomia periférica tenha apresentado efetividades similares na presença e na ausência da solução de Carnoy, esse dado é inaplicável aos TOQs associados à SCNCB porque 92,3% deles recebeu o tratamento complementar combinado. Sendo assim, a utilização isolada da ostectomia periférica nessa categoria de TOQ permanece sem evidência, considerando-se a literatura consultada e os resultados deste estudo.

Também não foi possível avaliar a eficácia da terapêutica descompressiva nos TOQs associados à SCNCB, pois apenas duas lesões receberam descompressão e uma delas recorreu. Novos estudos se fazem necessários, pois os TOQs sindrômicos são conhecidos pelo grande volume cístico no momento do diagnóstico e isso os torna possíveis candidatos à necessidade de terapêutica descompressiva.

6.6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante da evolução científica relacionada às bases moleculares do TOQ, a utilização de medicamentos antagonistas da via HH será uma opção na sua terapêutica. O GDC-0449, estudado em carcinomas de células basais, demonstrou inibir a proliferação de TOQs em um portador da SCNCB, embora o tempo de acompanhamento tenha sido insuficiente e efeito significativo não tenha ocorrido em todas as lesões (Goldberg et al., 2011). Esse medicamento ainda não se encontra disponível para uso clínico na população geral, mas parece bastante promissor.

Estudos sobre inibidores da via HH elucidarão a eficácia e a aplicabilidade desses medicamentos em TOQs síndrômicos e não síndrômicos. Na primeira categoria, um benefício esperado é a prevenção de novas lesões primárias, pois atua na patogênese molecular do TOQ e a SCNCB se relaciona com a manifestação multifocal dessa neoplasia ao longo da vida do indivíduo portador. Outra conveniência, que se aplica às duas categorias do TOQ, é a possibilidade de involução parcial ou total do epitélio neoplásico por conta da modulação proliferativa. Esse benefício diminuiria a necessidade de cirurgia em alguns casos ou poderia compor com as técnicas cirúrgicas, quando indispensáveis, minimizando a agressividade da terapêutica.

7 CONCLUSÕES

Com base na metodologia utilizada e nos resultados obtidos, pudemos concluir que:

- 1) A terapêutica descompressiva não aumentou o risco para recorrências.
- 2) A ostectomia periférica mostrou efetividade similar quando combinada à aplicação da solução de Carnoy, pelo menos nas lesões não associadas à SCNCB.
- 3) O risco de recorrência das lesões associadas à SCNCB foi controlado por tratamentos complementares.

REFERÊNCIAS¹

Apajalahti S, Hagström J, Lindqvist C, Suomalainen A. Computerized tomography findings and recurrence of keratocystic odontogenic tumor of the mandible and maxillofacial region in a series of 46 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(3):e29-37.

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.

Avelar RL, Antunes AA, Santos TS, Andrade ES, Dourado E. Odontogenic tumors: clinical and pathology study of 238 cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(5):668-73.

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

Balmick S, Hespanhol W, Cavalcante MAA, Gandelmann IHA. Recidiva do tumor odontogênico ceratocístico: análise retrospectiva de 10 anos. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2011;11(1):9-12.

Bhargava D, Deshpande A, Pogrel MA. Keratocystic odontogenic tumour (KCOT) – a cyst to a tumour. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;11 [Epub ahead of print].

Boffano P, Ruga E, Gallesio C. Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lesions from University of Turin. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(12):2994-9.

Borba AM. Avaliação da estabilidade biológica do tumor odontogênico queratocísticos em diferentes momentos [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2008.

¹ De acordo com estilo Vancouver.

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

Buckley PC, Seldin EB, Dodsosn TB, August M. Multilocularity as radiographic marker of the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(2):320-4.

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.

Chatterjee S, Mahajan S, Boaz K, George T. Quantitative role of mast cells in odontogenic cystic enlargement. *Braz J Oral Sci.* 2008;7(27):1662-5.

Chemli H, Dhouib M, Karray F, Abdelmoula M. Les facteurs de risque de récurrence des kratokistes odontogniques des maxillaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2010;111(4):189-92.

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, Krogdahl 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.

Dammer R, Niederdelmann 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.

Douglas CW, Craig GT. Quantitation of lactoferrin in odontogenic cyst fluids. *J Clin Pathol.* 1989;42(2):180-3.

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 da boca. In: Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea.* 5^a ed. Guanabara Koogan; 2009. p.443-62.

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.

Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet.* 1993;30(6):460-4.

Figuerola A, Correnti M, Avila M, Andea A, DeVilliers P, Rivera H. Keratocystic odontogenic tumor associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: similar behavior to sporadic type? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(2):179-83.

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

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.

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

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.

Gaitán-Cepeda L, Quezada-Rivera D, Tenorio-Rocha F, Leyva-Huerta E. Reclassification of odontogenic keratocystic as tumor. Impact on the odontogenic tumors prevalence. *Oral Dis.* 2010;16(2):185-7.

Gold L, Upton GW, Marx RE. Standardized surgical terminology for the excision of lesions in bone: an argument for accuracy in reporting. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49(11):1214-7.

Goldberg LH, Landau JM, Moody MN, Kazakevich N, Holzer AM, Myers A. Resolution of odontogenic keratocysts of the jaw in basal cell nevus syndrome with GDC-0449. *Arch Dermatol.* 2011;147(7):839-41.

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

Gomes CC, Diniz MG, Gomez RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncol.* 2009;45(12):1011-4.

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.

Gosau M, Draenert FG, Müller S, Frerich B, Bürgers R, Reichert TE et al. Two modifications in the treatment of keratocystic odontogenic tumors (KOT) and the use of Carnoy's solution (CS): a retrospective study lasting between 2 and 10 years. *Clin Oral Invest.* 2010;14(1):27-34.

Gregori C. Cistos da cavidade bucal e das estruturas anexas. In: Gregori C, Campos AC, editors. *Cirurgia buco-dento-alveolar*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2004. p.207-27.

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.

Hahn H, Wiching C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the basal cell carcinoma syndrome. *Cell.* 1996;85(6):841-51.

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

Iwai T, Hirota M, Maegawa J, Tohnai I. Use of methylene blue for precise peripheral ostectomy of keratocystic odontogenic tumor. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49(8):e84-5.

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.

Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for basal cell nevus syndrome. *Science*. 1996; 272(5268):1668-71.

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

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. 2006.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. 1a. ed. New York: Springer. 1996.

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.

Kuroyanagi N, Sakuma H, Miyabe S, Machida J, Kaetsu A, Yokoi , Maeda H et al. Prognostic factors for keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): analysis of clinico-pathologic and immunohistochemical findings in cysts treated by enucleation. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(4):386-92.

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

Lam EWN, Lee L, Perschbacher SE, Pharoah MJ. The occurrence of keratocystic odontogenic tumours in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009;38(7):475-9.

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.

Li TJ. The keratocyst odontogenic: a cyst, or a cystic neoplasm? *J Dent Res*. 2011;90(2):133-42.

Luo HY, Li TJ. Odontogenic tumors: a study of 1309 cases in a chinese population. *Oral Oncol*. 2009;45(8):706-11.

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.

MacDonald-Jankowski DS, Li TK. Keratocystic odontogenic tumour in a Hong Kong community: the clinical and radiological features. *Dentomaxillofac Radiol.* 2010;39(3):167-75.

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.

Mendes RA, Carvalho JFC, van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral Oncol.* 2010;46(4):219-25.

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.

Murtadi AE, Grehan D, Toner M, McCartan. Proliferating cell nuclear antigen staining in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:217-20.

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.

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.

Ohki K, Kumamoto H, Ichinohasama R, Sato T, Takahashi N, Ooya K. PTC gene mutations and expression of SHH, PTC, SMO, and GLI-1 in odontogenic keratocysts. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(6):584-92.

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

Osterne RLV, Brito RGM, Alves APNN, Cavalcante RB, Sousa FB. Odontogenic tumors: a 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(4):474-81.

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 keratocyst. *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.

Pitak-Arnnop P, Chaine A, Oprean N, Dhanuthai K, Bertrand JC. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-years experience with 120 consecutive lesions. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010;38(5):358-64.

Pitak-Arnnop P. Enucleation of keratocystic odontogenic tumours: study interpretation, technical refinement and future research. *Clin Oral Investig*. 2010;14(6):719-21.

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.

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

Ribeiro Júnior O, Oliveira MQ, Alves CAF, Guimarães Júnior J. Efeito neuropático da solução de Carnoy: estudo clínico-cirúrgico em pacientes portadores de tumor odontogênico queratocístico. *Braz Oral Res.* 2008;22(suppl. 1):231.

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.* 2009;54(4):401-18.

Smith G, Smith AJ, Browne RM. Quantification and analysis of the glycosaminoglicans in human odontogenic cyst linings. *Arch Oral Biol.* 1988;33(9):623-6.

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.

Suyama Y, Kubota Y, Ninomiya T, Shirasuna K. Immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, its type I receptor and antagonist in keratocystic odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(9):560-4.

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, Peleg O, Taicher S, Buchner A. The immunoprofile of odontogenic keratocyst (keratocystic odontogenic tumor) that includes expression of PTCH, SMO, GLI-I and bcl-2 is similar to ameloblastoma but different from odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:597-604.

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* 1987;16(2):75-80.

Zecha JAEM, Mendes RA, Lindeboom VB, van der Wall I. Recurrence rate of keratocystic tumor after conservative surgical treatment without adjunctive therapies – a 35-year single institution experience. *Oral Oncol.* 2010;46(10):740-2.

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.

Zhao Y, Liu B, Wang SP, Wang YN. Computed densitometry of panoramic radiographs in evaluation of bone healing after enucleation of mandibular odontogenic keratocysts. *Chin J Dent Res.* 2010;13(2):123-6.

Zhao Y, Liu B, Han QB, Wang SP, Wang YN. Changes in bone density and cyst volume after marsupialization of mandibular odontogenic keratocysts (keratocystic odontogenic tumors). *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(5):1361-6.

Yagyuu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinicopathological features and immunohistochemical study of Hedgehog Signaling Pathway. *Pathobiology.* 2008;75(3):171–6.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

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

PARECER DE APROVAÇÃO FR 251015 Protocolo 65/2009

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa **“Estudo sobre a recorrência do tumor odontogênico queratocístico, com análise de diferentes técnicas de tratamento”**, de responsabilidade do(a) Pesquisador(a) Ophir Ribeiro Júnior, sob orientação do(a) Prof.(a) Dr.(a.) Maria da Graca Naclério Homem.

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, 12 de novembro de 2009.

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