YURI SLUSARENKO DA SILVA

Eficácia da cirurgia conservadora na diminuição da recidiva do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico

São Paulo

2019

YURI SLUSARENKO DA SILVA

Eficácia da cirurgia conservadora na diminuição da recidiva do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem.

São Paulo

2019

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-na-Publicação

Serviço de Documentação Odontológica

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Silva, Yuri Slusarenko da.

Eficácia da cirurgia conservadora na diminuição da recidiva do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico / Yuri Slusarenko da Silva ; orientador Maria da Graça Naclério-Homem. -- São Paulo, 2019.

125 p. : tab., fig. ; 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

1. Cistos odontogênicos. 2. Ameloblastoma. 3. Cirurgia bucal. 4. Tratamento conservador. 5. Descompressão cirúrgica. 6. Recidiva local de neoplasia. I. Naclério-Homem, Maria da Graça. II. Título.

Silva YS. Eficácia da cirurgia conservadora na diminuição da recidiva do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

À Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem.

A ti dedico este trabalho. Sigamos avante com nossas pesquisas, em prol do exercício da Odontologia baseada em evidências.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que com misericórdia e graça me conduz a águas de descanso e me faz repousar em pastos verdejantes.

A minha querida orientadora, Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem, que docilmente me acolheu, dando-me uma valiosa oportunidade para trilhar a carreira acadêmica e científica e, com sua sabedoria e experiência, sempre me ensinou sobre a cirurgia odontológica em toda a sua amplitude.

Ao meu querido amigo Professor Emérito Paul J. W. Stoelinga da Universidade de Radboud da Holanda, pela parceria científica presente nos artigos que compõem a presente tese.

Aos Profs. Drs. Maria Cristina Zindel Deboni, Ophir Ribeiro Júnior e Daniel Falbo Martins de Souza, grandes conhecedores da Cirurgia Odontológica e Bucomaxilofacial. Sinto-me honrado em tê-los como membros da banca de defesa desta tese. Outrossim, agradeço com grande estima aos Profs. Drs. Alexandre Meireles Borba, Mariana Brozowski e Emanuela Prado Ferraz, por participarem como membros suplentes.

A minha família, Nádia, Natácha, Andrei e Valdemir. Mesmo em meio às tempestades da vida, mantivemo-nos em pé e olhando adiante.

À Adenita, ao Geraldo e ao Geraldo Filho. Obrigado por sempre me apoiarem e acreditarem em mim.

A todos do Departamento de Cirurgia, Prótese e Traumatologia Maxilofaciais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, palco para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Thiaquelliny, minha amada, por todo apoio dado a esta pesquisa, desde a confecção do projeto até a finalização da tese.

RESUMO

Silva YS. Eficácia da cirurgia conservadora na diminuição da recidiva do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

O queratocisto odontogênico e o ameloblastoma sólido convencional/multicístico são lesões localmente agressivas que se desenvolvem nos ossos maxilares e que possuem uma alta taxa de recidiva se não forem tratadas apropriadamente. Portanto, o principal objetivo da terapia cirúrgica é a erradicação da lesão, diminuindo a possibilidade de recidivas pós-operatórias. Essas cirurgias geralmente causam um impacto negativo na estética e função do sistema estomatognático, sendo fundamental um esforço em busca de procedimentos que não causem um dano anatômico tão grande aos pacientes e que sejam suficientemente seguros no controle de recidivas. Contudo, muitas vezes a escolha da técnica operatória se apoia em conhecimentos de relatos/séries de casos e de experiências individuais, havendo uma carência de dados que consolidem determinado protocolo de tratamento, gerando dúvidas na tomada de decisões clínicas. O objetivo do presente estudo é fornecer suporte científico para auxiliar na tomada de decisão sobre a implementação de determinadas técnicas cirúrgicas conservadoras no tratamento do queratocisto e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico por meio de quatro artigos científicos cuja elaboração reuniu questões relevantes na prática clínica.

Palavras-chave: Cistos Odontogênicos. Ameloblastoma. Cirurgia Bucal. Tratamento Conservador. Descompressão Cirúrgica. Recidiva Local de Neoplasia.

ABSTRACT

Silva YS. Efficacy of conservative surgery in the reduction of recurrence of the odontogenic keratocyst and solid/multicystic ameloblastoma [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

Odontogenic keratocyst and solid/multicystic ameloblastoma are locally aggressive lesions of the jaws that have a high recurrence rate if not properly treated. Therefore, the main objective of the surgical treatment is the eradication of the lesion and the control of postoperative recurrences. These surgeries generally have a negative impact on the function and aesthetics of the stomatognathic system and efforts are necessary to conduct procedures that do not cause an extensive anatomical damage to the patients and that are sufficiently safe in the control of recurrence rate. However, the decision of a surgical technique is often based on results from case reports/case series, lacking of data that consolidates determinate treatment protocol, leading to doubts in the clinical decision. The aim of the present study is to provide scientific support to aid in the decision-making on the implementation of certain conservative surgical techniques in the treatment of the keratocyst and solid ameloblastoma through the presentation of four scientific articles which brought relevant topics in clinical practice.

Keywords: Odontogenic Cysts. Ameloblastoma. Surgery, Oral. Conservative Treatment. Decompression, Surgical. Neoplasm Recurrence, Local.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 3.1 - Radiografia panorâmica de paciente com QCO extenso no ramo mandibular direito, demonstrando a agressividade local dessa lesão...27
- Figura 3.2 - QCO infectado causando dor e inchaço na região do dente ausente 36.....31
- Figura 3.3 - Radiografia panorâmica de paciente com QCO extenso no seio maxilar esquerdo, deslocando o dente 28 superiormente (seta).....32
- Figura 3.4 - Desenho esquemático de algumas das várias possibilidades de apresentação do QCO na mandíbula e na maxila, sendo geralmente confundidos com outros cistos odontogênicos comuns. As áreas cinzas representam a região posterior dos maxilares.....33
- Figura 3.5 - Mesmo caso da Figura 3.2. Radiografia periapical de um QCO unilocular com halo radiopaco e margem regular entre o dente não vital 35 e o dente vital 37. Observe que o ligamento periodontal de ambos os dentes está preservado (A). O dente 35 foi tratado endodonticamente antes da cirurgia definitiva para a remoção do QCO (B).....36
- Figura 4.1 - Aplicação da solução de Carnoy no defeito monocortical na mandíbula do rato Wistar (setas).....49
- Figura 4.2 - Exemplo de quantificação da neoformação óssea no programa ImageJ (magnificação 100X, H&E, veja figura 4.4 (B)).....51
- Figura 4.3 - As setas mostram as áreas de necrose óssea e as estrelas, a área de coágulo sanguíneo dentro do defeito ósseo monocortical três dias após a aplicação da solução de Carnoy (A) e três dias após a aplicação de soro fisiológico (B). Magnificação 100X, H&E.....53
- Figura 4.4 - As setas mostram as áreas de neoformação óssea dentro do defeito ósseo monocortical dez dias após a aplicação da solução de Carnoy (A) e dez dias após a aplicação do soro fisiológico (B). Magnificação 100X, H&E.....55

Figura 5.1 - Espécime de QCO como demonstrado na TC da Figura 5.2, com a mucosa oral sobrejacente aderida ao cisto. Observe a estreita conexão entre a mucosa e a lesão (setas).....	64
Figura 5.2 - TC mostrando a perfuração da cortical óssea que revela a aderência entre o queratocisto e a mucosa oral sobrejacente.....	65
Figura 5.3 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	70
Figura 5.4 - Análise do risco de viés entre os estudos.....	76
Figura 5.5 - Meta-análise do cenário 1.....	79
Figura 5.6 - Meta-análise do cenário 2.....	79
Figura 5.7 - Meta-análise do cenário 3.....	80
Figura 6.1 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	99
Figura 6.2 - Análise do risco de viés entre os estudos.....	103
Figura 6.3 - Meta-análise.....	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Teste de Wilcoxon para verificar a correlação entre a quantidade de necrose óssea, coágulo sanguíneo e a neoformação óssea 0, 3 e 10 dias após a aplicação da solução de Carnoy e do soro fisiológico dentro do defeito ósseo monocortical na mandíbula de ratos Wistar. O valor de $p < 0,05$ aponta para uma diferença estatisticamente significativa entre as substâncias e está representado pelo *	56
Tabela 5.1 - Artigos excluídos e suas razões.....	71
Tabela 5.2 - Características dos estudos incluídos.....	75
Tabela 5.3 - Principais diferenças entre o presente estudo e as revisões sistemáticas publicadas previamente.....	83
Tabela 6.1 - Artigos excluídos e suas razões.....	100
Tabela 6.2 - Características dos estudos incluídos.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

±DP	desvio-padrão
ASM	ameloblastoma sólido convencional/multicístico
ASMs	ameloblastomas sólidos convencionais/multicísticos
H&E	Hematoxilina e Eosina
IC	intervalo de confiança
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IRM	imagem por ressonância magnética
NAI	nervo alveolar inferior
NAT	Natalia Aguiar Tartaroti
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study design</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QCO	queratocisto odontogênico
QCOs	queratocistos odontogênicos
RC	Razão de Chances
RR	Risco Relativo
RRR	Redução do Risco Relativo
SCNCB	Síndrome do Carcinoma Nevoide de Células Basais
TC	tomografia computadorizada
TCs	tomografias computadorizadas
SC	solução de Carnoy
vs.	<i>versus</i>
YSS	Yuri Slusarenko da Silva

PREFÁCIO

A presente tese foi elaborada em concordância com as normas estabelecidas pela Resolução CoPGr Nº 6806, de 27 de maio de 2014, que aprova o Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia da USP, que permite a confecção da tese de doutorado em formato alternativo, compilando um mínimo de três artigos científicos aceitos para publicação ou já publicados. Nesse sentido, esta tese é fundamentalmente constituída pela tradução livre para o português do conteúdo de quatro artigos científicos desenvolvidos durante o curso de doutorado.

Slusarenko da Silva Y, Naclério-Homem MG. Conservative treatment of primary and nonsyndromic Odontogenic Keratocyst: an overview of the practice. *Int J Oral Dent Health*. 2018 Nov;4(2):1-6. doi: 10.23937/2469-5734/1510070.

Slusarenko da Silva Y, Stoelinga PJW, Naclério-Homem MG. Immediate and late effects of Carnoy's solution on the mandibular bone of Wistar rats. *Oral Surg*. 2018. doi: 10.1111/ors.12395.

Slusarenko da Silva Y, Stoelinga PJW, Naclério-Homem MG. Recurrence of nonsyndromic Odontogenic Keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2018. doi: 10.1007/s10006-018-0737-3.

Slusarenko da Silva Y, Tartaroti NA, Sendyk DI, Deboni MCZ, Naclério-Homem MDG. Is conservative surgery a better choice for the solid/multicystic ameloblastoma than radical surgery regarding recurrence? A systematic review. *Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec;22(4):349-56. doi: 10.1007/s10006-018-0715-9.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	PROPOSIÇÃO	25
3	CAPÍTULO I	27
3.1	INTRODUÇÃO.....	27
3.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
3.4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
3.5	REFERÊNCIAS.....	41
4	CAPÍTULO II	47
4.1	INTRODUÇÃO.....	47
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
4.3	RESULTADOS.....	52
4.4	DISCUSSÃO.....	57
4.5	CONCLUSÃO.....	59
4.6	REFERÊNCIAS.....	59
5	CAPÍTULO III	63
5.1	INTRODUÇÃO.....	63
5.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	66
5.3	RESULTADOS.....	70
5.4	DISCUSSÃO.....	81
5.5	CONCLUSÃO.....	84
5.6	REFERÊNCIAS.....	85
6	CAPÍTULO IV	93
6.1	INTRODUÇÃO.....	93
6.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	95
6.3	RESULTADOS.....	98
6.4	DISCUSSÃO.....	106
6.5	CONCLUSÃO.....	107
6.6	REFERÊNCIAS.....	108

7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
	REFERÊNCIAS.....	117
	ANEXOS.....	119

1 INTRODUÇÃO

As lesões odontogênicas que incidem na mandíbula e na maxila são, frequentemente, motivos de preocupação e ansiedade tanto dos seus portadores quanto daqueles que as tratam. Nesse contexto, o queratocisto odontogênico (QCO) e o ameloblastoma, doravante ameblastoma sólido convencional/multicístico (ASM), representam uma parcela importante dessas condições e merecem atenção especial quanto ao seu diagnóstico e tratamento. Ambas as lesões são conhecidas por apresentarem um comportamento biológico localmente agressivo e uma alta taxa de recidiva após sua remoção (Stoelinga, 2001; Nakamura et al., 2002).

O QCO é um cisto odontogênico de desenvolvimento que se inicia a partir da proliferação de restos epiteliais ou ramificações da lâmina dentária devido a uma inativação homozigótica do gene PTCH1 em uma célula progenitora da lâmina dentária, levando a uma migração, diferenciação e apoptose celular anormal (Lo Muzio et al., 1999). Essa inativação pode ser atribuída à perda alélica em dois ou mais locos do cromossomo 9q22.3-q31 detectados no QCO (Levanat et al., 1996). O QCO também pode se desenvolver a partir de ilhas epiteliais e microcistos presentes na camada basal da mucosa oral que reveste o rebordo alveolar (Stoelinga, 2001; Philipsen, 2005; Shear; Speight, 2007; Speight et al., 2017). Ele se manifesta principalmente na região posterior da mandíbula de adultos jovens. Possui crescimento lento e indolor, com uma tendência a respeitar as corticais do osso envolvido.

O ASM é um tumor odontogênico epitelial composto por epitélio odontogênico em um estroma fibroso maduro e se desenvolve a partir da proliferação de restos da lâmina dentária devido, principalmente, à ativação de proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK) em células da linhagem do ameloblastoma (Brown et al., 2014). De maneira similar ao QCO, manifesta-se principalmente na região posterior da mandíbula de adultos jovens. Possui crescimento lento e indolor, com uma tendência a perfurar as corticais do osso envolvido (Curi et al., 1997; Gardner et al., 2005; Vered et al., 2017).

Ao longo dos anos, diversas terapias cirúrgicas foram propostas para o tratamento do QCO e do ASM. Percebe-se que a principal atenção gira em torno de

obter resultados que erradiquem a lesão com uma baixa taxa de recidiva pós-operatória. Contudo, não podemos negligenciar os impactos estético-funcionais negativos e sequelas secundárias à remoção cirúrgica dessas lesões, que muitas vezes comprometem a qualidade de vida dos pacientes.

Basicamente, há dois tipos de tratamento das lesões odontogênicas: conservador e radical, prevalecendo a ideia de que na cirurgia radical, o risco de ocorrerem recidivas será expressivamente menor; contudo, estruturas importantes do sistema estomatognático costumam ser prejudicadas. Portanto, é necessário que haja um esforço na busca por procedimentos que não causem um dano tão agressivo aos pacientes e que sejam suficientemente seguros no controle de recidivas.

Devido à impossibilidade de conduzir ensaios clínicos randomizados no tratamento do QCO e do ASM, por questões éticas e clínicas, grande parte do conhecimento adquirido sobre os tratamentos dessas lesões se baseia em estudos de relatos/séries de casos e em experiências individuais, havendo uma carência de evidências científicas equilibradas que consolidem determinados protocolos de tratamento cirúrgico (Sharif et al., 2015). Por isso, e por outras questões, atualmente, muita atenção tem sido dada aos estudos de revisão sistemática (Higgins; Green, 2011). Trata-se de um trabalho cuja metodologia é buscar nas bases de dados, todos os estudos possíveis acerca de um assunto específico. Uma de suas possibilidades consiste em comparar a eficácia terapêutica entre duas ou mais intervenções cirúrgicas a fim de responder a questões presentes na prática clínica, com ou sem o uso de recursos matemáticos ou meta-análise (Moher et al., 2009). Muitas vezes, os resultados de uma revisão sistemática poderão auxiliar ou determinar a tomada de decisão de cirurgiões e profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes.

A presente tese de doutorado consiste na apresentação de quatro artigos científicos cuja elaboração reuniu questões relevantes na prática clínica sobre o tratamento do QCO e do ASM. A principal proposta é fornecer suporte científico para auxiliar na tomada de decisão sobre a implementação de determinadas técnicas cirúrgicas conservadoras no tratamento do QCO e do ASM, principalmente no que diz respeito ao controle de recidivas, bem como gerar novas perspectivas de pesquisa relacionadas ao tema.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo da presente tese é responder questões ainda controversas no tratamento do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico. Para tanto, quatro artigos científicos foram desenvolvidos e reunidos, buscando evidências científicas a fim de certificar se determinadas cirurgias conservadoras do QCO e do ASM são seguras e, principalmente, se possuem um impacto positivo na diminuição da taxa de recidiva sem, entretanto, causarem um dano estético-funcional importante ao sistema estomatognático.

Os quatro artigos mencionados no prefácio (Anexo A), estão apresentados em capítulos da seguinte maneira:

Capítulo I. Tratamento conservador do queratocisto odontogênico primário e não síndrômico: uma visão geral da prática.

Capítulo II. Efeitos imediatos e tardios da solução de Carnoy na mandíbula de ratos Wistar.

Capítulo III. Recidiva do queratocisto odontogênico não síndrômico após marsupialização e enucleação tardia vs. enucleação: uma revisão sistemática e meta-análise.

Capítulo IV. A cirurgia conservadora do ameloblastoma sólido convencional/multicístico é uma escolha melhor do que a cirurgia radical com relação à recidiva? Uma revisão sistemática.

3 CAPÍTULO I

Tratamento conservador do queratocisto odontogênico primário e não sindrômico: uma visão geral da prática

3.1 INTRODUÇÃO

A última Classificação dos Tumores de Cabeça e Pescoço da Organização Mundial da Saúde (Speight et al., 2017) reavaliou os aspectos clínicos, radiográficos e biológicos do tumor odontogênico queratocístico e decidiu renomear essa lesão em queratocisto odontogênico. Contudo, a motivação para essa mudança pode ser um tanto quanto arriscada e controversa. Isso porque, trata-se de uma lesão potencialmente muito agressiva (Figura 3.1) e a mudança no seu nome pode causar dúvidas entre os cirurgiões, diminuindo o alerta de como tratá-la adequadamente (Stoelinga, 2018).

Figura 3.1 – Radiografia panorâmica de paciente com QCO extenso no ramo mandibular direito, demonstrando a agressividade local dessa lesão

Fonte: elaborada pelo autor.

Além de o QCO apresentar uma alta taxa de recidiva após seu tratamento (Shear; Speight, 2007), ele é potencialmente muito agressivo. Emerson et al. (1972) relataram dois queratocistos odontogênicos (QCOs) recorrentes que se estendiam para o mediastino via pescoço. Outros autores já relataram QCOs que se estendiam para a base do crânio (Jackson et al., 1993; Franc et al., 1996; Soost et al., 1999) e que penetraram no músculo temporal (Worral, 1992; Abé et al., 2014) e no músculo masseter (Yamamoto et al., 2013; Makarla et al., 2015). Quatro relatos de caso já foram publicados sobre QCOs recorrentes em enxertos ósseos (Schofield, 1971; Persson, 1973; Attenborough, 1974; DeGould; Goldberg, 1991). Cistos odontogênicos comuns não se comportam dessa forma (Stoelinga, 2018).

A agressividade do QCO pode ser atribuída ao alto índice mitótico do seu epitélio se comparado a outros cistos odontogênicos (Toller, 1967). Isso explicaria as recidivas após a sua enucleação/curetagem, que pode deixar alguns fragmentos císticos na cavidade óssea após a remoção. Ainda que essa lesão seja derivada de restos da lâmina dentária, ninhos de células epiteliais e/ou microcistos localizados na mucosa oral que recobre os rebordos alveolares também podem ser uma fonte importante para o desenvolvimento de lesões primárias ou recidivas (Stoelinga; Peters, 1973; Stoelinga, 2001, 2003a), principalmente na região posterior da mandíbula e maxila, onde perfurações ósseas estão quase sempre presentes. Esses ninhos de células epiteliais/microcistos são derivados da camada basal da mucosa oral e podem ser considerados hamartomas. Histologicamente, um fenômeno denominado “queda” ou “*dropping off*” pode ser visto em alguns casos (Stoelinga et al., 1973; Stoelinga, 1973, 2001, 2003a; Shear; Speight, 2007). Nos casos de QCOs oriundos da camada basal da mucosa oral (Stoelinga, 2003b; Al-Moraissi et al., 2016), uma perfuração óssea pode ser facilmente detectada na tomografia computadorizada (TC) e, durante a remoção da lesão, tal região da mucosa oral estará aderida ao queratocisto.

As teorias supracitadas sobre a sua origem e possíveis padrões de recidiva possuem um papel importante no planejamento do tratamento cirúrgico. Várias modalidades cirúrgicas, principalmente as conservadoras, têm sido sugeridas para o tratamento do QCO (Blanas et al., 2000; Al-Moraissi et al., 2017; de Castro et al., 2018) como enucleação, enucleação com tratamento complementar (aplicação da solução de Carnoy, crioterapia ou ostectomia periférica), enucleação com ou sem

tratamento complementar associada à remoção da mucosa oral aderida ao cisto, marsupialização e marsupialização com enucleação tardia.

No geral, as modalidades de tratamento do QCO sindrômico (associados à Síndrome do Carcinoma Nevoide de Células Basais (SCNCB)) são as mesmas para o QCO não sindrômico. Contudo, o padrão de desenvolvimento do queratocisto em pacientes com a síndrome é amplamente influenciado por alterações genéticas, como a inativação do gene supressor de tumor PTCH1, o que explicaria uma das razões pela qual esses pacientes frequentemente apresentam múltiplos queratocistos nos ossos maxilares. Portanto, nesses casos, uma recidiva pode ser, na verdade, um cisto primário (Stoelinga et al., 1973; Speight et al., 2017).

O objetivo do presente estudo é fornecer um conhecimento possível de ser aplicado na prática clínica e discutir à luz da literatura as principais modalidades de tratamento do queratocisto odontogênico não sindrômico.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Google Acadêmico e literatura cinzenta, buscando por estudos, preferencialmente em inglês ou português, sobre o queratocisto odontogênico ou tumor odontogênico queratocístico. As informações referentes à sua patogênese, características clínicas e de imagem, seu diagnóstico e modalidades de tratamento foram extraídas dos estudos recuperados a fim de coletarmos dados confiáveis para subsidiar uma política racional de tratamento.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As seções a seguir tratam sobre a patogênese, os aspectos clínicos, os aspectos de imagem e o diagnóstico do QCO primário e não sindrômico.

3.3.1 Patogênese do queratocisto odontogênico

Os QCOs se desenvolvem de restos ou ramificações da lâmina dentária como uma lesão intraóssea associada ou não a um dente incluso, principalmente na região da área dentada (ou seja, incisivos, caninos, pré-molares e 1º e 2º molares). Eles também podem se desenvolver a partir de ninhos de células epiteliais e/ou microcistos localizados na camada basal da mucosa oral, principalmente na região posterior dos ossos maxilares (ou seja, 3º molar, ângulo e ramo mandibular e 3º molar/tuberosidade maxilar) (Stoelinga; Peters 1973; Stoelinga 2001, 2003a). Queratocistos não sindrômicos também podem sofrer uma inativação/mutação do gene PTCH1, ativando a via de sinalização SHH e resultando na proliferação exacerbada do epitélio cístico (Shear; Speight, 2007; Speight et al., 2017). O queratocisto é uma lesão potencialmente muito agressiva e o consenso sobre ele ser um cisto odontogênico ou um tumor odontogênico ainda não foi completamente definido (Philipsen, 2005; Speight et al., 2017; Stoelinga, 2018).

3.3.2 Aspectos clínicos do queratocisto odontogênico

Os QCOs crescem no espaço medular da mandíbula ou maxila sem causar expansão óssea ou causando apenas uma pequena expansão do osso cortical (Shear; Speight, 2007; Speight et al., 2017). Logo, lesões iniciais e pequenas são geralmente assintomáticas, a menos que se tornem infectadas (Stoelinga, 2001). Contudo, se a lesão vir a causar uma perfuração em alguma área mais delgada da cortical óssea mandibular ou maxilar, do aspecto intraósseo para o aspecto

extraósseo, poderá ocorrer um inchaço local (Figura 3.2). Isso ocorre frequentemente com cistos odontogênicos mais comuns como, por exemplo, o cisto radicular e o dentígero. Pacientes com QCOs extensos na região posterior da mandíbula podem desenvolver trismo. QCOs extensos na maxila podem se expandir para dentro do seio maxilar (Figura 3.3), causando uma obstrução nasal ipsilateral. Por outro lado, lesões que crescem mais lentamente tendem a estimular a aposição óssea periosteal, causando uma expansão das corticais ósseas sem perfurá-las. Os QCOs podem ocorrer em qualquer local dos ossos maxilares e acometem uma larga faixa etária de ambos os sexos; contudo, a sua incidência é mais comum na região posterior da mandíbula de homens na segunda e terceira décadas de vida (Philipsen, 2005).

Figura 3.2 – QCO infectado causando dor e inchaço na região do dente 36 ausente

Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 3.3 – Radiografia panorâmica de paciente com QCO extenso no seio maxilar esquerdo, deslocando o dente 28 superiormente (seta)

Fonte: elaborada pelo autor.

3.3.3 Aspectos de imagem do queratocisto odontogênico

Os QCOs comumente apresentam um aspecto radiográfico unilocular com halo radiopaco cuja margem pode ser ou não irregular, mas também podem ser multiloculares. Muitas vezes, eles não são facilmente distinguíveis de outros cistos odontogênicos mais comuns (Figura 3.4), podendo estar ou não relacionados com um dente, havendo casos em que a coroa dentária pode estar completamente dentro do queratocisto. Os QCOs também podem estar posicionados adjacentes ao aspecto lateral da raiz dentária, similar ao cisto periodontal lateral (Stoelinga, 2001). Em uma revisão de vários estudos sobre os aspectos radiográficos de 1138 QCOs, incluindo recorrentes e sindrômicos, encontramos 672 queratocistos uniloculares (59%), 342 multiloculares (30%) sendo que desses 1138 cistos, 202 tinham uma margem regular (18%) e 70 tinham uma margem irregular (6%) (McIvor, 1972;

Vedtofte; Praetorius, 1979; Irvine; Bowerman, 1985; Park; Kim, 1985; Brøndum; Jensen, 1991; Ong; Siar, 1995; Bataineh; al Qudah, 1998; Stoelinga, 2001; Nakamura et al., 2002; Boffano et al., 2010; Mamabolo et al., 2011; Ribeiro Junior et al., 2012; MacDonald et al., 2013; Simiyu et al., 2013; Tabrizi et al., 2014; Urs et al., 2014; Berge et al., 2016; Cunha et al., 2016; Deepthi et al., 2016; Leung et al., 2016). Infelizmente, todos os detalhes radiográficos dos queratocistos não foram reportados em todos os estudos.

Figura 3.4 – Desenho esquemático de algumas das várias possibilidades de apresentação do QCO na mandíbula e na maxila, sendo geralmente confundidos com outros cistos odontogênicos comuns. As áreas cinzas representam a região posterior dos maxilares

Fonte: elaborada pelo autor.

A tomografia computadorizada é uma ferramenta valiosa para detectar o QCO em todas as suas dimensões e com uma melhor definição de estruturas anatômicas próximas a ele como, por exemplo, o nervo alveolar inferior (NAI), o seio maxilar, a cavidade nasal etc. A TC permite detectar, com precisão, a localização e o tamanho da perfuração da cortical óssea, se presente (especialmente na região posterior dos ossos maxilares). Essa perfuração da cortical óssea é provavelmente a área onde a mucosa oral de recobrimento estará aderida ao queratocisto e tal região deve ser incluída na excisão cirúrgica. QCOs uniloculares menores, particularmente aqueles localizados na área dentada, podem ser facilmente confundidos com cistos odontogênicos comuns, especialmente com o cisto periodontal lateral.

Na prática clínica, a imagem por ressonância magnética (IRM) possui um valor limitado, mas pode complementar a avaliação radiográfica, particularmente nos casos de queratocistos extensos com envolvimento dos tecidos moles. A IRM ajuda a diferenciá-los de ameloblastomas e outros cistos e tumores dos ossos maxilares. Ela detecta a presença de lojas e massas sólidas em meio à lesão, demonstrando também, a espessura da parede cística e a característica do conteúdo cístico pela intensidade do sinal do fluido intraluminal. Nós agrupamos os dados da IRM com contraste de 39 QCOs, relatados em dois estudos (Minami et al., 1996; Probst et al., 2015) e encontramos 24 lesões uniloculares (62%) e 15 multiloculares (38%). A espessura da parede cística era fina em 26 QCOs (67%), espessa em 11 (28%) e a informação sobre a espessura da parede de dois cistos estava indisponível (Minami et al., 1996). Com relação ao conteúdo cístico, 21 QCOs eram císticos (54%), 13 eram mistos, ou seja, cístico/sólido (33%), e 5 eram sólidos (13%). O conteúdo sólido, entretanto, deve ser atribuído à deposição de restos de queratina dentro da lesão e não a uma proliferação intraluminal da parede cística (Minami et al., 1996). A intensidade do sinal do fluido intraluminal, principalmente em lesões de conteúdo cístico, foi predominantemente heterogêneo (30 QCOs, 77%) ao invés de homogêneo (9 QCOs, 23%), sendo que essa característica é de particular interesse para distinguir os queratocistos dos ameloblastomas.

3.3.4 Diagnóstico do queratocisto odontogênico

A avaliação histopatológica por meio de uma biópsia incisional é o melhor método para diagnosticar o QCO antes da cirurgia, em casos de suspeita clínico-radiográfica de que se trate de um queratocisto (Stoelinga, 2001); contudo, a biópsia incisional pode causar uma inflamação do QCO e interferir negativamente na análise histopatológica do espécime pós-cirúrgico. A parede do cisto é fibrosa e revestida por um epitélio paraqueratinizado fino e regular, de 5 a 8 camadas de células de espessura. A superfície de paraqueratina é tipicamente corrugada e a camada basal é bem definida e em paliçada, com núcleos hipercromáticos e áreas focais exibindo polaridade nuclear invertida (Philipsen, 2005; Shear; Speight, 2007; Speight et al., 2017). Contudo, como mencionado acima, a inflamação do cisto pode causar um

resultado falso-negativo devido à metaplasia da parede cística. As características do epitélio paraqueratinizado e da camada basal podem ter desaparecido por completo (Rodu et al., 1987; Haring; van Dis, 1988).

A biópsia por aspiração para detectar os níveis de proteína e flocos de queratina no fluido aspirado pode auxiliar no diagnóstico e ajudar a superar os problemas com os resultados histopatológicos. A presença de flocos de queratina ou um nível de proteína inferior a 4 gramas por 100 ml é indicativo de um QCO (Voorsmit, 1984).

3.3.5 Modalidades de tratamento do queratocisto odontogênico

As seções a seguir tratam sobre as modalidades de tratamento do QCO primário e não sindrômico.

3.3.5.1 Recomendações gerais

Dentes não vitais próximos ao queratocisto podem ser tratados endodonticamente e mantidos (Figura 3.5); contudo, dentes com a cápsula cística aderida à sua superfície radicular, com ou sem reabsorção externa causada pela lesão, devem ser removidos. Após a remoção total do QCO, os pacientes devem receber um acompanhamento radiográfico anual nos primeiros cinco anos e após isso, a cada dois anos. Já foi relatada recidiva 25 anos após a remoção do QCO (Stoelinga, 2001).

Figura 3.5 – Mesmo caso da Figura 3.2. Radiografia periapical de um QCO unilocular com halo radiopaco e margem regular entre o dente não vital 35 e o dente vital 37. Observe que o ligamento periodontal de ambos os dentes está preservado (A). O dente 35 foi tratado endodonticamente antes da cirurgia definitiva para a remoção do QCO (B)

Fonte: elaborada pelo autor.

3.3.5.2 Enucleação do queratocisto odontogênico

A enucleação consiste na remoção total do cisto em um único fragmento, mas essa é uma tarefa difícil de ser conseguida por causa da parede cística frágil e friável dos QCOs. Por isso, muitas vezes é necessária uma curetagem da cavidade óssea para remover outros fragmentos císticos os quais, se deixados para trás na cavidade óssea após a remoção do QCO, aumenta o risco de recidiva (Blanas et al., 2000; Al-Moraissi et al., 2017). Portanto, caso essa lesão tenha sido diagnosticada antes da cirurgia definitiva, a enucleação ou curetagem sem um tratamento complementar da cavidade óssea pode não ser o melhor tratamento.

Nenhum tratamento adicional é necessário nos casos de QCOs pequenos de aproximadamente 1 cm de diâmetro ou menor (comumente na área dentada) que foram diagnosticados após a enucleação ou curetagem, mas esses pacientes devem ser submetidos a um acompanhamento radiográfico cuidadoso. Recidivas na área dentada podem ser tratadas sem muitos danos aos pacientes.

3.3.5.3 Remoção da mucosa oral de recobrimento aderida ao queratocisto

Se a tomografia computadorizada demonstrar uma perfuração da cortical óssea, a mucosa oral de recobrimento e sua aderência ao queratocisto sempre deverá ser removida com uma margem de segurança a fim de remover ninhos de células epiteliais e/ou microcistos localizados nessa região (Stoelinga, 2001, 2003a; Al-Moraissi et al., 2016).

3.3.5.4 Enucleação do queratocisto odontogênico seguida da aplicação da solução de Carnoy

A aplicação da solução de Carnoy (SC) é provavelmente a melhor opção de tratamento complementar e o tratamento conservador mais eficaz na redução da taxa de recidiva dos QCOs (Blanas et al., 2000; Johnson et al., 2013; Al-Moraissi et al., 2017). Trata-se de um procedimento seguro, de fácil execução e de baixo custo (Silva, 2016). Essa solução é composta por 60% de álcool absoluto, 30% de clorofórmio, 10% de ácido glacial acético e 1 grama de cloreto férrico. A SC causa a fixação/inativação imediata de possíveis células epiteliais deixadas para trás após a enucleação ou curetagem e também inativa ninhos de células epiteliais e/ou microcistos localizados na área da perfuração da cortical óssea, se presente. Após a remoção do QCO, a aplicação é feita com uma gaze embebida na SC, a qual é esfregada na cavidade óssea com o auxílio de uma pinça Kelly curva (Stoelinga, 2001) por um período de minuto (Voorsmit, 1984). Após isso, lavar abundantemente a cavidade óssea com solução salina. Deve-se evitar aplicá-la sobre o nervo alveolar inferior, ligamento periodontal de dentes adjacentes e sobre a fina parede do seio maxilar por causa de potenciais danos irreparáveis a essas estruturas.

Apesar de os resultados positivos da solução de Carnoy na redução da taxa de recidiva do queratocisto odontogênico, uma falta de conhecimento sobre os seus hipotéticos efeitos em estruturas expostas no campo operatório como a necrose óssea e a má qualidade de neoformação óssea, levou muitos cirurgiões a questionar o seu uso e abandonar essa modalidade de tratamento complementar¹.

3.3.5.5 Enucleação do queratocisto odontogênico seguida de ostectomia periférica

A ostectomia periférica pode ser a segunda melhor opção de tratamento complementar no controle da taxa de recidiva dos QCOs. Trata-se de um procedimento seguro e de baixo custo, demonstrando bons resultados na redução da taxa de recidiva por causa da remoção mecânica de remanescentes de células epiteliais, ninhos de células epiteliais e/ou microcistos presentes na cavidade óssea após a remoção do QCO (Blanas et al., 2000; Al-Moraissi et al., 2017). A ostectomia

¹ No capítulo II da presente tese, abordaremos detalhadamente sobre o uso da solução de Carnoy no tratamento complementar do queratocisto odontogênico.

periférica é realizada com uma broca esférica larga, desgastando o tecido ósseo até uma profundidade de 1,5 mm ao longo de toda a cavidade óssea, sob constante irrigação com solução salina para evitar um sobreaquecimento do tecido ósseo.

3.3.5.6 Enucleação do queratocisto odontogênico seguida de crioterapia

A crioterapia é realizada com um spray de nitrogênio líquido (-196.6 °C) aplicado uma vez na cavidade óssea por 1 minuto, congelando remanescentes de células epiteliais, ninhos de células epiteliais e/ou microcistos presentes na cavidade óssea após a remoção do QCO, provocando a morte física das células patológicas até uma profundidade de 1,5 mm. Contudo, o uso desse tratamento complementar na redução da taxa de recidiva do queratocisto é controverso (Blanas et al., 2000; Al-Moraissi et al., 2017; de Castro et al., 2018). Aplicar o spray de nitrogênio líquido em mandíbulas fragilizadas após a remoção do queratocisto aumenta o risco de fratura patológica pós-operatória.

3.3.5.7 Marsupialização e marsupialização e enucleação tardia

A marsupialização é a conversão do QCO em uma cavidade integrante da cavidade bucal. Ela pode ser definitiva ou temporária (marsupialização e enucleação tardia). Quando o cisto é exposto ao ambiente bucal, o revestimento epitelial do QCO sofrerá um fenômeno denominado metaplasia, tornando-se indistinguível do epitélio da mucosa oral (Stoelinga; Peters, 1973) ao passo que o tamanho da cavidade cística fica menor por causa da sua descompressão, a qual pode ser monitorada em radiografias ou tomografias computadorizadas (TCs). Os QCOs se tornam menos agressivos após a metaplasia, mas ainda possuem uma alta taxa de recidiva (Blanas et al., 2000; Johnson et al., 2013; Al-Moraissi et al., 2017). Por outro lado, a marsupialização por aproximadamente 12 a 18 meses e enucleação tardia demonstra um melhor resultado sobre a taxa de recidiva (de Castro et al., 2018), desde que o fragmento para a marsupialização seja removido na região da

perfuração da cortical óssea², se presente (comunicação pessoal com o Professor Emérito Paul Stoelinga da Universidade de Radboud. Veja a seção 3.3.5.3 “Remoção da mucosa oral de recobrimento aderida ao cisto”). A marsupialização pode ser incômoda ao paciente. Por isso, ela é geralmente mais indicada em pacientes idosos ou sistemicamente comprometidos com queratocistos extensos.

3.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os queratocistos odontogênicos merecem atenção especial sobre os outros cistos odontogênicos comuns, com relação ao seu diagnóstico, plano de tratamento e tratamento em si. Apesar de a recente mudança no nome dessa lesão, de tumor para cisto odontogênico, os QCOs podem se comportar como um tumor e causar dúvidas entre os cirurgiões, diminuindo o alerta de como tratá-los adequadamente.

A princípio, radiografias e tomografias computadorizadas são suficientes para a avaliação dos QCOs. Nós recomendamos que lesões suspeitas sejam diagnosticadas antes da decisão de qual tratamento definitivo será executado. Em pacientes saudáveis, a enucleação do QCO em conjunto com a remoção da mucosa oral de recobrimento aderida ao cisto, seguida da aplicação da solução de Carnoy na cavidade óssea deve ser o tratamento de escolha. Em casos de queratocistos extensos, principalmente na região posterior da mandíbula, a marsupialização por 12 a 18 meses antes do tratamento definitivo é uma boa opção para reduzir o seu tamanho a fim de diminuir os riscos do procedimento cirúrgico.

Eventualmente a visão geral da prática do tratamento conservador do QCO também pode ser aplicada ao tratamento de outras lesões odontogênicas agressivas como o ameloblastoma sólido convencional/multicístico³.

² No capítulo III da presente tese, abordaremos detalhadamente sobre potencial da marsupialização e enucleação tardia na redução da taxa de recidiva do queratocisto odontogênico.

³ No capítulo IV da presente tese, abordaremos detalhadamente sobre os efeitos da cirurgia conservadora na redução da taxa de recidiva do ameloblastoma sólido convencional/multicístico.

3.5 REREFÊNCIAS

Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Essa A, Babkair H, Mikami T, et al. Intramuscular keratocyst as a soft tissue counterpart of keratocystic odontogenic tumor: differential diagnosis by immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 2014 Jan;45(1):110-8. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.011.

Al-Moraissi EA, Pogrel MA, Ellis E 3rd. Does the Excision of Overlying Oral Mucosa Reduce the Recurrence Rate in the Treatment of the Keratocystic Odontogenic Tumor? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Oct;74(10):1974-82. doi: 10.1016/j.joms.2016.03.043.

Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhutari AS, et al. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Jan;45(1):131-44. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.013.

Attenborough NR. Recurrence of an odontogenic keratocyst in a bone graft: report of a case. *Br J Oral Surg*. 1974 Jul;12(1):33-9. doi: 10.1016/0007-117X(74)90058-4.

Bataineh AB, al Qudah M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jul;86(1):42-7. doi: 10.1016/S1079-2104(98)90148-2.

Berge TI, Helland SB, Sælen A, Øren M, Johannessen AC, Skartveit L, et al. Pattern of recurrence of nonsyndromic keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jul;122(1):10-6. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.004.

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 Nov;90(5):553-8. doi: 10.1067/moe.2000.110814.

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. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Dec;68(12):2994-9. doi: 10.1016/j.joms.2010.05.068. doi: 10.1016/j.joms.2010.05.068.

Brøndum 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 Sep;72(3):265-9. doi: 10.1016/0030-4220(91)90211-T.

Cunha JF, Gomes CC, de Mesquita RA, Andrade Goulart EM, de Castro WH, Gomez RS. Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst: a cohort retrospective analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jun;121(6):629-35. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.015.

de Castro MS, Caixeta CA, de Carli ML, Ribeiro Júnior NV, Miyazawa M, Pereira AAC, et al. Conservative surgical treatments for nonsyndromic odontogenic keratocysts: a systematic review and meta analysis. *Clin Oral Investig*. 2018 Jun;22(5):2089-101. doi: 10.1007/s00784-017-2315-8.

Deepthi PV, Beena VT, Padmakumar SK, Rajeev R, Sivakumar R. A study of 1177 odontogenic lesions in a South Kerala population. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 May-Aug;20(2):202-7. doi: 10.4103/0973-029X.185897.

DeGould MD, Goldberg JS. Recurrence of an odontogenic keratocyst in a bone graft. Report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1991 Feb;20(1):9-11. doi: 10.1016/S0901-5027(05)80686-1.

Emerson TG, Whitlock RI, Jones JH. Involvement of soft tissue by odontogenic keratocysts (primordial cysts). *Br J Oral Surg*. 1972 Mar;9(3):181-5. doi: 10.1016/S0007-117X(71)80032-X.

Franc C, Cresseaux P, Richard L, Breton P, Freidel M. [The keratocyst or epidermoid cyst: the current state of understanding apropos of a case with intracranial involvement]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1996 Oct;97(5):270-82.

Haring JI, Van Dis ML. Odontogenic keratocysts: a clinical, radiographic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Jul;66(1):145-53. doi: 10.1016/0030-4220(88)90082-5.

Irvine GH, Bowerman JE. Mandibular keratocysts: surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Jun;23(3):204-9. doi: 10.1016/0266-4356(85)90091-9.

Jackson IT, Potparic Z, Fasching M, Schievink WI, Tidstrom K, Hussain K. Penetration of the skull base by dissecting keratocyst. *J Craniomaxillofac Surg*. 1993 Dec;21(8):319-25. doi: 10.1016/S1010-5182(05)80490-1.

Johnson NR, Batstone MD, Savage NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Oct;116(4):e271-6. doi: 10.1016/j.oooo.2011.12.028.

Leung YY, Lau SL, Tsoi KY, Ma HL, Ng CL. Results of the treatment of keratocystic odontogenic tumours using enucleation and treatment of the residual bony defect with Carnoy's solution. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Sep;45(9):1154-8. doi: 10.1016/j.ijom.2016.02.002.

MacDonald D, Gu Y, Zhang L, Poh C. Can clinical and radiological features predict recurrence in solitary keratocystic odontogenic tumors? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Feb;115(2):263-71. doi: 10.1016/j.oooo.2012.10.018.

Makarla S, Bavle RM, Muniswamappa S, Narasimhamurthy S. A Large Extragnathic Keratocystic Odontogenic Tumour. *Case Rep Pathol*. 2015;2015:723010. doi: 10.1155/2015/723010.

Mamabolo M, Noffke C, Raubenheimer E. Odontogenic tumours manifesting in the first two decades of life in a rural African population sample: a 26 year retrospective analysis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011 Sep;40(6):331-7. doi: 10.1259/dmfr/54585925.

McIvor M. The radiological features of odontogenic keratocysts. *Br J Oral Surg*. 1972 Nov;10(2):116-25. doi: 10.1016/S0007-117X(72)80027-1.

Minami M, Kaneda T, Ozawa K, Yamamoto H, Itai Y, Ozawa M, et al. Cystic lesions of the maxillomandibular region: MR imaging distinction of odontogenic keratocysts and ameloblastomas from other cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Apr;166(4):943-9. doi: 10.2214/ajr.166.4.8610578.

Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M. 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 Nov;94(5):543-53. doi: 10.1067/moe.2002.128022.

Ong ST, Siar CH. Odontogenic Keratocysts in a Malaysian Population: Clinical, Radiological and Histological Considerations. *Annals Dent Univ Malaya*. 1995;2:9-14. doi: 10.22452/adum.vol2no1.3.

Park TW, Kim SR. Clinical and radiographic study of odontogenic keratocyst. *Oral Radiol*. 1985;1:43-53. doi: 10.1007/BF02349757.

Persson G. Remarkable recurrence of a keratocyst in a bone-graft. *Int J Oral Surg*. 1973;2(2):69-76. doi: 10.1016/S0300-9785(73)80005-5.

Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 306-7.

Probst FA, Probst M, Pautke Ch, Kaltsi E, Otto S, Schiel S, et al. Magnetic resonance imaging: a useful tool to distinguish between keratocystic odontogenic tumours and odontogenic cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Mar;53(3):217-22. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.10.014.

Ribeiro Junior O, Borba AM, Alves CA, de Gouveia MM, Coracin FL, Guimarães Júnior J. Keratocystic odontogenic tumors and Carnoy's solution: results and complications assessment. *Oral Dis*. 2012 Sep;18(6):548-57. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01907.x.

Rodu B, Tate AL, Martinez MG Jr. The implications of inflammation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol*. 1987 Nov;16(10):518-21. doi: 10.1111/j.1600-0714.1987.tb00684.x.

Schofield JJ. Unusual recurrence of an odontogenic keratocyst. A case report. *Br Dent J*. 1971 Jun 1;130(11):487-9. doi: 10.1038/sj.bdj.4802683.

Shear M, Speight PM. Odontogenic Keratocyst. In: Shear M, Speight PM. Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions. Iowa: Blackwell Publishing Ltd; 2007. p. 6-58.

Silva YS. Análise histológica dos efeitos da solução de Carnoy em defeitos monocorticais realizados na mandíbula de ratos Wistar [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2015.

Simiyu BN, Butt F, Dimba EA, Wagaiyu EG, Awange DO, Guthua SW, et al. Keratocystic odontogenic tumours of the jaws and associated pathologies: a 10-year clinicopathologic audit in a referral teaching hospital in Kenya. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Apr;41(3):230-4. doi: 10.1016/j.jcms.2012.09.006.

Soost F, Stoll C, Gerhardt O, Neumann HJ. [Keratocysts of the jaws with an expansion to the skull base]. *Zentralbl Neurochir*. 1999;60(1):11-4.

Speight P, Devilliers P, Li TJ, Odell EW, Wright JM. Odontogenic keratocyst. In: El Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC; 2017. p. 235-6.

Stoelinga PJ. Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003a Aug;15(3):317-24. doi: 10.1016/S1042-3699(03)00032-3.

Stoelinga PJ. Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with carnoy solution. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003b Aug;15(3):407-14. doi: 10.1016/S1042-3699(03)00033-5.

Stoelinga PJW. Keratocystic odontogenic tumour (KCOT) has again been renamed odontogenic keratocyst (OKC). *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Aug 22. pii: S0901-5027(18)30313-8. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.ijom.2018.07.020.

Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;30(1):14-25. doi: 10.1054/ijom.2000.0027.

Stoelinga PJ, Peters JH. A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg*. 1973;2(2):37-44. doi: 10.1016/S0300-9785(73)80001-8.

Stoelinga PJ, Peters JH, van de Staak WJ, Cohen MM Jr. Some new findings in the basal-cell nevus syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973 Nov;36(5):686-92. doi: 10.1016/0030-4220(73)90141-2.

Tabrizi R, Omidi M, Dehbozorgi M, Hekmat M. Correlation of radiographic features and treatments with the frequency of recurrence in odontogenic keratocysts of the mandible. *J Craniofac Surg*. 2014 Sep;25(5):e413-7. doi: 10.1097/SCS.0000000000000910.

Toller P. Origin and growth of cysts of the jaws. *Ann R Coll Surg Engl*. 1967 May;40(5):306-36.

Urs AB, Arora S, Singh H. Intra-osseous jaw lesions in paediatric patients: a retrospective study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Mar;8(3):216-20. doi: 10.7860/JCDR/2014/7318.4166.

Vedtofte P, Praetorius F. Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features. A 20-year follow-up study of 72 patients. *Int J Oral Surg*. 1979 Dec;8(6):412-20. doi: 10.1016/S0300-9785(79)80079-4.

Voorsmit RACA. The incredible keratocyst [tese]. Naarden: Radboud University; 1984.

Worrall SF. Recurrent odontogenic keratocyst within the temporalis muscle. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992 Feb;30(1):59-62. doi: 10.1016/0266-4356(92)90139-A.

Yamamoto K, Matsusue Y, Kurihara M, Takahashi Y, Kirita T. A keratocyst in the buccal mucosa with the features of keratocystic odontogenic tumor. *Open Dent J*. 2013 Nov 13;7:152-6. doi: 0.2174/1874210601307010152.

4 CAPÍTULO II

Efeitos imediatos e tardios da solução de Carnoy na mandíbula de ratos Wistar

4.1 INTRODUÇÃO

A solução de Carnoy (SC) é atualmente utilizada por alguns patologistas para fixar tecidos biopsiados com o intuito de preservar a integridade das células, particularmente o seu núcleo (Dias et al., 2016; Pereira et al., 2015). Ela foi originalmente utilizada por Cutler e Zollinger (1933) para tratar fístulas anais com bons resultados, os quais foram atribuídos às propriedades esclerosantes e hemostáticas da solução. Stoelinga foi o primeiro cirurgião a utilizá-la para tratar a cavidade óssea após a enucleação de queratocistos odontogênicos (Stoelinga; Peters, 1973). Em um estudo prospectivo longo sobre o tratamento complementar do QCO com a SC, observou-se uma baixa taxa de recidiva (Stoelinga, 2001). Al-Moraissi et al. (2017) publicou uma revisão sistemática corroborando com as observações de Stoelinga (2001).

O real mecanismo da eficácia da SC já foi estudado por Voorsmit (1984). Ele utilizou a fórmula proposta por Cutler e Zollinger (1933), a qual consiste em 60% de álcool absoluto, 30% de clorofórmio, 10% de ácido glacial acético e 1 grama de cloreto férrico e expôs à SC, amostras de QCO com osso subjacente por períodos de 1, 5 e 60 minutos. Voorsmit descreveu uma excelente ação hemostática e uma rápida fixação local da lesão, bem como uma penetração moderada da SC no osso que variou de 0.72 a 1.81 mm de profundidade após 1 minuto e 60 minutos, respectivamente. Ele não mencionou nenhuma necrose óssea além de uma autólise superficial de osteócitos. Ele também avaliou, da mesma forma, os efeitos da SC em uma amostra de nervo alveolar inferior humano fresco e não encontrou danos às suas estruturas neurovasculares além de uma fixação tecidual superficial do seu revestimento fibroso espesso e uma penetração da SC de 0.33 mm de profundidade após 60 minutos de exposição.

Após essa publicação (Voorsmit, 1984), mais dois estudos foram realizados para avaliar os possíveis danos da SC no NAI. Frerich et al. (1994) utilizaram NAI de coelhos e verificaram uma diminuição dos impulsos elétricos do nervo após 5 minutos de exposição à SC, confirmado histologicamente. Loesher e Robinson (1998) realizaram uma pesquisa semelhante, utilizando nervos safenos de ratos, e verificaram uma diminuição do potencial de ação composto e distúrbios sensoriais após 2 minutos de exposição à SC, que se estendeu após 2 semanas. Eles concluíram que instilar a SC dentro do cisto, como sugerido por Voorsmit (1985), pode provocar um dano permanente a nervos expostos na cavidade cística sob o QCO. Apesar de as evidências a favor do uso da SC como tratamento complementar do QCO na diminuição de suas recidivas, vários autores alertaram contra o seu uso sem qualquer razão científica além de suposições (Zhao et al., 2002; Pitak-arnnop, 2010; Díaz-Belenguer et al., 2016).

O objetivo do presente estudo é examinar os efeitos da SC em mandíbulas saudáveis de ratos Wistar *in vivo*, com atenção especial aos efeitos prejudiciais no tecido ósseo, ou seja, necrose óssea, prejuízo na formação do coágulo sanguíneo e prejuízo na quantidade e qualidade de neoformação óssea.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os princípios éticos de experimentação animal no Brasil foram respeitados e a Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Odontologia da USP aprovou a presente pesquisa (protocolo nº 001/2015). Foram alocados quinze ratos Wistar (*Rattus Norvegicus*) machos de 60 dias de idade, pesando entre 250 e 350 gramas. Durante todo o estudo, os animais permaneceram em gaiolas coletivas de policarbonato com ventilação e exaustão de ar forçadas, temperatura ambiente de 24° C, ciclo 12 horas claro e 12 horas escuro e acesso a ração e água à vontade.

No momento da cirurgia, os animais foram pesados e anestesiados por meio de uma injeção intraperitoneal de 100 mg/kg de quetamina e 10 mg/kg de xilazina. As regiões submandibulares do lado direito e esquerdo foram infiltradas 0,6 ml de lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000. Após isso, o aspecto vestibular dos corpos mandibulares direito e esquerdo foram expostos por meio de acesso cutâneo

submandibular. Um defeito ósseo monocortical redondo de tamanho não-crítico (3 mm de diâmetro por 0.5 mm de profundidade) foi cirurgicamente criado no corpo mandibular direito com uma ponta diamantada montada em um contra-ângulo em uma rotação de 1.500 rpm, sob constante irrigação com soro fisiológico (Silva et al., 2016). Um pequeno pedaço de algodão estéril embebido em 0,1 ml de solução de Carnoy (60% de álcool absoluto, 30% de clorofórmio, 10% de ácido glacial acético e 1 grama de cloreto férrico) (Cutler; Zollinger, 1933; Voorsmit, 1984) foi aplicado dentro do defeito ósseo monocortical por 5 minutos (Figura 4.1).

Figura 4.1 – Aplicação da solução de Carnoy no defeito monocortical na mandíbula do rato Wistar (setas)

Fonte: elaborada pelo autor.

Após a remoção do algodão, o defeito ósseo foi lavado com soro fisiológico. É importante notar que não havia queratocisto ou qualquer outro tipo de lesão na mandíbula dos ratos Wistar. As cirurgias foram realizadas em ossos saudáveis e apenas simularam a aplicação da SC após a enucleação de um QCO mandibular. O mesmo procedimento foi realizado no corpo mandibular esquerdo, mas em vez do

uso da SC, aplicou-se um pequeno pedaço de algodão estéril embebido em 0,1 ml de soro fisiológico a 0,9% por 5 minutos.

Os quinze animais foram subdivididos em três grupos, com cinco animais em cada grupo. No grupo A, a análise histológica foi feita imediatamente após as cirurgias. No grupo B, a análise histológica foi feita três dias após as cirurgias. No grupo C, a análise histológica foi feita dez dias após as cirurgias. Os animais dos grupos B e C tiveram os acessos cirúrgicos suturados e receberam analgésico via oral nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

No momento da coleta dos espécimes, todos os animais receberam anestesia geral e imediatamente após a coleta, foram sacrificados. Os espécimes foram coletados pela exposição do defeito ósseo e ressecção mandibular alguns milímetros além da borda do defeito cirúrgico. Eles foram imediatamente imersos em solução fixadora (2% glutaraldeído + 2,5% formaldeído tamponado em solução cacodilato 0,1 Molar de pH 7,4) e submetidos à irradiação a 100% no forno de micro-ondas Pelco 3440 (Ted Pella, Redding, CA, USA) em três ciclos de cinco minutos. Após as irradiações, os espécimes foram transferidos a um fixador fresco e deixados submersos durante a noite a 4º Celsius. Os espécimes foram descalcificados em solução de ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA a 4,13%, pH 7,2) por 30 dias, desidratados e incluídos em parafina no plano axial (Yamamoto-Silva et al., 2013). Esses espécimes foram seccionados no micrótomo Microm HM-360 em uma espessura de 5 micrômetros e corados com Hematoxilina e Eosina (H&E) para a obtenção de cortes histológicos. Esses cortes foram transferidos ao microscópio de luz convencional Leica DM2500 sob foco fixo e clareza de campo com magnificação de 20X e foram fotografados com magnificação de 100X pela câmera Leica DFC 295 acoplada no microscópio. As imagens foram transferidas ao programa *ImageJ* 1.37a (National Institutes of Health, Bethesda, USA).

Dois pesquisadores independentes avaliaram de maneira cega todos os cortes histológicos no programa *ImageJ*. Eles quantificaram em pixels, dentro dos defeitos ósseos, os seguintes parâmetros: quantidade de necrose óssea (Fondi; Franchi, 2007) no grupo A, quantidade de necrose óssea e coágulo sanguíneo no grupo B, e a quantidade de neoformação óssea no grupo C (Figura 4.2).

Figura 4.2 – Exemplo de quantificação da neoformação óssea no programa *ImageJ* (magnificação 100X, H&E, veja figura 4.4 (B))

Fonte: elaborada pelo autor.

Os pixels dos parâmetros foram convertidos em porcentagem (área total do parâmetro dividida pela área total do defeito ósseo monocortical x 100) e todos os dados foram submetidos no programa Microsoft Excel 2013.

A intensidade da inflamação (infiltrado inflamatório) dentro dos defeitos monocorticais foi avaliada qualitativamente pelos mesmos pesquisadores, que atribuíram os seguintes escores: 0 = nenhum, 1 = discreto, 2 = moderado, 3 = intenso e obtiveram o valor médio do escore.

Posteriormente, todos os dados foram revelados e os pesquisadores verificaram e selecionaram juntos os dados mais confiáveis de um ou outro pesquisador, os quais foram submetidos à análise estatística.

A análise estatística foi realizada no programa *Statistical Package for the Social Sciences* 23.0. O teste de Wilcoxon comparou a porcentagem média e a porcentagem da mediana da quantidade de necrose óssea, coágulo sanguíneo e

neoformação óssea entre os defeitos ósseos tratados com a SC e o soro fisiológico 0,9%. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.3 RESULTADOS

Todos os animais sobreviveram durante e após as cirurgias e os ratos dos grupos B e C não tiveram complicações pós-operatórias como infecção da ferida operatória.

A solução de Carnoy não causou mais necrose óssea do que o soro fisiológico nos grupos A e B ($P = 0.135$ e 0.287 , respectivamente), mas prejudicou a formação do coágulo sanguíneo três dias após sua aplicação ($P = 0.019$, Tabela 4.1). A necrose óssea é uma área focal (ou várias áreas) de tecido ósseo sem coloração do núcleo dos osteócitos, circundada por lacunas osteocíticas vazias e por erosão óssea ao longo do aspecto interno do defeito monocortical (Figura 4.3).

Figura 4.3 – As setas mostram as áreas de necrose óssea e as estrelas, a área de coágulo sanguíneo dentro do defeito ósseo monocortical três dias após a aplicação da solução de Carnoy (A) e três dias após a aplicação de soro fisiológico (B). Magnificação 100X, H&E

Fonte: elaborada pelo autor.

Dez dias após as aplicações da SC e do soro fisiológico, os defeitos ósseos estavam parcialmente preenchidos com osso trabecular neoformado e apresentavam deposição progressiva de colágeno em áreas adjacentes a esse osso (Figura 4.4), não havendo diferença com relação à qualidade e quantidade de neoformação óssea entre a SC e o soro fisiológico ($P = 0,459$, Tabela 4.1).

Figura 4.4 – As estrelas mostram as áreas de neoformação óssea dentro do defeito ósseo monocortical dez dias após a aplicação da solução de Carnoy (A) e dez dias após a aplicação do soro fisiológico (B). Magnificação 100X, H&E

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 4.1 – Teste de Wilcoxon para verificar a correlação entre a quantidade de necrose óssea, coágulo sanguíneo e a neoformação óssea 0, 3 e 10 dias após a aplicação da solução de Carnoy e do soro fisiológico dentro do defeito ósseo monocortical na mandíbula de ratos Wistar. O valor de $P < 0.05$ aponta para uma diferença estatisticamente significativa entre as substâncias e está representado pelo *

Grupo	A		B	C
Parametro	Necrose óssea	Necrose óssea	Coágulo sanguíneo	Neoformação óssea
Porcentagem da área				
solução de Carnoy				
Média (±DP)	0.21% (±0.39)	1.28% (±1.91)	15,26% (±23.47)	5,57% (±9.08)
Mediana (±DP)	0.00% (0.00-3.14)	0.34% (0.00-7.68)	4,99% (0.00-70.14)	1,42% (0.00-28.24)
soro fisiológico 0,9%				
Média (±DP)	0.26% (±0.60)	0.70% (±1.02)	23,79% (±22.85)	3,43% (±6.09)
Mediana (±DP)	0.03% (0.00-1.54)	0.18% (0.00-3.61)	17.63% (0.00-76.17)	0.00% (0.00-23.72)
Valor de P do Teste de Wilcoxon	0.135	0.287	0.019*	0.459

Fonte: elaborada pelo autor.

O grupo A não apresentou um infiltrado inflamatório imediatamente após a aplicação da SC e do soro fisiológico. O grupo B demonstrou um infiltrado inflamatório discreto a moderado três dias após a aplicação da SC e um infiltrado inflamatório moderado a intenso três dias após a aplicação do soro fisiológico. O grupo C demonstrou um infiltrado inflamatório moderado dez dias após a aplicação da SC e um infiltrado inflamatório discreto dez dias após a aplicação do soro fisiológico.

4.4 DISCUSSÃO

O presente estudo apontou para o efeito relativamente inócuo da SC no osso mandibular de ratos Wistar. A SC provocou um pouco de necrose óssea superficial ao longo do defeito ósseo, semelhantemente à necrose óssea provocada pelo soro fisiológico. Essa necrose óssea pode ter sido uma consequência da perfuração óssea no momento da criação cirúrgica do defeito ósseo monocortical. Infelizmente, tal viés foi inevitável; contudo, ele foi controlado o máximo possível por meio da execução de uma técnica cirúrgica minuciosa, realizada pelo mesmo operador e em um ambiente experimental controlado. Portanto, a fim de superar esse viés, podemos simplesmente supor que os defeitos tratados com a SC apresentariam ainda mais necrose óssea do que os defeitos tratados com soro fisiológico, no caso de um dano químico causado pela SC, o que de fato não ocorreu. Além disso, não houve diferença entre as duas substâncias com relação à quantidade e qualidade de neoformação óssea no período pós-operatório. Em geral, os resultados sobre a intensidade da inflamação foram semelhantes após aplicação da SC e do soro fisiológico. Contudo, as mandíbulas que receberam a SC demonstraram uma reação inflamatória menos intensa no 3º dia e mais intensa no 10º dia de pós-operatório. As mandíbulas que receberam o soro fisiológico demonstraram o fenômeno oposto, ou seja, uma reação inflamatória mais intensa no 3º dia e menos intensa no 10º dia. Clinicamente, esses padrões de inflamação não prejudicaram as funções orais dos animais.

O número reduzido de espécimes por grupo foi consistente com os nossos objetivos científicos a fim de assegurar resultados confiáveis e reprodutíveis e, ao mesmo tempo, respeitar o princípio da redução de animais em pesquisa, minimizando o número de ratos Wistar submetidos às cirurgias.

Extrapolando nossos resultados para a prática clínica, a principal ação da SC parece ser apenas a fixação imediata de possíveis células epiteliais ou de ilhas epiteliais/microcistos localizados na parede do cisto, remanescentes na cavidade óssea após a remoção insuficiente do queratocisto odontogênico. Os resultados do presente estudo estão alinhados com os resultados de Voorsmit (1984). Vale citar que vários países proibiram a venda e o uso de compostos com clorofórmio. Portanto, dependendo do local do estudo, a fórmula da SC atual poderá ser

ligeiramente diferente da prescrição original de Cutler e Zollinger (1933). Embora a SC com clorofórmio possa causar um maior dano da estrutura superficial se comparada à fórmula sem clorofórmio em amostras de mandíbula humana *in vitro* (Carvalho et al., 2018), nossos resultados mostraram que as prováveis consequências negativas do clorofórmio no campo operatório não são clinicamente relevantes. A SC com clorofórmio tem sido sugerida como sendo mais eficaz na redução da taxa de recidiva do QCO, mas isso não é estatisticamente significativo (Dashow et al., 2015). Em nossa opinião, é improvável que a ausência do clorofórmio faça muita diferença.

A instilação da SC dentro do QCO antes de sua enucleação, para facilitar a sua remoção, não é recomendada por dois motivos. Primeiro, o efeito fixador da solução pode atrapalhar a análise histopatológica do espécime cirúrgico do QCO. Voorsmit (1985) recomendou lavar o espécime cirúrgico com álcool 96% para evitar esse problema, mas, apesar disso, um dos autores do presente estudo (P. Stoelinga) sugeriu que a instilação da SC antes da enucleação do QCO ainda pode ser um sério problema. Em segundo lugar, na ocasião de um nervo estar posicionado sob o QCO, o contato prolongado da SC com a estrutura nervosa pode causar danos persistentes (Frerich et al., 1994; Loesher; Robinson, 1998); contudo, Frerich et al. (1994) e Loesher e Robinson (1998) utilizaram pequenos animais em seu estudo ao passo que Voorsmit (1984) utilizou nervos humanos, que possui um perineuro relativamente espesso em comparação ao de ratos e coelhos, e não encontrou nenhum dano nos axônios.

A aplicação da SC na cavidade óssea após a enucleação do QCO (Leung et al., 2016) e outros tumores odontogênicos como, por exemplo, o ameloblastoma (Rajeshkumar et al., 2013; Slusarenko da Silva et al., 2018) deve ser considerada como um procedimento seguro ao paciente humano, desde que as recomendações de seu uso sejam seguidas (Stoelinga, 2001). De acordo com a literatura (Al-Moraissi et al., 2017) a SC é provavelmente o tratamento complementar mais efetivo para evitar recidivas devido a células e ninhos epiteliais deixados na cavidade óssea após a cirurgia.

4.5 CONCLUSÃO

A solução de Carnoy não causou necrose óssea imediatamente após a sua aplicação nem interferiu na quantidade e qualidade da neoformação óssea na mandíbula de ratos Wistar *in vivo*, mostrando-se um procedimento seguro.

4.6 REFERÊNCIAS

- Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhutari AS, et al. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Jan;45(1):131-144. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.013.
- Carvalho FSR, Feitosa VP, Silva PGB, Soares ECS, Ribeiro TR, Fonteles CSR, et al. Evaluation of different therapeutic Carnoy's formulations on hard human tissues: A Raman microspectroscopy, microhardness, and scanning electron microscopy study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 May;46(5):749-758. doi: 10.1016/j.jcms.2018.02.006.
- Cutler EC, Zollinger R. Sclerosing solutions in the treatment of cysts and fistulae. *Am J Surg*. 1933;19:411-8. doi: 10.1016/S0002-9610(33)90796-5.
- Dashow JE, McHugh JB, Braun TM, Edwards SP, Helman JI, Ward BB. Significantly Decreased Recurrence Rates in Keratocystic Odontogenic Tumor With Simple Enucleation and Curettage Using Carnoy's Versus Modified Carnoy's Solution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Nov;73(11):2132-5. doi: 10.1016/j.joms.2015.05.005.
- Dias AR, Pereira MA, Mello ES, Zilberstein B, Cecconello I, Ribeiro Junior U. Carnoy's solution increases the number of examined lymph nodes following gastrectomy for adenocarcinoma: a randomized trial. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):136-42. doi: 10.1007/s10120-014-0443-2.
- Díaz-Belenguer Á, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Role of Carnoy's solution in the treatment of keratocystic odontogenic tumor: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Nov 1;21(6):e689-e695. doi: 10.4317/medoral.21250.
- Fondi C, Franchi A. Definition of bone necrosis by the pathologist. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007 Jan;4(1):21-6.
- 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 Jun;52(6):599-606. doi: 10.1016/0278-2391(94)90098-1.

Leung YY, Lau SL, Tsoi KY, Ma HL, Ng CL. Results of the treatment of keratocystic odontogenic tumours using enucleation and treatment of the residual bony defect with Carnoy's solution. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Sep;45(9):1154-8. doi: 10.1016/j.ijom.2016.02.002.

Loescher AR, Robinson PP. The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Oct;36(5):327-32. doi: 10.1016/S0266-4356(97)90621-5.

Pereira MA, Dias AR, Faraj SF, Cirqueira Cdos S, Tomitao MT, Nahas SC, et al. Carnoy's solution is an adequate tissue fixative for routine surgical pathology, preserving cell morphology and molecular integrity. *Histopathology*. 2015 Feb;66(3):388-97. doi: 10.1111/his.12532.

Pitak-Arnnop P. Enucleation of keratocystic odontogenic tumours: study interpretation, technical refinement and future research. *Clin Oral Investig*. 2010 Dec;14(6):719-21. doi: 10.1007/s00784-010-0465-z.

Rajeshkumar BP, Rai KK, Geetha NT, Shivakumar HR, Upasi AP. Carnoy's in Aggressive Lesions: Our Experience. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013 Mar;12(1):42-7. doi: 10.1007/s12663-012-0371-9.

Silva YS, Deboni MCZ, Arana-Chaves VE, Naclério-Homem MG. Novel Model of Mono Cortical Bone Defect in Rat Mandible: An Interesting Tool for Osseous Investigations. *Int J Health Sci*. 2016 Jan;4(2):47-54. doi: 10.15640/ijhs.v4n2a8.

Slusarenko da Silva Y, Tartaroti NA, Sendyk DI, Deboni MCZ, Naclério-Homem MDG. Is conservative surgery a better choice for the solid/multicystic ameloblastoma than radical surgery regarding recurrence? A systematic review. *Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec;22(4):349-356. doi: 10.1007/s10006-018-0715-9.

Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;30(1):14-25. doi: 10.1054/ijom.2000.0027.

Stoelinga PJ, Peters JH. A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg*. 1973;2(2):37-44. doi: 10.1016/S0300-9785(73)80001-8.

Voorsmit RACA. The incredible keratocyst [tese]. Naarden: Radboud University; 1984.

Voorsmit RA. The incredible keratocyst: a new approach to treatment. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1985 Jun;40(6):641-4.

Yamamoto-Silva FP, Bradaschia-Correa V, Lima LA, Arana-Chavez VE. Ultrastructural and immunohistochemical study of early repair of alveolar sockets after the extraction of molars from alendronate-treated rats. *Microsc Res Tech*. 2013 Jun;76(6):633-40. doi: 10.1002/jemt.22210.

Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Aug;94(2):151-6. doi: 10.1067/moe.2001.125694.

5 CAPÍTULO III

Recidiva do queratocisto odontogênico não sindrômico após marsupialização e enucleação tardia vs. enucleação: uma revisão sistemática e meta-análise

5.1 INTRODUÇÃO

A marsupialização previamente à enucleação do queratocisto odontogênico (QCO) tem o potencial de reduzir a sua alta taxa de recidiva, além de diminuí-lo em tamanho a fim de facilitar sua remoção (Pogrel, 2005). Essa ideia se baseia no pressuposto de que o revestimento epitelial do QCO será submetido a um fenômeno denominado metaplasia, tornando-se indistinguível da mucosa oral (Schlieve et al., 2014). O período em que o QCO fica exposto ao meio bucal pode variar entre 12 a 18 meses. Geralmente, o seu tamanho se torna muito menor por causa da descompressão proporcionada pela marsupialização e esse processo pode ser monitorado em radiografias ou tomografias computadorizadas.

Visto que o QCO possui uma característica física extremamente frágil, uma das hipóteses sobre a ocorrência de recidivas se baseia na ideia de que células do revestimento cístico, ilhas epiteliais ou até mesmo microcistos podem ser deixados para trás após a sua enucleação. A marsupialização evitaria as recidivas por causa de remanescentes celulares do revestimento cístico mas, dificilmente, por causa de ilhas epiteliais ou microcistos presentes na camada basal da mucosa oral, a menos que essas ilhas epiteliais e microcistos também sejam removidos junto com o fragmento removido para realizar a marsupialização.

Há ampla evidência de que, em mais de 50% dos QCOs da região posterior dos ossos maxilares, essas ilhas epiteliais e microcistos estão presentes na camada basal da mucosa oral (Stoelinga, 2001, 2003a, 2003b). Em algumas ocasiões, tanto em cistos esporádicos como em cistos associados à SCNCB, é possível detectar claramente esse fenômeno (Stoelinga; Peters, 1973; Stoelinga et al., 1973; Stoelinga, 2001, 2003a, 2003b; Shear; Speight, 2007). Embora o QCO ocorra a partir restos da lâmina dentária, como mencionado na maioria dos livros didáticos e

até mesmo na última versão do Livro da Organização Mundial da Saúde sobre a Classificação de Tumores de Cabeça e Pescoço (Speight et al., 2017), há boas razões para considerar a presença de microcistos ou aglomerados de ilhas epiteliais na camada basal da mucosa que recobre os processos alveolares, o ramo ascendente mandibular e a tuberosidade maxilar, como fontes alternativas de seu crescimento primário e/ou recidiva.

A marsupialização tem algumas vantagens interessantes, uma vez que pode incluir no seu plano de tratamento, ambas as teorias da ocorrência de recidivas do QCO. Ela deverá englobar o local onde há uma aderência entre o queratocisto e a mucosa oral sobrejacente (Figura 5.1), o que pode ser facilmente visualizado na TC (Figura 5.2), e será efetiva se o tecido mole e duro for removido com uma margem suficiente para expor o aspecto interno do cisto. Esse tecido mole de mucosa que incluirá parte da membrana cística deverá ser examinado para confirmar o diagnóstico de QCO e para detectar a presença de aglomerados de ilhas epiteliais e ou microcistos na mucosa oral. Teoricamente, a marsupialização reduzirá a taxa de recidiva porque irá suprimir ambas as possibilidades de recidiva.

Figura 5.1 – Espécime de QCO como demonstrado na TC da Figura 5.2, com a mucosa oral sobrejacente aderida ao cisto. Observe a estreita conexão entre a mucosa e a lesão (setas)

Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 5.2 – TC mostrando a perfuração da cortical óssea que revela a aderência entre o queratocisto e a mucosa oral sobrejacente

Fonte: elaborada pelo autor.

Em uma série de três revisões sistemáticas, Al-Moraissi (Al-Moraissi et al., 2016a, 2016b, 2017) abordaram os resultados de diversos tratamentos do QCO, incluindo a marsupialização com ou sem enucleação. No entanto, eles não destacaram a marsupialização e enucleação tardia, que é fundamentalmente diferente da marsupialização e que, portanto, deve ser estudada separadamente.

O principal objetivo desta revisão sistemática e meta-análise é avaliar os resultados da marsupialização e enucleação tardia do QCO.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

As seções a seguir demonstram o protocolo seguido, bem como o registro e a questão específica a ser respondida na presente revisão sistemática.

5.2.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática está de acordo com o protocolo do *PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Moher et al., 2009) e foi registrada na plataforma *PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews* (identificação: CRD42017077486).

5.2.2 Questão específica

Nós pretendemos responder a seguinte pergunta: “a marsupialização e enucleação tardia de queratocistos odontogênicos não sindrômicos tem o potencial de reduzir o risco de recidiva se comparada com a enucleação?”.

5.2.3 Critério de elegibilidade

As seções a seguir demonstram os critérios de elegibilidade empregados na presente revisão sistemática.

5.2.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos, de acordo com o acrônimo *PICOS* (*Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study design*), estudos que preencheram os seguintes critérios - P: pelo menos seis pacientes com QCO primário diagnosticados histologicamente (Philipsen, 2005); I: marsupialização e enucleação tardia com ou sem tratamento complementar (grupo intervenção); C: enucleação com ou sem tratamento complementar (grupo controle); O: avaliação pós-operatória da taxa de recidiva e um acompanhamento pós-operatório de no mínimo 3 anos em média; S: estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados originais e em inglês. A excisão da mucosa de recobrimento foi considerada como uma parte da enucleação porque quando a mucosa oral está aderida ao queratocisto ela deve ser removida junto com a lesão.

Os trabalhos que preencheram os critérios de inclusão ou aqueles que geraram interesse, com base no título e resumo, foram selecionados para a avaliação do seu texto completo na segunda etapa desta revisão.

5.2.3.2 Critérios de exclusão

Estudos sobre QCOs recorrentes ou ortoqueratocistos foram excluídos. Pacientes com a SCNCB (QCOs sindrômicos) também foram excluídos porque o padrão de desenvolvimento do QCO em pacientes sindrômicos é fortemente influenciado por alterações moleculares/genéticas, como a inativação do gene supressor de tumor PTCH1. Nesse caso, uma recidiva poderia ser, na verdade, um QCO primário. As razões para a exclusão dos estudos também foram registradas.

5.2.4 Estratégia de busca

A busca pelos artigos científicos foi conduzida online por dois revisores (Yuri Slusarenko da Silva e Maria da Graça Naclério-Homem) nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Web of Science, Scopus e Cochrane Library até 5 de agosto de 2017 com a seguinte combinação de palavras-chave: (((((Keratocystic Odontogenic Tumor) OR Keratocystic Odontogenic Tumour) OR Odontogenic Keratocyst)) AND treatment) AND ((recurrence) OR recurrence rate). Após isso, todos os trabalhos duplicados foram removidos.

5.2.5 Seleção dos estudos

Todos os artigos recuperados, após a remoção dos trabalhos duplicados, tiveram seu título e resumo lidos de maneira independente pelos revisores Yuri e Maria da Graça (primeira rodada). As discordâncias nessa seleção foram resolvidas pela decisão do revisor Paul Stoelinga. Após isso, os trabalhos selecionados na primeira rodada tiveram seu texto completo avaliado de maneira independente pelos mesmos revisores (segunda rodada) a fim de serem considerados elegíveis ou não. Novamente, indecisões foram decididas pelo revisor P. Stoelinga.

5.2.6 Extração dos dados

Yuri e Maria da Graça submeteram separadamente todos os estudos elegíveis a uma análise qualitativa de seu conteúdo e extraíram os seus dados mais relevantes para um formulário elaborado a partir da pergunta específica do presente trabalho contendo: características demográficas e clínicas da população; quantidade e localização do QCO primário; quantidade de cirurgias com e sem marsupialização prévia e sua taxa de recidiva; média do período no qual ocorreram as recidivas e média do período de acompanhamento pós-operatório.

5.2.7 Análise do risco de viés

Para verificar a qualidade e o risco de viés dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, adaptamos no programa Review Manager 5.3⁴ alguns *checklists* recomendados pelo Instituto Joanna Briggs⁵. Esses estudos foram investigados de acordo com as seguintes questões: a. cirurgias realizadas no mesmo serviço, b. diagnóstico histológico de QCO, c. mesmo tratamento definitivo para os grupos intervenção e controle, d. avaliação adequada da taxa de recidiva, e. acompanhamento pós-operatório apropriado, f. marsupialização na região da perfuração cortical, g. revisão histológica da mucosa oral associada à membrana cística do fragmento removido para a marsupialização, a qual pode conter ilhas epiteliais ou microcistos.

5.2.8 Síntese de resultados

A meta-análise foi realizada no programa Review Manager 5.3 e a Razão de Chances (RC) de ocorrerem recidivas (evento) com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida de efeito. A análise Mantel-Haenszel foi aplicada em um modelo de efeito randômico. O valor de $P < 0.05$ da síntese dos resultados na meta-análise, obtido a partir do teste Z, foi considerado para providenciar significância estatística para a estimativa do efeito. A heterogeneidade entre os estudos foi obtida a partir do teste de qui-quadrado. Além disso, calculamos o Risco Relativo (RR) a partir da RC para facilitar a interpretação estatística e também calculamos a Redução do Risco Relativo (RRR) para dar a percentagem de redução da taxa de recidiva.

⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

⁵ The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2016 edition. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2016.

5.3 RESULTADOS

As seções a seguir demonstram os resultados obtidos na presente revisão sistemática.

5.3.1 Seleção dos estudos

A busca inicial resultou em um total de 748 artigos. A sequência de seleção com o número final dos trabalhos selecionados está demonstrada na Figura 5.3. Os motivos de exclusão dos estudos estão demonstrados na Tabela 5.1.

Figura 5.3 – Fluxograma de seleção dos estudos

Fonte: Adaptado de Moher et al. (2009).

Tabela 5.1 - Artigos excluídos e suas razões

Razão	Justificativa	Autores (em ordem alfabética)	Total
Menos de 6 pacientes	Número insuficiente de participantes que foram submetidos ao tratamento do QCO	Alstad e Abtahi (2017) / Bradley e Fisher (1975) / Ephros e Lee (1991) / Eyre e Zakrzewska (1985) / Ogunsalu et al. (2007) / Rossi et al. (2012) / Tonietto et al. (2011)	7
Possibilidade de dados duplicados	Amostras de artigos diferentes que realizaram os tratamentos no mesmo serviço e período	Kinard et al. (2013) / Kinard et al. (2015) / Marker et al. (1996) / Meara et al. (1996) / Meara et al. (1998)	5
O diagnóstico não está claro	Não há especificação do número de QCOs entre o total de cistos e tumores odontogênicos	Adebayo et al. (2005) / Chapelle et al. (2004) / Lone et al. (2015)	3
Impossibilidade de distinguir QCO de ortoqueratocistos	Lesões císticas dos maxilares que são revestidas por epitélio ortoqueratinizantes não fazem parte do grupo do QCO	Marker et al. (1996) / Maurette et al. (2006) / Noy et al. (2017) / Pitak-Arnnop et al. (2010) / Rao e Kumar, (2014) / Zachariades et al. (1985)	6
Impossibilidade de distinguir QCOs não síndrômicos de lesões em pacientes portadores da SCNCB	O número de QCOs esporádicos foi contado com os cistos síndrômicos	Bande et al. (2010) / Cassoni et al. (2014) / Chirapathomsakul et al. (2006) / Dammer et al. (1997) / Farmand e Makek, (1983) / Finkelstein et al. (2013) / Lone et al. (2015) / Madras e Lapointe (2008) / Meara et al. (1996) / Mello et al. (2011) / Schmidt e Pogrel (2001) / Tkaczuk et al. (2015) / Yang et al. (2011)	13

continua

continuação

Apenas método de tratamento	um de	Há apenas um método de tratamento descrito, isto é, apenas casos que receberam marsupialização ou que não a receberam	Madras e Lapointe (2008) / Stoelinga e Bronkhorst (1988) / Stoelinga (2001) / Alchalabi et al. (2017) / Alstad e Abtahi (2017) / Awni e Conn (2017) / Bande et al. (2010) / Boyne et al. (2005) / Cassoni et al. (2014) / Chirapathomsakul et al. (2006) / Chow (1998) / Dashow et al. (2015) / el-Hajj e Anneroth (1996) / Ephros e Lee (1991) / Eyre e Zakrzewska (1985) / Forssell et al. (1988) / Gao et al. (2017) / Gupta et al. (2016) / Irvine e Bowerman (1985) / Jensen et al. (1988) / Ledderhof et al. (2017) / Leung et al. (2016) / Levorova et al. (2015) / Marker et al. (1996) / Maurette et al. (2006) / Meara et al. (1996) / Meara et al. (1998) / Mello et al. (2011) / Ogunsalu et al. (2007) / Partridge e Towers (1987) / Pejovic et al. (2016) / Pitak-Amnop et al. (2010) / Pogrel, (1993) / Rao e Kumar (2014) / Romano et al. (2016) / Rossi et al. (2012) / Sánchez-Burgos et al. (2014) / Schmidt e Pogrel (2001) / Titinchi e Nortje (2012) / Tonietto et al. (2011) / Vedtofte e Prætorius (1979) / Voorsmit et al. (1981) / Yaman e Suer (2013) / Zachariades et al. (1985) / Zecha et al. (2010) / Zhou et al. (2012)	46
A taxa de recidiva não está clara para os casos de QCOs não síndrômicos		Não é possível estabelecer uma relação precisa entre a taxa de recidiva após o tratamento do QCO primário porque ela foi contada junto com a taxa de recidiva do QCO síndrômico	Chow (1998) / el-Hajj e Anneroth (1996) / Finkelstein et al. (2013) / Forssell et al. (1988) / Habibi et al. (2007) / Jattan et al. (2011) / Lipovec e Hren (2004) / Mello et al. (2011) / Partridge e Towers (1987) / Schmidt e Pogrel (2001) / Tkaczuk et al. (2015) / Yang et al. (2011) / Zachariades et al. (1985)	13
A taxa de recidiva não está clara para o tratamento do QCO primário		Não é possível estabelecer uma relação precisa entre a taxa de recidiva após o	Alchalabi et al. (2017) / Boyne et al. (2005) / Farmand e Makek (1983) / Guler et al. (2012) / Irvine e Bowerman	14

continua

conclusão

	tratamento do QCO primário porque ela foi contada junto com a taxa de recidiva do tratamento do QCO recorrente, ortoqueratocistos e outros cistos/tumores	(1985) / Jattan et al. (2011) / Maurette et al. (2006) / Madras e Lapointe (2008) / Meara et al. (1998) / Noy et al. (2017) / Pitak-Arnnop et al. (2010) / Schmidt e Pogrel (2001) / Yang et al. (2011) / Zhao et al. (2002)	
A taxa de recidiva não está clara para o tipo de tratamento	Não é possível estabelecer uma relação precisa entre a taxa de recidiva e o tipo de cirurgia realizada	Bande et al. (2010) / Dammer et al. (1997) / Finkelstein et al. (2013) / González-Alva et al. (2008) / Jattan et al. (2011) / Lipovec e Hren (2004) / Lone et al. (2015) / Tkaczuk et al. (2015)	8
A taxa de recidiva não está clara para o tipo de tratamento	Não é possível estabelecer uma relação precisa entre a taxa de recidiva e o tipo de cirurgia realizada	Anniko et al. (1981) / Bradley e Fisher (1975) / Dashow et al. (2015) / Kinard et al. (2015) / Vedtofte e Prætorius (1979) / Zhao et al. (2002)	6
Acompanhamento pós-operatório menor que 3 anos	A média do período de acompanhamento pós-operatório é menor que 3 anos	Guler et al. (2012) / Gupta et al. (2016) / Habibi et al. (2007) / Kinard et al. (2013) / Maurette et al. (2006) / Titinchi e Nortje (2012) / Rao e Kumar (2014) / Yang et al. (2011)	8
O período do acompanhamento pós-operatório não está claro	Não há informações acerca do período de acompanhamento pós-operatório ou há apenas o prazo mínimo e máximo de acompanhamento	Alchalabi et al. (2017) / Awni e Conn (2017) / Boyne et al. (2005) / Bradley e Fisher (1975) / Cassoni et al. (2014) / Dammer et al. (1997) / Dashow et al. (2015) / el-Hajj e Anneroth (1996) / Ephros e Lee (1991) / Farmand e Makek (1983) / Finkelstein et al. (2013) / González-Alva et al. (2008) / Jattan et al. (2011) / Jensen et al. (1988) / Kinard et al. (2015) / Kolokythas et al. (2007) / Levorova et al. (2015) / Lipovec e Hren (2004) / Lone et al. (2015) / Meara et al. (1996) / Meara et al. (1998) / Mello et al. (2011) / Ogunsalu et al. (2007) / Tkaczuk et al. (2015) / Voorsmit et al. (1981) / Zachariades et al. (1985)	26

5.3.2 Características e análise do risco de viés dos estudos

As características dos estudos estão demonstradas na Tabela 5.2. Três estudos eram ensaios clínicos não-randomizados (Brøndum; Jensen, 1991; Nakamura et al., 2002; Ribeiro Júnior et al., 2012) e três de caso-controle, observacionais e retrospectivos (Berge et al., 2016; Cunha et al., 2016; Cruz et al., 2017).

Os pacientes foram tratados de acordo com a decisão do cirurgião com relação à severidade e localização do QCO e espera-se que os próprios cirurgiões tenham avaliado os seus pacientes no período pós-operatório. Portanto, a investigação de itens como alocação aleatória dos pacientes (viés de seleção), cegamento dos pacientes e cirurgiões com relação ao tratamento e cegamento da avaliação dos resultados (viés de performance) não são aplicáveis na presente revisão sistemática. Por sua vez, a questão “d” da análise do risco de viés avaliou tópicos como resultados incompletos (viés de atrito) e seleção de resultados (viés de seleção de resultados).

O risco de viés entre os estudos está exposto na Figura 5.4. Com relação às questões a, b, c, d, e, todos os estudos demonstraram um baixo risco de viés. Contudo, nenhum dos estudos relatou se a marsupialização foi realizada na região da perfuração cortical e apenas 1 estudo avaliou histologicamente a mucosa oral associada à membrana cística do fragmento removido para a marsupialização. Não houve estudo com alto risco de viés.

Dois estudos não realizaram tratamento complementar da cavidade óssea após a enucleação cística (Brøndum; Jensen, 1991; Berge et al., 2016). Por outro lado, quatro estudos relataram o uso de tratamentos complementares da seguinte maneira: ostectomia periférica (Nakamura et al., 2002; Cunha et al., 2016), crioterapia (Cruz et al., 2017) e ostectomia periférica seguida de aplicação da solução de Carnoy (Ribeiro Júnior et al., 2012).

Tabela 5.2 - Características dos estudos incluídos

Autores	Número de QCOs ^a	Técnica cirúrgica: número/recidivas	Período de marsup (meses)	Local	Acompanha mento pós-operatório (anos)
Berge et al. (2016)	mandíbula: 67 maxila: 25 total: 92	Marsup + enucleação: 22/4 Enucleação: 70/23	18	não está claro	5.6
Brøndum e Jensen (1991)	mandíbula: 34 maxila: 0 total: 34 ^b	Marsup + cistectomia ^c : 7/0 Cistectomia: 27/8	10	mand	9
Cruz et al. (2017)	mandíbula: 8 maxila: 0 total: 8 ^d	Marsup + enucleação + crioterapia ^e : 4/1 Enucleação + crioterapia: 4/0	9.5	mand	5.3
Cunha et al. (2016)	mandíbula: 20 maxila: 4 total: 24	Marsup + enucleação + ostectomia periférica: 14/3 Enucleação + ostectomia periférica: 10/5	15.2	não está claro	5
Nakamura et al. (2002)	mandíbula: 18 maxila: 0 total: 33 ^f	Marsup + enucleação + remoção de recobrimento + ostectomia periférica: 18/5^g Enucleação remoção de recobrimento + ostectomia periférica: 15/3^h	23.5	mand não está claro	6.6
Ribeiro Júnior et al. (2012)	mandíbula: 11 maxila: 0 total: 11 ⁱ	Marsup + curetagem + ostectomia periférica + Carnoy: 2/0 Curetagem + ostectomia periférica + Carnoy: 9/0	não está claro	mand mand: 8 max: 1	3.5
Síntese dos resultados	mandíbula: 158 maxilla: 29 não está claro: 15 ^h total: 202	Marsupialização e enucleação tardia: 67/13 Enucleação: 135/39	15.25		

Fonte: elaborada pelo autor.

Marsup: marsupialização.

Mand: mandíbula.

N/A: Não aplicável ou não possível de descrever.

^a QCO primário e não sindrômico.

^b Quatro QCOs que receberam marsupialização prévia não foram mais classificados como tal por Brøndum e Jensen (1991) após a cistectomia e outros seis cistos que apresentavam características histológicas ortoqueratóticas foram desconsiderados de acordo com o nosso protocolo.

^c “Cistectomia primária com alisamento da parede óssea da cavidade” (Brøndum; Jensen, 1991). Na presente revisão sistemática, consideramos essa técnica como curetagem.

^d Dois pacientes tinham “cistos múltiplos” sem uma descrição precisa de seu número e foram desconsiderados de acordo com o nosso protocolo.

^e Spray refrigerante de um gás que contém uma mistura de propano/butano/isobutane, estocado em uma lata pressurizada (Endo Frost, Roeko, Langenau, Germany).

^f Cinco QCOs estavam associados à SCNCB e foram desconsiderados de acordo com o nosso protocolo.

^g Cinco QCOs foram desconsiderados porque foram somente marsupializados.

^h A região de quinze QCO tratados sem marsupialização prévia não estava clara.

ⁱ Onze QCOs associados à SCNCB foram desconsiderados de acordo com o nosso protocolo.

Figura 5.4 – Análise do risco de viés entre os estudos

Fonte: elaborada pelo autor.

5.3.3 Resultados individuais dos estudos e síntese dos resultados

Cinco artigos foram incluídos na meta-análise (Brøndum; Jensen, 1991; Nakamura et al., 2002; Berge et al., 2016; Cunha et al., 2016; Cruz et al., 2017). Ribeiro Júnior et al. (2012) não foi incluído na síntese quantitativa porque a Razão de Chances não pode ser calculada em um estudo com zero recidivas nos grupos

intervenção e controle. Cruz et al. (2017) foi incluído apenas na meta-análise do “Cenário 3: visão geral dos tratamentos”, visto que seria necessário pelo menos mais um estudo para comparar a marsupialização e enucleação tardia seguida de crioterapia vs. enucleação seguida de crioterapia em um subgrupo separado. Além disso, incorporamos um modelo de efeito randômico na meta-análise por causa da diversidade metodológica entre os estudos e por causa da diversidade clínica entre os pacientes apresentando a lesão em termos de etnia, idade, sexo etc. Os efeitos estimados não eram idênticos, mas seguiram uma distribuição semelhante. Dessa forma, a heterogeneidade deixa de ser uma interferência (Higgins; Green, 2011).

5.3.3.1 Cenário 1: marsupialização e enucleação tardia vs. enucleação (sem tratamento complementar)

A marsupialização e enucleação tardia sem tratamento complementar da cavidade óssea reduz a taxa de recidiva do QCO em 52% se comparada à enucleação (RC: 0.39 [0.13, 1.18] e RR: 0.48, P = 0.10) (Figura 5.5).

5.3.3.2 Cenário 2: marsupialização e enucleação tardia seguida de ostectomia periférica vs. enucleação seguida de ostectomia periférica

A marsupialização e enucleação tardia seguida de ostectomia periférica reduz a taxa de recidiva do QCO em 26% se comparada à enucleação seguida de ostectomia periférica sem marsupialização (RC: 0.67 [0.12, 3.66] e RR: 0.74, P = 0.65) (Figura 5.6).

5.3.3.3 Cenário 3: visão geral dos tratamentos

Considerando todos os tratamentos, a marsupialização e enucleação tardia reduz a taxa de recidiva do QCO em 34% se comparada à enucleação sem marsupialização (RC: 0.57 [0.25, 1.28] e RR: 0.66, $P = 0.17$) (Figura 5.7).

Figura 5.5 – Meta-análise do cenário 1

Figura 5.6 – Meta-análise do cenário 2

Figura 5.7 – Meta-análise do cenário 3

Fonte: elaborada pelo autor.

5.4 DISCUSSÃO

Ainda que todos os cenários sugiram que a marsupialização antes da enucleação do QCO tenha um efeito positivo sobre a taxa de recidiva, o leitor deve ter em mente que os intervalos de confiança foram muito largos e os valores de P foram maiores que 0.05, o que significa que informações adicionais são necessárias para assegurar essa afirmação.

Em uma análise individual dos estudos, Nakamura et al. (2002) e Cruz et al. (2017) relataram que a enucleação seguida de ostectomia periférica ou crioterapia, respectivamente, são melhores sem a marsupialização, mas os largos os intervalos de confiança apresentados nesses estudos também não garantem essas afirmações. A princípio, o benefício desses tratamentos complementares deve ser atribuído à remoção mecânica de remanescentes císticos pela ostectomia periférica ou morte celular por congelação causada pela crioterapia. Considerando que a fixação das células patológicas pela solução de Carnoy após a enucleação também demonstrou resultados positivos com ou sem marsupialização (Ribeiro Júnior et al., 2012), é pouco provável que a marsupialização tenha interferido negativamente na taxa de recidiva dos estudos de Nakamura et al. (2002) e Cruz et al. (2017).

Nenhum dos estudos que realizaram a marsupialização relatou se essa técnica foi realizada na área onde o cisto estava aderido à mucosa oral sobrejacente. Portanto, os resultados da presente revisão sistemática não podem ser atribuídos apenas ao benefício em potencial de realizá-la na região da perfuração cortical. Acreditamos que a metaplasia do epitélio cístico tem um papel importante na redução da taxa de recidiva por causa da conversão do QCO em uma lesão menos agressiva. Apenas Brøndum e Jensen (1991) examinaram histologicamente os espécimes removidos após a marsupialização. Eles não encontraram ilhas epiteliais e microcistos, mas descreveram um epitélio paraqueratótico com células basais em paliçada em 5 de 7 fragmentos removidos sem evidência desse padrão nas lesões enucleadas. Eles também descreveram um epitélio paraqueratótico semelhante à mucosa oral em 1 fragmento e um epitélio paraqueratótico fino com células basais sem disposição em paliçada em outro.

Nakamura et al. (2002) encontraram ilhas epiteliais e microcistos na parede do tecido conjuntivo circundante em 6 dos 28 QCOs removidos; contudo, eles

incluiram em sua contagem cinco cistos sindrômicos e cinco cistos que receberam somente marsupialização, limitando a validação da importância ou significância dos seus resultados.

Cunha et al. (2016) acharam um revestimento epitelial paraqueratótico com separação subepitelial em todas as lesões; também acharam ilhas epiteliais próximas à mucosa sobrejacente aderida ao cisto em 2 de 12 QCOs que recidivaram e em 6 de 8 cistos que não recidivaram, mas não ficou claro se esse padrão histológico estava presente nos espécimes removidos após a marsupialização.

Ainda há uma importante questão a ser respondida sobre a potencial atividade da camada basal do QCO marsupializado, pois ela eventualmente se torna novamente ativa, uma vez que possui um alto índice mitótico se comparado aos demais cistos odontogênicos (Toller, 1967). Microcistos e até mesmo proliferações murais, embora não sejam frequentemente observadas em QCOs esporádicos, podem estar presentes em sua parede. Stoelinga (2001) encontrou ilhas epiteliais na membrana cística, principalmente na região onde estava aderida à mucosa oral sobrejacente.

Sete revisões sistemáticas foram encontradas na literatura abordando a taxa de recidiva após vários tratamentos do QCO, mas nenhuma delas avaliou pontos chave da marsupialização como nós avaliamos (Blanas et al., 2000; Kaczmarzyk et al., 2012; Johnson et al., 2013; Antonoglou et al., 2014; Al-Moraissi et al., 2016a; Al-Moraissi et al., 2017; de Castro et al., 2018). Até onde sabemos, apenas de Castro et al. (2018) comparou a marsupialização/descompressão e enucleação tardia vs. enucleação. Eles encontraram resultados similares aos nossos, favorecendo a marsupialização. Controversamente, Al-Moraissi et al. (2016b) concluíram que a enucleação com ou sem tratamento complementar é melhor do que a marsupialização com ou sem enucleação. Contudo, a introdução de queratocistos recorrentes e ortoqueratocistos na amostra dessas duas revisões sistemáticas, bem como um acompanhamento pós-operatório de curto prazo, pode ter influenciado a direção e a magnitude dos seus resultados (Al-Moraissi et al., 2016b; de Castro et al., 2018) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 - Principais diferenças entre o presente estudo e as revisões sistemáticas publicadas previamente

Presente revisão sistemática	Outras revisões sistemáticas
Apenas QCOs primários	<ul style="list-style-type: none"> • QCOs primários e recorrentes (Kaczmarzyk et al., 2012; Al-Moraissi et al., 2016b; Al-Moraissi et al., 2017; de Castro et al., 2018) • QCOs primários, sindrômicos e ortoqueratocistos (Blanas et al., 2000; Johnson et al., 2013)
Tratamento definitivo dos QCOs com marsupialização prévia vs. sem marsupialização prévia (com meta-análise)	<ul style="list-style-type: none"> • Vários métodos de tratamento exceto a comparação do tratamento definitivo com marsupialização prévia vs. sem marsupialização prévia com meta-análise (Antonoglou et al., 2014; Al-Moraissi et al., 2016b; Al-Moraissi et al., 2017) ou sem meta-análise (Blanas et al., 2000; Kaczmarzyk et al., 2012; Johnson et al., 2013) • Vários métodos de tratamento incluindo a comparação do tratamento definitivo com marsupialização prévia vs. sem marsupialização prévia com meta-análise (de Castro et al., 2018) com a probabilidade de um maior risco de viés (Brondum; Jensen, 1991; Zhao et al., 2002; Kolokythas et al., 2007)
Avaliação de pontos chave da marsupialização	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação qualitativa inespecífica da marsupialização (Blanas et al., 2000; Kaczmarzyk et al., 2012; Johnson et al., 2013; Antonoglou et al., 2014; Al-Moraissi et al., 2016b; Al-Moraissi et al., 2017; de Castro et al., 2018)
Acompanhamento pós-operatório de no mínimo 3 anos em média	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento pós-operatório de no mínimo 1 ano em média (Antonoglou et al., 2014; Al-Moraissi et al., 2016b; Al-Moraissi et al., 2017; de Castro et al., 2018) • Acompanhamento pós-operatório mínimo não está claro (Blanas et al., 2000; Johnson et al., 2013)

Fonte: elaborada pelo autor.

A princípio, a marsupialização antes da enucleação pode ser recomendada para reduzir o risco de recidiva dos QCOs, particularmente em cistos médios ou largos no ramo mandibular ou na região posterior da maxila porque muito provavelmente se tratam de queratocistos (Chapelle et al., 2004). Contudo, essa técnica pode ser incômoda aos pacientes devido à necessidade de higienizar regularmente o aspecto interno do cisto. Após a marsupialização, sugerimos que a enucleação seja combinada com a excisão da mucosa oral de recobrimento aderida ao cisto, se necessário, bem como tratar o defeito ósseo com algum tipo de tratamento complementar a fim de eliminar possíveis remanescentes de fragmentos de epitélio cístico, os quais podem demonstrar um alto índice mitótico. É fortemente recomendado que haja um acompanhamento anual nos primeiros 5 anos e após isso, a cada 2 anos. Possíveis recidivas são facilmente tratadas sem muito sofrimento aos pacientes.

Esta área do conhecimento está aberta para a coleta de dados de estudos prospectivos de longo prazo. Nos casos de marsupialização e enucleação tardia, aconselhamos que ela seja realizada na área onde o cisto está aderido à mucosa oral sobrejacente e que o fragmento removido seja revisado histologicamente para confirmar o diagnóstico de QCO e para tentar detectar a presença de ilhas epiteliais e microcistos. Dessa forma, estaremos aptos a suportar e equilibrar o conceito de que hamartomas derivados da camada basal da mucosa oral são uma fonte alternativa e importante para o desenvolvimento dos queratocistos odontogênicos primários e recorrentes (Stoelinga; Peters, 1973).

5.5 CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam, com um baixo risco de viés, que a marsupialização e enucleação tardia dos queratocistos odontogênicos reduz a taxa de recidiva quando comparada com a enucleação sem a marsupialização, mas mais estudos são necessários para assegurar essa afirmação.

5.6 REREFÊNCIAS

Adebayo ET, Ajike SO, Adekeye EO. A review of 318 odontogenic tumors in Kaduna, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun;63(6):811-9. doi: 10.1016/j.joms.2004.03.022.

Al-Moraissi EA, Pogrel MA, Ellis E 3rd. Does the Excision of Overlying Oral Mucosa Reduce the Recurrence Rate in the Treatment of the Keratocystic Odontogenic Tumor? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016a Oct;74(10):1974-82. doi: 10.1016/j.joms.2016.03.043.

Al-Moraissi EA, Pogrel MA, Ellis E 3rd. Enucleation with or without adjuvant therapy versus marsupialization with or without secondary enucleation in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016b Sep;44(9):1395-403. doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.020.

Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhutari AS, et al. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Jan;45(1):131-44. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.013.

Alchalabi NJ, Merza AM, Issa SA. Using Carnoy's Solution in Treatment of Keratocystic Odontogenic Tumor. *Ann Maxillofac Surg.* 2017 Jan-Jun;7(1):51-6. doi: 10.4103/ams.ams_127_16.

Alstad V, Abtahi J. Surgical removal of keratocystic odontogenic tumours via a Le Fort I osteotomy approach: a retrospective study of the recurrence rate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr;46(4):434-49. doi: 10.1016/j.ijom.2017.01.006.

Anniko M, Anneroth G, Bergstedt H, Ramström G. Jaw cysts with special regard to keratocyst recurrence. A long-term follow-up. *Arch Otorhinolaryngol.* 1981;233(3):261-9.

Antonoglou GN, Sándor GK, Koidou VP, Papageorgiou SN. Non-syndromic and syndromic keratocystic odontogenic tumors: systematic review and meta-analysis of recurrences. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Oct;42(7):e364-71. doi: 10.1016/j.jcms.2014.03.020.

Awni S, Conn B. Decompression of keratocystic odontogenic tumors leading to increased fibrosis, but without any change in epithelial proliferation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Jun;123(6):634-44. doi: 10.1016/j.oooo.2016.12.007.

Bande CR, Prashant MC, Sumbh B, Pandilwar PK. Prevalence, treatment and recurrence of odontogenic keratocyst in central India. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010 Jun;9(2):146-9. doi: 10.1007/s12663-010-0043-6.

Berge TI, Helland SB, Sælen A, Øren M, Johannessen AC, Skartveit L, et al. Pattern of recurrence of nonsyndromic keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jul;122(1):10-6. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.004.

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 Nov;90(5):553-8. doi: 10.1067/moe.2000.110814.

Boyne PJ, Hou D, Moretta C, Pritchard T. The multifocal nature of odontogenic keratocysts. *J Calif Dent Assoc*. 2005 Dec;33(12):961-5.

Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. *Br J Oral Surg*. 1975 Nov;13(2):111-27. doi: 10.1016/0007-117X(75)90001-3.

Brøndum 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 Sep;72(3):265-9. doi: 10.1016/0030-4220(91)90211-T.

Cassoni A, Valentini V, Della Monaca M, Pagnoni M, Prucher GM, Baruner E, et al. Keratocystic Odontogenic Tumor Surgical Management: Retrospective Analysis on 77 Patients. *Europ J Inflam*. 2014;12:209-215. doi: 10.1177/1721727X1401200123.

Chapelle KA, Stoelinga PJ, de Wilde PC, Brouns JJ, Voorsmit RA. Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Oct;42(5):381-90. doi: 10.1016/j.bjoms.2004.04.005.

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 Jan;101(1):5-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.03.023.

Chow HT. Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:573-7. doi: 10.1016/S1079-2104(98)90348-1.

Cruz ELD, Tabosa AKD, Falcao ASC, Tartari T, de Menezes LM, da Costa ET, et al. Use of refrigerant spray of a propane/butane/isobutane gas mixture in the management of keratocystic odontogenic tumors: a preliminary study. *Oral Maxillofac Surg* 2017;21:21-6. doi: 10.1007/s10006-016-0591-0.

Cunha JF, Gomes CC, de Mesquita RA, Goulart EMA, de Castro WH, Gomez RS. Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst: a cohort retrospective analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;121:629-35. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.015.

Dammer R, Niederdellmann H, Dammer P, NueblerMoritz M. Conservative or radical treatment of keratocysts: A retrospective review. *Br J Oral Surg*. 1997 Feb;(1):35:46-8. doi: 10.1016/S0266-4356(97)90009-7.

Dashow JE, McHugh JB, Braun TM, Edwards SP, Helman JI, Ward BB. Significantly Decreased Recurrence Rates in Keratocystic Odontogenic Tumor With Simple Enucleation and Curettage Using Carnoy's Versus Modified Carnoy's Solution. *J Oral Maxillofac Surg* 2015 Nov;73(11):2132-5. doi: 10.1016/j.joms.2015.05.005.

de Castro MS, Caixeta CA, de Carli ML, Ribeiro Júnior NV, Miyazawa M, Pereira AAC, Sperandio FF, Hanemann JAC. Conservative surgical treatments for nonsyndromic odontogenic keratocysts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2018 Jun;22(5):2089-2101. doi: 10.1007/s00784-017-2315-8.

el-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts--a retrospective clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Apr;25(2):124-9. doi: 10.1016/S0901-5027(96)80057-9.

Ephros H, Lee HY. Treatment of a large odontogenic keratocyst using the Brosch procedure. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991 Aug;49(8):871-4. doi: 10.1016/0278-2391(91)90019-I.

Eyre J, Zakrzewska JM. The conservative management of large odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Jun;23(3):195-203. doi: 10.1016/0266-4356(85)90090-7.

Farmand M, Makek M. Late results following the Brosch-procedure for treating large mandibular ramus cysts. *J Maxillofac Surg*. 1983 Oct;11(5):211-5. doi: 10.1016/S0301-0503(83)80051-4.

Finkelstein MW, Hellstein JW, Lake KS, Vincent SD. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective analysis of genetic, immunohistochemical and therapeutic features. Proposal of a multicenter clinical survey tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Jul;116(1):75-83. doi: 10.1016/j.oooo.2013.03.018.

Forssell K, Forssell H, Kahnberg KE. Recurrence of keratocysts. A long-term follow up study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1988 Feb;17(1):25-8. doi: 10.1016/S0901-5027(88)80224-8.

Gao Z, Ni QW, Gao W, Liu YP, Zhang Q. Application of endoscopy to treat mandibular keratocystic odontogenic tumors. *Braz J Med Biol Res* 2017;50:e6209. doi: 10.1590/1414-431X20176209.

Güler N, Sençift K, Demirkol O. Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:680397. doi: 10.1100/2012/680397.

González-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 Jun;50(2):205-12. doi: 10.2334/josnurd.50.205.

Gupta A, Bansal P, Sharma R, Sharma SD. Treatment of Keratocystic Odontogenic Tumours: A Prospective Study of 30 Cases. *J Maxillofac Oral Surg*. 2016 Dec;15(4):521-7. doi: 10.1007/s12663-015-0875-1.

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 Sep;49(3):229-35. doi: 10.2334/josnurd.49.229.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [E book] [citado 31 jan. 2018]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

Irvine GH, Bowerman JE. Mandibular keratocysts: surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985 Jun;23(3):204-9. doi: 10.1016/0266-4356(85)90091-9.

Jattan R, De Silva HL, De Silva RK, Rich AM, Love RM. A case series of odontogenic keratocysts from a New Zealand population over a 20-year period. *N Z Dent J.* 2011 Dec;107(4):112-6.

Jensen J, Sindet-Pedersen S, Simonsen EK. A comparative study of treatment of keratocysts by enucleation or enucleation combined with cryotherapy. A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988 Nov;16(8):362-5. doi: 10.1016/S1010-5182(88)80080-5.

Johnson NR, Batstone MD, Savage NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Oct;116(4):e271-6. doi: 10.1016/j.oooo.2011.12.028.

Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jun;41(6):756-67. doi: 10.1016/j.ijom.2012.02.008.

Kinard BE, Chuang SK, August M, Dodson TB. How well do we manage the odontogenic keratocyst? *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Aug;71(8):1353-8. doi: 10.1016/j.joms.2013.01.029.

Kinard BE, Chuang SK, August M, Dodson TB. For treatment of odontogenic keratocysts, is enucleation, when compared to decompression, a less complex management protocol? *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Apr;73(4):641-8. doi: 10.1016/j.joms.2014.11.001.

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 Apr;65(4):640-4. doi: 10.1016/j.joms.2006.06.284.

Ledderhof NJ, Caminiti MF, Bradley G, Lam DK. Topical 5-Fluorouracil is a Novel Targeted Therapy for the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Mar;75(3):514-524. doi: 10.1016/j.joms.2016.09.039.

Leung YY, Lau SL, Tsoi KY, Ma HL, Ng CL. Results of the treatment of keratocystic odontogenic tumours using enucleation and treatment of the residual bony defect with Carnoy's solution. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Sep;45(9):1154-8. doi: 10.1016/j.ijom.2016.02.002.

Levorová J, Machoň V, Grill P, Hirjak D, Foltán R. Keratocystic Odontogenic Tumour with Extraosseal Spread: Evaluation of the Effect Carnoy's Solution. *Prague Med Rep.* 2015;116(4):303-13. doi: 10.14712/23362936.2015.69.

Lipovec A, Hren NI. Keratocysts in the jaws. *Radiol Oncol* 2004 Sep;38(3):187-92.

Lone PA, Singh M, Johar HS. Treatment modalities of odontogenic keratocyst of maxilla and mandible: Our experience. *World Journal of Dentistry* 2015 Oct;6(4):208-212. doi: 10.5005/jp-journals-10015-1344.

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

Marker P, Brøndum 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 Aug;82(2):122-31. doi: 10.1016/S1079-2104(96)80214-9.

Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Mar;64(3):379-83. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.007.

Meara JG, Li KK, Shah SS, Cunningham MJ. Odontogenic keratocysts in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Jul;122(7):725-8. doi:10.1001/archotol.1996.01890190021006.

Meara JG, Shah S, Li KK, Cunningham MJ. The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review. *Laryngoscope.* 1998 Feb;108(2):280-3. doi: 10.1097/00005537-199802000-00022.

Mello LA, Gurgel CA, Ramos EA, de Souza RO, Schlaepfer-Sales CB, de Azevedo RA, et al. Keratocystic odontogenic tumour: an experience in the Northeast of Brazil. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 May-Jun;139(5-6):291-7.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M. 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 Nov;94(5):543-53. doi: 10.1067/moe.2002.128022.

Noy D, Rachmiel A, Zar K, Emodi O, Nagler RM. Sporadic versus syndromic keratocysts-Can we predict treatment outcome? A review of 102 cysts. *Oral Dis.* 2017 Nov;23(8):1058-65. doi: 10.1111/odi.12687.

Ogunsalu C, Daisley H, Kamta A, Kanhai D, Mankee M, Maharaj A. Odontogenic keratocyst in Jamaica: a review of five new cases and five instances of recurrence together with comparative analyses of four treatment modalities. *West Indian Med J*. 2007 Jan;56(1):90-5. doi: 10.1590/S0043-31442007000100017.

Partridge M, Towers JF. The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behavior. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;25:271-279. doi: 10.1016/0266-4356(87)90065-9.

Pejović M, Stepić J, Marković A, Dragović M, Milčić B, Colić S. Retrospective study of spontaneous bone regeneration after decompression of large odontogenic cystic lesions in children. *Vojnosanit Pregl*. 2016 Feb;73(2):129-34. doi: 10.2298/VSP140828147P.

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

Pitak-Arnnop P, Chaine A, Oprean N, Dhanuthai K, Bertrand JC, Bertolus C. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010 Jul;38(5):358-64. doi: 10.1016/j.jcms.2009.10.006.

Pogrel MA. The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of locally aggressive bone lesions. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Mar;51(3):269-73. doi: 10.1016/S0278-2391(10)80172-7.

Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Nov;63(11):1667-73. doi: 10.1016/j.joms.2005.08.008.

Rao K, Kumar S. The Use of Enucleation and Chemical Cauterization (Carnoy's) in the Management of Odontogenic Keratocyst of the Jaws. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan;66(1):8-12. doi: 10.1007/s12070-012-0523-8.

Ribeiro Junior O, Borba AM, Alves CA, de Gouveia MM, Coracin FL, Guimarães Júnior J. Keratocystic odontogenic tumors and Carnoy's solution: results and complications assessment. *Oral Dis*. 2012 Sep;18(6):548-57. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01907.x.

Romano A, Orabona GD, Abbate V, Maglitter F, Solari D, Iaconetta G, et al. Endoscope-Assisted Enucleation of Mandibular Odontogenic Keratocyst Tumors. *J Craniofac Surg*. 2016 Sep;27(6):1404-7. doi: 10.1097/SCS.0000000000002823.

Rossi D, Borgonovo AE, Vavassori V, Poli PP, Santoro F. Combined treatment of odontogenic keratocysts: initial marsupialization and successive enucleation with peripheral ostectomy plus Carnoy's solution application. A five-year follow-up experience. *Minerva Stomatol*. 2012 Apr;61(4):101-12.

- Sánchez-Burgos R, González-Martín-Moro J, Pérez-Fernández E, Burgueño-García M. Clinical, radiological and therapeutic features of keratocystic odontogenic tumours: A study over a decade. *J Clin Exp Dent*. 2014;6:e259-e64. doi: 10.4317/jced.51408.
- Shear M, Speight PM. Odontogenic Keratocyst. In: Shear M, Speight PM. *Cysts of the oral and maxillofacial regions*. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 6-58.
- Schlieve T, Miloro M, Kolokythas A. Does decompression of odontogenic cysts and cystlike lesions change the histologic diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jun;72(6):1094-105. doi: 10.1016/j.joms.2013.12.028.
- Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Jul;59(7):720-5. doi: 10.1053/joms.2001.24278.
- Speight P, Devilliers P, Li TJ, Odell EW, Wright JM. Odontogenic keratocyst. In: El Nagggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC; 2017. p. 235-6.
- Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;30(1):14-25. doi: 10.1054/ijom.2000.0027.
- Stoelinga PJ. Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003a Aug;15(3):317-24. doi: 10.1016/S1042-3699(03)00032-3.
- Stoelinga PJ. Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with carnoy solution. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003b Aug;15(3):407-14. doi: 10.1016/S1042-3699(03)00033-5.
- Stoelinga PJ. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Nov;63(11):1662-6. doi: 10.1016/j.joms.2005.08.007.
- Stoelinga PJ, Bronkhorst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg*. 1988 May;16(4):184-95. doi: 10.1016/S1010-5182(88)80044-1.
- Stoelinga PJ, Peters JH. A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg*. 1973;2(2):37-44. doi: 10.1016/S0300-9785(73)80001-8.
- Stoelinga PJ, Peters JH, van de Staak WJ, Cohen MM Jr. Some new findings in the basal-cell nevus syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973 Nov;36(5):686-92. doi: 10.1016/0030-4220(73)90141-2.
- Titinchi F, Nortje CJ. Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jul;114(1):136-42. doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.032.

Tkaczuk AT, Bhatti M, Caccamese JF Jr, Ord RA, Pereira KD. Cystic Lesions of the Jaw in Children: A 15-Year Experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Sep;141(9):834-9. doi: 10.1001/jamaoto.2015.1423.

Toller P. Origin and growth of cysts of the jaws. *Ann R Coll Surg Engl*. 1967 May;40(5):306-36.

Tonietto L, Borges HO, Martins CA, Silva DN, Sant'Ana Filho M. Enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun;69(6):e112-7. doi: 10.1016/j.joms.2010.12.032.

Vedtofte P, Praetorius F. Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features. A 20-year follow-up study of 72 patients. *Int J Oral Surg*. 1979 Dec;8(6):412-20. doi: 10.1016/S0300-9785(79)80079-4.

Voorsmit RA, Stoelinga PJ, van Haelst UJ. The management of keratocysts. *J Maxillofac Surg*. 1981 Nov;9(4):228-36. doi: 10.1016/S0301-0503(81)80049-5.

Yaman Z, Suer BT. Clinical comparison of ultrasonic surgery and conventional surgical techniques for enucleating jaw cysts. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Nov;42(11):1462-8. doi: 10.1016/j.ijom.2013.05.003.

Yang SI, Park YI, Choi SY, Kim JW, Kim CS. A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (OKC) in 181 patients. *Asian J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Aug;23(3):117-21. doi: 10.1016/j.ajoms.2011.03.002.

Zachariades N, Papanicolaou S, Triantafyllou D. Odontogenic keratocysts: review of the literature and report of sixteen cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Mar;43(3):177-82. doi: 10.1016/0278-2391(85)90156-9.

Zecha JA, Mendes RA, Lindeboom VB, van der Waal I. Recurrence rate of keratocystic odontogenic tumor after conservative surgical treatment without adjunctive therapies - A 35-year single institution experience. *Oral Oncol*. 2010 Oct;46(10):740-2. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.07.004.

Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Aug;94(2):151-6. doi: 10.1067/moe.2001.125694.

Zhou H, Hou R, Ma Q, Wu K, Ding Y, Qin R, Hu K. Secondary healing after removal of large keratocystic odontogenic tumor in the mandible: enucleation followed by open packing of iodoform gauze. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jul;70(7):1523-30. doi: 10.1016/j.joms.2011.12.021.

6 CAPÍTULO IV

A cirurgia conservadora do ameloblastoma sólido convencional/multicístico é uma escolha melhor do que a cirurgia radical com relação à sua recidiva? Uma revisão sistemática

6.1 INTRODUÇÃO

O ameloblastoma é um tumor odontogênico epitelial em um estroma fibroso maduro e representa cerca de 1% dos tumores dos ossos maxilares. Ele é classificado em quatro tipos, de acordo com os seus aspectos clínicos, histológicos e radiográficos: sólido convencional/multicístico, unicístico, periférico e metastazante (Vered et al., 2017). O ameloblastoma sólido convencional/multicístico é a variante mais comum e apresenta um comportamento biológico agressivo, com uma alta taxa de recidiva se não for removido de maneira apropriada (Nakamura et al., 2002; Vered et al., 2017).

Clinicamente, o ASM se manifesta como uma massa intraóssea de crescimento lento, indolor, com uma tendência a perfurar as corticais do osso envolvido (Curi et al., 1997). Ocorre principalmente na região posterior da mandíbula e, menos frequentemente, na região posterior da maxila, com uma leve predileção por jovens adultos. Histologicamente, o padrão folicular é o mais comum, seguido do padrão plexiforme; outros tipos incomuns são o acantomatoso, granular, basaloide e o desmoplásico (Vered et al., 2017). O ameloblastoma unicístico exhibe predominantemente um padrão histológico plexiforme e, em casos de invasão mural, pode possuir um comportamento biológico semelhante ao ASM (Vered et al., 2017).

Como o ASM é frequentemente assintomático, ele costuma ser detectado acidentalmente em radiografias odontológicas de rotina e possui um aspecto radiográfico com aparência de "favos de mel" ou "bolhas de sabão". Em estágios avançados, os pacientes podem relatar parestesia, bem como perceber uma má-oclusão sutil por causa da migração e mobilidade dentária. Se não for tratado, ele

pode crescer até atingir grandes dimensões e resultar em deformidade facial. Em casos raros, torna-se uma ameaça à vida (Sehdev et al., 1974).

A cirurgia radical do ASM consiste na ressecção em bloco do osso com 1 a 2 cm de margem de segurança e é o seu tratamento clássico no intuito de reduzir a taxa de recidiva. Consiste em uma técnica altamente invasiva e pode comprometer muito a função adequada do sistema estomatognático do paciente (Bianchi et al., 2013). Já a cirurgia conservadora, como a enuleação ou curetagem associada ou não à utilização de tratamentos complementares, como o uso da solução de Carnoy ou crioterapia (Curi et al., 1997; Chapelle et al., 2004), possibilitam a manutenção de estruturas importantes para a mastigação, deglutição e fala do indivíduo, embora possa existir uma probabilidade maior desse tumor tornar a se desenvolver.

O objetivo da presente revisão sistemática é determinar se há evidências de que a cirurgia conservadora para a remoção do ASM primário é capaz de diminuir a taxa de recidiva de maneira tão eficaz quanto a cirurgia radical. O presente estudo corrobora com os resultados de duas revisões sistemática prévias (Antonoglou; Sándor, 2015; Almeida et al., 2016), mas ajusta discrepâncias nas análises qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos nessas revisões (Curi et al., 1997; Becelli et al., 2002; Nakamura et al., 2002; Al-khateeb; Ababneh, 2003; Junquera et al., 2003; Chapelle et al., 2004; Hong et al., 2007; Fregnani et al., 2010; Hertog et al., 2012; Hasegawa et al., 2013), evitando assim um viés de seleção de resultados com superestimação da taxa de recidiva após a cirurgia conservadora (Junquera et al., 2003; Chapelle et al., 2004; Hong et al., 2007; Almeida et al., 2016; Fregnani et al., 2010; Hertog et al., 2012; Hasegawa et al., 2013). Dessa forma, resultados balanceados darão embasamento ao tratamento, baseado em evidências do ASM primário, bem como explorarão deficiências que precisam ser aprimoradas no estudo desse tema.

6.2 MATERIAIS E MÉTODOS

As seções a seguir demonstram o protocolo seguido, o registro, a questão específica e os critérios de elegibilidade de interesse na presente revisão sistemática.

6.2.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática está de acordo com o protocolo do *PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Moher et al., 2009) e foi registrada na plataforma *PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews* (identificação: CRD42017071881).

6.2.2 Questão específica

Nós pretendemos responder a seguinte pergunta: “a cirurgia conservadora do ameloblastoma sólido convencional/multicístico primário resulta em uma taxa de recidiva menor ou equivalente à da cirurgia radical?”.

6.2.3 Critério de elegibilidade

Foram considerados apenas estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados originais e em inglês que preenchiam os seguintes critérios: a) pelo menos seis pacientes com ASM primário diagnosticados histologicamente como folicular ou plexiforme (Vered et al., 2017); b) enucleação/curetagem com ou sem tratamento complementar (isto é, cirurgia conservadora - grupo intervenção) ou ressecção óssea (isto é, cirurgia radical -

grupo controle); c) acompanhamento pós-operatório de no mínimo 5 anos em média; d) avaliação pós-operatória da taxa de recidiva.

Estudos histológicos e moleculares, experimentos *in vitro* e em animais, revisões de literatura e sistemáticas, relatos de casos com menos de seis pacientes não foram incluídos. Informações sobre: a) tratamento do ASM recorrente; b) marsupialização previamente à cirurgia definitiva, radioterapia e tratamento em um serviço que não seja o do estudo original; c) ameloblastoma unicístico, periférico e metatastizante foram desconsideradas.

Os trabalhos que preencheram os critérios de inclusão ou aqueles que geraram interesse, com base no título e resumo, foram selecionados para a avaliação do seu texto completo na segunda etapa desta revisão. As razões para a exclusão dos estudos também foram registradas.

6.2.4 Estratégia de busca

A busca pelos artigos científicos foi conduzida online por dois revisores (Yuri Slusarenko da Silva - YSS e Natalia Aguiar Tartaroti - NAT) nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Web of Science, Scopus e Cochrane Library até 16 de maio de 2017 com a seguinte combinação de palavras-chave: (((((((((((((((solid ameloblastoma) OR multicystic ameloblastoma) OR conventional ameloblastoma) OR odontogenic tumour) OR odontogenic tumours) OR odontogenic tumor) OR odontogenic tumors) OR jaw tumor) OR jaw tumors) OR jaw tumour) OR jaw tumours) OR odontogenic lesions) NOT keratocystic odontogenic tumor) NOT keratocystic odontogenic tumour)) AND ((((((treatment) OR treatments) OR approach) OR approaches) OR Conservadora) OR radical)) AND (((recurrence) OR recurrences) OR recurrence rate) OR relapse). Após isso, todos os trabalhos duplicados foram removidos.

6.2.5 Seleção dos estudos

Todos os artigos recuperados, após a remoção dos trabalhos duplicados, tiveram seu título e resumo lidos de maneira independente (primeira rodada). As discordâncias nessa seleção foram resolvidas pela decisão de um terceiro revisor. Após isso, os trabalhos selecionados na primeira rodada tiveram seu texto completo avaliado de maneira independente pelos revisores YSS e NAT a fim de serem considerados elegíveis ou não.

6.2.6 Extração dos dados

Os revisores YSS e NAT submeteram separadamente todos os estudos elegíveis a uma análise qualitativa de seu conteúdo e extraíram os seus dados mais relevantes para um formulário elaborado a partir da questão específica do trabalho contendo: características clínicas da população; quantidade e localização do ASM; quantidade de cirurgias conservadoras ou radicais e a taxa de recidiva; média do período o qual ocorreram as recidivas e média do período de acompanhamento pós-operatório.

6.2.7 Análise do risco de viés

Para verificar a qualidade e o risco de viés dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, adaptamos no programa Review Manager 5.3⁶ alguns *checklists* recomendados pelo Instituto Joanna Briggs⁷ de acordo com as seguintes questões: a. cirurgias realizadas no mesmo serviço, b. diagnóstico histológico de ASM

⁶ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

⁷ The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2016 edition. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2016.

plexiforme e/ou folicular, c. avaliação adequada do tamanho pré-operatório do tumor, d. avaliação adequada da taxa de recidiva, e. acompanhamento pós-operatório apropriado.

6.2.8 Síntese de resultados

Apenas os artigos com grupos de caso-controle foram submetidos à meta-análise. O Risco Relativo (RR) de ocorrerem recidivas (evento) com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida de efeito. A análise Mantel-Haenszel foi aplicada em um modelo de efeito randômico. O valor de $P < 0.05$ da síntese dos resultados na meta-análise, obtido a partir do teste Z, foi considerado para providenciar significância estatística para a estimativa do efeito. A heterogeneidade entre os estudos foi obtida a partir do teste de qui-quadrado.

6.3 RESULTADOS

As seções a seguir demonstram os resultados obtidos na presente revisão sistemática.

6.3.1 Seleção dos estudos

A busca inicial resultou em um total de 2647 artigos. A sequência de seleção com o número de trabalhos selecionados está demonstrada na Figura 6.1. Os motivos de exclusão dos estudos estão demonstrados na Tabela 6.1.

Figura 6.1 – Fluxograma de seleção dos estudos

Fonte: Adaptado de Moher et al. (2009)

Tabela 6.1 - Artigos excluídos e suas razões

Razão	Justificativa	Autores (em ordem alfabética)	Total
Menos de 6 pacientes	Número insuficiente de participantes que foram submetidos à cirurgia conservadora ou radical	Abdulai (2011) / Al-Khateeb e Ababneh (2003) / Andrade et al. (2013) / Carneiro et al. (2012) / de Moraes et al. (2014) / Huang et al. (2007) / Torres Lagares et al. (2005) / Zemmann et al. (2007) / Zwahlen e Gratz (2002)	9
O número de tumores não estava claro	Não há especificação acerca do número de ASMs	Rastogi et al. (2010)	1
Possibilidade de dados duplicados	Amostras de artigos diferentes que realizaram os tratamentos no mesmo serviço e período	Adebayo et al. (2002, 2005) / Hertog e Van der Waal (2010) / Hertog et al. (2012) / Olaitan et al. (1993) / Olaitan e Adekeye (1996)	6
O diagnóstico não está claro	Não há especificação do número de ASMs entre todos os tipos de ameloblastomas	Abdulai (2011) / Adekeye (1980) / Arotiba et al. (1997) / Becelli et al. (2002) / Chaîne et al. (2009) / Chana et al. (2004) / Dandriyal et al. (2011) / de Moraes et al. (2014) / Hammarfjord et al. (2013) / Hatada et al. (2001) / Holland e Mellor (1981) / Müller e Slootweg (1985) / Olaitan et al. (1993) / Olaitan e Adekeye (1996) / Pandya e Stuteville (1972) / Sham et al. (2009)	16
Marsupialização prévia	Tentativa de marsupialização antes do tratamento definitivo	Dandriyal et al. (2011) / Huang et al. (2007)	2
A taxa de recidiva não está clara para o tratamento do ASM primário	Não é possível estabelecer uma relação precisa entre a taxa de recidiva após o tratamento do ASM primário porque ela foi contada junto com a taxa de recidiva do tratamento do ASM recorrente	Adebayo et al. (2005) / Anyanechi e Saheeb (2014) / Arotiba et al. (1997) / Bianchi et al. (2013) / Escande et al. (2009) / França et al. (2012) / Fregnani et al. (2010) / Hertog e Van der Waal (2010) / Hertog et al. (2012) / Hong et al. (2007) / Laborde et al. (2017) / Milman et al. (2016) / Olaitan et al. (1993) / Olaitan e Adekeye (1996) / Pinsolle et al. (1995) / Sampson e Pogrel (1999) / Sehdev et al. (1974) / Tamme et al. (2010) / Tortorici et al. (2012) / Zhang et al. (2010)	20

continua

conclusão

A taxa de recidiva não está clara para o tipo de tratamento	Não é possível estabelecer uma relação precisa entre a taxa de recidiva e o tipo de cirurgia realizada	Tsaknis e Nelson (1980) / Vongsa et al. (2013) / Zhang et al. (2010)	3
A taxa de recidiva não está claramente relacionada com o tipo de tratamento	Dificuldade em estabelecer uma relação entre a taxa de recidiva e o tipo de cirurgia primária	Christos e Yoo (2000) / França et al. (2012) / Hong et al. (2007) / Li et al. (2012) / Molla et al. (1991) / Sammartino et al. (2007) / Sehdev et al. (1974) / Siar et al. (2012)	8
Acompanhamento pós-operatório menor que 5 anos	A média do período de acompanhamento pós-operatório é menor que 5 anos	Anyanechi e Saheed (2014) / Arotiba et al. (1997) / Bianchi et al. (2013) / Chainé et al. (2009) / Chana et al. (2004) / de Moraes et al. (2014) / Haq et al. (2016) / Laborde et al. (2017) / Ooi et al. (2014) / Singh et al. (2015) / Torres Lagares et al. (2005) / Vayvada et al. (2006)	12
O período do acompanhamento pós-operatório não está claro	Não há informações acerca do período de acompanhamento pós-operatório ou há apenas o prazo mínimo e máximo de acompanhamento	Adebayo et al. (2002, 2005) / Andrade et al. (2013) / Chidzonga et al. (1996) / França et al. (2012) / Ghandhi et al. (2006) / Hatada et al. (2001) / Huang et al. (2007) / Junqueira et al. (2003) / Li et al. (2012) / Müller e Slootweg (1985) / Pandya e Stuteville (1972) / Rastogi et al. (2010) / Sehdev et al. (1974) / Vongsa et al. (2013) / Zhang et al. (2010)	16

Fonte: elaborada pelo autor.

6.3.2 Características e análise do risco de viés dos estudos

Quatro estudos eram de caso-controle, observacionais e retrospectivos (Curi et al., 1997; D'agostino et al., 2001; Nakamura et al., 2002; Chapelle et al., 2004), dois eram de caso-único, observacionais e retrospectivos (Nastri et al., 1995; Hasegawa et al., 2013) e um era uma série de casos prospectivos (Vedtofte et al.,

1978). Os dados referentes às suas características estão demonstrados na Tabela 6.2. O risco de viés entre os estudos está exposto na Figura 6.2.

Tabela 6.2 - Características dos estudos incluídos

Autores	Cirurgia	Técnica: número/recidivas	Local	Recidiva (anos)
Chapelle et al. (2004) ^a	Conservadora	Enucleação: 4/1 Enucleação + Carnoy: 3/1 Carnoy + enucleação + Carnoy: 1/0	não está claro	2.5 2
ASM primário: 12	Radical	Resecção marginal: 2/0 Resecção segmentar: 2/0	mand: 4	
Curi et al. (1997)	Conservadora	Curetagem + crioterapia: 31/9	max: 2 mand: 29	não está claro
ASM primário: 36	Radical	Resecção + crioterapia: 5/2	mand: 5	
D'Agostino et al. (2001) ^b	Conservadora	Enucleação + curetagem: 4/4	não está claro	não está claro
ASM primário: 9	Radical	Resecção marginal/segmentar ou maxilectomia: 5/0		
Hasegawa et al. (2013) ^c	Conservadora	Enucleação ^d : 9/3 Enucleação + curetagem: 7/2	mand: 16	1.4 2.8
Nakamura et al. (2002) ^e	Conservadora	Enucleação + curetagem ^f : 8/2	não está claro	não está claro
ASM primário: 51	Radical	Resecção Marginal/segmentar: 29/3		
Nastri et al. (1995) [*]	Radical	Maxilectomia subtotal/ maxilectomia: 12/3	max: 12	não está claro
ASM primário: 12				
Vedtofte et al. (1978) ^g	Conservadora	Enucleação + ostectomia periférica: 6/2	mand: 6	11.5
ASM primário: 6				
Síntese dos estudos		Cirurgia conservadora: 73/24 ^{d,f,g} Cirurgia radical: 55/8	RR: 1.88 [0.59, 5.95] P = 0.28	
ASM primário: 154				

Fonte: elaborada pelo autor.

Mand e max: mandíbula e maxila.

RR: Risco relativo de recidiva após a cirurgia conservadora.

P: um valor < 0.05 para a síntese dos resultados foi considerado estatisticamente significativo.

* Os estudos com asterico não foram incluídos na meta-análise.

^a O autor correspondente foi contatado para a obtenção de informações adicionais.

^b O autor correspondente foi contatado para a disponibilização do estudo.

^c Seis tratamentos radicais foram excluídos por Hasegawa et al, 2013.

^d Seis marsupializações + enucleação que tiveram 4 recidivas não foram contadas.

^e O autor correspondente foi contatado para a obtenção de informações adicionais.

^f Quatorze ASMs que receberam marsupialização e enucleação tardia + curetagem não foram contados.

^g Seis cirurgias realizadas em ameloblastomas com aparência cística não foram contadas.

Figura 6.2 – Análise do risco de viés entre os estudos

Fonte: elaborada pelo autor.

6.3.3 Resultados individuais dos estudos e síntese dos resultados

Quatro artigos preencheram os critérios para serem incluídos na meta-análise (Curi et al., 1997; D'agostino et al., 2001; Nakamura et al., 2002; Chapelle et al., 2004). Os valores do RR com os respectivos intervalos de confiança desses estudos e o valor do RR da síntese dos resultados, bem como os valores de P e o valor do teste de heterogeneidade de qui-quadrado estão expressos na Figura 6.3.

O RR de 1.88 (IC 95%: 0.59, 5.95) da síntese dos resultados apontou que a taxa de recidiva após a cirurgia conservadora não é comparável nem inferior à da cirurgia radical e ainda aumenta o seu risco em 88%; contudo, o largo IC e o valor de P de 0.28 demonstraram que não há evidências suficientes para assegurar tal argumento. Somente Curi et al. (1997) demonstraram um RR de 0.73 (IC 95%: 0.22,

2.43) com uma diminuição do risco de recidiva após a cirurgia consevadora em 27%, porém o largo IC também não assegura esse argumento.

Figura 6.3 – Meta-análise

Fonte: elaborada pelo autor.

6.4 DISCUSSÃO

O ASM é o segundo tumor odontogênico mais comum dos ossos maxilares e certamente é o mais agressivo, sendo os padrões histológicos plexiforme e folicular os mais frequentes. Frequentemente descrito como uma "lesão silenciosa", demonstrará algum sinal de sua presença somente quando atingir grandes dimensões (Adebayo et al., 2005). Isso poderá levar os cirurgiões a uma decisão árdua: executar uma cirurgia radical para erradicá-lo (Chana et al., 2004; Chaine et al., 2009), deixando o paciente com problemas em sua função estomatognática, ou realizar uma cirurgia mais conservadora (Dandriyal et al., 2011) e preservar estruturas ósseas importantes à futura reabilitação estético-funcional do indivíduo, mas aumentando a possibilidade de ocorrerem recidivas. Buscamos justamente esclarecer tal problemática.

Embora nossos resultados sugeressem, com um baixo risco de viés, que a cirurgia conservadora não possui o mesmo efeito positivo na taxa de recidiva se comparada à cirurgia radical, o leitor deve ter em mente que o intervalo de confiança foi largo (0.59, 5.95) e o valor de P foi > 0.05 , o que significa que nenhuma inferência pode ser feita e informações adicionais são necessárias para assegurar essa afirmação. Um estudo favoreceu a cirurgia conservadora com curetagem associada à crioterapia, mas também relatou a ocorrência de 4 fraturas patológicas em 29 pacientes (Curi et al., 1997).

Como 6 dos 7 estudos incluídos na análise qualitativa são observacionais retrospectivos, devemos supor que em várias ocasiões o diagnóstico histológico do ASM possa ter vindo após a sua enucleação sem qualquer tipo de tratamento complementar, principalmente em lesões pequenas (D'Agostino et al., 2001; Nakamura et al., 2002; Chapelle et al., 2004; Hasegawa et al., 2013), deixando o o cirurgião em dúvida se algum tratamento adicional deveria ter sido realizado ou não. Além do mais, 86% dos estudos incluídos na análise qualitativa não relataram o tamanho pré-operatório do tumor. Apenas D'Agostino et al. (2001) reportou um tamanho pré-operatório de 3 cm em média (Figura 6.2). As questões levantadas acima são cruciais e podem ter influenciado os valores expressos na meta-análise. De fato, lesões grandes são mais suscetíveis a recidivarem após a enucleação/curetagem, especialmente aquelas que reabsorveram as corticais

ósseas e se disseminaram para tecidos moles adjacentes. Paralelamente, pacientes com ameloblastomas sólidos convencionais/multicísticos (ASMs) intraósseos pequenos ou médios podem se beneficiar com uma cirurgia conservadora. Também não recomendamos a sua marsupialização, visto que enquanto os pacientes aguardam pela redução do volume do tumor até a cirurgia conservadora, o mesmo tem o potencial de continuar se infiltrando nos tecidos adjacentes (Nakamura et al., 2002; Hasegawa et al., 2013; Antonoglou; Sándor, 2015; Almeida et al., 2016).

Os pesquisadores sempre encontrarão um obstáculo bem estabelecido na condução de ensaios clínicos no tratamento do ameloblastoma porque seria antiético randomizar uma técnica uma vez que os cirurgiões devem sempre basear suas decisões tendo em vista o melhor resultado para os pacientes. A diversidade clínica entre a população que apresenta a tal lesão também introduzirá uma heterogeneidade importante no estudo. Por isso, incorporamos o modelo de efeito randômico na meta-análise, considerando que os efeitos estimados não eram idênticos, mas seguiram uma distribuição semelhante (Higgins; Green, 2011).

A ressecção óssea com 1 a 2 cm de margem de segurança para o tratamento do ASM primário tem sido recomendada mundialmente porque a prevenção de recidivas locais prevalece sobre a necessidade de resultados estético-funcionais satisfatórios e a mutilação cirúrgica para o tratamento de um ASM recorrente é muito mais séria.

A presente revisão sistemática demonstra que esta área do conhecimento está carente de dados de estudos prospectivos de longo prazo. Os pesquisadores devem relatar detalhadamente o tamanho pré-operatório do ameloblastoma para ajudar na formulação de uma política racional de tratamento. A princípio, nosso grupo de pesquisa recomenda que os cirurgiões escolham o tratamento radical ao invés do conservador.

6.5 CONCLUSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática indicam que a cirurgia conservadora não reduz a taxa de recidiva de forma tão eficiente quanto a cirurgia radical no tratamento do ameloblastoma sólido/convencional multicístico primário.

Contudo, não há evidências suficientes para assegurar essa afirmação. A cirurgia conservadora proporcionará aos pacientes uma melhor qualidade de vida e todos os esforços devem ser coordenados para alcançar o melhor conhecimento possível acerca de terapias menos invasivas no tratamento do ASM primário. Portanto, mais estudos com um baixo risco de viés comparando ambos os tratamentos, conservador e radical são necessários e, infelizmente, a atual carência na literatura de estudos prospectivos de longo prazo impede que isso seja feito.

6.6 REREFÊNCIAS

Abdulai AE. Treatment of ameloblastoma of the jaws in children. *Ghana Med J.* 2011 Mar;45(1):35-7.

Adebayo ET, Ajike SO, Adekeye EO. Odontogenic tumours in children and adolescents: a study of 78 Nigerian cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002 Oct;30(5):267-72. doi: 10.1054/jcms.2002.0288.

Adebayo ET, Ajike SO, Adekeye EO. A review of 318 odontogenic tumors in Kaduna, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun;63(6):811-9. doi: 10.1016/j.joms.2004.03.022.

Adekeye EO. Ameloblastoma of the jaws: a survey of 109 Nigerian patients. *J Oral Surg.* 1980 Jan;38(1):36-41.

Al-Khateeb T, Ababneh KT. Ameloblastoma in young Jordanians: a review of the clinicopathologic features and treatment of 10 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jan;61(1):13-8. doi: 10.1053/joms.2003.50002.

Almeida Rde A, Andrade ES, Barbalho JC, Vajgel A, Vasconcelos BC. Recurrence rate following treatment for primary multicystic ameloblastoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Mar;45(3):359-67. doi: 10.1016/j.ijom.2015.12.016.

Andrade NN, Shetye SP, Mhatre TS. Trends in Pediatric Ameloblastoma and its Management: A 15 year Indian Experience. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013 Mar;12(1):60-7. doi: 10.1007/s12663-012-0387-1.

Antonoglou GN, Sándor GK. Recurrence rates of intraosseous ameloblastomas of the jaws: a systematic review of conservative versus aggressive treatment approaches and meta-analysis of non-randomized studies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jan;43(1):149-57. doi: 10.1016/j.jcms.2014.10.027.

Anyanechi CE, Saheeb BD. A review of 156 odontogenic tumours in Calabar, Nigeria. *Ghana Med J*. 2014 Sep;48(3):163-7. doi: 10.4314/gmj.v48i3.9.

Arotiba JT, Ogunbiyi JO, Obiechina AE. Odontogenic tumours: a 15-year review from Ibadan, Nigeria. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Oct;35(5):363-7. doi: 10.1016/S0266-4356(97)90411-3.

Becelli R, Carboni A, Cerulli G, Perugini M, Iannetti G. Mandibular ameloblastoma: analysis of surgical treatment carried out in 60 patients between 1977 and 1998. *J Craniofac Surg*. 2002 May;13(3):395-400. doi: 10.1097/00001665-200205000-00006.

Bianchi B, Ferri A, Ferrari S, Leporati M, Copelli C, Ferri T, et al. Mandibular resection and reconstruction in the management of extensive ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Mar;71(3):528-37. doi: 10.1016/j.joms.2012.07.004.

Carneiro JT, Guerreiro Rodrigues Couto AP, Dias Carreira AS. Use of gas combination cryosurgery for treating ameloblastomas of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012 Dec;40(8):e342-5. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.017.

Chaine A, Pitak-Arnnop P, Dhanuthai K, Ruhin-Poncet B, Bertrand JC, Bertolus C. A treatment algorithm for managing giant mandibular ameloblastoma: 5-year experiences in a Paris university hospital. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Sep;35(9):999-1005. doi: 10.1016/j.ejso.2009.04.006.

Chana JS, Chang YM, Wei FC, Shen YF, Chan CP, Lin HN, et al. Segmental mandibulectomy and immediate free fibula osteoseptocutaneous flap reconstruction with endosteal implants: an ideal treatment method for mandibular ameloblastoma. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Jan;113(1):80-7. doi: 10.1097/01.PRS.0000097719.69616.29

Chapelle KA, Stoelinga PJ, de Wilde PC, Brouns JJ, Voorsmit RA. Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Oct;42(5):381-90. doi: 10.1016/j.bjoms.2004.04.005

Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilla Alvarez AL. Ameloblastoma: the Zimbabwean experience over 10 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Jul;82(1):38-41. doi: 10.1016/S1079-2104(96)80375-1.

Christos CG, Yoo MC. Ameloblastoma: clinical features and management of 21 cases. *Ethiop Med J*. 2000 Oct;38(4):247-51.

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 Oct;84(4):339-44. doi: 10.1016/S1079-2104(97)90028-7.

D'Agostino A, Fior A, Pacino GA, Bedogni A, Santis D, Nocini PF. Retrospective evaluation on the surgical treatment of jaw bones ameloblastic lesions. Experience with 20 clinical cases. *Minerva Stomatol*. 2001 Jan-Feb;50(1-2):1-7.

Dandriyal R, Gupta A, Pant S, Baweja HH. Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011 Jan;2(1):22-7. doi: 10.4103/0975-5950.85849.

de Moraes FB, Cardoso RM, Rodrigues SV, Dutra MV, Pereira UR, Borges TR. Ameloblastoma: a clinical and therapeutic analysis on six cases. *Rev Bras Ortop*. 2014 Apr 25;49(3):305-8. doi: 10.1016/j.rboe.2014.04.006.

Escande C, Chaine A, Menard P, Ernenwein D, Ghoul S, Bouattour A, et al. A treatment algorithm for adult ameloblastomas according to the Pitié-Salpêtrière Hospital experience. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009 Oct;37(7):363-9. doi: 10.1016/j.jcms.2009.05.001.

França LJ, Curioni OA, Paiva DL, Vianna DM, Dedivitis RA, Rapoport A. Ameloblastoma demographic, clinical and treatment study: analysis of 40 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;78(3):38-41. 10.1590/S1808-86942012000300008.

Fregnani ER, da Cruz Perez DE, de Almeida OP, Kowalski LP, Soares FA, de Abreu Alves F. Clinicopathological study and treatment outcomes of 121 cases of ameloblastomas. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;39(2):145-9. doi: 10.1016/j.ijom.2009.11.022.

Ghandhi D, Ayoub AF, Pogrel MA, MacDonald G, Brocklebank LM, Moos KF. Ameloblastoma: a surgeon's dilemma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Jul;64(7):1010-4. doi: 10.1016/j.joms.2006.03.022.

Hammarfjord O, Roslund J, Abrahamsson P, Nilsson P, Thor A, Magnusson M, et al. Surgical treatment of recurring ameloblastoma, are there options? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51(8):762-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.08.013.

Haq J, Siddiqui S, McGurk M. Argument for the conservative management of mandibular ameloblastomas. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Nov;54(9):1001-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.07.017.

Hasegawa T, Imai Y, Takeda D, Yasuoka D, Ri S, Shigeta T, et al. Retrospective study of ameloblastoma: the possibility of conservative treatment. *Kobe J Med Sci*. 2013 Nov 9;59(4):E112-21.

Hatada K, Noma H, Katakura A, Yama M, Takano M, Ide Y, et al. Clinicostatistical study of ameloblastoma treatment. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2001 May;42(2):87-95. Doi: 10.2209/tdcpublish.42.87.

Hertog D, Bloemena E, Aartman IH, van-der-Waal I. Histopathology of ameloblastoma of the jaws; some critical observations based on a 40 years single institution experience. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17(1):e76-82. doi: 10.4317/medoral.18006.

Hertog D, van der Waal I. Ameloblastoma of the jaws: a critical reappraisal based on a 40-years single institution experience. *Oral Oncol*. 2010 Jan;46(1):61-4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.002.

Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [E book] [citado 31 jan. 2018]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

Holland PS, Mellor WC. The conservative treatment of ameloblastoma, using diathermy or cryosurgery. A 29-year review. *Int J Oral Surg*. 1981;10(Suppl 1):32-6.

Hong J, Yun PY, Chung IH, Myoung H, Suh JD, Seo BM, et al. Long-term follow up on recurrence of 305 ameloblastoma cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Apr;36(4):283-8. doi: 10.1016/j.ijom.2006.11.003.

Huang IY, Lai ST, Chen CH, Chen CM, Wu CW, Shen YH. Surgical management of ameloblastoma in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Oct;104(4):478-85. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.01.033.

Junquera L, Ascani G, Vicente JC, García-Consuegra L, Roig P. Ameloblastoma revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003 Dec;112(12):1034-9. doi: 10.1177/000348940311201207.

Laborde A, Nicot R, Wojcik T, Ferri J, Raoul G. Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Feb;134(1):7-11. doi: 10.1016/j.anorl.2016.09.004.

Li WL, Liu FY, Xu ZF, Huang SH, Zhu W, Sun CF. Treatment of Ameloblastoma in Children and Adolescents. *J Hard Tissue Biol*. 2012 21:121-5.

Milman T, Ying GS, Pan W, LiVolsi V. Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. *Head Neck Pathol*. 2016 Dec;10(4):513-20. doi: 10.1007/s12105-016-0734-5.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Molla MR, Shaheed I, Shrestha P. Ameloblastoma--a clinical study of 13 cases. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1991 Jun;17(1):29-35.

Müller H, Slootweg PJ. The ameloblastoma, the controversial approach to therapy. *J Maxillofac Surg*. 1985 Apr;13(2):79-84. doi: 10.1016/S0301-0503(85)80021-7.

Nakamura N, Higuchi Y, Mitsuyasu T, Sandra F, Ohishi M. Comparison of long-term results between different approaches to ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Jan;93(1):13-20. doi: 10.1067/moe.2002.119517.

Nastri AL, Wiesenfeld D, Radden BG, Eveson J, Scully C. Maxillary ameloblastoma: a retrospective study of 13 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995 Feb;33(1):28-32. doi: 10.1016/0266-4356(95)90082-9.

Olaitan AA, Adekeye EO. Clinical features and management of ameloblastoma of the mandible in children and adolescents. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Jun;34(3):248-51. doi: 10.1016/S0266-4356(96)90279-X.

Olaitan AA, Adeola DS, Adekeye EO. Ameloblastoma: clinical features and management of 315 cases from Kaduna, Nigeria. *J Craniomaxillofac Surg.* 1993 Dec;21(8):351-5. 10.1016/S1010-5182(05)80497-4.

Ooi A, Feng J, Tan HK, Ong YS. Primary treatment of mandibular ameloblastoma with segmental resection and free fibula reconstruction: achieving satisfactory outcomes with low implant-prosthetic rehabilitation uptake. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014 Apr;67(4):498-505. doi: 10.1016/j.bjps.2014.01.005.

Pandya NJ, Stuteville OH. Treatment of ameloblastoma. *Plast Reconstr Surg.* 1972 Sep;50(3):242-8. doi: 10.1097/00006534-197209000-00008.

Pinsolle J, Michelet V, Coustal B, Siberchicot F, Michelet FX. Treatment of ameloblastoma of the jaws. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Sep;121(9):994-6. doi:10.1001/archotol.1995.01890090036007.

Rastogi V, Pandilwar PK, Maitra S. Ameloblastoma: an evidence based study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010 Jun;9(2):173-7. doi: 10.1007/s12663-010-0060-5.

Sammartino G, Zarrelli C, Urciuolo V, di Lauro AE, di Lauro F, Santarelli A, et al. Effectiveness of a new decisional algorithm in managing mandibular ameloblastomas: a 10-years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jun;45(4):306-10. doi: 10.1016/j.bjoms.2006.08.023.

Sampson DE, Pogrel MA. Management of mandibular ameloblastoma: the clinical basis for a treatment algorithm. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Sep;57(9):1074-7. doi: 10.1016/S0278-2391(99)90328-2.

Sehdev MK, Huvos AG, Strong EW, Gerold FP, Willis GW. Proceedings: Ameloblastoma of maxilla and mandible. *Cancer.* 1974 Feb;33(2):324-33. doi: 10.1002/1097-0142(197402)33:2<324::AID-CNCR2820330205>3.0.CO;2-U.

Sham E, Leong J, Maher R, Schenberg M, Leung M, Mansour AK. Mandibular ameloblastoma: clinical experience and literature review. *ANZ J Surg.* 2009 Oct;79(10):739-44. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05061.x.

Siar CH, Lau SH, Ng KH. Ameloblastoma of the jaws: a retrospective analysis of 340 cases in a Malaysian population. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Mar;70(3):608-15. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.039.

Singh T, Wiesenfeld D, Clement J, Chandu A, Nastri A. Ameloblastoma: demographic data and treatment outcomes from Melbourne, Australia. *Aust Dent J.* 2015 Mar;60(1):24-9. doi: 10.1111/adj.12244.

Tamme T, Tiigimäe J, Leibur E. Mandibular ameloblastoma: a 28-years retrospective study of the surgical treatment results. *Minerva Stomatol.* 2010 Nov-Dec;59(11-12):637-43.

Torres-Lagares D, Infante-Cossío P, Hernández-Guisado JM, Gutiérrez-Pérez JL. Mandibular ameloblastoma. A review of the literature and presentation of six cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 May-Jul;10(3):231-8.

Tortorici S, Difalco P, Buzzanca ML, Burruano F. Management of primary ameloblastoma of the jaw: a 15 years' experience. *Minerva Stomatol.* 2012 May;61(5):175-82.

Tsaknis PJ, Nelson JF. The maxillary ameloblastoma: an analysis of 24 cases. *J Oral Surg.* 1980 May;38(5):336-42.

Vayvada H, Mola F, Menderes A, Yilmaz M. Surgical management of ameloblastoma in the mandible: Segmental mandibulectomy and immediate reconstruction with free fibula or deep circumflex iliac artery flap (evaluation of the long-term esthetic and functional results). *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Oct;64(10):1532-9. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.065.

Vedtofte P, Hjorting-Hansen E, Jensen BN, Roed-Peterson B. Conservative surgical treatment of mandibular ameloblastomas. *Int J Oral Surg.* 1978 Jun;7(3):156-61. doi: 10.1016/S0300-9785(78)80018-0.

Vered M, Muller S, Heikinheimo K. Ameloblastomas. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: IARC; 2017. p. 215-7.

Vongsa S, Matsumoto N, Thepsouvanh D, Sidaphone B, Ngonephady S, Sitthiphanh A, et al. Retrospective analysis of 36 ameloblastoma cases in Laos. *J Oral Sci.* 2013 Sep;55(3):199-201. doi: 10.2334/josnurd.55.199.

Zemann W, Feichtinger M, Kowatsch E, Kärcher H. Extensive ameloblastoma of the jaws: surgical management and immediate reconstruction using microvascular flaps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Feb;103(2):190-6. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.05.004.

Zhang J, Gu Z, Jiang L, Zhao J, Tian M, Zhou J, et al. Ameloblastoma in children and adolescents. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Oct;48(7):549-54. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.08.020.

Zwahlen RA, Grätz KW. Maxillary ameloblastomas: a review of the literature and of a 15-year database. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002 Oct;30(5):273-9. doi: 10.1054/jcms.2002.0317.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os quatro artigos científicos apresentados nesta tese acerca da eficácia da cirurgia conservadora na diminuição da recidiva do queratocisto odontogênico e do ameloblastoma sólido convencional/multicístico, concluímos que:

- A enucleação em conjunto com a remoção da mucosa oral aderida à lesão, seguida da aplicação da solução de Carnoy na cavidade óssea é o tratamento que rende melhores resultados no controle de recidivas. Lesões extensas podem ser marsupializadas por 12 a 18 meses antes do tratamento definitivo para reduzir o seu tamanho e diminuir os riscos do procedimento cirúrgico;
- A aplicação da solução de Carnoy na cavidade óssea após a enucleação do QCO deve ser considerada um procedimento seguro ao paciente humano;
- A marsupialização e enucleação tardia do QCO reduz a taxa de recidiva quando comparada com a enucleação, mas mais estudos são necessários para assegurar essa afirmação;
- Com relação ao ASM, a cirurgia conservadora não reduz a taxa de recidiva de forma tão eficiente quanto a ressecção óssea, mas mais estudos com um baixo risco de viés são necessários para assegurar essa afirmação.

REREFÊNCIAS⁸

Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS, Betz BL. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Nov 1;20(21):5517-26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1069.

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 Oct;84(4):339-44. doi: 10.1016/S1079-2104(97)90028-7.

Gardner DG, Heikinheimo K, Shear M, Philipsen HP, Coleman H. Ameloblastomas. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 296-300.

Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE. A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet*. 1996 Jan;12(1):85-7. doi: 10.1038/ng0196-85.

Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini PF, Bucci E, De Rosa G. Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res*. 1999 Jul;78(7):1345-53. doi: 10.1177/00220345990780070901.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [E-book] [citado 31 jan. 2018]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M. 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 Nov;94(5):543-53. doi: 10.1067/moe.2002.128022.

⁸ De acordo com o estilo Vancouver.

Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 306-7.

Sharif FN, Oliver R, Sweet C, Sharif MO. Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumours. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 5;(11):CD008464. doi: 10.1002/14651858.CD008464.pub3.

Shear M, Speight PM. Odontogenic Keratocyst. In: Shear M, Speight PM. Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions. Iowa: Blackwell Publishing Ltd; 2007. p. 6-58.

Speight P, Devilliers P, Li TJ, Odell EW, Wright JM. Odontogenic keratocyst. In: El Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC; 2017. p. 235-6.

Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. Int J Oral Maxillofac Surg. 2001 Feb;30(1):14-25. doi: 10.1054/ijom.2000.0027.

Vered M, Muller S, Heikinheimo K. Ameloblastomas. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: IARC; 2017. p. 215-7.

ANEXO A – Comprovação das publicações referentes aos capítulos I, II, III e IV e autorizações das revistas para reproduzi-los na presente tese

CAPÍTULO I: Slusarenko da Silva Y, Naclério-Homem MG. Conservative treatment of primary and nonsyndromic Odontogenic Keratocyst: an overview of the practice. *Int J Oral Dent Health*. 2018 Nov; 4(2):1-6. doi: 10.23937/2469-5734/1510070.

ISSN: 2469-5734

Slusarenko da Silva and Naclério-Homem. *Int J Oral Dent Health* 2018, 4:070

DOI: 10.23937/2469-5734/1510070

Volume 4 | Issue 2

Open Access

International Journal of
Oral and Dental Health

RESEARCH ARTICLE

Conservative Treatment of Primary and Nonsyndromic Odontogenic Keratocyst: An Overview of the Practice

Yuri Slusarenko da Silva* and Maria da Graça Naclério-Homem

Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Traumatology and Prosthesis, University of São Paulo, Brazil

*Corresponding author: Yuri Slusarenko da Silva, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Traumatology and Prosthesis, University of São Paulo, Av Prof. Lineu Prestes 2227 Butantã-São Paulo, ZIP Code: 05508-000, Brazil, Tel: +55-11-30917832/+55-11-95249-6124

Abstract

Background: Odontogenic Keratocyst (OKC) is a locally aggressive odontogenic cyst with a high recurrence rate after treatment. Several conservative surgeries have been suggested in the treatment of Keratocysts but working with an overview of the practice may render better outcomes.

Methods: We conducted a literature review in the databases MEDLINE, Web of Science, Scopus, Cochrane Library and Google Scholar as well as in the gray literature (books and thesis) for studies reporting on the pathogenesis, clinical presentation, imaging, diagnosis and treatment modalities of OKC's.

Results: Features of OKC's are discussed in light of literature in order to establish the best protocol in the diagnosis, treatment planning and treatment itself.

Conclusions: OKC's deserve special attention over other regular, ordinary, odontogenic cysts. Radiographs and CT-scans in the assessment of OKC's, preoperative histological diagnosis and enucleation of OKC's followed by the application of Carnoy's and excision of the overlying mucosa in the region of attachment of the oral mucosa to the cyst is usually an appropriate protocol in the treatment of the OKC.

Keywords

Odontogenic keratocyst, Keratocystic odontogenic tumor, Odontogenic cysts, Carnoy's solution, Therapy, Recurrence

Introduction

The latest World Health Organization classification of Tumours of the Head and Neck (2017) reevaluated the concepts on the clinical, radiological and biological features of the Keratocystic Odontogenic Tumor (KCOT)

and has decided to rename this lesion to Odontogenic Keratocyst again (OKC) [1]. The motivation for this policy change, however, is lacking. The OKC is potentially a very aggressive lesion (Figure 1) and this name change may bring about some confusion among surgeons and tends to lessen the alertness among surgeons to treat this lesion adequately [2].

Apart from its high recurrence rate after treatment [3], Emerson, et al. described the extension of two recurrent OKC's in the mediastinum, via the neck [4]. Other authors have already reported the extension of three OKC's into the base of the skull [5-7], two OKC's penetrating into the temporalis muscle [8,9] and two OKC's into the masseter muscle [10,11]. Four case reports have been published showing recurrent OKC's in a bone graft [12-15]. Regular, ordinary, odontogenic cysts do not behave this way [2].

Figure 1: Large OKC in the right posterior region of the mandible demonstrating its aggressiveness.

Citation: Slusarenko da Silva Y, Naclério-Homem MG (2018) Conservative Treatment of Primary and Nonsyndromic Odontogenic Keratocyst: An Overview of the Practice. *Int J Oral Dent Health* 4:070. doi.org/10.23937/2469-5734/1510070

Accepted: November 14, 2018; Published: November 16, 2018

Copyright: © 2018 Slusarenko da Silva Y, Naclério-Homem MG. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Copyright

Authors will retain copyright of their article. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is cited appropriately and reproduction has no commercial intent. Articles are published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs, which allows readers to disseminate and reuse the article, as well as share and reuse of the scientific material.

Authors will retain patent and trademark rights and rights to any process or procedure described in the article. Authors can present the article at a meeting or conference and distribute copies of the article.

To ensure fair and objective decision-making, authors must declare any associations that pose a conflict of interest in connection with evaluated manuscripts.

CAPÍTULO II: Slusarenko da Silva Y, Stoelinga PJW, Naclério-Homem MG. Immediate and late effects of Carnoy's solution on the mandibular bone of Wistar rats. Oral Surg. 2018. doi: 10.1111/ors.12395.

ORAL SURGERY

Oral Surgery ISSN 1752-2471

ORIGINAL ARTICLE

Immediate and late effects of Carnoy's solution on the mandibular bone of Wistar rats

Y. Slusarenko da Silva¹ , P. J. W. Stoelinga² & M. G. Naclério-Homem³

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Traumatology and Prosthesis - Faculty of Dentistry of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Professor Emeritus, Department of Oral and Maxillofacial Surgery - Radboud University, Nijmegen, the Netherlands

³Head Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Traumatology and Prosthesis - Faculty of Dentistry of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Key words:

Carnoy's solution, odontogenic keratocyst, recurrence, therapy

Correspondence to:

Y Slusarenko da Silva
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Traumatology and Prosthesis - Faculty of
Dentistry of the University of São Paulo
Av Prof. Lineu Prestes 2227 Butantã - São
Paulo 05508-000
Brazil
Tel.: +55 11 30917832; +55 11 95249-6124
email: yu.slu@hotmail.com

Accepted: 2 October 2018

doi:10.1111/ors.12395

Abstract

Aim: Carnoy's solution is used as a complementary treatment following enucleation of odontogenic keratocysts to reduce its recurrence rate. However, its use is still controversial in the area of Oral and Maxillofacial Surgery. Our aim was to evaluate the effects of Carnoy's solution on the mandibular bone of Wistar rats in vivo, with special attention to the detrimental effects on osseous tissue.

Material and methods: Monocortical defects created in the mandibular body of Wistar rats were exposed to Carnoy's solution or to saline solution for 5 min. All specimens were submitted to a histological analysis and the Wilcoxon Signed-Rank test compared the mean percentage and percent of median of the amount of bone necrosis, blood clot and bone neoformation between the defects treated with CS and saline solution. *P* value <0.05 was considered to be significant.

Results: Carnoy's solution did not cause more bone necrosis than the saline solution immediately and 3 days after applications (*P* = 0.135 and 0.287 respectively) but diminished the formation of blood clot after 3 days (*P* = 0.019). However, there were no differences in the quantity and quality of bone neoformation between CS and saline 10 days after applications (*P* = 0.459).

Conclusions: The application of Carnoy's solution did not cause immediate nor late damage to the mandible of Wistar rats in vivo. Its use should be considered as a safe procedure and is encouraged after enucleation of keratocysts to eliminate possible epithelial cell nests, provided there is a clear clinical indication.

Clinical relevance and rationale

Scientific rationale for study

Despite the beneficial results of Carnoy's solution (CS) in reducing the recurrence rate of odontogenic keratocysts, lack of histological information regarding its hypothetically detrimental effects on structures exposed in the operatory field (e.g. bone, nerves and

vessels) has led many surgeons to question and abandon this modality of complementary treatment.

Principal findings

Histologically, CS did not cause more bone necrosis than the saline solution immediately after its application in the mandible of Wistar rats nor impairs the post-operative quality of bone healing.

Oral Surgery

Published by Wiley and British Association of Oral Surgeons (together the "Owner")

COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Date: November 10, 2018

Contributor name: Yuri Slusarenko da Silva

Contributor address:

Manuscript number: ORS-08-18-OA-1323.R1

Re: Manuscript entitled Immediate and late effects of Carnoy's solution on the mandibular bone of Wistar rats (the "Contribution")

for publication in Oral Surgery (the "Journal")

published by John Wiley & Sons Ltd ("Wiley")

Dear Contributor(s):

Thank you for submitting your Contribution for publication. In order to expedite the editing and publishing process and enable the Owner to disseminate your Contribution to the fullest extent, we need to have this Copyright Transfer Agreement executed. If the Contribution is not accepted for publication, or if the Contribution is subsequently rejected, this Agreement shall be null and void.

Publication cannot proceed without a signed copy of this Agreement.

3. Final Published Version. The Owner hereby licenses back to the Contributor the following rights with respect to the final published version of the Contribution (the "Final Published Version"):

b. Re-use in other publications. The right to re-use the Final Published Version or parts thereof for any publication authored or edited by the Contributor (excluding journal articles) where such re-used material constitutes less than half of the total material in such publication. In such case, any modifications must be accurately noted.

CAPÍTULO III: Slusarenko da Silva Y, Stoelinga PJW, Naclério-Homem MG. Recurrence of nonsyndromic Odontogenic Keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and meta-analysis. Oral Maxillofac Surg. 2018. doi: 10.1007/s10006-018-0737-3.

Oral and Maxillofacial Surgery
https://doi.org/10.1007/s10006-018-0737-3

REVIEW ARTICLE

Recurrence of nonsyndromic odontogenic keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and meta-analysis

Yuri Slusarenko da Silva¹ · Paul J. W. Stoelinga² · Maria da Graça Nadério-Homem¹

Received: 25 September 2018 / Accepted: 16 November 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose This study was conducted in order to determine whether marsupialization before definitive enucleation of nonsyndromic odontogenic keratocysts (OKCs) is capable of decreasing the recurrence rate more effectively than just enucleation.

Methods We searched MEDLINE, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library, until August 5th of 2017 for original studies reporting on the treatment of OKCs with and without previous marsupialization and the related recurrence rate. All records and data were independently assessed, meta-analysis was performed, and the odds ratio of recurrence was the effect measure; *P* value for the summary effect of < 0.05 was considered statistically significant.

Results The 748 records retrieved were reduced to 6 studies to be qualitatively assessed and 5 studies were included in the meta-analysis. The overall odds ratio of 0.57 [0.25–1.28] of the pooled values pointed that marsupialization reduced the recurrence rate in comparison to just enucleation; however, the *P* value showed that there is no strong evidence to support this statement.

Conclusions Marsupialization followed by enucleation after 12 to 18 months reduces the recurrence rate, but more studies are necessary to support this statement.

Keywords Odontogenic keratocyst · Odontogenic cysts · Decompression · Surgical · Recurrence

Introduction

Marsupialization of odontogenic keratocysts (OKCs), followed by enucleation after a certain period, has been suggested to have the potential to reduce the high recurrence rate, while the defects left after treatment are reduced in size [1]. This idea is based on the assumption that the epithelial cyst lining will undergo metaplasia, to an extent that it becomes not distinguishable from the oral mucosa [2]. The period that the cyst is exposed to the oral milieu varies in the different studies but ranges from 12 to 18 months. As a rule, the defects become much smaller, due to the decompression, which can be monitored on radiographs or scans.

The abovementioned assumption is based on the idea that recurrences are due to epithelial cells of the cyst lining that are left behind when enucleating an OKC, which is known to have a rather fragile wall. It may also be due to a new cyst arising from epithelial islands in the wall of the cyst or even microcysts that are left behind. The first event would be less likely to occur after the suggested combination of marsupialization and delayed enucleation. New cyst formation because of development from microcysts or pre-existing mural proliferations is less likely to be avoided.

There is, however, ample evidence that in more than 50% of the OKC, epithelial cell nests and even microcysts are present in the mucosa overlying the OKC [3–5]. It has been suggested that these islands and/or microcysts originate from the basal layer of the epithelium of the overlying mucosa. In fact, in some occasions, a clear dropping off phenomenon can be seen of the basal layer of the mucosa both in solitary OKCs as well as in cysts developing in the nevusoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) [3–8]. Although OKCs are supposed to originate from remnants or offshoots of the dental lamina, as mentioned in most textbooks and even in the latest version of the *WHO classification of head*

✉ Yuri Slusarenko da Silva
yu.shu@hotmail.com

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Traumatology and Prosthesis, Faculty of Dentistry of the University of São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes 2227 Butantã, São Paulo 05508-000, Brazil

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Radboud University, Nijmegen, the Netherlands

CAPÍTULO IV: Slusarenko da Silva Y, Tartaroti NA, Sendyk DI, Deboni MCZ, Naclério-Homem MDG. Is conservative surgery a better choice for the solid/multicystic ameloblastoma than radical surgery regarding recurrence? A systematic review. *Oral Maxillofac Surg.* 2018 Dec;22(4):349-356. doi: 10.1007/s10006-018-0715-9.

Oral and Maxillofacial Surgery (2018) 22:349–356
<https://doi.org/10.1007/s10006-018-0715-9>

REVIEW ARTICLE

Is conservative surgery a better choice for the solid/multicystic ameloblastoma than radical surgery regarding recurrence? A systematic review

Yuri Slusarenko da Silva¹ · Natalia Aguiar Tartaroti¹ · Daniel Isaac Sendyk¹ · Maria Cristina Zindel Deboni¹ · Maria da Graça Naclério-Homem¹

Received: 17 June 2018 / Accepted: 24 August 2018 / Published online: 6 September 2018
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose Determine if conservative surgery of primary solid/multicystic ameloblastoma (SMA) is capable of decreasing the recurrence rate as effectively as radical surgery.

Methods We searched in MEDLINE, Web of Science, Scopus and Cochrane Library for original studies reporting on the conservative or radical treatment of primary SMA and the related recurrence rate. All selected data were independently assessed. Meta-analysis was performed and the Relative Risk (RR) of recurrence with a confidence interval of 95% was the effect measure. *P* value for the summary effect of < 0.05 was considered statistically significant.

Results The 2647 records retrieved were reduced to 7 studies to be qualitatively assessed and 4 studies were included in the meta-analysis. RR of 1.88 [0.59, 5.95] of the pooled values pointed that recurrence rate after the conservative surgery is neither comparable nor lower than the radical surgery (*P* = 0.28).

Conclusions Conservative surgery does not reduce the recurrence rate as efficiently as radical surgery for primary SMA. However, there is not enough evidence to support this statement.

Keywords Ameloblastoma · Conservative treatment · Recurrence

Introduction

Ameloblastoma is an epithelial odontogenic tumour composed of odontogenic epithelium and a mature fibrous stroma. This lesion accounts for approximately 1% of all jaw tumours. It is classified into five types, based on clinical, histological, and radiographic findings: solid/multicystic ameloblastoma (SMA), desmoplastic, unicystic, peripheral, and metastasizing ameloblastomas [1]. SMA is the most common variant and presents a particularly aggressive biologic behavior with a high recurrence rate if not properly excised [1, 2].

Clinically, SMAs manifest mainly in the mandibular posterior region and less frequently in the maxillary posterior

region. These lesions initiate as slow growing and painless intraosseous masses that progressively expand and infiltrate through the cortical of the involved bone [3]. Histologically, the most common type is the follicular followed by the plexiform; other uncommon types are the acanthomatous, granular, and basaloid [1]. Unicystic ameloblastoma predominantly exhibits a plexiform histological pattern and, in cases of mural invasion, it can behave as SMA [1]. In the present study, we evaluated only SMA, though.

There is no predilection regarding ethnicity or gender; however, there is a slight tendency to occur in young adults. As it is frequently an asymptomatic tumour, it is commonly late detected or incidentally found in a routine dental radiography as a “honeycomb” or “soap bubble” appearance. In advanced stages, patients may begin to perceive a subtle malocclusion secondary to tooth migration and mobility, paresthesia and, if left untreated, facial deformity may reach a grotesque appearance. In rare cases, it may be life-threatening [4].

Radical surgery is the classic treatment of SMA in the interest of reducing its recurrence rate. This surgical technique frequently impairs the function of the stomatognathic system

✉ Yuri Slusarenko da Silva
 yu.slu@hotmail.com

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Traumatology and Prosthesis - Faculty of Dentistry of the University of São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes 2227 Butantã, São Paulo 05508-000, Brazil

Copyright Transfer

25.08.2018

visit us at springer.com

Confirmation of your Copyright Transfer

4. Authors' Retained Rights

Author(s) retain the following non-exclusive rights for the published version provided that, when reproducing the Article or extracts from it, the Author(s) acknowledge and reference first publication in the Journal:

- a. to reuse graphic elements created by the Author(s) and contained in the Article, in presentations and other works created by them;
- b. they and any academic institution where they work at the time may reproduce the Article for the purpose of course teaching (but not for inclusion in course pack material for onward sale by libraries and institutions); and
- c. to reproduce, or to allow a third party Assignee to reproduce the Article in whole or in part in any printed volume (book or thesis) written by the Author(s).