PATRÍCIA RADAIC

**Ação da crioterapia com nitrogênio líquido
associada ao enxerto ósseo autógeno
em lesões ósseas mandibulares**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Costa

São Paulo

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Radaic, Patrícia

Ação da crioterapia com nitrogênio líquido associado ao enxerto ósseo autólogo em lesões ósseas mandibulares / Patrícia Radaic. -- São Paulo, 2004.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Cláudio Costa.

Descritores: 1.NEOPLASIAS MANDIBULARES/cirurgia
2.AMELOBLASTOMA/cirurgia 3.TRANSPLANTE ÓSSEO/métodos
4.TRANSPLANTE AUTÓLOGO/métodos 5.CRIOTERAPIA/métodos
6.COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS 7.RADIOGRAFIA PANORÂMICA/
métodos 8.GRUPOS CONTROLE 9.ESTUDO COMPARATIVO

USP/FM/SBD-336/04

*“A vida se encolhe ou se expande em
proporção à própria coragem”*

A nais N in

Dedicatória

A os meus pais, José e Julieta, pelo amor, carinho e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

A o meu querido esposo Gabriel, luz da minha vida, que me orienta nos caminhos tortuosos e me ilumina nos caminhos obscuros, cuja infinita paciência deu novo sentido a minha vida.

A o querido Enzo, amor eternizado... Te amar é fácil, difícil é viver um só dia sem sua alegria de viver!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Carlos Hermann Schaal, digníssimo Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Amaral Carvalho, pela oportunidade de realizar este Projeto de Pesquisa neste Nosocômio.

Ao Prof. Dr. Euclídes Ayres de Castilho, ilustríssimo Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa, pela oportunidade de realizar esta dissertação de mestrado na FMUSP.

À Prof^a. Dra. Maria Mitzi Brentani, responsável pela coordenação do Curso de Pós-graduação do Programa de Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha sincera gratidão pela educação e pelo apoio necessário na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Guilherme Cestari, chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Amaral Carvalho, pelo apoio e incentivo na realização e execução deste projeto de pesquisa.

Ao Prof. Antonio Geraldo Bortollucci Júnior, chefe do Serviço de Odontologia do Hospital Amaral Carvalho, pela amizade e apoio constantes.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Costa, pelo privilégio de tê-lo como orientador deste trabalho e pelas oportunidades concedidas para o meu desenvolvimento profissional e por conhecer mais de perto o universo da radiologia.

Ao Prof. Dr. Marcos Vianna Gayotto, pela amizade, dedicação e cuidado constante no meu aprendizado em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, sempre com valiosos conselhos que contribuíram de forma significativa para o meu amadurecimento profissional.

À Prof^a. Dra. Vanda Georgete, pelas valiosas sugestões na fase de qualificação.

Ao Prof. Dr. Márcio Zafallon Casatti, pelo incentivo, entusiasmo e pelas palavras de otimismo, além do sacrifício e o cuidado dedicados na fase de qualificação.

Ao Prof. Gabriel Pires Pastore, pelo incentivo para que este estudo fosse realizado desde o início do seu projeto, pela atenção dispensada a esta dissertação na fase de qualificação, pela amizade e apoio constantes, principalmente nas etapas mais delicadas desta dissertação.

À Prof^a. Melissa Smith Alves Pereira, pela amizade, pela paciência, pelo carinho em todas as horas e pela valiosa ajuda dispensada comigo e com os meus para que este estudo fosse realizado do início até os momentos finais desta dissertação.

Ao Prof. Geraldo Prestes Camargo Filho, pelos valiosos conselhos e ensinamentos divididos com companheirismo desde o início de minha jornada acadêmica.

Ao Prof. André Caroli Rocha, pelo ensinamento e incentivo para o início desta dissertação, do diagnóstico da lesão até a finalização do caso.

Ao Sr. Renato Alves Pereira, por gostar tanto de cirurgia e dos meus meninos, ajudando indiretamente na execução desta dissertação.

Ao Sr. Daniel Pastore, pela atenção e paciência dispensada a esta dissertação junto a Radiologia do IOTFMUSP, a minha sincera gratidão.

Aos meus irmãos Paulo e Ricardo, cunhadas Marina e Sandra, sobrinhos Luisa, Paulo Henrique, Yuri, Amanda e meu afilhado Pedro pela ausência em momentos importantes.

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram e incentivaram para a conclusão desta etapa.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO.....	001
1.1 Objetivos.....	008
2 REVISÃO DA LITERATURA	009
2.1 Lesões ósseas e mandibulares	010
2.1.1 Etiologia e epidemiologia.....	010
2.1.1.1 Ameloblastoma	010
2.1.1.2 Queratocisto odontogênico.....	012
2.1.1.3 Mixoma odontogênico	013
2.2 Crioterapia.....	014
2.2.1 Mecanismo de ação.....	017
2.2.2 Fatores responsáveis pela morte celular	017
2.2.3 Métodos de obtenção de baixas temperaturas	022
2.2.4 Fases da crioterapia	024
2.2.5 Substâncias criogênicas	029
2.2.6 Crio-resistência	030
2.2.6.1 Vasos calibrosos	030
2.2.6.2 Ossos	032
2.2.6.3 Cartilagem	033
2.2.6.4 Nervos.....	034
2.2.7 Aparelhos de crioterapia	035
2.2.8 Método de aplicação da crioterapia	036
2.2.9 Vantagens e desvantagens da crioterapia.....	039
2.3 Enxertos Ósseos Autógenos	041
2.3.1 Área doadora	041
2.3.2 Mecanismos biológicos da neoformação óssea	042
2.4 Métodos de Tratamento das Lesões Ósseas	046
2.4.1 Enucleação e curetagem	046
2.4.1.1 Ameloblastoma	046

2.4.1.2	Queratocisto odontogênico	046
2.4.1.3	Mixoma odontogênico	047
2.4.2	Curetagem associada à crioterapia.....	048
2.4.2.1	Ameloblastoma	048
2.4.2.2	Queratocisto odontogênico.....	053
2.4.2.3	Mixoma odontogênico	059
2.4.3	Enucleação e crioterapia associado ao enxerto ósseo autógeno	060
2.5	Complicações pós-operatórias.....	062
2.5.1	Exposição do osso alveolar e osteoradionecrose.....	063
2.5.2	Fratura patológica, deiscência e infecção	063
2.5.3	Distúrbio sensorial dos nervos	066
2.6	Variações da massa óssea cortical em humanos.....	068
3	MÉTODOS	073
3.1	Critérios de seleção	074
3.1.1	Critérios de inclusão	075
3.1.2	Critérios de exclusão	076
3.2	Coleta de dados	076
4	RESULTADOS	083
4.1	Características demográficas.....	084
4.2	Análise descritiva	086
4.3	Comparação da porcentagem de osso absorvido entre os dois grupos de tratamento	090
4.4	Comparação do índice mandibular panorâmico entre os dois grupos de tratamento e momentos de avaliação.....	091
4.5	Complicações pós-operatórias.....	093
5	DISCUSSÃO.....	095
6	CONCLUSÕES.....	110
7	ANEXOS.....	112
8	REFERÊNCIAS	119

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

#	Dente número
%OA	Porcentagem de osso absorvido
(i.e.)	isto é
A	Ampére
AF	Altura do forame
AIH	Antiinflamatório
AM	Altura da mandíbula
AMELO	Ameloblastoma
AOM	Altura original da mandíbula
ATB	Antibiótico
cm	centímetros
CO ²	Dióxido de carbono
DEISC	Deiscência
EC	Espessura da cortical
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FRAT.	Fratura Patológica
HAC	Hospital Amaral Carvalho
INFEC.	Infecção
LKv	quilovoltagem
M/F	Masculino/Feminino
mA	miliampere
MIX.	Mixoma
mm	milímetros
PMI	Índice Mandibular Panorâmico

QCO	Queratocisto odontogênico
SEQ.	Seqüestro ósseo
TC	Tomografia computadorizada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico da variação de temperatura de um líquido puro, em função da velocidade de seu resfriamento [FONTE: Rinfret, 1967].....	019
Figura 2 - Curva de congelamento de uma solução. Em inicia-se a nucleação, SC: período de supercongelamento, C: ponto de fusão, D: ponto eutético e FL: faixa letal [FONTE: Barbosa e Sanvitto, 1978].....	020
Figura 3 - Particulador ósseo	078
Figura 4 - Aspecto do osso autógeno particulado.....	078
Figura 5 - Aparelho de crio spray.....	079
Figura 6 - Paquímetro digital eletrônico mostrando a medida da altura do forame	080
Figura 7 - TC com reconstrução 3D de pós-operatório de crioterapia sem enxerto, mostrando a espessura do osso absorvido mandibular, favorável a fratura patológica	097
Figura 8 - Média da área da lesão (mm ²) por grupo de tratamento	099
Figura 9 - Radiografia panorâmica mostrando lesão em corpo de mandíbula, paciente D, Grupo A	100
Figura 10 - Paciente D, com fratura patológica após nove meses do procedimento de crioterapia sem enxerto ósseo.....	101
Figura 11 - TC mostrando paciente com fratura pré-operatória em corpo de mandíbula direito (paciente H, Grupo B)	102
Figura 12 - Tomografia computadorizada com imagem 3D, mostrando o defeito ósseo que envolve a crista do rebordo alveolar em corpo e ramo mandibular na paciente H do Grupo A	106

Figura 13 - TC com corte coronal mostrando a Paciente H (Grupo A), mostrando a dimensão da lesão (25,21 x 86,64 mm).....	107
Figura 14 - Radiografia panorâmica do pré-operatório do paciente A do Grupo B, com lesão em corpo mandibular com 30,18 x 42,64 mm.....	109
Figura 15 - Radiografia panorâmica de seis meses pós-operatório do paciente A, grupo B, após a crioterapia com enxerto ósseo autógeno particulado posicionado no osso remanescente. A porcentagem de osso absorvido mostrou uma taxa de -22, 41%	109

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - “Boxplot” da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento seis meses após a cirurgia	089
Gráfico 2 - Média (+Erro Padrão) da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento seis meses após a cirurgia.....	091
Gráfico 3 - Média (+- Erro Padrão) do índice mandibular panorâmico por grupo de tratamento e momento de avaliação	092
Gráfico 4 - Distribuição de complicações pós-operatórias por grupo de tratamento	094

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição do tipo de lesão por grupo de tratamento	084
Tabela 2 - Distribuição do local da lesão por grupo de tratamento.....	084
Tabela 3 - Distribuição do gênero por grupo de tratamento	085
Tabela 4 - Resumo descritivo de idade (anos) por grupo de tratamento	085
Tabela 5 - Resumo descritivo da área da lesão (mm ²) por grupo de tratamento	085
Tabela 6 - Resumo descritivo da largura área da lesão (mm) por grupo de tratamento	085
Tabela 7 - Resumo descritivo da altura da lesão (mm) por grupo de tratamento	086
Tabela 8 - Resumo descritivo da altura do forame por grupo de tratamento e momento de avaliação.....	087
Tabela 9 - Resumo descritivo da espessura cortical óssea por grupo de tratamento e momento de avaliação.....	087
Tabela 10 - Resumo descritivo de 100 vezes o índice mandibular panorâmico por grupo de tratamento e momento de avaliação.....	088
Tabela 11 - Resumo descritivo da altura da mandíbula por grupo de tratamento e momento de avaliação.....	088
Tabela 12 - Resumo descritivo da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento seis meses após a cirurgia	089
Tabela 13 - Resultados do teste <i>t</i> de Student para amostras independentes para testar a igualdade de médias da porcentagem de osso absorvido entre os dois grupos de tratamento	090

Tabela 14 - Resumo dos testes de análise de variância multivariada do índice mandibular panorâmico	092
Tabela 15 - Distribuição de indivíduos com complicações pós- operatórias por grupo de tratamento	093

RESUMO

Pastore GP. *Ação da crioterapia com nitrogênio líquido associada ao enxerto ósseo autógeno em lesões ósseas mandibulares* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 134 p.

Introdução: Este estudo tem o objetivo principal comparar os efeitos da crioterapia com enxerto ósseo e a crioterapia sem enxerto ósseo associada à cirurgia de enucleação e curetagem de lesões ósseas benignas da mandíbula, quanto à porcentagem de osso absorvido 6 meses após o procedimento cirúrgico. Os objetivos secundários são comparar os índices mandibulares panorâmicos nos dois momentos de avaliação e entre procedimentos utilizados; e, comparar os dois procedimentos quanto às proporções de complicações pós-operatórias. **Métodos:** Este estudo prospectivo foi realizado entre período de outubro de 2002 a dezembro de 2003, no Departamento de Odontologia do Hospital Amaral Carvalho, em pacientes adultos provenientes da região do Estado de São Paulo. Para tanto, 20 pacientes com lesões ósseas mandibulares benignas, com padrão de crescimento agressivos e expansivos, e, dimensões com intervalo de 25mm a 100mm em seu maior diâmetro, foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos, de 10 pacientes cada. Selecionamos para este estudo o ameloblastoma, o queratocisto odontogênico e o mixoma odontogênico devido às características clínicas e radiográficas serem semelhantes, e, o prognóstico das lesões serem bons mediante aos tratamentos propostos. Todos foram submetidos a tratamentos conservadores, através da enucleação e curetagem associada à crioterapia com nitrogênio líquido, na

forma de spray, com 3 ciclos de um minuto de congelamento e intervalo de 5 minutos entre cada ciclo. O Grupo B - estudo recebeu enxerto ósseo autógeno imediato sobre as paredes ósseas remanescentes e o Grupo A - controle não recebeu. As áreas doadoras foram o mento e o ramo mandibular, ou a crista ilíaca, conforme as dimensões da lesão. O osso foi homogeneizado em particulador ósseo, para remover a variável de reabsorção. A avaliação radiográfica foi realizada em todos os pacientes através da radiografia panorâmica, no intervalo pré-operatório e pós-operatório de 6 meses. As medidas foram aferidas através do paquímetro eletrônico digital da LYMAN®. Segundo o método de Wical e Swoope (1974), foram identificados os indicadores de massa óssea mandibular para avaliar a Porcentagem de Osso Absorvido (%OA), e, segundo Benson *et al.*, 1991, o Índice Panorâmico Mandibular (PMI). **Resultados:** A distribuição do tipo de lesão por grupo de tratamento foi equivalente, e a taxa entre os grupos foi de 65% ameloblastoma, 20% queratocisto odontogênico e 15% o mixoma odontogênico. O local da lesão com maior incidência foi de corpo e ramo mandibular com 85% entre grupos. A distribuição do gênero foi de 70% feminino no Grupo A e 70% masculino no Grupo B, no total de 50% para cada gênero entre grupos. A idade média entre os grupos foi de 28,25 anos, sendo a mediana de 29,50 anos Grupo B e 19 anos Grupo A. O valor médio da área da lesão avaliado foi de 1984,19mm² Grupo A e 1035,59mm² Grupo B. A porcentagem média de osso absorvido por grupo de tratamento 6 meses após a cirurgia foi de 52,94% no Grupo A e 21,70% Grupo B. Portanto, a altura óssea alveolar residual foi de 79,30% do nível pré-operatório no grupo enxertado e 47,06% do nível pré-operatório no grupo não enxertado. As mudanças do Índice Mandibular Panorâmico ao longo dos momentos de avaliação foram similares nos dois grupos, não ocorrendo interação momento*grupo ($p = 0,7684$). O Grupo A mostrou complicações pós-operatórias com taxa de 30% para fratura patológica, 40% seqüestro ósseo e 30% infecção, em contrapartida não ocorreram no Grupo B. Entretanto, no Grupo A ocorreu 60% parestesia e 80% deiscência, enquanto o Grupo B mostrou em 80% e 40% dos casos. A taxa de recidiva e edema

foi de 10% e 40% em ambos os grupos. **Conclusões:** O grupo tratado através da crioterapia com enxerto ósseo particulado tende a ter menos fratura patológica, seqüestro ósseo, infecção e deiscência, e maior altura óssea alveolar residual do que o grupo tratado pela crioterapia sem enxerto.

Descritores: Neoplasias mandibulares, Ameloblastoma, Transplante ósseo, Transplante autólogo, Crioterapia, Complicações pós-operatórias, Radiografia panorâmica, Grupos controle, Estudo comparativo.

SUMMARY

Pastore GP. *The use of the liquid nitrogen cryosurgery and the autogenous bone grafting in the management of jaw lesions* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 134 p

Introduction: This study has the main objective to compare the effects of the cryotherapy with bone grafting and the cryotherapy without bone grafting associated to the enucleation surgery and curettage of benign bone mandibular lesions, with relationship to the bone percentage absorbed 6 months after the surgical procedure. The secondary objectives are to compare the panoramic mandibular index at the two moments of evaluation and between used procedures; and, to compare the two procedures concerning the proportions of postoperative complications. **Methods:** This prospective study was accomplished between October, 2002 and December, 2003, in the Department of Dentistry of the Hospital Amaral Carvalho, in adult patients in the area of the State of São Paulo. Twenty patients with benign mandibular bone lesions with aggressive and expansible growth pattern, and, dimensions with interval between 25mm and 100mm in its largest diameter, randomly were distributed in two groups, of 10 patients each. We selected for this study the ameloblastoma, the odontogenic keratocyst and the myxoma due to the clinical and radiographics characteristics are similar, and, the prognostic of lesions are good to the proposed treatments. All lesions after receiving enucleation and curettage were treated by liquid nitrogen cryotherapy in the form of a spray, with 3 freeze cycles of 1-minute freeze followed by a 5-minute thaw between each cycle. The Group B - study

received immediate cancellous bone grafting on the residual bone walls and the Group A - control didn't receive. The graft donor sites were symphysis mandibulae, branch mandibulae and the iliac crest, according to the dimensions of the lesion. The bone was homogenized in bone crusher to remove the reabsorption variable. The radiographic evaluation was accomplished in all the patients through the panoramic radiograph, in the preoperative and postoperative interval of 6 months. The measures were confronted through the electronic digital caliper LYMAN®. According to the method of Wical and Swoope (1974), were identified the indicators of mandibular bone mass to evaluate the Percentage of Bone Height Remaining, and, according to Benson *et al.*, 1991, the Panoramic Index Mandibular (PMI). **Results:** The distribution of the lesion type for treatment group was equivalent, and the rate between the groups was of 65% in ameloblastoma, 20% odontogenic keratocyst and 15% the odontogenic myxoma. The site of the lesion with larger incidence was of body and branch mandibular with 85% between groups. The distribution of the gender was of 70% feminine in the Group A and 70% masculine in the Group B, in the total of 50% for each gender between groups. The average age between the groups was of 28,25 years old, being the medium of 29,50 years old Group B and 19 years old in the Group A. The medium value of the area of the lesion was of 1984,19 mm² Group A and 1035,59 mm² Group B. The average percentage of bone absorbed by treatment group six months after the surgery was of 52,94% in the Group A and 21,70% in the Group B. Therefore, the residual alveolar bone height was of 79,30% on the preoperative level in the grafted group and 47,06% on the preoperative level in the no grafted group. The changes of the Panoramic Mandibular Index along the moments of evaluation were similar in the two groups, not showing interaction moment*group (p = 0, 7684). The Group A presented postoperative complications with rate of 30% for pathologic fracture, 40% bone sequestra and 30% infection, whereas it did not happen in the Group B. However, Group A showed 60% paresis 80% wound dehiscence while in the Group B it was observed in 80% and 40% of cases. An evaluation of the

recurrences and swelling was of 10% and 40% in both groups. **Conclusions:** The treated group through the cryotherapy with cancellous bone grafting showed to have less pathologic fracture, bone sequestra, infection and wound dehiscence and result in greater residual alveolar bone height than the group treated by the cryotherapy without bone grafting.

Keywords: Mandible neoplasia, Ameloblastoma, Bone transplant, Autogenous transplant, autograft, Cryotherapy, postsurgical complications, panoramic X-ray, Groups control, Comparative study. good luck.

1. Introdução

Os maxilares podem ser afetados por lesões ósseas benignas localmente agressivas e recidivantes. Incluem como exemplos destas lesões ósseas, o ameloblastoma, mixoma, queratocisto odontogênico, granuloma central de células gigantes, algumas lesões fibro-ósseas (Salmassy e Pogrel, 1995), cisto ósseo aneurismático e adenocarcinoma central de mandíbula (Dong *et al.*, 1996). A variedade de tratamentos cirúrgicos é controversa. O tratamento conservador pode trazer uma taxa incerta de recorrência (Toller, 1972), enquanto que o tratamento radical pode causar comprometimento funcional e cosmético (Bramley, 1971).

Das lesões ósseas mandibulares, tais como o ameloblastoma, o queratocisto odontogênico e o mixoma, temos em comum uma alta taxa de recidiva local, após o tratamento com a curetagem cirúrgica (Şehdev, *et al.*, 1974). A recorrência da lesão pode ser tratada em um outro tempo cirúrgico pela enucleação e curetagem ou pela ressecção, se a lesão for extensa. A crioterapia aplicada na parede óssea após a curetagem oferece uma proteção adicional contra a recidiva (Eversole, 2001), em lesões ósseas de prognóstico reservado. O ameloblastoma é um tumor odontogênico benigno, invasivo, de crescimento lento, e, com a taxa de recidiva variando de 25% a 90% (Şehdev, *et al.*, 1974; Li *et al.*, 2000; Rosenstein *et al.*, 2001; Neville *et al.*, 1995). O queratocisto

odontogênico é uma forma distinta de cisto odontogênico de desenvolvimento, sendo considerado por vários autores como um neoplasma cístico benigno. A taxa de recidiva varia de 5% a 62,5% (Narhi *et al.*, 2001). Já o mixoma dos maxilares origina-se do ectomesenquima odontogênico. A lesão não é encapsulada, com tendência a infiltrando no osso adjacente. A média de 25% de recorrência foi relatada em vários trabalhos (Neville *et al.*, 1995). Todas estas lesões seguem um padrão de crescimento ósseo semelhante. Contudo, lesões como o ameloblastoma, o queratocisto odontogênico e o mixoma odontogênico, a não ser pela tendência a recorrência, o prognóstico é bom (Neville *et al.*, 1995).

A destruição deliberada de tecido pelos ciclos de congelamento e descongelamento, foi inicialmente descrita por Arnott, em 1851, e, desde então, tem se referido a este processo como crioterapia. A crioterapia tem sido um método alternativo de tratamento para ameloblastomas e outras lesões ósseas odontogênicas localmente invasivas (Marcove e Miller, 1969, Fisher, 1977). Desde os primeiros estudos experimentais e clínicos, esta terapia tem promovido excelentes resultados na área maxilofacial (Marcove e Miller, 1969, Brardley e Fisher, 1975, Fisher, 1977, Pogrel, 1993). A finalidade da crioterapia é eliminar a lesão óssea invasiva sem envolver necessariamente os problemas anatômicos convencionais da cirurgia radical; portanto o uso de temperaturas extremamente frias permite o tratamento do osso *in situ* pela desvitalização deste, mantendo a sua matriz inorgânica (Curi *et al.*, 1997).

Segundo Smith e Fraser, 1974, temperaturas abaixo de -20° C causam a morte celular. O spray de nitrogênio líquido é um potente e rápido

método de congelação que atinge uma temperatura de -98°C em poucos minutos. O nitrogênio líquido possui uma habilidade única de desvitalizar o osso *in situ* enquanto mantém um arcabouço ósseo inorgânico inalterado (Bradley e Fisher, 1975, Schmidt e Pogrel, 2001).

Com a crioterapia, a morte celular ocorre pelo dano direto à célula pela formação de cristais de gelo intracelular e extracelular devido aos distúrbios osmóticos e eletrolíticos, através da membrana celular. A regeneração óssea pode ocorrer usando o princípio de “substituição da deformação permanente”, como descrito por Phemister, em 1914, resultando nas fases seqüenciais de necrose, osteogênese e remodelação óssea (*apud* Salmassy e Pogrel, 1995).

Segundo Pogrel *et al.*, em 1998, a penetração e margem da necrose celular produzida pelo nitrogênio líquido são de 0,82mm (0,51 a 1,52mm). Devido à necrose celular produzida pela crioterapia, as vantagens da técnica incluem relativo bloqueio do sangramento e diminuição da escara. Pode ser usada em tratamentos de cavidades profundas e irregulares dos maxilares, mas um cuidado deve ser tomado para evitar a necrose ao redor do tecido mole, evitando-se assim uma maior porcentagem de deiscência (Salmassy e Pogrel, 1995). Entretanto, devido à dificuldade de controle durante a aplicação do nitrogênio líquido na cavidade, a necrose resultante e o edema podem ser imprevisíveis (Pogrel, 1993).

Segundo, Schmidt e Pogrel (2001), a crioterapia com nitrogênio líquido é bem tolerada, e poucas complicações pós-operatórias podem ser associadas a este método de tratamento.

As complicações pós-operatórias da crioterapia em osso, tais como a formação de seqüestros ósseos, fraturas patológicas, edema (Marcove, Miller, 1969; Bradley, 1978; Fisher, 1977; Schmidt e Pogrel, 2001), deiscência, exposição óssea alveolar (Marciani e Trodahl, 1975; Marciani *et al.*, 1977; Schmidt e Pogrel 2001), linfadenopatias persistentes, osteoradionecrose, tempo prolongado de cicatrização, dano funcional (Marciani *et al.*, 1977, Curi *et al.*, 1997) e lesão do nervo alveolar inferior (Dong *et al.*, 1996), podem ser tratadas de forma conservadora.

O tratamento em seqüestros ósseos, deiscência, e, exposição óssea alveolar descrita por Curi *et al.* (1997), segue a curetagem e irrigação com solução de clorexidine 0,12%, soluções anti-sépticas à base de iodo e peróxido ou bochechos diários com solução salina (Schmidt e Pogrel, 2001).

A necrose óssea associada à crioterapia enfraquece o osso, alcançando o seu auge ao redor da oitava semana pós-operatório. Após ocorrer a fase da osteogênese, gradualmente a resistência óssea aumenta se comparada ao nível pré-operatório. Algumas pesquisas demonstraram que o uso de enxerto ósseo particulado preenchendo cavidades ósseas promove o estímulo da osteogênese no período de enfraquecimento ósseo, sendo viável que osteoblastos sejam transplantados para camadas abaixo do novo osso. Neste período da Fase I da osteogênese, o sucesso do enxerto depende diretamente de um leito vascular favorável para recebê-lo (Marx e Kline, 1986; Pogrel, 1993).

Enquanto o osso é enfraquecido pela crioterapia, o risco de fratura patológica pode ocorrer, fenômeno este mostrado tanto clinicamente como

experimentalmente por Fisher, 1977, e por Pogrel, em 1993. Bradley e Fischer (1975), pesquisaram o congelamento da espessura total da mandíbula sob o controle do termoscópio, demonstrando que o congelamento de toda a espessura da mandíbula promove uma cicatrização retardada e uma possibilidade de alta incidência de fraturas patológicas. Pacientes com lesões de mandíbula envolvendo áreas entre 1cm ou menos da borda inferior da mandíbula, possuem maiores chances de fraturas patológicas, sendo que a desvitalização do osso resultante pode ser esperada em torno de 2 a 3mm além da margem da cavidade óssea (Salmassy e Pogrel, 1995). As fraturas patológicas podem ser prevenidas em lesões maiores de 4cm de diâmetro com enxerto ósseo autógeno, particulado de forma aposicional, simultaneamente após a enucleação e a crioterapia, diminuindo o risco de complicações e resultando em uma melhor altura óssea para uma melhor reabilitação oral por meio de próteses e implantes dentais (Pogrel, 1993, Salmassy e Pogrel, 1995; Pogrel *et al.*, 2002).

O tratamento do reparo do nervo alveolar inferior, pode ser conduzido através da neuroanastomose epineural com enxertos do nervo auricular posterior (Mozsary e Syers, 1985, Franz *et al.*, 1988; Dong *et al.*, 1996).

A avaliação da perda óssea dos maxilares pode ser realizada pela análise radiográfica ótica, por meio do índice radiomorfométrico baseado na medida da cortical óssea da radiografia panorâmica. Segundo o método descrito por Wical e Swoope (1974a e 1974b), os valores indicativos de perda óssea como espessura do córtex mandibular, espessura cortical do gônio, a porcentagem do osso absorvido, e, os índices panorâmicos mandibular, são

destacados, como prováveis indicadores de massa óssea mandibular. O Índice Panorâmico Mandibular (PMI) apresentado por Benson *et al.*, em 1991, pode demonstrar o nível de distorção radiográfica da mandíbula em radiografias panorâmicas através da espessura cortical da mandíbula na região do gônio e ao nível do forame mentoniano. Desta forma, é de fundamental importância o conhecimento do estado geral ósseo e especificamente dos maxilares para dar subsídios ao planejamento cirúrgico e alertar o paciente para a importância clínica e social das lesões ósseas agressivas de mandíbula, tratadas através da curetagem seguida da crioterapia e enxertia óssea, no aumento da altura óssea vertical da mandíbula.

1.1 Objetivos

O objetivo principal deste estudo é comparar a crioterapia com enxerto ósseo e a crioterapia sem enxerto ósseo associada à cirurgia de curetagem de lesões ósseas benignas da mandíbula, quanto à porcentagem de osso absorvido seis meses após o procedimento cirúrgico.

Os objetivos secundários são:

- a) - Comparar os índices mandibulares panorâmicos nos dois momentos de avaliação e entre procedimentos utilizados;
- b) - Comparar os dois procedimentos quanto às proporções de complicações pós-operatórias.

2. Revisão da Literatura

2.1 Lesões Ósseas e Mandibulares

2.1.1 Etiologia e epidemiologia

Na área maxilofacial as lesões ósseas de mandíbula, com características de tumores ou cistos odontogênicos de caráter benigno, apresentando algumas características clínicas e radiográficas em comum, com tratamentos conservadores controversos na literatura e que apresentam taxas de recidivas e complicações pós-operatórios importantes. As lesões a serem discutidas nesta pesquisa literária são o ameloblastoma, o Queratocisto odontogênico, e o mixoma odontogênico.

2.1.1.1 Ameloblastoma

O ameloblastoma é um tumor, que se origina do epitélio odontogênico. Acomete aproximadamente 10 % dos tumores odontogênicos e 1 % de todos os tumores e cistos dos maxilares (Small e Waldron, 1955). Teoricamente, podem-se originar de remanescentes celulares do órgão do esmalte, do revestimento epitelial de um cisto odontogênico ou das células da camada basal da mucosa oral (Neville *et al.*, 1995). Podem ocorrer em qualquer idade prevalecendo na 3ª e 4ª décadas de vida, não ocorrendo predileção definitiva de gênero. Alguns autores indicam maior frequência em negros. A tumefação

indolor ou a expansão maxilar são manifestações clínicas comuns, sendo que a dor e parestesias são incomuns, mesmo em tumores grandes. Cerca de 85% dos ameloblastomas convencionais ocorrem em mandíbula principalmente nas regiões de corpo (região entre molares) e ramo ascendente. O tumor é assintomático, localmente invasivo, de crescimento lento (Neville *et al.*, 1995), progressivo e expansivo (Williams *et al.*, 1993), apresentando expansão da cortical lingual e bucal. Os ameloblastomas ocorrem em três diferentes situações: sólido convencional ou multicístico (86% dos casos), unicístico (13% casos) e periférico (1% casos). Radiograficamente, o ameloblastoma sólido, apresenta característica radiotransparente multilocular, com loculações grandes em formato de bolhas de sabão, ou com loculações pequenas semelhantes a favo de mel. A taxa de recidiva varia de 55 a 90% após curetagem. No ameloblastoma unicístico, 50% casos são diagnosticados durante a segunda década de vida. A característica radiográfica comum, a lesão apresenta uma área radiotransparente que circunda a coroa de um terceiro molar inferior incluso. Uma media de recidiva varia de 10 a 20% dos casos (Neville *et al.*, 1995). O tumor em geral é radioresistente. As metástases e transformações malignas são raras, sendo recidiva a principal complicação, onde um diagnóstico precoce pode evitar tratamentos radicais (Sehdev *et al.*, 1974, Gardner, 1980, Lynch *et al.*, 1988, Curi *et al.*, 1997). O tratamento varia com o tamanho do tumor podendo ser curetagem associada à crioterapia e ressecção total com margem de segurança de 1 a 2cm dos limites radiográficos do tumor, com ou sem continuidade do defeito (Marcove, 1969, Fisher, 1977).

2.1.1.2 Queratocisto odontogênico

O queratocisto odontogênico foi primeiro descrito por Philipsen (1956) como um cisto odontogênico revelando características de queratinização microscópica do revestimento epitelial. A lesão acomete de 7 a 10% dos cistos maxilares (*apud* Browne, 1970, Chuong *et al.*, 1982), ou 3 a 10.5% segundo Zachariades (1985). A predileção pela mandíbula é de 60 a 80%, ocorrendo com maior freqüência na região de corpo e ramo ascendente de mandíbula e nas 2ª e 3ª décadas de vida. Assintomático, de crescimento lento, apresentando tumefação na mandíbula com ou sem drenagem espontânea intraoralmente (Brannon, 1976; Browne, 1970). Tendem a crescer pelos espaços medulares, no sentido antero-posterior, se causar expansão óssea. Radiograficamente suas características são variáveis, e, segundo a classificação de Browne, 56% possuem padrão unilocular, 20 % uma cavidade solitária com uma periferia locular, e 23% multilocular (Gardner e Sapp, 1978), porém, segundo Brannon (1976), e, Tomich e Shafer (1974), não apresentam nenhum tipo de característica, tanto clinicamente quanto radiograficamente. Porém, segundo Neville *et al.*, (1995), a lesão apresenta uma área radiotransparente evidente, com cortical marginal bem definida. De 25% a 40% dos casos apresenta o envolvimento de um dente incluso na lesão. Caracteriza-se pela alta taxa de recidiva, que varia de 12 % a 62% (Browne, 1970), com média de 25% (Chuong *et al.*, 1982), dependendo do método de tratamento e período de tratamento.

2.1.1.3 Mixoma odontogênico

O mixoma odontogênico é um tumor benigno dos maxilares que se origina da porção mesenquimatosa do germe dentário. Ocorrem na 2ª e 3ª décadas da vida. Pode ser assintomático ou não. Não há predileção de gênero, mas há uma ligeira predileção pela mandíbula. É uma lesão central dos maxilares, de crescimento lento, que expande o osso podendo destruir o córtex. Em algumas ocasiões, o crescimento do tumor pode ser rápido, o que provavelmente se relaciona ao acúmulo de substância fundamental mixóide no tumor (Neville *et al.*, 1995). O osso pode apresentar características radiográficas de aspecto mosqueado ou em favo de mel, ou, uma radiotransparência destrutiva e expansiva com padrão multilocular. Muitas vezes, as margens da lesão são irregulares e festonadas. A lesão radiotransparente pode conter finas trabéculas de osso mostradas arranjadas em ângulo reto. Os mixomas grandes podem apresentar uma imagem radiográfica de bolhas de sabão. Ocorre o deslocamento dental podendo ocorrer à reabsorção radicular. A media de recidiva é de 25%. É radioresistente e o tratamento pode ser a ressecção cirúrgica, a excisão cirúrgica seguida de cauterização ou crioterapia (Shafer *et al.* 1987).

2.2 Crioterapia

Arnott (1851) relatou a primeira referência literária, sobre o uso de temperatura abaixo de zero, para a destruição de tecidos patológicos, ao encher reservatórios com água salgada gelada e aplicar a superfície resfriada diretamente sobre as massas tumorais, logrando-se assim, resfriamentos de -24°C , reportando a deliberada destruição dos tecidos pelos intermediários ciclos de congelamento e descongelamento, desde então, método referido como criocirurgia (*apud* Barron, 1971, von Leden; Rand, 1971, Salmassy e Pogrel, 1995).

Openchowski, em 1883, observou o efeito do resfriamento em neurofisiologia, congelando córtex cerebral de cães com jato de éter, e, em 1884, em tratamentos de distúrbios ginecológicos (*apud* Townsend, 1971).

A grande redução de temperatura exigida pela crioterapia atual tornou-se possível, depois que Cailletet, em 1877, conseguiu liquefazer o ar, e que Dewar idealizou e construiu um reservatório protegido por vácuo para armazenar e conservar o ar liquefeito. Campbell White (1889) empregou o ar líquido não somente por contato direto com as lesões, às custas de um porta algodão nele embebido, como idealizava outros aplicadores e um pequeno balão de vidro preenchido parcialmente por ar líquido, e mantido por uma haste capaz de permitir acesso direto à zona em tratamento, sendo o responsável pelo primeiro spray para ar líquido destinado ao tratamento de lesões cutâneas benignas e malignas. Em 1903, Juliusberg, relatou o emprego do spray de dióxido de carbono, no tratamento de lesões cutâneas (*apud* Barron, 1971). Em 1907, este método foi popularizado por Pusey (*apud* Torre, 1971).

Iniciou-se a era do CO², onde vários aparelhos foram construídos, entre 1910 e 1934, por Scholar, Deutschmann e Bietti (*apud* Barron, 1971) permitindo o uso de CO² spray e gelo seco, no tratamento de lesões cutâneas benignas e malignas.

O oxigênio líquido foi empregado por Irvine, em medicina, em 1920, e, por Turcnacliff, em 1929 (*apud* Kayan et al., 1973).

Em 1940, o nitrogênio líquido, revelava-se o mais adequado à crioterapia local. Miller utilizou-o nesta época no tratamento de tumores malignos (*apud* Barron, 1971), e, em 1950, Allington utilizou no tratamento de lesões cutâneas (*apud* Torre, 1971).

Na década de 50, o cloreto de etila foi utilizado como anestésico tópico, para drenagem de abscessos, às custas de um jato desta substância, que se evaporava na pele a ser incisada, provocando-lhe o congelamento.

Hal (1942) tratava cervicites crônicas com o freon, novo criogênico com aplicadores que eram resfriados pela evaporação desta substância (*apud* Townsend, 1971).

Luikart *et al.*, (1956) passaram a empregar o freon no lugar do cloreto de etila em lesões cutâneas (*apud* Townsend, 1971).

Cooper, em 1959, no tratamento do parkinsonismo, surgiu com a crioterapia local moderna, projetando e construindo um aparelho dotado de um aplicador protegido por vácuo, exceto em sua extremidade, resfriada pela evaporação do nitrogênio líquido, que alcançava a temperatura de -196° C registrada nas agulhas termelétricas ligadas a um criômetro. Em 1962, testou o efeito do congelamento sobre a periferia de tumores superficiais,

observando que toda a zona congelada sofre necrose, com o desaparecimento das células neoplásicas (*apud* Barbosa e Sanvitto, 1973a).

Turnbull e Cahan (1971) desenvolveu estudos experimentais em laboratório, sobre o efeito do congelamento com nitrogênio líquido, em tumores transplantados e espontâneos. Após firmar as bases do método, passou a aplicá-lo no homem, no tratamento de tumores benignos e malignos, com um aparelho semelhante ao de Cooper, modificando os aplicadores, que se tornaram mais adequados a tumores extensos.

Aparelhos semelhantes ao aparelho da Linde começaram a ser construídos por outras organizações. Mascarenhas *et al.*, em 1972, deram conhecimento de um aparelho semelhante ao Linde CE 4, desenvolvido e fabricado no Brasil. Desde então, sua evolução passou a ser estender a todos os campos da medicina, onde estaria indicado um tratamento cirúrgico (*apud* Barbosa e Sanvitto, 1973a).

Gage *et al.* (1966) descreveram os efeitos histológicos, após a crioterapia em fêmur de cães.

A primeira publicação de um tumor intra-ósseo da área maxilofacial tratado com curetagem associada à crioterapia foi realizado por Sippel e Emmings (1969) resultando na ausência de recidiva da lesão, com preservação de cinco anos.

Desde então, diversos autores pesquisaram o uso da crioterapia em lesões ósseas agressivas dos maxilares com resultados estatisticamente significantes quanto à diminuição da taxa de recidiva, tais como, Marcove e Miller (1969), Goldenberg *et al.* (1970), Emmings *et al.*, (1971), Marciani *et al.*, (1977),

Bradley e Ficher (1975), Bradley (1978), e Fisher, em 1977, Popescu e Spirescu (1980), Webb e Brockbank, em 1984 e 1986, Jensen *et al.* (1988), Ueno *et al.* (1989), Pogrel (1993), Salmassy e Pogrel (1995), Dong *et al.* (1996), Schmidt e Pogrel (2001), Eversole (2001), Pogrel *et al.*, 2002.

2.2.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de congelamento dos sistemas biológicos quando submetidos a resfriamento brusco e intenso, foi descrito por Rinfret, em 1967, e, modificado por Barbosa e Sanvitto, em 1973, que estudaram a fase letal no ciclo de congelamento-descongelamento repetido, levando o tecido a um processo de crionecrose. Os efeitos da crioterapia dividem-se em três fases: a fase necrótica, a fase osteogênica e a fase remodeladora.

2.2.2 Fatores responsáveis pela morte celular

Dentre os fatores dos mecanismos que levam as células à morte, quando submetidas a brusco e intenso abaixamento de temperatura estão o choque térmico, cristalização, desequilíbrio eletrolítico, desnaturação protéica, alterações da microcirculação sangüínea e possível reação imunológica local e geral (Barbosa e Sanvitto, 1973b).

A água representa 60% do seu peso, em um homem adulto, distribuindo-se um terço nos meios extracelulares, e dois terços nos intracelulares (Gonçalves, 1973), e, qualquer mecanismo que interfira nas funções da água, modifica a natureza como um todo, criando, por vezes, alterações irreversíveis (Rinfret, 1967). A água atua como solvente de íons

minerais e de numerosos compostos orgânicos; como meio de dispersão de macromoléculas, realizando grande parte das reações químicas do metabolismo, fornecendo aos ambientes ligações de hidrogênio que intervêm nas propriedades das macromoléculas (Durand e Fava, 1972), portanto sistemas biológicos são na essência sistemas aquosos, que, em processo de congelamento gera na remoção de menor ou maior porção de água, que o compõe, sob a forma de cristais inertes de gelo (Rinfret, 1967).

Rinfret (1967), observou o líquido puro submetido a intensos rebaixamentos de temperatura, criando um gráfico onde o traçado é constituído de vários segmentos. Válido só para a água, este gráfico mostra as variações de temperatura de um líquido, em função da velocidade, ou seja, de seu tempo de congelamento. O primeiro traçado obliquamente descendente, AB representa a fase em que o líquido vai perdendo calor sem mudar de estado físico. Em B, extremidade inferior deste segmento, inicia-se o processo de congelamento pela formação de núcleos de cristais de gelo, quer da união ao acaso de moléculas de água - nucleação homogênea - quer da ação catalítica de impurezas em torno das quais as moléculas se unem - nucleação heterogênea (Maryman, 1956). No segmento BC, ascensional, os cristais começam a constituir-se a partir destes núcleos, desprendendo calor latente de congelamento, até atingir o ponto de congelamento do líquido. A este curto período, SC, onde a substância resfriada ainda se mantém líquida, abaixo de seu ponto de congelamento normal, chamamos de "supercongelamento". A terceira fase do traçado, CD horizontal, a temperatura não varia, onde este platô isotérmico se mantém

até a mudança do estado físico da substância, de líquido para sólido, D. No traçado final a temperatura da substância já solidificada vai caindo até igualar-se à temperatura da fonte de resfriamento (Figura 1).

Figura 1 - Gráfico da variação de temperatura de um líquido puro, em função da velocidade de seu resfriamento [FONTE: Rinfret, 1967]

A fase de SC, não é de significado grave para a integridade celular, porém, enquanto o sistema biológico se sujeita à brusca mudança de temperatura, sem mudança de estado físico, a morte celular, pode ocorrer pelo fenômeno do "choque térmico" (Rinfret, 1967), que resulta do desequilíbrio entre os coeficientes de dilatação dos componentes celulares, e os coeficientes de elasticidade dos envoltórios destes componentes (Lovelock, 1957), responsável pela ruptura de organelas intracelulares, como os lisossomas, revestidos pela membrana (Maryman, 1956). O rompimento de suas membranas, destruindo a microestrutura celular, impede com que as células desempenhem suas funções, podendo levá-las à morte (Gonçalves, 1973).

Barbosa e Sanvito (1973b) desenvolveram o gráfico da curva de congelamento de uma solução, para descrever o mecanismo do choque térmico. No gráfico a queda de temperatura do ponto de congelamento para o ponto eutético, FL, consiste na fase mais lesiva para a vida celular, onde nesta fase toda água é subtraída sob a forma de cristais de gelo, impondo ao sistema uma desidratação intensa e rápida (Figura 2).

Figura 2 - Curva de congelamento de uma solução. Em inicia-se a nucleação, SC: período de supercongelamento, C: ponto de fusão, D: ponto eutético e FL: faixa letal [FONTE: Barbosa e Sanvito, 1978]

Os cristais de gelo, uma vez formados, tendem a crescer. A velocidade com que crescem decai logarithmicamente com a velocidade do congelamento, ao passo que a nucleação aumenta com esta velocidade. O principal efeito lesivo da cristalização resulta de sua interferência na osmolaridade do sistema pela desidratação, expondo a membrana celular a

concentrações eletrolíticas extremamente elevadas que sofre uma reação de desnaturação protéica (Lovelock, 1957), pela qual perde sua capacidade de permeabilidade específica, em que destruído o efeito da bomba K-Na, ocorre a livre passagem de eletrólitos de um meio para outro, e por intoxicação iônica, pode levar a célula à morte (Norum *et al.*, 1969).

Setrag *et al.* (1970), relataram estudos da interrupção do fluxo circulatório durante o congelamento, na faixa de -20° C a -30° C, e que este retornava atenuado, na etapa de descongelamento. Observou nesta última fase, a vasoconstrição transitória dos microvasos, seguida por vasodilatação, com aumento progressivo nos 45 minutos imediatos, que se mantinha, ainda, 24 horas depois. A estase da microcirculação venosa bloqueia a circulação capilar, e eleva a pressão arteriolar. Tal injúria microvascular, ocasionando depósito de plaquetas, e outras células sanguíneas, nas paredes dos vasos, produzem êmbolos que acarretam trombose, interrompendo a microcirculação na zona congelada, tendo como consequência final, uma necrose isquêmica. Concluíram que as células que, ao acaso, sobrevivam ao choque criogênico morrerão em consequência da anoxia.

Smith e Fraser (1974), relatam que temperaturas abaixo de -20° C causam a morte celular com base consistente.

As alterações celulares são reversíveis até uma queda de temperatura de aproximadamente -20° C. Daí por diante estas alterações são irreversíveis e levam as células à morte (Barbosa e Sanvitto, 1973b).

Gonçalves (1973), relata que a célula e a microcirculação formam uma "unidade funcional", sendo a microcirculação dotada de constantes

atividades motoras, dependentes das atividades metabólicas das células e controlada por mecanismos humorais. A hipoxia ocasionada pela isquemia prejudica o metabolismo normal da célula, impedindo a eliminação de catabólicos, contribuindo para a progressiva deterioração da unidade "célula-microcirculação".

A parede dos microvasos avulta em permeabilidade, dando lugar à transudação e ao extravasamento de hemácias, e tende a sangramento difuso devido à vasodilatação, que cessa em pouco tempo quando a trombose o bloqueia (Cooper *et al.*, 1973).

Hill (1968), deu enfoque a possíveis hipóteses de crioterapia local acompanhada de reações imunitárias e a razão por que nem sempre as reações se manifestam. O fenômeno imunológico tem por base a reação específica antígeno-anticorpo, onde a primeira hipótese seria em se atribuir composição diversa às células neoplásicas e normais, e a outra, seria admitir-se a capacidade de ação local do congelamento para alterar a composição das células tumorais.

Todos os fatores elucidados conjugam seus efeitos para a destruição tecidual.

2.2.3 Métodos de obtenção de baixas temperaturas

Barbosa e Sanvito (1978) concluíram que os métodos de obtenção de baixas temperaturas estão baseados em vários princípios, dentre eles a transferência térmica, mudança de fase, expansão adiabática (efeito Joule-Thomson) e efeito termoelétrico (efeito Peltier).

A transferência térmica ocorre quando dois corpos de temperaturas diferentes são colocados em contato, e, parte da energia térmica do mais aquecido transfere-se para o mais frio, finalizando no estabelecimento do equilíbrio térmico do sistema. A crioterapia pode operar como fonte de resfriamento de um corpo suficientemente resfriado, nos métodos a seguir:

a) - Mergulha-se em nitrogênio líquido um disco de cobre sustentado por haste de acrílico, aplicando-se na região destinada ao congelamento.

Método aplicado em dermatologia no tratamento de lesões superficiais;

b) - A zona tumoral é envolvida por serpentina de plástico, por onde circula o nitrogênio líquido. Método aplicado em segmento ósseo ou arterial, por exemplo, tumor do corpúsculo carotídeo;

c) - A mudança de fase caracteriza-se pela passagem do estado sólido para o líquido, deste para o vapor (evaporação), ou do sólido para o gasoso (sublimação), subtraindo calor do ambiente consistindo em fonte de resfriamento. A aplicação crioterápica do fenômeno obedece aos seguintes processos:

- Projeção da substância criogênica, geralmente o nitrogênio líquido, sob a forma de "spray" na zona fixada para o congelamento, onde ela se evapora, originando a queda da temperatura almejada;
- Se cavitária a zona a ser congelada, vertido o nitrogênio líquido diretamente no interior da cavidade, também a evaporação provocará a queda da temperatura;

- O CO² solidificado (na forma de gelo seco) resfria, por sublimação a área que se pretende congelar, uma vez aplicado diretamente sobre a superfície;
- Nitrogênio líquido, projetado sobre um terminal metálico, evapora-se, resfriando o terminal, que congela o tecido com o qual tome contato;
- Expansão adiabática.

O efeito Joule-Thomson ocorre quando um gás se expande adiabaticamente e inexiste perda de sua energia térmica. Os criogênicos utilizados são o freon, monóxido de azoto, e o gás carbônico que não atinge grandes baixas temperaturas exigidas para o tratamento de tumores, restringindo o seu uso na crioterapia local (Barbosa e Sanvito, 1978b).

O efeito Peltier é o trânsito de uma corrente elétrica por um circuito com dois segmentos de materiais semicondutores, originando diferença de temperatura nos dois pontos de junção, onde um se aquece e o outro se resfria (Barbosa e Sanvito, 1978b).

2.2.4 Fases da crioterapia

O efeito da crioterapia sobre o tecido ósseo está dividido em três estágios que se sobrepõem: uma fase necrótica, uma fase osteogênica, e uma fase de remodelação.

A fase inicial é dada em poucos dias após o tratamento e resulta em perda celular e tecido ósseo necrosado, a crionecrose. A fase osteogênica ocorre após várias semanas quando o novo tecido ósseo subperiosteal é

formado, substituindo o osso necrótico. A fase final ocorre após muitos meses e consiste da remodelação formada sobre o osso e reposicionamento de um osso lamelar vital (Curi et al., 1997).

Fase I - Necrótica

A fase necrótica ou crionecrose resulta do congelamento intenso e rápido de um tecido seguido do seu descongelamento, e se este ciclo for repetido, leva o tecido a sofrer um processo de necrose (Barbosa e Sanvitto, 1973c).

A forma e a extensão da crionecrose dependem da extensão e da forma peculiares à fonte refrigeradora; do tempo de duração do congelamento; da condutibilidade térmica dos tecidos e da vascularização da zona congelada.

A extensão da crionecrose equívale à da bola de gelo obtida pelo congelamento dos tecidos. A necrose não é imediata, durando dois a três dias para se tornar manifesta e duas a quatro semanas para liberar a escara. O aspecto da necrose é semelhante ao de um enfarte isquêmico. As grandes artérias, ossos e cartilagens, embora desvitalizados pelo congelamento, podem permanecer *in situ* funcionando como autoenxertos (Barbosa e Sanvitto, 1973c).

Entretanto, devido à dificuldade de controle durante a aplicação de nitrogênio líquido na cavidade óssea, a necrose e o edema resultante são imprevisíveis (Pogrel, 1993).

A tendência da formação de edema ao redor da crionecrose, consiste numa das conseqüências da exsudação. O edema é evidente no dia

imediatamente à crioterapia, perdura mais três a quatro dias e regride lentamente. A área da crionecrose é bem delimitada, e poucos milímetros de seu contorno os tecidos mostram-se normais (Hill, 1968).

As células imediatamente adjacentes às letalmente congeladas não sofrem alterações em seus sistemas enzimáticos (von Leden e Turnbull e Cahan, 1971, Dogo, 1971), e, as alterações histológicas dependem do tipo de tecido congelado (Cahan, 1967), onde histologicamente, as artérias e veias de médio e largo calibre são capazes de manter as próprias formas e continuar funcionando, podendo as veias ser sedes de pequenos trombos. Os ossos e a cartilagem, também, não sofrem alterações de forma (Barbosa e Sanvitto, 1973c).

As alterações histológicas, não ocorrem de imediato após o ciclo congelamento-descongelamento, onde poucos minutos depois o tecido agredido reage, com sinais de inflamação, e, com o extravasamento de hemácias e linfócitos, instala-se a trombose intracapilar. Ao fim de um a dois dias as células tumorais iniciam o esfacelo no estroma até a dissolução total (von Leden e Turnbull e Cahan, 1971).

Crisp *et al.* (1970) relatam as alterações histológicas básicas da crionecrose pela intensa vasocongestão, infiltração de leucócitos e linfócitos, desprendimento do endotélio vascular e edema. Decorridos 72 horas falece a arquitetura celular, há a condensação do estroma, e a hialinização vascular secundária. Após o rápido processo regenerativo, em longo prazo, ocorre a hialinização difusa.

Norum *et al.* (1969) relatam as perturbações das mitocôndrias do epitélio, dos linfócitos presentes e as rupturas das membranas celulares.

Townsend (1971) ressalta que os vasos sangüíneos perdem o revestimento endotelial, mas não trombosam. O autor relata que todas as células, atingindo a picnose, morrem por desintegração e que a reação inflamatória satélite é mínima, acompanhada por um edema.

Fase II - Osteogênica e fase de remodelação

As grandes artérias, ossos e cartilagens, embora desvitalizados pela fase necrótica, podem permanecer *in situ*, como autoenxertos, permitindo agredir tumores destas estruturas sem prejuízos funcionais ou estéticos (Barbosa e Sanvito, 1973c), e, seguirem os princípios básicos de reparação dos enxertos autógenos.

A resposta cicatricial dos enxertos autógenos divide-se em duas fases. A primeira ou fase I é caracterizada pela osteogênese, processo pelo qual os osteoblastos que sobrevivem proliferam e produzem uma matriz osteóide imatura. A fase II de cicatrização do enxerto é um processo mais lento que normalmente começa várias semanas depois de colocação de enxerto e pode continuar até dois anos. A resposta inicial de reparação da fase II é a reabsorção osteoclástica da matriz de osteóide desorganizada criado na fase I. Associado a este processo de reabsorção através de estímulos de proteínas ocorre à indução de um tronco de células mesenquimais pleuripotentes se tornar osteoblastos, um processo conhecido como osteoindução. Extensivos estudos destas substâncias estimuladoras relatam uma proteína de alto peso molecular chamada proteína morfogênica do osso (BMP) ou osteogenia. Estas proteínas são secretadas através dos

osteoclastos, mas também é achada em pequenas concentrações no osso in natura. As concentrações mais altas são achadas em ossos autógenos intramembranoso denso de calvária, sínfise e ramo mandibular. O osso desmineralizado de humano congelado-seco (DMFDB) também contém estas BMPs. O potencial indutivo de osso de cadáver desmineralizado busca o mínimo de baixas concentrações desta proteína após o processamento (Becker *et al.*, 1994 e 1995). Os osteoblastos induzidos por substâncias produzidas ou presentes nas margens de defeito completam a fase II por um processo conhecido como osteocondução ou substituição por arrastamento. Este é um processo lento que requer oxigênio de um leito vascular saudável e completa imobilidade do enxerto. A nova matriz óssea da fase II uma vez completa é bem organizada com sistemas de havers vivos, e é capaz de responder a cargas funcionais remodelando (Rissolo e Bennett, 1998).

Sippel e Emmings (1969), relataram em estudo que a matriz desvitalizada age como um andaime para a regeneração do osso neoformado e repara o próprio como faz um enxerto autógeno.

A crioterapia em associação a tratamentos conservadores promove a crionecrose que durante o processo de reparação, evolui como um enxerto autógeno, possuindo como vantagem evitar a morbidade da área doadora e manter a preservação estética e funcional, aumentando a qualidade de vida do paciente (Sippel e Emmings, 1969, Emmings *et al.*, 1971, Marciani *et al.*, 1977, Ueno *et al.*, 1989, Pogrel *et al.*, 1996, Dong *et al.*, 1996, Curi *et al.*, 1997).

2.2.5 Substâncias criogênicas

Os fluídos empregados em criogenia dividem-se em dois grupos:

a) - Aqueles cuja temperatura normal de ebulição situa-se abaixo de -150°C como o argônio, o oxigênio e o nitrogênio, que não se liquefazem em temperatura ambiente por mais elevada à pressão que suportem.

b) - Aqueles em que a referida temperatura supera os -150°C como o gás carbônico, freon 12 e freon 22, e que, suficientemente comprimidos, liquefazem a temperatura ambiente (Barbosa e Sanvitto, 1978b).

O dióxido de carbono é um gás incolor, não inflamável e ligeiramente ácido. O sólido compacto (gelo seco) sublima a $-78,9^{\circ}\text{C}$ e o líquido congela a $-56,6^{\circ}\text{C}$. O acondicionamento faz-se em cilindros de aço, em temperatura ambiente, a uma pressão de 57 atmosferas (Barbosa e Sanvitto, 1978b).

O freon 12 de nomina diclorofluormetano, e o freon 22, clorodifluormetano, são compostos incolores, não inflamáveis, e relativamente atóxicos. A ebulição do freon 12 a um pressão atmosférica ocorre em $-29,8^{\circ}\text{C}$, e congela a -158°C . O freon 22 tem ponto de ebulição a $-40,8^{\circ}\text{C}$, e congela a -160°C (Barbosa e Sanvitto, 1978b).

O nitrogênio é um gás incolor, inodoro e insípido, ligeiramente solúvel na água e pobre condutor de calor e eletricidade. Em estado líquido não inflama e nem produz vapores tóxicos ou irritantes. O seu ponto de ebulição ocorre em $-195,8^{\circ}\text{C}$ e o ponto de congelamento ocorre a $-204,0^{\circ}\text{C}$. Seu armazenamento faz-se em reservatórios do tipo "dewar" (Barbosa e Sanvitto, 1978b).

O óxido nitroso é um gás inorgânico, incolor, não irritante, não inflamável e nem explosivo, mas favorece a combustão de outras substâncias. Tem seu ponto de ebulição em $-88,4^{\circ}\text{C}$ e congela a $-90,8^{\circ}\text{C}$ (Barbosa e Sanvito, 1978b).

2.2.6 Crioresistência

A composição fosfolipídica da membrana celular varia de animal para animal, e, num mesmo animal, de um tecido para o outro (Lovelock, 1957). Como o grau de desnaturação protéica depende da composição fosfolipídica, a sensibilidade ao frio é diversa, nas várias células de um mesmo organismo. Os vasos, nervos e ossos desvitalizados pelo congelamento permanecem *in situ*, como enxertos autógenos, o que permite agredir tumores destas estruturas sem prejuízos funcionais e estéticos (Barbosa e Sanvito, 1978a).

2.2.6.1 Vasos calibrosos

Os vasos calibrosos oferecem grande resistência ao extremo congelamento (Turnbull e Cahan, 1971, Cooper, 1964, Gage *et al.*, 1967, Gage, 1968, Hill, 1968, von Leden e Turnbull e Cahan, 1971).

Gage *et al.* (1967) realizaram experiências em artérias e veias de cães, envolvendo a femoral, a carótida, a hepática e a aórtica, por um tubo de borracha (serpentina) do qual circulava nitrogênio líquido, interrompendo a circulação da área, concomitantemente, por clampeamento. Após o congelamento por 10 minutos, de -12°C a -160°C , a ferida foi suturada e controlava-se o resultado com arteriografia, e palpação do pulso periférico.

Após dois dias, histologicamente, apresentava moderado edema das células endoteliais, interrupção da continuidade da elástica interna, parcial desvanecimento dos contornos das fibras elásticas mais profundas e células inflamatórias sob a íntima e a adventícia. Duas semanas após, os fenômenos se acentuaram e um mês após o congelamento, persistia o edema endotelial, onde a proliferação atingia 1/4 da espessura da parede arterial. As alterações foram semelhantes nos vasos, mais pronunciadas nas veias, que após a reparação adquiriram aspectos quase normais, havendo em alguma formação de trombos.

Walter *et al.* (1971), estudou o efeito do congelamento na carótida e jugular de cães, resfriando diretamente sobre os vasos, com o aplicador criogênico, a -150° C, por cinco a 15 minutos, ressaltando no potencial lesivo às paredes dos vasos calibrosos, se a reticulina, o colágeno e a membrana basal do endotélio mantêm-se íntegros. Nas veias as alterações são menos evidentes embora mais pronunciadas, porque as fibras musculares encontram-se espalhadas em tecido conjuntivo adventicial, e as fibras musculares se alteram menos regularmente com as musculares.

Barbosa e Sanvitto (1978a), estudaram a resistência dos grandes vasos e concluíram que congelar uma artéria de médio e grande porte só é possível, temporariamente, interrompendo a circulação, que após o descongelamento, a massa sangüínea sofre lise e a circulação se restabelece. As veias, demostram-se mais sensíveis, podendo formar pequenos trombos em sua luz (Gage *et al.*, 1967, von Leden e Turnbull e Cahan, 1971, Walter *et al.*, 1971).

A resistência do tecido elástico e colágeno, a ação criogênica, resguarda a estrutura das paredes dos vasos, que passam a agir como enxertos autógenos (Barbosa e Sanvito, 1978a).

2.2.6.2 Osso

A péssima condutibilidade térmica do tecido ósseo constitui valioso anteparo térmico contra a agressão pelo frio (Wolfson et al., 1968, Wolfson e Cutt, 1971, Barbosa e Sanvito, 1978a).

Em 1968, Wolfson *et al.*, resfriaram uma superfície de um bloco ósseo com 0,4cm de espessura, a uma temperatura de -100°C. A temperatura na face oposta caía à -26°C, devido à má condutibilidade térmica.

A experiência de Wolfson e Cutt (1971), para estabelecer o tratamento da doença de Ménière pela crioterapia, utilizaram o osso temporal de humanos, resfriando a região a -80° C e no interior do canal semicircular a temperatura era de -11°C.

Experiências de congelamento, em mandíbula e fêmur de cães, foram realizadas por Gage *et al.*, em 1966, e, por, Emmings *et al.*, em 1971, expondo o osso cirurgicamente, envolvendo-os com uma serpentina de borracha circulando nitrogênio líquido, de cinco a 15 minutos. Observaram que o congelamento não ultrapassava dois centímetros além da zona envolvida pela serpentina. O osso foi removido em vários intervalos, e, ao exame histológico concluíram que em uma semana, desapareciam os osteócitos e todas as células vivas, a cavidade medular abrigava tecido necrótico e lacunas, e, os canais de Havers e Volkman mostravam-se

vazios. A reparação iniciava-se a partir do osso sadio e do periósteo adjacente. Em um mês notaram uma camada delgada subperiostal de osso trabecular neoformado, que se tornava compacta em quatro meses.

Segundo Pogrel *et al.*, 2002, a penetração e margem da necrose celular produzida pelo nitrogênio líquido em modelos de miniporcos, mostrou ser em torno de 0,82mm (0,51 a 1,52mm).

Na cavidade bucal, o osso desvitalizado exposto, tende a recobrir-se por uma delgada camada de fibrina, revestida pela lenta epitelização. O arcabouço da abóbada palatina, embora exposto, recobre-se por fibrina e depois epitélio, evitando-se comunicações antro-bucal (Emmings *et al.*, 1971).

O osso, embora desvitalizado pelo congelamento, e, destruídas as células neoplásicas, permanece *in loco* funcionando como enxerto autógeno, evitando mutilações (Gage *et al.*, 1965 e 1966, Gage *et al.*, 1967, Gage, 1968, Emmings *et al.*, 1971).

2.2.6.3 Cartilagem

Segundo Torre (1971), a cartilagem comporta-se de forma semelhante ao osso, tolerando mais o frio do que a irradiação ou o cautério, indicando a possibilidade de tratamento das lesões palpebrais, narinárias ou da orelha, resguardando o esqueleto cartilaginoso destas regiões.

2.2.6.4 Nervos

A labilidade dos nervos sensitivos aos efeitos do resfriamento intenso oferece, à crioterapia, a possibilidade do tratamento de tumores sem anestésicos (Goldstein, 1970), contribuindo no controle de dores ocasionadas por massas tumorais extensas e intratáveis, podendo dispensar ou reduzir a administração de analgésicos (Turnbull e Cahan, 1971).

Gaster *et al.* (1971), relataram um experimento comparativo, realizado em nervos ciáticos de ratos, submetidos, ou a esmagamento por pinçamento, ou, a resfriamento de 0°C a -60°C. Verificaram que baixas temperaturas produziram efeito idêntico ao esmagamento, com perda total da função e retorno após 17 dias. Concluíram que a desmielinização é menor com o congelamento do que com o pinçamento, facilitando a recuperação.

Os nervos lesados pelo congelamento conservam intacta a bainha conjuntiva endoneural, favorecendo a sua regeneração (Dogo, 1971).

As estruturas nervosas, nervos sensitivos e motores, são muito sensíveis aos danos da crioterapia, atingindo rápidas paralisias e anestésias (Turnbull e Cahan, 1971).

Dogo (1971) refere que se o nervo for atingido pela crioterapia, e permanecer no local, a insensibilidade, consequência imediata, regrediria, e o nervo congelado agiria como um enxerto autógeno, sem prejuízos funcionais ou estéticos.

2.2.7 Aparelhos de crioterapia

Em décadas, foram idealizadas umas gamas variadas de aparelhos criogênicos, distribuindo-se os principais, segundo Barron, em função do mecanismo usado para o alcance de baixas temperaturas.

Os aparelhos em que se utilizam a mudança de fase são o Linde CE-2, Linde CE-3, Linde CE-4, Linde CE-5 e Linde CE-6.

Aparelhos que se utilizam o efeito Joule-Thomson são o Kelman Cryo Cadet, Kelman Cryopexie, Frigitrronics N² Cryosurgery System, Cryophake, Bellow Cryoextractor, VCI Cryosurgery System, Dynatech Amoils Cryosurgery System, E.N.T. Cryosurgical Unit.

Aparelho que se utiliza o efeito Peltier é o Kelman Cryostylet.

Os diversos aparelhos de crioterapia local baseiam-se em diferentes mecanismos para a obtenção de baixas temperaturas, variando, a sua construção, em consonância com os fins a que se destinam se um efeito adesivo (criopexia); um efeito inflamatório; um efeito necrotizante (crionecrose).

O efeito adesivo é utilizado em oftalmologia, na extração de cataratas, em que a queda de temperatura varia de -15°C a -60°C.

O efeito inflamatório requer baixas de temperatura de -60°C à -100°C, de uso oftalmológico, no tratamento de descolamento de retina.

O efeito necrotizante requer criogênicos mais potentes que fornecem temperaturas entre -100°C a -196°C, utilizado em tratamentos oncológicos.

Os aparelhos usados em crioterapia devem obedecer a requisitos básicos, tais como, aplicadores esterilizáveis; a substância criogênica não deve ser tóxica, inflamável ou explosível; os terminais devem prestar-se a

diferentes adaptações à zona em tratamento, sem perigo de dano aos tecidos adjacentes; os terminais devem ser leves e de fácil manejo; o tempo necessário ao congelamento deve ser exíguo, com viabilidade de aceleração com dispositivos de reaquecimento; a extensão da zona congelada deve ser de fácil controle; e o custo não deve ser muito elevado.

O Linde CE-4 consiste de um gabinete, com um reservatório, dewar, capacitado para receber cinco litros de nitrogênio líquido. O aparelho é dotado de controle automático da pressão e do fluxo do líquido, possuindo um circuito aquecedor, e um controle eletrônico de temperatura, para as sondas adaptáveis ao gabinete. A resistência elétrica aquece o líquido do reservatório, acelerando a evaporação, elevando a pressão mantida em 2atm, observado no medidor. Ligada à chave de alimentação o nitrogênio líquido é impulsionado pela sonda até a ponta, onde se evapora. A temperatura pode ser selecionada previamente no mostrador, variando de +35°C a -196°C.

O aparelho de crio spray fabricado pela Brymill Corporation consiste em um cilindro metálico de 15cm x 7cm de diâmetro, com um volume de 550ml.

2.2.8 Método de aplicação da crioterapia

Existem quatro métodos básicos de aplicação da crioterapia usados na região maxilofacial: a sonda única, o tubo de serpentina de nitrogênio líquido, a sonda plus ativadora de um gel condutor hidrossolúvel, e, o spray de nitrogênio líquido (Pogrel, 1993, Salmassy e Pogrel, 1995, Curi *et al.*, 1997).

A sonda única é um método utilizado para áreas localizadas de tecido mole, e, não é indicada no osso devido a sua infiltração superficial neste tecido. A desvantagem desta técnica é, o tempo consumido e a dificuldade de garantir o efeito da crioterapia no tecido ósseo.

A serpentina de nitrogênio líquido tem a capacidade de congelar longos segmentos ósseos, e preservar a integridade da cortical externa. Entretanto, esta técnica é lenta e requer uma extensa dissecação do tecido mole para adaptar o tubo no osso em uma situação clínica, como, por exemplo, o ângulo da mandíbula.

Entretanto, a técnica da criosonda e o spray de nitrogênio líquido são os métodos de congelamento mais comumente aplicado em lesões ósseas dos maxilares (Curi *et al.*, 1997).

Salmassy e Pogrel (1995), definiram estas diferentes técnicas criocirúrgicas como técnica da criosonda fechada, e, técnica do spray aberta.

A técnica da criosonda utiliza um meio de condução hidrossolúvel, tal como, gel (KY - Johnson & Johnson, Arlington, TX), para preencher um pequeno defeito cirúrgico, ou, cavidades ósseas irregulares, seguindo da aplicação da sonda. Deste modo, o gel condutor será congelado rapidamente, e, na essência, uma perfeita adaptação da criosonda conduzindo seu efeito por toda a margem óssea em contato com o meio condutor (Salmassy e Pogrel, 1995). Um cuidado deve ser tomado para que o gel não escoar com a gravidade fora da zona de tratamento (Curi *et al.*, 1997).

Esta técnica é indicada para lesões intra-ósseas pequenas como o queratocisto odontogênico localizado (Bradley e Fisher, 1975), ou para lesões ósseas menores de 2cm de largura (Salmassy e Pogrel, 1995).

Alguns autores recomendam um congelamento, com nitrogênio líquido, de três ciclos de um minuto cada, com um intervalo de cinco minutos de descongelamento entre os ciclos (Bradley e Fisher, 1975, Pogrel, 1993), ou, um congelamento de dois ciclos de um minuto cada, com um período de cinco minutos de intervalo entre os ciclos (Sippel e Emmings, 1969, Salmassy e Pogrel, 1995), enquanto outros, recomendam o congelamento com óxido nítrico em tecido duro por dois minutos com três ciclos, e, dois ciclos de dois minutos em tecido mole (Marciani *et al*, 1977, Webb e Brockbank, 1984), ou, dois ciclos de um minuto cada, em tecido ósseo, e, dois ciclos de meio minuto cada congelamento, em tecido mole (Jensen *et al.*, 1988).

O spray de nitrogênio líquido é um potente e rápido método de congelação que atinge uma temperatura de -198°C em poucos minutos. Deve-se tomar cuidado, durante o congelamento, para evitar a necrose ao redor do tecido mole (Curi *et al.*, 1997).

Esta técnica é indicada no tratamento de cavidades profundas e irregulares dos maxilares, independentemente da gravidade (Curi *et al.*, 1997), ou, em lesões maiores do que 2cm de diâmetro (Pogrel, 1993, Schmidt e Pogrel, 2001).

Devido ao maior efeito de profundidade de congelamento do spray de nitrogênio líquido, este método requer somente dois ciclos de congelamento

de um minuto cada, com cinco minutos de descongelamento necessário entre os ciclos (Pogrel, 1993; Schmidt e Pogrel, 2001).

Porém, a grande maioria dos autores, recomenda para a técnica do spray de nitrogênio líquido, um congelamento de um minuto em três ciclos, com um período de descongelamento de cinco minutos entre os ciclos (Marcove *et al.*, 1973, Ueno *et al.*, 1989, Salmassy e Pogrel, 1995, Curi *et al.*, 1997).

2.2.9 Vantagens e desvantagens da crioterapia

O processo da crioterapia com nitrogênio líquido tem mostrado ter a capacidade de desvitalizar os tecidos duro e mole da área maxilofacial.

Segundo Schmidt e Pogrel, em 2001, a crioterapia com nitrogênio líquido possui uma habilidade única de desvitalizar o osso remanescente enquanto a matriz óssea inorgânica se mantém inalterada. Com respeito aos tecidos moles, as vantagens da crioterapia são a fácil aplicação, relativa falta de desconforto, o mínimo de escara, e, não ocorrência de hemorragia. Em geral, as vantagens da crioterapia local são a rapidez do tratamento; tratamento simultâneo de múltiplas lesões; controle de afecções pré-cancerosas; petrificação do tumor, facilitando a extirpação de lesões muito vascularizadas; respeito ao esqueleto e cartilagem; efeito hemostático; ausência de reações inflamatórias; ausência de reações sistêmicas; segurança para o paciente e para o terapeuta; reversibilidade da ação; delimitação do campo de atuação; efeito imunológico.

As desvantagens, entretanto, incluem um imprevisível grau de edema pós-operatório e uma falta de precisão associada com a extensão de

destruição tecidual no ato do tratamento. Se as margens de tecido mole forem inadvertidamente expostas pelo nitrogênio líquido, a resultante necrose tecidual pode causar uma deiscência como uma complicação pós-operatória (Salmassy e Pogrel, 1995).

Segundo Schmidt e Pogrel, em 2001, a complicação pós-operatória mais comum, foi deiscência, observada em 15% de todos os casos de queratocisto odontogênico tratados pela enucleação e crioterapia, porém, a recidiva foi de 11,5% contra 25% de média da literatura.

Dentre as desvantagens estão o custo relativamente elevado da aparelhagem; falta de seletividade do tratamento; edema; hemorragia tardia por ocasião da queda da escara (Barbosa e Sanvito, 1978c).

Entretanto, Marciani e Trodahl (1975), alerta que a maior desvantagem da crioterapia é a ausência do espécime cirúrgico que poderia ser submetido à avaliação microscópica.

2.3 Enxertos Ósseos Autógenos

2.3.1 Área doadora

A crioterapia com nitrogênio líquido tem sido usada como um adjunto na enucleação e curetagem de lesões ósseas agressivas dos maxilares. Simultaneamente o enxerto com osso autógeno tem sido usado para acelerar a formação óssea e reduzir a morbidade. Existe, entretanto, poucas bases científicas para uma destas hipóteses (Pogrel *et al.*, 2002).

O osso autógeno tem sido considerado o material ideal para a reconstrução óssea (Triplett e Schow, 1998), para correção de defeitos esqueléticos adquiridos ou congênitos (Gordh e Alberius, 1999), proporcionando formação óssea adequada e altos índices de sucesso, muitas vezes não alcançados com a utilização de materiais alternativos (Nystron *et al.*, 1993; Misch e Dietsh, 1994; Pansegrau *et al.*, 1998).

Segundo Block e Kent (1997), as características ideais de um enxerto para reconstrução óssea seriam: capacidade de produzir osso pela proliferação celular de osteoblastos ou pela osteocondução de células ao longo da superfície do enxerto; capacidade de produzir osso pela osteoindução de células recrutadas do mesênquima; remodelamento do osso inicialmente formado em osso lamelar maduro; manutenção de osso imaturo, com o passar do tempo, sem perda durante a função; baixo risco de infecção; fácil disponibilidade; baixa antigenicidade; alto nível de segurança.

Áreas intrabucais como o mento, ramo ascendente da mandíbula, processo coronóide, túber da maxila, pilar canino, parede anterior do seio maxilar, espinha nasal anterior, tórus palatino e tórus mandibular, tem sido

utilizada como áreas doadoras de enxertos ósseos autógeno, restringindo a reconstrução do edentulismo parcial, e, ou, defeito ósseo do tecido ósseo, em média, de até quatro elementos dentais, sendo necessário em algumas situações clínicas a abordagem de mais de uma área doadora de um mesmo paciente (Smiler *et al.*, 1992; Rissolo e Benett, 1998; Triplett e Schow, 1998).

Com relação às áreas doadoras externas como a calota craniana e osso ilíaco, existem a vantagem de se conseguir grande volume de tecido ósseo, estando estas áreas indicadas para correção de grandes defeitos ósseos (Jayme e Abutara, 2003).

O osso ilíaco é a área doadora extra-oral largamente utilizada para enxertos e reconstruções das perdas ósseas em grande quantidade dos maxilares, graças à quantidade suficiente de osso cortical, e abundante do osso medular (Cerqueira *et al.*, 2004), além do baixo grau de morbidade na remoção do enxerto (Harbon *et al.*, 1991), constituindo um padrão de comparação às outras metodologias para aumento ósseo (Gordh e Alberius, 1999).

2.3.2 Mecanismos biológicos da neoformação óssea

Segundo Nary Filho e Ilg, 2001, os enxertos autógenos, são os enxertos removidos de uma área doadora do paciente, apresentando como características, permitir o transplante de células vivas (osteogênese), não haver rejeição do tecido ósseo, evitar a transmissão de doenças infecto-contagiosas e morbidade da área doadora.

Becker *et al.* (1994), realizaram uma pesquisa que compara enxertos de osso autógenos com enxertos de osso desmineralizado humano congelado e seco, DMFDB, relatando o potencial do DMFDB para induzir formação de osso. Becker *et al.* (1995), demonstraram, em estudos, que muitas partículas de osso mortas podem ser encontradas em enxertos de osso desmineralizado após dois anos da colocação podendo ser a razão para a alta porcentagem de reabsorção.

O tempo requerido para maturação de enxerto varia, mas, em geral, ocorre em seis meses. Em baixas áreas de tensão de oxigênio, como o seio maxilar, podem requerer nove a 12 meses antes de maturação estar completa.

Enxertos de blocos autógenos grandes, principalmente corticais requerem muito tempo de período cicatricial porque os osteócitos não sobrevivem ao transplante, e segmentos maiores do enxerto reparam principalmente por osteoindução e osteocondução. O enxerto alógeno (DMFDB), xenógeno (hidroxiapatita bovina), e aloplásticos (substituto do osso não animal) só podem gerar osso novo através de osteocondução (Rissolo e Bennett, 1998).

A incorporação de um enxerto ósseo autógeno se refere ao processo de integração do tecido doador com o novo osso produzido pelo leito receptor. A incorporação do enxerto pode ser obtida por três mecanismos biológicos de neoformação óssea (Stal e Goldberg, 1987):

a) - Osteogênese: propriedade exclusiva do enxerto ósseo autógeno fresco. Após o enxerto ser transplantados para a área receptora, os osteócitos morrem, deixando uma lacuna vazia na estrutura óssea; no

entanto, uma pequena proporção de pré-osteoblastos pode sobreviver no enxerto. Em uma pequena porcentagem, da área enxertada, a revascularização ocorre através de microanastomoses (término-terminais) entre os vasos sanguíneos do enxerto e da área receptora. Esse fenômeno é mais expressivo no osso esponjoso do que no cortical.

b) - Osteocondução: além da capacidade de trazer células vivas, o enxerto ósseo autógeno se comporta como um arcabouço, pois possui propriedades tridimensionais que facilitam a migração de capilares e células do leito receptor para se diferenciar dentro desta estrutura calcificada.

c) - Osteoindução: à medida que o enxerto ósseo é vascularizado e remodelado pelas células oriundas do leito receptor, há liberação de fatores de crescimento da matriz do osso enxertado. Os fatores de crescimento, sobretudo as proteínas ósseas morfogenéticas ("BMPs - bone morphogenetic proteins"), recrutam células indiferenciadas do tecido ósseo do hospedeiro para que estas se diferenciem em células produtoras da matriz óssea. O modo de ação das BMPs é semelhante a via parácrina, na qual o fator de crescimento é transferido das células adjacentes do leito receptor, induzindo a diferenciação de osteoblastos. Segundo Urist, 1965, a osteoindução ocorre em todo o material capaz de induzir à transformação das células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos ou condroblastos, aumentando, assim, o crescimento ou podendo formar osso onde não é esperado; dependendo de proteínas ósseas morfogenéticas específicas localizadas primariamente na cortical óssea.

A quantidade e qualidade da matriz óssea resultante variam entre os materiais; porém, saúde do leito tecidual, provisão de sangue, e imobilidade

do enxerto são essenciais à qualidade do enxerto final para todos os materiais. O enxerto ósseo autógeno aumentando a osteogênese, como também osteoindução e osteocondução devem produzir a maior qualidade e quantidade de osso neoformado após a maturação. Materiais diferentes de osso autógeno ainda têm mérito em determinadas situações clínicas, pois sempre possuem a vantagem de nenhum risco do local doador ou morbidez (Rissolo e Bennett, 1998).

Segundo Zetola, em 2001, a área doadora, normalmente intrabucal, possui uma reabsorção desprezível; entretanto, a crista ilíaca tem uma reabsorção imprevisível, podendo variar, segundo a literatura, de 30 a 60%.

O processo de reparação óssea é mais rápido nos enxertos de osso medular particulado do que naqueles em blocos, pela mais rápida e completa vascularização do primeiro.

2.4 Métodos de Tratamento das Lesões Ósseas

2.4.1 Enucleação e curetagem

2.4.1.1 Ameloblastoma

Shatkin e Hoffmeister (1965), relataram 20 casos de ameloblastoma, tratados com curetagem ou ressecção total. Observaram que 86% das lesões mandibulares recidivaram após a curetagem, e, que 14 % recidivaram após a ressecção do bloco.

Resultados de estudos de Emmings *et al.* (1966) em mandíbulas de cães, mostraram que o osso era completamente desvitalizado pelo congelamento, e, que o segmento necrosado agia como uma matriz para o crescimento de um novo osso, funcionando como um enxerto autógeno que estava perfeitamente fixado no local.

Neville *et al.*, 1995, relata que o tratamento do ameloblastoma convencional varia de simples enucleação e curetagem a ressecção em bloco. A tentativa de remover o tumor por curetagem deixa pequenas ilhas do tumor no osso, que mais tarde se manifestam como recorrências. As recorrências variam de 55% a 90% após a curetagem.

2.4.1.2 Queratocisto odontogênico

Pindborg e Hansen, 1963, após o tratamento de 16 queratocistos através do método de enucleação e curetagem, observou uma taxa de recidiva de 62,5%, enquanto que Browne, em 1970, relata que após o tratamento de 85 casos de queratocistos odontogênicos através do método de marsupialização ou enucleação e curetagem, a taxa de recidiva foi de 24,7%.

Vedtofte e Praetotius, em 1979, tratou 72 queratocistos através da enucleação e curetagem, atingindo uma taxa de recorrência de 51%. Em contrapartida, Brannon (1976) relata 312 queratocistos tratados pela enucleação apresentando uma recidiva de 12%.

Neville *et al.*, 1995, relata que o queratocisto odontogênico, tendem a recorrer após o tratamento de curetagem ou enucleação. O relato da frequência em diferentes estudos varia de 5% a 62%. Tal variação pode estar relacionada com o número total de casos estudados. Diversos trabalhos, que incluem um grande número de casos, indicam uma média de recorrência de aproximadamente 30%. A não ser pela tendência a recorrência, o prognóstico para o queratocisto odontogênico é bom. Ocasionalmente, poucos casos de transformação maligna tem sido relatados.

Schmidt e Pogrel (2001), avaliaram, 26 pacientes, onde 22 apresentavam lesões recidivantes de queratocistos odontogênicos previamente tratados pela enucleação.

2.4.1.3 Mixoma odontogênico

Segundo Neville *et al.* (1995), os mixomas pequenos são tratados por curetagem. Para lesões maiores, a remoção completa do tumor pela curetagem é muito difícil de ser feita. A média de 25% a 35% de recorrência foi relatada em vários trabalhos.

2.4.2 Curetagem associada à crioterapia

2.4.2.1 Ameloblastoma

O tratamento varia com o tamanho do tumor podendo ser curetagem associada à crioterapia e ressecção total com margem de segurança de 1 a 2cm do osso normal, com ou sem continuidade do defeito (Marcove, 1969, Fisher, 1977).

Emmings *et al.* (1971), em 1965, realizou uma biópsia com diagnóstico de ameloblastoma acantomatoso. O tumor foi curetado, e, esta região foi congelada com um equipamento de crioterapia usando nitrogênio líquido a -196°C com múltiplas aplicações (LINDE CE-4). A cavidade foi preenchida com um lubrificante cirúrgico hidrossolúvel, evitando o contato da sonda com o osso. O leito do tumor incluindo 1cm do tecido ósseo adjacente e tecido mole foi congelado. Após cinco anos de acompanhamento, não houve recidiva.

Marciani *et al.* (1977), relataram dois casos clínicos de ameloblastoma de mandíbula tratados com crioterapia. O primeiro caso relata uma mulher de 51 anos, onde foram realizados a curetagem e múltiplos orifícios com broca sobre a cortical o suficiente para inserir a sonda crioterápica do LINDE CE-4. O congelamento, em cada orifício, foi de dois minutos a -160°C, e, após um curto período de descongelamento, um congelamento de dois minutos na seqüência, foi repetido. Uma gaze iodoformada com Neosporin foi colocada no leito cirúrgico para a drenagem do tecidos moles congelados, removidos no 4º ou 5º dia pós-operatório. Após três anos e meio anos não houve recorrência do tumor. O segundo caso, um homem de 62 anos, foi submetido a três perfurações com brocas expondo a cortical óssea superior

com intervalos de 1cm, inserida a sonda crioterápica com congelamento por dois minutos em cada orifício, e depois repetida a seqüência, numa temperatura de -160°C. O pós-operatório foi controlado por dois anos e seis meses sem recidiva.

Ueno *et al.* (1989), estudaram 91 casos de ameloblastomas, comparando duas categorias de tratamento: o radical e o conservador. O método radical consistia da ressecção marginal, ressecção segmentar, ou hemimandibulectomia. O método conservador envolvia enucleação, curetagem, ou crioterapia. Receberam tratamento radical 23 paciente, onde a descontinuidade da mandíbula foi reconstruída com enxerto de crista ilíaca. Destes, dois pacientes (8.7 %) tiveram recidiva da lesão. O tratamento conservador foi realizado em 68 pacientes, onde 31 (45.6 %) recidivaram. Destes 10 casos foram tratados com crioterapia combinada com enucleação ou curetagem, onde quatro destes tiveram recorrência. De todos os que recidivaram, 79% (26/33) ocorreram entre cinco anos do tratamento inicial, e sete tumores (21,2%) após cinco anos. Concluíram que não houve evidência de que a crioterapia resultaria um maior sucesso cirúrgico.

Pogrel (1993), realizou um estudo de 31 pacientes com lesões ósseas tratadas com curetagem intra-óssea seguida de crioterapia com nitrogênio líquido. Destas lesões oito casos eram ameloblastomas, onde dois destes casos eram recidivas. O equipamento utilizado foi um Frigitrionics CS-76 (Frigitrionics, Shelton, CT), e, foram realizados três ciclos de congelamento de um minuto cada, com cinco minutos de intervalo entre os ciclos. Em um caso de ameloblastoma, com duas recorrências prévias, que apresentava

uma lesão de 4cm, ocorreu uma fratura patológica após quatro meses, que foi tratada com fixação com placa e enxerto ósseo autógeno ocorrendo a união correta sem recidiva, acompanhada por oito anos. Sessenta (60) dentes que envolviam intimamente a lesão foram submetidos à terapia endodôntica imediata, ou antes, do tempo cirúrgico, e alguns à apicectomia. Em adição, dos 14 dentes que foram afetados pela crioterapia e não apresentavam vitalidade após o teste elétrico no ato cirúrgico, dois retornaram a vitalidade e nove desenvolveram sintomatologia dolorosa.

Salmassy e Pogrel (1995), realizaram um estudo de 20 pacientes com lesões ósseas mandibulares tratadas pela enucleação e crioterapia com nitrogênio líquido, onde 10 casos receberam enxerto ósseo simultâneo (grupo 1) e 10 não (grupo 2), avaliando a altura alveolar pré-operatório e pós-operatório. Destas lesões seis casos eram ameloblastomas e cinco pertenciam ao grupo 1. Todas as lesões foram tratadas pela crioterapia com nitrogênio líquido usando a unidade de crioterapia Frigitronics CS-76 (Frigitronics, Shelton, CT). Para lesões menores de 2cm de largura, foi colocado na cavidade óssea residual após a enucleação um meio condutor solúvel em água (KY gel), e, a unidade foi colocada no centro do meio com um ciclo de um minuto de congelamento, por dois vezes, após um período de descongelamento de cinco minutos. As outras cavidades ósseas foram tratadas com a aplicação direta do spray de nitrogênio líquido com três ciclos com intervalo de cinco minutos entre os ciclos. O grupo 1 não apresentou nenhuma complicação, e, o grupo dois apresentaram uma fratura patológica. A altura alveolar foi baseada no índice de Benson, através da radiografia

panorâmica, medindo a altura da margem cortical inferior da mandíbula ao ponto mais superior do meio da lesão, obtendo uma altura alveolar, no grupo 1, de 81% do pré-operatório, e, no grupo 2 de 78%. Somente o grupo 1 foi possível a instalação de implantes orais. Não houveram recidivas das lesões.

Dong *et al.* (1996), realizou um estudo em 31 pacientes com lesões ósseas mandibulares com indicação cirúrgica radical. Destas lesões 16 eram ameloblastomas que foram tratados com reimplante da mandíbula lesionada congelada. O procedimento cirúrgico dava-se nesta seqüência: ressecção mandibular, extração de todos os dentes com alveoloplastia, curetagem da lesão intra-óssea, fenestrações no osso, imersão do segmento ósseo em nitrogênio líquido (-196°C) com três ciclos de gelo-degelo de 10 minutos cada, submersão em solução antibiótica de 400.000 unidades de Gentamicina em solução salina por 15 minutos, reimplante do segmento ósseo e fixação com osteossíntese à fio de aço, bloqueio maxilo-mandibular por seis semanas.

Os enxertos de lesão mandibular congelado foram divididos em sete tipos:

Tipo 1: defeito estendendo do incisivo ao processo condilar do mesmo lado (8/31);

Tipo 2: do pré-molar ao processo condilar do mesmo lado (10/31);

Tipo 3: do incisivo ao ângulo da mandíbula do mesmo lado (5/31);

Tipo 4: do molar ao processo condilar do mesmo lado (3/31);

Tipo 5: do primeiro molar ao primeiro molar do lado oposto (1/31);

Tipo 6: do canino ao molar do lado oposto (3/31);

Tipo 7: do canino ao processo condilar do mesmo lado (1/31).

Em 12 pacientes o nervo alveolar inferior não envolvia o tumor, sendo reparado durante o reimplante através da exposição e liberação do forame após a mandibulectomia parcial, envolta com gaze e realizada a neuroanastomose epineural na extremidade, e, foi realizado enxerto do nervo auricular maior contralateral no reparo de defeitos com 2cm de comprimento ou maiores. A sensibilidade fina e grossa foi avaliada com teste de pressão de acupuntura (Chang Jiang Instrument, China) do lado normal e o lado reparado, onde em sete pacientes não havia diferença detectável após quatro meses, e, somente o paciente do enxerto do nervo auricular possuía significativa diferença no teste. Dos 31 casos, 26 reimplantes não tiveram complicações, dois casos evoluíram para infecção pós-operatória tratada com antibioticoterapia, e, três enxertos foram removidos devido à severa infecção e deiscência. Não houve nenhum caso de recidiva da lesão.

Curi *et al.* (1997), realizaram um estudo retrospectivo de 20 anos, de 36 pacientes com ameloblastoma dos maxilares, com indicação de ressecção total, tratados com curetagem associada à crioterapia. O equipamento utilizado foi o LINDE E-8. A cavidade óssea foi tratada com três ciclos de congelamento de um minuto cada, com um intervalo de cinco minutos entre cada ciclo. A recidiva local ocorreu em 11 (30.6 %) dos pacientes, num período entre 14 meses a 10 anos após o tratamento inicial, todas na mandíbula. Foram retratados nove pacientes com curetagem associada a crioterapia. Destes três (3 %) pacientes apresentaram recidiva secundária. Somente cinco pacientes foram submetidos à ressecção com continuidade do defeito, devido às recorrências locais até o fim do estudo.

2.4.2.2 Queratocisto odontogênico

O tratamento envolve uma cuidadosa e agressiva enucleação ou marsupialização, ou enucleação combinada à crioterapia.

Bradley e Fisher (1975) relataram três casos de queratocisto odontogênico com informações clínicas do reparo nas cavidades ósseas que ocorreram após a enucleação associada à crioterapia. Discutiram a resposta histológica do osso ao congelamento e a profundidade de penetração de uma célula na zona letal (-15°C a -20°C) pelo uso de termografia em animais experimentais. Nos casos clínicos, os termoscópios foram usados para aferir a temperatura ao longo da cortical externa. Foi utilizado o spray de nitrogênio líquido e uma sonda de nitrogênio líquido ativando um gel condutor solúvel em água. Não houve consenso na profundidade necessária para matar o tecido cístico residual. Entretanto, devido à adaptação do gel nas irregularidades da cavidade óssea, o congelamento uniforme do tecido mole remanescente entre o limite da cavidade pode ser aferido. O spray promoveu uma maior profundidade de penetração de congelamento. Os ciclos de congelamento foram realizados várias vezes ao invés de duas vezes como indicado. O período de preservação foi de um ano, sem evidência de recidivas.

Kauzman *et al.* (1983) descreveu 25 casos de lesões mandibulares tratadas com crioterapia, onde sete casos de queratocistos foram incluídos e observados por um período de um a oito anos sem relatos de recorrências.

Webb e Brockbank (1984) relataram um caso clínico de uma mulher de 62 anos com queratocisto odontogênico, com inflamação crônica há dois meses, tratado pela combinação da enucleação e crioterapia. A paciente foi

submetida à uma fistuloplastia intra-oral e enucleação do cisto de 2,5 x 4,5cm. A metade anterior da cavidade óssea foi preenchida com gel K-Y e uma sonda da unidade Spembly BMS 140 de óxido nitroso criocirúrgico foi emergido na cavidade com gel, e através da ativação da criosonda uma bola de gelo propagou incluindo todo o gel. A cristalização do gelo foi observada ao longo da cortical externa. O congelamento foi mantido por dois minutos e a seqüência foi repetida três vezes. A cavidade posterior foi tratada de forma similar. A retração do tecido mole foi realizada com afastador de Obwegeser e gaze entre o afastador e o tecido mole, procedimento, este, essencial para eliminar o congelamento acidental e injúrias dos tecidos de suporte. Após este procedimento foram realizadas irrigações com Tetraciclina, e, suturado com fio não-absorvível. Foi prescrito antibiótico por 10 dias. Após cinco anos de preservação não tiveram evidência de recidiva.

Jensen *et al.* (1988), relataram um estudo comparativo do tratamento de queratocistos pela enucleação ou pela enucleação combinada com a crioterapia. Os 25 casos foram divididos em dois grupos. O grupo A, com 12 queratocistos, foram tratados somente pela enucleação. O grupo B, com 13 queratocistos, foi tratado pela enucleação e crioterapia. Após a enucleação do cisto, a cavidade foi congelada com uma criosonda da unidade Spembly TCC 10, a uma temperatura de -70°C , usando oxido nitroso. As paredes ósseas foram congeladas por um minuto duas vezes, e quando o cisto tinha perfurado o osso, o tecido mole adjacente foi congelado por meio minuto duas vezes. No exame trans-operatório mostrou a cortical óssea perfurada em seis cistos. Foram medicados com antibiótico e antiinflamatórios hormonal, e, observados

de 21 a 59 meses (28.5 %). Acompanharam o processo de reparação por meio de radiografias, tais como, a radiografia panorâmica e lateral oblíqua para a avaliação da mandíbula, e, as radiografias panorâmicas, oclusal e TC foram usadas para a maxila. Os achados radiográficos foram registrados de acordo com o índice de regeneração óssea:

Score 1- recorrência de um cisto, progressiva área radiolúcida de novas lesões na periferia do cisto primário.

Score 2- cavidade óssea estática sem boa definição das margens ósseas escleróticas.

Score 3- progressiva regeneração óssea na prévia cavidade do cisto.

Score 4- completa regeneração óssea.

No grupo A, quatro (04) queratocistos recidivaram num período de 17 a 39 meses, onde três pacientes foram classificados em Score- 2, e, 5 em Score - 4. Distúrbios do nervo alveolar inferior foram encontrados em 4quatro pacientes, que mostraram total restabelecimento no período de dois anos. No grupo B, a recorrência dos queratocistos desenvolveu-se em cinco cistos entre 22 e 59 meses. A classificação foi de Score- 2 em cinco cistos, e Score- 4 em três cistos. Distúrbios sensoriais foram encontrados em sete pacientes, onde seis pacientes sofreram parestesia do nervo alveolar inferior, e, um paciente do nervo infra-orbitário. Recobriram a sensibilidade após um ano, cinco pacientes, e, outros dois pacientes ainda sofriam de parestesia após dois anos e meio cirurgia. Neste estudo a taxa de recorrência no Grupo A foi de 33 % enquanto que no Grupo B foi de 38 %, não indicando uma grande diferença da taxa de recorrência.

Pogrel (1993), realizou um estudo em 31 pacientes com lesões ósseas localmente agressivas tratadas com curetagem associada à crioterapia com nitrogênio líquido. Destas lesões 25 casos eram queratocistos, onde sete destes casos eram recidivas. Em quatro queratocistos, as cavidades foram preenchidas com gel KY, e, realizados três ciclos de congelamento de um minuto cada, com cinco minutos de intervalo entre os ciclos com a criosonda, mas as outras lesões, maiores de 2cm de diâmetro, foi utilizado o spray de nitrogênio líquido com dois ciclos de um minuto cada. O equipamento utilizado foi um Frigitronics CS-76 (Frigitronics, Shelton, CT). O acompanhamento de 75 meses não demonstrou nenhuma recidiva.

Salmassy e Pogrel (1995), realizou um estudo de 20 pacientes com lesões ósseas mandibulares tratadas pela enucleação e crioterapia, onde 10 casos receberam enxerto ósseo simultâneo (grupo 1) e 10 não (grupo 2), avaliando a altura alveolar pré-operatório e pós-operatório através de radiografia panorâmica, através do índice de Benson. Destas lesões 10 casos eram queratocistos, onde quatro pertenciam ao grupo 1, e, seis ao grupo 2. As lesões foram tratadas pela crioterapia com nitrogênio líquido usando a unidade da Frigitronics CS-76 (Frigitronics, Shelton, CT). Após a enucleação, nas lesões menores de 2cm de largura, foi colocado um gel KY condutor, e, a criosonda foi colocada no centro do gel com um ciclo de um minuto de congelamento, e, após um período de descongelamento de cinco minutos, o ciclo foi repetido. As cavidades ósseas maiores foram tratadas com a aplicação direta do spray de nitrogênio líquido com três ciclos com

intervalo de cinco minutos entre os ciclos. Os queratocistos, do grupo 1, não apresentaram nenhuma complicação, e, os do grupo 2, ocorreu um caso de fratura patológica, e, um caso de deiscência associada à seqüestro ósseo. Não houve recidivas.

Dong *et al.* (1996), realizou um estudo em 31 pacientes com lesões ósseas mandibulares com indicação cirúrgica radical. Destas lesões 10 eram queratocistos que foram tratados pela ressecção mandibular, extração de todos os dentes, curetagem da lesão intra-óssea, a fenestrações no osso, imersão do segmento ósseo em nitrogênio líquido (-196°C) com três ciclos de 10 minutos cada, submersão em solução antibiótica de 400.000 unidades de Gentamicina em solução salina por 15 minutos, reimplante do segmento ósseo e fixação com osteossíntese à fio de aço, bloqueio maxilo-mandibular por seis semanas. Os autoenxertos foram divididos em sete tipos, dependendo da disposição na mandíbula. O “follow-up” de seis meses a quatro anos foram comparadas as radiografias pré e pós-operatórias, e, não houve evidência de recidiva das lesões primárias em todos os casos, resultando em satisfatório contorno pós-operatório, e, movimentos mandibulares mantidos.

Schmidt e Pogrel (2001), avaliaram, em 26 pacientes, no quais 22 apresentavam lesões recidivadas de queratocistos odontogênicos previamente tratados somente pela enucleação. Destes, três casos ocorreram na maxila e 23 casos ocorreram na mandíbula, com 22 casos em região posterior de mandíbula, à partir da dista do canino, e um caso na região anterior. Todos os casos recidivados foram tratados pela enucleação

seguida de crioterapia na forma de spray, com dois ciclos de um minuto com um intervalo de descongelamento de cinco minutos entre os ciclos. O equipamento usado foi uma unidade Frigitoncs CS-76 (Cooper Surgical, Shelton, CT). As lesões maiores de 3 a 4cm em que uma única cortical óssea permaneceu após a enucleação, foi tratada com a enucleação, a crioterapia e foi realizado um preenchimento aposicional de enxerto ósseo autógeno. Em 11 pacientes com lesões posteriores de mandíbula, foram enxertado osso de crista de íliaco que consistia tanto de osso cortical quanto de osso particulado. A complicação mais comum foi a deiscência observada em 15% dos casos e uma fratura subcondilar patológica ocorrida, durante a função mastigatória após seis semanas pós-operatório de enucleação e crioterapia. Porém neste caso não havia sido realizado o enxerto ósseo. A recidiva ocorreu em três pacientes (11,5%) citado que dois pacientes envolviam os dentes 1º e 2º molar. Os casos foram retratados e a extração do elemento dental foi realizada. Todos seguiram tratados por enucleação, crioterapia e enxertia óssea sem recidiva após 34 meses. O fechamento da mucosa foi através da sutura vertical em colchoeiro, promovendo uma aposição do tecido mole segura e adequada. O autor salienta ainda, que a recidiva poderia ter sido menor caso os dentes tivessem sido extraídos no ato operatório.

2.4.2.3 Mixoma odontogênico

O tratamento pode ser a ressecção cirúrgica, a excisão cirúrgica seguida de cauterização ou crioterapia (Shafer *et al.* 1987).

Pogrel (1993), realizou um estudo em 31 pacientes com lesões ósseas localmente agressivas tratadas com curetagem associada à crioterapia com nitrogênio líquido. Destes pacientes, dois casos eram lesões primárias de mixoma. As lesões eram maiores de 2cm de diâmetro, e, foram tratadas com spray de nitrogênio líquido por dois ciclos de um minuto cada. O equipamento utilizado foi um Frigitronics CS-76 (Frigitronics, Shelton, CT). O acompanhamento de 75 meses não demonstrou nenhuma recidiva.

Salmassy e Pogrel (1995), realizou um estudo de 20 pacientes com lesões ósseas mandibulares tratadas pela enucleação e crioterapia, onde 10 casos receberam enxerto ósseo simultâneo (grupo 1) e 10 não (grupo 2), avaliando a altura alveolar pré-operatório e pós-operatório através de radiografia panorâmica, através do índice de Benson. Destas lesões dois casos eram mixomas, onde uma lesão pertencia ao grupo 1, e, a outra ao grupo 2. O tamanho da lesão do grupo 1 era 2,5 x 3,0cm, e, a do grupo 2 era 2,0 x 2,0cm. As lesões foram tratadas pela crioterapia com nitrogênio líquido usando a unidade da Frigitronics CS-76 (Frigitronics, Shelton, CT). Após a enucleação, nas lesões menor de 2cm de largura foi tratada pela imersão da criosonda em gel KY condutor por um minuto de ciclo de congelamento, e, após um período de descongelamento de cinco minutos, o ciclo foi repetido. A outra lesão maior foi tratada pela aplicação direta do spray de nitrogênio

líquido com três ciclos com intervalo de cinco minutos entre os ciclos. Não apresentaram nenhuma complicação, e, não houve recidivas.

Dong *et al.* (1996), realizou um estudo em 31 pacientes com lesões ósseas mandibulares com indicação cirúrgica radical. Destas lesões, um caso era mixoma e foi tratado pela ressecção mandibular seguida por curetagem e imersão do segmento ósseo em nitrogênio líquido (-196°C) com três ciclos de 10 minutos cada seguida de submersão em solução antibiótica de 400.000 unidades de Gentamicina em solução salina por 15 minutos. O reimplante do segmento ósseo foi fixado pela osteossíntese à fio de aço, e, realizado o bloqueio maxilo-mandibular por seis semanas. O “follow-up” de seis meses a quatro anos comparou as radiografias pré e pós-operatórias, e, não houve evidência de recidiva das lesões primárias em todos os casos, resultando em um contorno facial pós-operatório satisfatório, e, movimentos mandibulares mantidos.

2.4.3 Enucleação e crioterapia associado ao enxerto ósseo autógeno

O tecido ósseo tem uma grande capacidade de reparação espontânea quando sofre algum tipo de lesão. Os defeitos ósseos extensos criados por trauma ou processos patológicos não apresentam a mesma capacidade de reparação. Entre as técnicas cirúrgicas para o seu tratamento, têm-se empregado os enxertos (Carvalho *et al.*, 2003).

Para lesões ósseas, a crioterapia oferece uma rara vantagem sobre as outras modalidades de tratamento, matando as células dentro do osso, mas mantendo intacta a estrutura óssea podendo servir como uma matriz para a

neoformação óssea. Deste modo, a crioterapia promove uma modalidade de tratamento para a desvitalização do osso *in situ* (Toller, 1972).

Segundo Toller (1972), no campo da Cirurgia Oral e Buco Maxilo Facial, existem um número variado de lesões ósseas, incluindo, queratocisto odontogênico, ameloblastoma intra-ósseo, mixoma, algumas lesões de células gigantes e algumas lesões fibro-ósseas, aonde a enucleação local resultam em uma inaceitável porcentagem de recorrência. Entretanto, Bramley (1971), refere que a ressecção segmentada pode ser considerada em um tratamento agressivo desnecessário. Protocolos envolvendo o tratamento destas lesões com agressiva enucleação local e curetagem, associado ao tratamento com crioterapia com nitrogênio líquido, tem sido descrito com resultados encorajadores (Schmidt e Pogrel, 2001).

O adicional uso da Solução de Carnoy, uma mistura química altamente tóxica, e a crioterapia tem sido usada nas paredes ósseas tratadas com curetagem, podendo oferecer uma proteção adicional contra a recidiva das lesões ósseas dos maxilares (Eversole, 2001).

Segundo Fisher (1977) e Salmassy e, Pogrel (1995), o tratamento com a crioterapia pode aumentar a deiscência e morbidade do leito pós-operatório, predispondo à fratura mandibular, entretanto, o nitrogênio líquido é que mantém a arquitetura do osso e facilita uma neoformação óssea (Schmidt e Pogrel, 2001).

Por esta razão, o enxerto ósseo tem sido usado para lesões ósseas mandibulares extensas para acelerar a nova formação óssea e prevenir a

fratura mandibular (Salmassy e Pogrel, 1995; Schmidt e Pogrel, 2001; Pogrel *et al.*, 2002), após a enucleação da lesão associada à crioterapia. Para lesões maiores de 3cm são usados enxertos autógenos com área doadora de crista de íliaco, tanto o osso cortical como o osso particulado, por aposição sobre a cortical remanescente (Schmidt e Pogrel, 2001).

2.5 Complicações Pós-Operatórias

A crioterapia é um método provado para o tratamento de tumores da região maxilofacial, mas pode resultar em complicações. A possibilidade de complicações pode ser considerada cuidadosa antes de a crioterapia ser usada para o tratamento de lesões benignas.

A crioterapia, como tantas outras modalidades de tratamento, pode ter indesejáveis seqüelas operatórias, incluindo a formação de tecido cicatricial, dano funcional, tempo prolongado de reparação, exposição do osso alveolar, fratura patológica, linfadenopatia persistente, e osteoradionecrose em casos previamente irradiados (Marciani e Trodahl, 1975), bem como, recidiva local, seqüestro ósseo, deiscência, processo infeccioso, perda de sensibilidade da inervação periférica e local dos nervos (Curi *et al.*, 1997), e, dos dentes atingidos pelo congelamento (Pogrel, 1993).

2.5.1 Exposição do osso alveolar e osteoradionecrose

A mucosa alveolar lingual mandibular é extremamente fina, sendo facilmente dilacerada e de cicatrização lenta. A crioterapia que atinge assoalho de boca e mucosa alveolar lingual, geralmente, resulta em exposição óssea, podendo levar vários meses para sua cicatrização. Se a exposição do osso for extensa, a confecção da prótese será demorada e freqüentemente dolorosa.

Pacientes previamente irradiados, a possibilidades de osteoradionecrose deve ser considerada (Marciani e Trodahl 1975).

2.5.2 Fratura patológica, deiscência e infecção

O osso submetido ao congelamento, geralmente, remodela reduzindo a dimensão do osso pré-tratado. A redução no tamanho e a alteração na forma de contorno do osso são indicadores dos efeitos da crioterapia sobre o tecido duro. Uma mandíbula previamente reduzida de tamanho, ou, pelo enfraquecimento pela atrofia, ou, pelo envolvimento do tumor, é muito susceptível á fratura após o congelamento (Emmings *et al.*, 1971).

A possibilidade de fratura patológica é adicionalmente aumentada quando o tecido mole que cobre o osso congelado é perdida (Marciani e Trodahl, 1975).

Emmings *et al.* (1971), relata que as complicações pós-operatórias foram a fratura patológica, vários seqüestros ósseos e infecção no leito operatório. Foram tratadas, na seqüência, com fixação intermaxilar durante nove semanas, remoção dos seqüestros ósseos e drenagem do abscesso.

Concluiu que a contaminação crônica do leito operatório com fluídos orais implicou nas três seqüelas.

Marciani *et al.* (1977), obtiveram complicações tais como infecção controlada com antibiótico por duas semanas, deiscência de 1cm por três meses, e, fratura patológica após seis meses, correspondendo ao local da deiscência.

Pogrel (1993) relatou em um caso de ameloblastoma, com duas recorrências prévias que apresentava uma lesão de 4cm, ocorreu uma fratura patológica após quatro meses, que foi tratada com fixação com placa e enxerto ósseo autógeno ocorrendo a união correta sem recidiva, acompanhada por oito anos. Em três casos, ocorreu a formação de seqüestros ósseos, sem maiores complicações no tratamento.

Salmassy e Pogrel (1995), relataram dois casos de fraturas patológicas em lesões maiores de 2cm de diâmetro. O paciente do queratocisto adquiriu a fratura do ramo ascendente na 5ª semana pós-operatório, enquanto que a fratura do paciente com ameloblastoma ocorreu na 8ª semana pós-operatório. Outro paciente com queratocisto evoluiu para deiscência e seqüestro ósseo, tratado por irrigação diária e posterior sequestrectomia. Somente os pacientes que não receberam enxerto imediato após a crioterapia, desenvolveram complicações pós-operatórias.

Dong *et al.* (1996), realizou um estudo em 31 pacientes tratados com reimplante da mandíbula congelada fixada com osteossíntese a fio e bloqueio maxilo-mandibular. Dos 31 casos, 26 reimplantes não tiveram complicações, dois casos evoluíram para infecção pós-operatória tratada

com antibioticoterapia, e, três enxertos foram removidos devido á severa infecção e deiscência.

Curi *et al.* (1997), dividiram as complicações pós-operatórias em pequenas e severas. As complicações severas foram a recidiva local (30.6%) e a fratura patológica (11.1%), e, as pequenas complicações foram a deiscência (36.1%), infecção da cavidade óssea (5.5%), e parestesia do nervo alveolar inferior (5.5%).

Schmidt e Pogrel (2001), relataram um casos de fratura patológica em lesões maiores de 3cm de diâmetro. O paciente do queratocisto adquiriu a fratura subcondilar patológica enquanto comia na seis semana pós-operatório de enucleação e crioterapia. Ele não teve a região enxertada. A mais comum das complicações foi a deiscência, observada em 15% dos casos, foram tratados cm bochechos com solução salina. Já a recidiva, foi observada em 11,5% dos casos, em que dois de três casos envolveram dentes que não haviam sido extraídos. Somente os pacientes que não receberam enxerto imediato após a crioterapia, desenvolveram complicações pós-operatórias.

Pogrel *et al.* (2002), relata que após defeito ósseos realizados em mandíbulas de porcos, os defeitos não enxertados mostraram uma taxa de 50% de fratura óssea e de 50% para seqüestro ósseo.

2.5.3 Distúrbio sensorial dos nervos

Atualmente, o efeito do congelamento sobre o nervo alveolar inferior é semelhante á aqueles descritos por Bradley e Fisher, em 1975, que demonstrou que um pequeno restabelecimento da função ocorre. O próprio neurônio é desvitalizado pelo congelamento, mas a bainha do axônio é resistente ao congelamento e permanece intacta, permitindo o crescimento de um novo neurônio descendente á bainha do axônio, facilitando o mínimo de retorno parcial da função nestes casos (Pogrel, 1993).

Sippel e Emmings (1969), relataram um caso de fibroma ossificante de mandíbula, tratado com curetagem associada à crioterapia, onde a única complicação foi a anestesia total da distribuição periférica do nervo alveolar inferior. A paciente, após nove meses, relatava formigamento e queimação em lábio inferior que retornou completamente.

As complicações pós-operatórias encontradas por Webb e Brockbank (1984) em relato de um caso clínico de queratocisto tratado por crioterapia foi anestesia do lábio inferior do lado operado com retorno da sensibilidade após quatro meses.

Jensen *et al.* (1988), relataram um estudo comparativo do tratamento de queratocistos pela enucleação combinada com a crioterapia, onde 40% dos pacientes tratados só pela enucleação apresentaram distúrbios sensoriais reversíveis do nervo alveolar inferior com retorno completo após dois anos, e, 53% dos pacientes submetidos á associação da crioterapia com a enucleação apresentaram distúrbios sensoriais, 7.6% nervo infra-orbitário, e, 45.4% parestesia do nervo alveolar inferior. Em 37,8% retornou

após um ano e 15,2% ainda sofriam de parestesia após dois anos e meio do procedimento cirúrgico.

Pogrel (1993), no tratamento de 37 lesões submetidas à crioterapia, somente dois casos o nervo alveolar inferior foi deliberadamente ressecado como parte definitiva da cirurgia. Estes casos foram tratados com uma tentativa de enxerto de nervo, e ambos os pacientes possuem anestesia permanente na área relatada. Em adição, 19 pacientes desenvolveram anestesia pós-operatória como resultado da crioterapia Ter afetado os nervos alveolar inferior e mental. Todos os casos retornaram a sensibilidade no período de sete anos do estudo. Em oito casos, foram usados parâmetros de comparação pré-operatório para avaliar senso de direção com alfinetes e senso de toque com cabelos de Von Frey, A discriminação de dois pontos e a sensação térmica com os discos de Minnesota também foram utilizados.

Dong *et al.* (1996), realizou um estudo em 31 pacientes com lesões ósseas mandibulares com indicação cirúrgica radical. Em 12 pacientes o nervo alveolar inferior não envolvia o tumor, sendo reparado durante o reimplante pela exposição e liberação do forame após a mandibulectomia parcial, envolta com gaze e realizada a neuroanastomose epineural na extremidade, e, foi realizado enxerto do nervo auricular maior contralateral no reparo de defeitos com 2cm de comprimento ou maiores. A sensibilidade fina e grossa foi avaliada com teste de pressão de acupuntura (Chang Jiang Instrument, China) do lado normal e o lado reparado, onde em sete pacientes não havia diferença detectável após

quatro meses, e, somente o paciente do enxerto do nervo auricular possuía significante diferenças no teste.

Dentre as pequenas complicações encontradas por Curi *et al.* (1997), estava a parestesia do nervo alveolar inferior (5.5%).

2.6 Variações da Massa Óssea Cortical em Humanos

Desde o início da humanidade, no início da terceira década de vida, a perda da massa óssea tem aumentado com a idade, diminuindo em densidade e aumentando em porosidade. A porcentagem de massa óssea perdida pelas mulheres é três vezes maior se comparada a de homens, especialmente após a menopausa.

Muitos métodos tem sido proposto para o diagnóstico de osteoporose e de perda óssea maxilar. A literatura não mostrou o método definitivo para tais diagnósticos, especialmente para ossos maxilares (Tavano e Pavan, 2000).

A maioria dos resultados obtidos nos diversos experimentos publicados não é concordante quanto à correlação entre a perda óssea geral e maxilar (Tavano e Pavan, 2000).

Sinais de perda óssea da cavidade oral são manifestados pelo excesso de reabsorção alveolar, perda precoce de dentes, doenças periodontais crônicas destrutivas, doenças metabolismo ósseo, fraturas, cistos e tumores ósseos (Wical e Swoope, 1974a e 1974b).

Dentro das modalidades de diagnóstico não invasivo para avaliação da perda óssea, encontra-se a radiomorfometria, que é a aplicação de um índice

antropológico da morfologia óssea para radiografias. O índice vertebral e metacarpal são exemplos de radiomorfometrias. O índice radiomorfométrico está predominantemente baseado na medida da espessura da cortical óssea que é mais facilmente visualizada no filme radiográfico do que o osso trabecular.

Métodos para a avaliação da mensuração da perda óssea cortical ou trabecular na mandíbula tem sido documentada (von Wowern e Stoltz, 1980; Tavano *et al.*, 2000). Bras *et al.*, 1982, mediram a altura da cortical pelo ângulo do gônio da mandíbula em radiografias panorâmicas. Para a avaliação estimada da perda óssea mandibular, um dos lugares de estudo mais indicado tem sido a região mental, devido à estabilidade anatômica e ausência de inserção dos músculos mastigatórios. A distância do forame mental à borda inferior da mandíbula se mantém relativamente constante, devido a perda óssea se dar, normalmente, acima do forame (Wical e Swoope, 1974a e 1974b), tornando-se um ponto de referência para a relação de altura alveolar da mandíbula (Benson *et al.*, 1991).

Benson *et al.* (1991), relataram o uso da radiografia panorâmica na avaliação da altura óssea total da mandíbula. A distância foi medida da borda inferior da mandíbula até a margem superior da crista alveolar na região do forame mental e compararam com a distância da borda inferior até a margem inferior do forame mental. A altura original foi estimada para ser 2,9 vezes a altura posterior; desta maneira um calculo poderá ser feito para a porcentagem da altura óssea remanescente.

Benson *et al.* (1991), avaliaram a perda óssea alveolar pela avaliação da densidade ótica, analisando a radiografia panorâmica de face, através de

uma lupa de medida óptica, com um aumento de imagem de sete vezes, com uma escala milimetrada incorporada a mesma. A lupa foi utilizada para identificar a menor distância entre a borda inferior da mandíbula e a margem superior e a margem inferior do forame mental sobre uma radiografia panorâmica. A espessura da cortical até algum ponto da borda inferior também foi aferida. As medidas foram realizadas bilateralmente. O índice foi calculado pela proporção da espessura cortical pela distância constante entre o forame mental e a borda mandibular inferior, do lado direito e esquerdo da margem em questão, para compensar a distorção e magnificação existente na imagem da panorâmica. Portanto, o Índice panorâmico mandibular (PMI) superior é dado pela espessura da cortical inferior pela distância da margem superior do forame mental até a borda inferior da mandíbula, enquanto que o PMI inferior, é dado pela altura da cortical inferior pela divisão da distância da margem inferior do forame mental até a borda inferior da mandíbula. Os dados da pesquisa sugerem que a PMI pode ser um indicador de mudança da cortical óssea quando uma estimada massa óssea cortical na mandíbula é desejada.

Tavano e Pavan, 2000, relata uma pesquisa com 29 indivíduos suspeitos de osteoporose que realizaram uma radiografia panorâmica e uma densitometria óssea. A radiografia panorâmica possibilitou obter valores indicativos de perda óssea maxilar, espessura do córtex mandibular, espessura cortical do gônio, porcentagem do osso absorvido e o índice panorâmico mandibular. A radiografia foi digitalizada e as densidades ósseas foram verificadas pelo programa Digora for Windows, densidade do córtex, densidade

do córtex do gônio, densidade do trabeculado e densidade da altura mandibular. Comparou os achados de perda óssea nos maxilares com os sistêmicos, obtidos pela densitometria lombar e femural. Os valores de quantidade óssea sistêmicos não apresentaram correlação forte com os achados maxilares, mesmo quando a amostra foi subdividida para comparação entre grupos com ou sem osteoporose densitométrica. As melhores correlações encontradas foram entre espessura do córtex mandibular, índice panorâmico mandibular e densitometria óssea lombar. As baixas correlações encontradas poderiam ser justificadas pela diversidade de fatores gerais e história dentária anterior como idade, gênero, história nutricional, hormonal, saúde bucal, edentulismo, função mastigatória e outros, tornando-se um dos métodos de escolha no diagnóstico não invasivo de perda óssea maxilar.

Segundo Hildebolt, 1997, existe falta de consenso entre a maior parte das publicações na literatura médica, sobre os métodos de avaliação da perda óssea dos maxilares e suas relações com a doença osteoporose.

Tavano e Pavan, 2000, avaliaram os valores indicativos de perdas ósseas mandibular, obtidas na radiografia panorâmica, avaliando a espessura da cortical mandibular próxima ao forame (EC), a altura do forame (AF) da borda inferior da mandíbula até porção inferior do forame, a altura da mandíbula (AM) obtida pela distância entre a borda inferior da mandíbula e a borda superior do osso alveolar no nível do forame, espessura da cortical do gônio (ECG), porcentagem de osso absorvido (%OA), e, índice panorâmico mandibular (PMI) obtido pela espessura da cortical dividida pela altura do forame.

A porcentagem de osso absorvido (%OA) foi realizada pelo método de Wical e Swoope (1974a e 1974b), ou seja, estimada a altura Original da Mandíbula (AOM) pela proporção 2,90:1, obtém-se a %OA, seguindo o demonstrativo:

- $AOM = 2,9 \times AF$
- $\%OA = (AOM - AM : AOM).$

3. Métodos

Este estudo prospectivo será realizado entre o período de outubro de 2002 a dezembro de 2003, no Departamento de Odontologia do Hospital Amaral Carvalho, em pacientes provenientes da região do Estado de São Paulo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Amaral Carvalho (Anexo A), e ratificado pela Comissão de Análise de Projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo B).

3.1 Critérios de Seleção

Vinte indivíduos pacientes com lesões ósseas agressivas de mandíbula foram alocados a um de dois procedimentos para cirurgia curetagem óssea de lesão da mandíbula, sendo 10 no procedimento de crioterapia com enxerto ósseo autógeno particulado e 10 no procedimento de crioterapia sem enxerto ósseo.

Foram observadas as seguintes medidas em cada indivíduo:

- Grupo de tratamento (procedimento).
- Gênero masculino ou feminino .
- Idade (anos).
- Tipo de lesão (mm).

- Altura da lesão (mm).
- Largura da lesão (mm).
- Área da lesão (mm³).
- Espessura cortical óssea, pré-operatório (pré) e seis meses após a cirurgia, pós-operatório (pós) (mm).
- Espessura cortical óssea, pré e seis meses após a cirurgia (pós) (mm).
- Altura do forame, pré e seis meses após a cirurgia (pós) (mm).
- Índice mandibular panorâmico, pré e seis meses após a cirurgia (pós) (mm).
- Altura original da mandíbula (2,9 x altura do forame pré) (mm).
- Altura da mandíbula seis meses após a cirurgia (pós) (mm).
- Porcentagem de osso absorvido (mm).
- Ocorrência de complicações pós-operatórias.

3.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes foram selecionados utilizando-se os seguintes critérios de inclusão:

- Idade com intervalo de 12 a 60 anos;
- Pacientes apresentando lesões ósseas benignas de mandíbula encaminhados para o ambulatório do Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial do Departamento de Odontologia do Hospital Amaral Carvalho;
- Lesões com intervalo de 25 mm a 100 mm no seu maior diâmetro;
- Pacientes que consentiram em participar do estudo aprovaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram o critério abaixo relacionado:

- Gestação;
- Recidiva operatória da lesão óssea mandibular benigna;
- Paciente apresentando doenças de base sistêmicas, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Nefropatia, Doença Cardíaca Obstrutiva, Coronariopatia, Doença de Chagas, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Doenças do metabolismo ósseo, Alteração de colagenase, Hepatopatias;
- Tumores malignos;
- Pacientes irradiados.

3.2 Coleta de dados

Na primeira consulta, após a orientação e confirmação pelo paciente do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C), em todos os pacientes foi realizada a anamnese, seguindo-se a propedêutica diagnóstica específica, baseada no resultado da biópsia prévia da lesão, encaminhada ao Departamento de Patologia do Hospital Amaral Carvalho (HAC).

O material obtido da biópsia foi fixado em Solução de Formol a 10%, sendo processado e analisado. A nomenclatura utilizada para descrever as lesões foi àquela proposta pela Organização Mundial de Saúde.

Neste trabalho foram avaliados 20 pacientes com lesões ósseas mandibulares benignas, com padrão de crescimento agressivos e

expansivos, distribuídos aleatoriamente em dois grupos, de 10 pacientes cada. Todos foram submetidos a tratamentos conservadores, através da enucleação e curetagem associada à crioterapia com nitrogênio líquido. Os pacientes foram submetidos à anestesia geral. A incisão foi realizada na cavidade oral, sobre o rebordo ósseo; seguido da divulsão romba, descolamento do periósteo. A seguir foi realizada a exérese total da lesão através da curetagem mecânica, e, crioterapia com nitrogênio líquido na forma de spray, com três ciclos de um minutos de congelamento com intervalos de cinco minutos de descongelamento entre os ciclos. Em 10 pacientes após este método de tratamento foi realizado a reconstrução imediata com enxerto ósseo autógeno particulado, enquanto que em outros 10 pacientes, não foi realizado o enxerto.

O Grupo A - controle, consiste de 10 pacientes com lesões ósseas benignas de mandíbula, que serão submetidos à tratamento através da enucleação seguida da crioterapia, porém o enxerto ósseo autógeno não será inserido no defeito ósseo remanescente.

O Grupo B - estudo, consiste 10 pacientes com lesões ósseas benignas, que foram tratados pela enucleação e crioterapia, associada simultaneamente à reconstrução imediata com enxerto ósseo autógeno homogenizado em particulador ósseo¹, (Figuras 3 e 4).

¹ MOETO® (SIN – Sistema de Implante Nacional)

Figura 3 - Particulador ósseo

Figura 4 - Aspecto do osso autógeno particulado

Os enxertos ósseos foram retirados de áreas doadoras, tais como, mento, corpo e ramo mandibular ou região da crista do osso ilíaco, conforme a necessidade da área total da lesão óssea.

Todas as lesões foram tratadas pela crioterapia com nitrogênio líquido utilizando-se a mesma unidade de crio spray², (Figura 5).

² CRY-AC®

Figura 5 - Aparelho de crio spray

As lesões foram tratadas pela aplicação direta do nitrogênio líquido na forma de spray, à -198°C , até o total congelamento de toda a margem óssea. O tempo de espera entre os ciclos foi de um período de cinco minutos de descongelamento. No total foram realizados três ciclos completos de um minuto cada, método consagrado na literatura por vários autores (Marcove *et al.*, 1973, Ueno *et al.*, 1989, Salmassy e Pogrel, 1995, Curi *et al.*, 1997).

Tanto no Grupo A, quanto o Grupo B, foi realizada a síntese com fio de sutura reabsorvível de espessura 4-0.

A avaliação radiográfica foi realizada em todos os pacientes através da radiografia panorâmica de face, no intervalo de pré-operatório, pós-operatório após seis meses. Durante as tomadas radiográficas os pacientes foram posicionados segundo o plano de *Frankfurt*, na horizontal e plano sagital mediano, na vertical, em equipamento³, aferido para 70kV, 10mA, e

³ *Rothograph Plus*, “Villa Sistemi Medicali” (Dabi Atlante)

tempo de exposição de 17 segundos, no Departamento de Radiologia do Hospital Amaral Carvalho, Jaú, São Paulo, com o filme extra-oral 12,7 x 30,5cm. O cefalostato foi utilizado, com mentoneira, testeira e apoio lateral, com o paciente em mordida topo a topo ou com roletes de algodão quando da ausência dental. As medidas foram realizadas por meio de um paquímetro digital eletrônico⁴, por um único examinador, no intervalo radiográfico pré-operatório e pós-operatório de seis meses (Figura 6).

Figura 6 - Paquímetro digital eletrônico mostrando a medida da altura do forame

Nas radiografias panorâmicas, a altura do forame (AF) foi identificada pela menor distância entre a borda inferior da mandíbula e a mais baixa extremidade do forame mentoniano. A espessura da cortical mandibular (EC) foi medida ao nível do forame, perpendicularmente a borda inferior da mandíbula. A altura da mandíbula (AM), foi obtida pela distância entre a borda inferior da mandíbula e a borda superior do osso alveolar, ao nível de forame mentoniano, segundo o método de Wical e Swoope (1974a e 1974b).

⁴ LYMAN®

A altura do forame (AF) e a espessura da cortical (EC), forem avaliadas em ambos os grupos, tanto na radiografia pré-operatória (AF1 e EC1), quanto na radiografia pós-operatória de seis meses (AF2 e EC2). A altura da mandíbula (AM), foi avaliada na radiografia pós-operatória de seis meses (AM2).

A porcentagem do osso absorvido (%OA) foi determinada pelo método de Wical e Swoope (1974a e 1974b), ou seja, estimada a Altura original da mandíbula (AOM) pela proporção 2,90:1, obtém-se a %OA, que foi avaliada na radiografia pré-operatória:

$$AOM = 2,90 \times AF1$$

$$\%OA = (AOM - AM2) : AOM$$

Segundo o método utilizado por Benson *et al.*, em 1991, o índice panorâmico mandibular (PMI), é dado pela espessura da cortical inferior (EC) pela divisão da distância da margem inferior do forame mental até a borda inferior da mandíbula (AF). Os dados da pesquisa sugerem que a PMI pode ser um indicador de mudança da cortical óssea quando uma estimada massa óssea cortical na mandíbula é desejada.

Os dados estudados foram resumidos em tabelas e/ou gráficos contendo estatísticas descritivas.

A comparação entre os dois grupos de tratamento quanto às médias da Porcentagem do osso absorvido (%OA) foi realizada pelo teste *t* de Student para amostras independentes.

A comparação entre os dois grupos de tratamento e momentos de avaliação quanto ao índice mandibular panorâmico (PMI) foi realizada pela

técnica de análise de variância multivariada de perfis. Nesta técnica, testa-se primeiramente o efeito de interação momento*grupo de tratamento, isto é, se as mudanças nos índices são iguais nos dois grupos. Se as mudanças no tempo são iguais nos dois grupos (ie, não há efeito significativo de interação momento*grupo), testa-se o efeito de momento de avaliação e o efeito geral de grupo.

A comparação entre os dois grupos de tratamento quanto à ocorrência de cada complicação pós-operatória foi realizada pelo Teste Exato de Fisher, e a significância unicaudal e a bicaudal reportada.

O nível de significância de 5% foi adotado para todas as análises estatísticas.

4. Resultados

4.1 Características Demográficas

As características demográficas dos indivíduos participantes do estudo estão resumidas nas Tabelas 1 a 7.

Tabela 1 - Distribuição do tipo de lesão por grupo de tratamento

LESÃO	Grupo		Total (N=20)
	Crioterapia com enxerto ósseo (N=10)	Crioterapia sem enxerto ósseo (N=10)	
AMELO	7 (70,0%)	6 (60,0%)	13 (65,0%)
MIXOMA	1 (10,0%)	2 (20,0%)	3 (15,0%)
QCO	2 (20,0%)	2 (20,0%)	4 (20,0%)

Tabela 2 - Distribuição do local da lesão por grupo de tratamento

LOCAL	Grupo		Total (N=20)
	Crioterapia com enxerto ósseo (N=10)	Crioterapia sem enxerto ósseo (N=10)	
Corpo/Ramo D	2 (20,0%)	2 (20,0%)	4 (20,0%)
Corpo/Ramo E	1 (10,0%)	4 (40,0%)	5 (25,0%)
Corpo D	0 (0,0%)	1 (10,0%)	1 (5,0%)
Corpo E	2 (20,0%)	1 (10,0%)	3 (15,0%)
Ramo D	2 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)
Ramo E	2 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)
Sinfise Corpo D/E	0 (0,0%)	1 (10,0%)	1 (5,0%)
Sinfise Corpo E	0 (0,0%)	1 (10,0%)	1 (5,0%)
Sinfise E	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)

Tabela 3 - Distribuição do gênero por grupo de tratamento

Gênero	Grupo		Total (N=20)
	Crioterapia com enxerto ósseo (N=10)	Crioterapia sem enxerto ósseo (N=10)	
Feminino	3 (30,0%)	7 (70,0%)	10 (50,0%)
Masculino	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (50,0%)

Tabela 4 - Resumo descritivo de idade (anos) por grupo de tratamento

Grupo	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Crioterapia com enxerto ósseo	32,70	10	12,13	29,50	16	52
Crioterapia sem enxerto ósseo	23,80	10	14,40	19,00	12	55
Total	28,25	20	13,74	25,00	12	55

Tabela 5 - Resumo descritivo da área da lesão (mm²) por grupo de tratamento

Grupo	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Crioterapia com enxerto ósseo	1035,5972	10	547,6312	887,5835	537,37	2258,34
Crioterapia sem enxerto ósseo	1984,1912	10	812,6112	2155,4266	872,60	3062,43
Total	1509,8942	20	831,6529	1179,2144	537,37	3062,43

Tabela 6 - Resumo descritivo da largura área da lesão (mm) por grupo de tratamento

Grupo	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Crioterapia com enxerto ósseo	36,4230	10	15,4216	33,0650	21,88	66,50
Crioterapia sem enxerto ósseo	63,1640	10	18,3101	59,6650	39,40	97,15
Total	49,7935	20	21,4392	48,0400	21,88	97,15

Tabela 7 - Resumo descritivo da altura da lesão (mm) por grupo de tratamento

GRUPO	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Crioterapia com enxerto ósseo	28,2730	10	6,9820	27,3700	16,07	43,27
Crioterapia sem enxerto ósseo	30,9790	10	9,0607	28,6600	20,00	44,93
Total	29,6260	20	7,9942	27,3700	16,07	44,93

4.2 Análise Descritiva

As Tabelas 8 a 12 contém um resumo descritivo das medidas avaliadas no estudo por grupo de tratamento.

O Gráfico 1 contém um “boxplot” da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento que serve para verificar a descritivamente a dispersão dos dois grupos.

Tabela 8 - Resumo descritivo da altura do forame por grupo de tratamento e momento de avaliação

Momento	GRUPO	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Pré	Crioterapia com enxerto ósseo	12,2950	10	1,0274	12,3150	10,97	13,97
	Crioterapia sem enxerto ósseo	12,4460	10	2,7915	11,6850	9,28	16,94
	Total	12,3705	20	2,0487	12,1150	9,28	16,94
Pós	Crioterapia com enxerto ósseo	12,8240	10	1,1704	12,6500	11,28	15,01
	Crioterapia sem enxerto ósseo	12,3890	10	1,9248	12,1000	10,40	15,85
	Total	12,6065	20	1,5664	12,4600	10,40	15,85

Tabela 9 - Resumo descritivo da espessura cortical óssea por grupo de tratamento e momento de avaliação

Momento	GRUPO	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Pré	Crioterapia com enxerto ósseo	5,3150	10	0,8972	5,4550	4,03	7,03
	Crioterapia sem enxerto ósseo	4,2050	10	0,3741	4,1850	3,44	4,73
	Total	4,76	20	0,8786	4,5150	3,44	7,03
Pós	Crioterapia com enxerto ósseo	5,3930	10	1,0615	5,4050	4,25	7,55
	Crioterapia sem enxerto ósseo	4,1630	10	0,4261	4,2700	3,25	4,88
	Total	4,7780	20	1,0089	4,3450	3,25	7,55

Tabela 10 - Resumo descritivo de 100 vezes o índice mandibular panorâmico por grupo de tratamento e momento de avaliação

Momento	GRUPO	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Pré	Crioterapia com enxerto ósseo	43,2892	10	6,9225	42,2071	34,60	56,09
	Crioterapia sem enxerto ósseo	35,0698	10	7,3191	35,2518	25,84	50,05
	Total	39,1795	20	8,1150	38,9109	25,84	56,09
Pós	Crioterapia com enxerto ósseo	41,8656	10	5,7598	41,9948	34,49	50,30
	Crioterapia sem enxerto ósseo	34,1727	10	5,6467	33,9511	27,13	46,65
	Total	43,2892	10	6,9225	42,2071	34,60	56,09

Tabela 11 - Resumo descritivo da altura da mandíbula por grupo de tratamento e momento de avaliação

Momento	GRUPO	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Pré (2,9 x AF Pré)	Crioterapia com enxerto ósseo	35,6555	10	2,9795	35,7135	31,81	40,51
	Crioterapia sem enxerto ósseo	36,0934	10	8,0952	33,8865	26,91	49,13
	Total	35,8745	20	5,9412	35,1335	26,91	49,13
Pós	Crioterapia com enxerto ósseo	27,6130	10	5,9360	24,2100	21,00	39,05
	Crioterapia sem enxerto ósseo	15,6330	10	5,3162	15,0150	10,10	27,29
	Total	21,6230	20	8,2369	22,1200	10,10	39,05

Tabela 12 - Resumo descritivo da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento seis meses após a cirurgia

GRUPO	%OA 100* (AOM-AM Pós) /AOM					
	Média	N	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Crioterapia com enxerto ósseo	21,7005	10	20,0295	26,3754	-22,41	48,16
Crioterapia sem enxerto ósseo	52,9415	10	21,8040	51,9359	15,60	78,95
Total	37,3210	20	25,9243	36,0567	-22,41	78,95

Gráfico 1 - “Boxplot” da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento seis meses após a cirurgia

4.3 Comparação da Porcentagem de Osso Absorvido entre os Dois Grupos de Tratamento

As médias das porcentagens de osso absorvido foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos de tratamento ($p=0,0037$), sendo menor no grupo pela crioterapia com enxerto ósseo ($\mu \pm 2EP=21,70\% \pm 6,33\%$) do que no grupo tratado pela crioterapia sem enxerto ósseo ($\mu \pm 2EP=52,94\% \pm$). A Tabela 13 apresenta a diferença média entre os grupos estimada bem como um intervalo de 95% de confiança para a diferença na porcentagem entre o grupo tratado com crioterapia e com enxerto ósseo e o grupo tratado com crioterapia sem enxerto ósseo.

O Gráfico 2 apresenta as médias observadas de porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento.

Tabela 13 - Resultados do teste t de Student para amostras independentes para testar a igualdade de médias da porcentagem de osso absorvido entre os dois grupos de tratamento

Diferença Média (CEO-SEO)	Erro Padrão	t	gl	p	IC(95%) para a Diferença
31,2411	9,3626	3,34	19	0,0037	[11,5709; 50,9113]

Gráfico 2 - Média (+Erro Padrão) da porcentagem de osso absorvido por grupo de tratamento seis meses após a cirurgia

4.4 Comparação do Índice Mandibular Panorâmico entre os Dois Grupos de Tratamento e Momentos de Avaliação

Um resumo dos testes envolvidos na comparação do Índice Mandibular Panorâmico (PMI) encontra-se na Tabela 14. Não ocorreu interação momento*grupo ($p=0,7684$), isto é, as mudanças neste índice ao longo dos momentos de avaliação foram similares nos dois grupos. Não ocorreu efeito de tempo ($p=0,2041$), no entanto as médias dos índices foram diferentes entre grupos de tratamento ($p=0,0096$). A diferença entre grupos pode ser observada no Gráfico 3. O grupo tratado com crioterapia com enxerto ósseo teve médias maiores do Índice Mandibular Panorâmico (PMI) do que o grupo tratado com crioterapia sem enxerto.

Tabela 14 - Resumo dos testes de análise de variância multivariada do índice mandibular panorâmico

Efeito	GL Num	GL Den	F obs	P
Momento*Grupo	1	18	0,0894	0,7684
Momento	1	18	1,7362	0,2041
Grupo	1	18	8,3820	0,0096

Gráfico 3 - Média (+ Erro Padrão) do índice mandibular panorâmico por grupo de tratamento e momento de avaliação

4.5 Complicações Pós-Operatórias

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos quanto à proporção de cada complicação pós-operatória. No entanto, pode-se observar (Tabela 15 e Gráfico 4) que o grupo tratado com crioterapia com enxerto ósseo tende a ter menos fratura patológica, seqüestro ósseo, infecção e deiscência, e mais bloqueio maxilo-mandibular do que o grupo tratado com crioterapia sem enxerto, mas a amostra é muito pequena para confirmar essas suposições.

Tabela 15 - Distribuição de indivíduos com complicações pós-operatórias por grupo de tratamento

	Grupo		Total (N=20)	Teste Exato de Fisher Bilateral (p)	Teste Exato de Fisher Unilateral (p)
	Crioterapia com enxerto ósseo (N=10)	Crioterapia sem enxerto ósseo (N=10)			
Alguma	9 (10%)	10 (100%)	19 (95,0%)	1,0000	0,5000
Fratura Patológica	0 (0,0%)	3 (30,0%)	3 (15,0%)	0,2105	0,1053
Seqüestro Ósseo	0 (0,0%)	4 (40,0%)	4 (20,0%)	0,0867	0,0433
Parestesia	8 (80,0%)	6 (60,0%)	14 (70,0%)	0,6285	0,3142
Infecção	0 (0,0%)	3 (30,0%)	3 (15,0%)	0,2105	0,1053
Edema	4 (40,0%)	4 (40,0%)	8 (40,0%)	1,0000	0,6750
Recidiva	1 (10,0%)	1 (10,0%)	2 (10,0%)	1,0000	0,7632
Deiscência	4 (40,0%)	8 (80,0%)	12 (60,0%)	0,1698	0,0849
Bloqueio Maxilo- Mandibular	4 (40,0%)	1 (10,0%)	5 (20,0%)	0,3034	0,1517

Gráfico 4 - Distribuição de complicações pós-operatórias por grupo de tratamento

5. Discussão

Há 40 anos, desde que seus estudos experimentais e clínicos foram reportados, a crioterapia é utilizada no tratamento de lesões ósseas, possuindo um importante papel no tratamento de lesões ósseas benignas localmente invasivas dos maxilares (Gage *et al.*, 1966). O processo de crioterapia, por meio do nitrogênio líquido, mostrou ter a capacidade de desvitalizar os tecidos duro e mole na região maxilofacial (Emmings *et al.*, 1966, Sippel e Emmings, 1969, Emmings *et al.*, 1971, Bradley, 1978, Webb; Brockbank, 1984, Bradley, 1986). O mecanismo da crioterapia consiste da eliminação das células anormais dentro do osso pelo congelamento e desvitalização dos segmentos ósseos após o tumor macroscópico ter sido removido sem a necessidade da ressecção radical ou enxerto ósseo (Curi *et al.*, 1997). Os segmentos ósseos são tratados *in situ* sustentando a matriz óssea inorgânica, que age como um perfeito enxerto autógeno (Barbosa e Sanvitto, 1973c, Dong *et al.*, 1996, Curi *et al.*, 1997).

Com respeito aos tecidos moles, as vantagens da crioterapia são a facilidade de aplicação, a falta relativa de desconforto, a ausência de sangramento e o mínimo de escara. As desvantagens incluem, um imprevisível grau de edema pós-operatório, e, uma falta de precisão associada à extensa destruição tecidual na hora do tratamento. Se as margens dos tecidos forem

inadvertidamente expostas pelo nitrogênio líquido, a necrose tecidual resultante poderá causar uma deiscência como uma complicação pós-operatório (Salmassy e Pogrel, 1995). Segundo Schmidt e Pogrel, 2001, a mais comum das complicações pós-operatórias, era a deiscência, que foi observada em 15% de seus casos, enquanto Curi *et al.* (1997), relataram a deiscência de 36.1%. Em contrapartida, em nossa pesquisa, foi observada uma taxa de deiscência de 60% nos grupos, sendo maior no grupo não enxertado, que mostrou uma área média de 1.984mm² contra a área média de 1.036mm² para o grupo submetido ao enxerto ósseo autólogo. As deiscências foram tratadas com bochechos diários com solução de clorexidine a 0,12% (Figura 7).

Figura 7 - TC com reconstrução 3D de pós-operatório de crioterapia sem enxerto, mostrando a espessura do osso absorvido mandibular, favorável a fratura patológica

É de conhecimento geral, que a diminuição da densidade óssea humana e o aumento da porosidade iniciam no começo da terceira década de vida (Benson *et al.*, 1991). O auge da massa óssea se dá por volta dos trinta anos, quando também é iniciado o processo de perda óssea, usualmente afetando três vezes mais mulheres do que homens,

principalmente após a menopausa. Segundo Fisher, 1977, relata que a crioterapia aumenta o colapso e a morbidade no pós-operatório e predispõe as fraturas mandibulares.

Segundo Salmassy e Pogrel, 1995, as fraturas patológicas ocorrem em pacientes acima da quinta década de vida. As fraturas patológicas, nesta pesquisa, ocorreram em pacientes com prevalência na segunda década de vida. As fraturas patológicas ocorreram no grupo não enxertado (pacientes A, D e H), sendo que uma das lesões era um ameloblastoma, e, as outras duas lesões eram queratocisto. Todas as lesões apresentavam uma ou mais medidas com a dimensão maior do que 40mm (Quadro 1).

Quadro 1 - Distribuição das dimensões (mm) das lesões ósseas de indivíduos por grupo de tratamento

Caso	Crioterapia com enxerto Altura x Largura	Crioterapia sem enxerto Altura x Largura
A	30,18 X 42,64	26,57 X 39,40
B	33,96 X 66,50	26,83 X 57,01
C	27,18 x 37,97	30,49 x 97,15
D	27,56 X 23,14	20,43 X 52,45
E	24,56 X 21,88	43,45 X 62,32
F	16,07 X 41,90	44,93 X 68,16
G	43,27 X 24,25	20,00 X 43,63
H	28,43 X 55,45	25,21 X 86,64
I	26,39 X 28,16	40,27 X 52,81
J	25,13 X 22,34	31,61 X 72,07

Contudo, as lesões envolviam uma área de 10 mm ou menos ate a margem inferior da mandíbula, em diferentes lugares. Este fato é importante, devido ao fato da aplicação de nitrogênio liquido resultar em uma desvitalização do osso de 2 a 3 mm abaixo das margens da cavidade óssea (Bradley e Fisher, 1975; Bradley, 1986). Pogrel *et al.*, 1998 e 2002, relatam

em suas pesquisas com porcos, que a penetração e margem da necrose celular produzida pelo nitrogênio líquido média é de 0,82mm (0,51 a 1,52mm), e, revelam que apesar do índice ser menor ao da literatura, a crioterapia pode ser adequada para prevenir lesões ósseas localmente agressivas. Segundo Fisher, 1977, o auge do enfraquecimento ósseo após a crioterapia ocorre na 8ª semana do pós-operatório. Neste trabalho, no Grupo A, na paciente H a fratura patologia ocorreu na 5ª semana do pós-operatório, devido a espessura do osso estar pequena (Figura 8).

Figura 8 - Média da área da lesão (mm²) por grupo de tratamento

Entretanto, a paciente A, após um mês, manifestou infecção e uma área radiolúcida correspondendo à recidiva da lesão. Foi submetida à segunda intervenção cirúrgica de curetagem e crioterapia, sofrendo a fratura patológica na 4ª semana, durante a mastigação. Em contraste, há seis pacientes com lesões maiores de 40mm que receberam a reconstrução com enxerto ósseo autólogo particulado (pacientes A, B, C, F, G e H), que não

ocorreram fraturas ou seqüestros ósseos (Anexo D), sendo a taxa de 15% de fraturas patológicas com uma preservação de 24 meses. Todos os pacientes do Grupo A foram tratados redução fechada, utilizando Barra de Erich ou "splint" de resina acrílica, com bloqueio maxilo-mandibular por seis semanas. Em adição, foram observadas taxas de 3,2% (Pogrel, 1993), de 10% (Salmassy e Pogrel, 1995), e de 11,1% por Curi *et al.* (1997). Em contrapartida, Marciani *et al.* (1977), obtiveram uma fratura patológica após 6 meses, correspondendo ao local de deiscência de dois meses, e, Pogrel (1993) relatou em um caso de ameloblastoma que ocorreu uma fratura patológica após quatro meses. Em adição, a paciente D, do grupo sem enxerto ósseo, sofreu uma fratura após nove meses do procedimento cirúrgico aumentando a taxa para 30% no Grupo A, e atingindo uma porcentagem de 15% entre os grupos (Figura 9 e 10).

Figura 9 - Radiografia panorâmica mostrando lesão em corpo de mandíbula, paciente D, Grupo A

Figura 10 - Paciente D, com fratura patológica após nove meses do procedimento de crioterapia sem enxerto ósseo

Em contrapartida, Pogrel, *et al.*, em 2002, relatam uma taxa de 50% para fratura, no grupo não enxertado, enquanto que no grupo enxertado não houve complicações, assim como em nossa pesquisa. Segundo Emmings *et al.* (1971), Marciani *et al.* (1977), Pogrel (1993), Salmassy e Pogrel (1995), e (Curi *et al.*, 1997), todas as fraturas patológicas ocorreram após a 6ª semana de pós-operatório, e, com maior incidência na região de ângulo e corpo de mandíbula. Em contrapartida, no Grupo A, as fraturas ocorreram antes deste período, porém a incidência foi em corpo e ramo mandibular. No Grupo B, um paciente (H) com um queratocisto, apresentava fratura e infecção pré-operatória, e o tratamento após curetagem e crioterapia foi a redução aberta, com fixação interna rígida com placa angulada em corpo e ramo de mandíbula (Figura 11 e Anexo E).

Figura 11 - TC mostrando paciente com fratura pré-operatória em corpo de mandíbula direito (paciente H, Grupo B)

No Grupo A, quatro pacientes (A-F-H-J) apresentaram seqüestros ósseos, enquanto que o Grupo B não apresentou. A taxa de seqüestro ósseo foi de 20% entre os grupos por nós pesquisados. As pacientes foram tratadas por debridamento e a sequestrectomia seguido por irrigação com soro fisiológico a 0,9%. A taxa de seqüestro ósseo na literatura varia de 5% (Pogrel, 1993) a 9,6% (Salmassy e Pogrel, 1995), enquanto Pogrel *et al.*, em 2002, relatam uma taxa de 50% seqüestros ósseos, no grupo não enxertado.

No Grupo A, a pacientes A, após a primeira intervenção cirúrgica e remoção de seqüestro ósseo, apresentou um quadro com saída de exsudado purulento do leito operado na 5ª semana, característico de infecção, enquanto outros pacientes do Grupo A (C-F), infectaram entre a 1ª e 2ª semana pós-operatória do procedimento de curetagem e crioterapia. Todos foram controlados por limpeza cirúrgica e antibioticoterapia por 10 dias. No Grupo B, submetido à enxertia óssea não ocorreu caso de infecção. A taxa média de infecção foi de 15%, semelhante à taxa de 16% de Dong *et al.*, em 1996. Popescu e; Spirescu, 1980, relata 75 % a taxa de infecção, em

consenso, Emmings *et al.*, 1971, Marciani *et al.*, 1977, e, Curi *et al.*, 1997, relatam uma taxa de 5,5%.

Quanto à perda de sensibilidade dos nervos, referente à parestesia do nervo alveolar inferior, o próprio neurônio é desvitalizado pelo congelamento, mas a bainha do axônio é resistente ao congelamento e permanece intacta, permitindo o crescimento de um novo neurônio descendente á bainha do axônio, facilitando o mínimo de retorno parcial da função nestes casos (Pogrel, 1993).

A taxa de perda de sensibilidade dos nervos encontrada foi de 70%. No Grupo A, seis pacientes (B-C-G-H-I-J) apresentaram um quadro de parestesia do nervo alveolar inferior, e 8 pacientes do Grupo B (A-B-D-F-G-H-I-J). Os pacientes foram tratados com neurolépticos e complementos vitamínicos do complexo B, e, o retorno da sensibilidade de todos os casos ocorreu durante o período de estudo, que foi de dois anos. A sensação de dor foi avaliada com testes de sensação fina e grosseira, pela sensação de toque fino com a discriminação e localização de dois pontos traves de alfinetes. A perda de sensibilidade da inervação periférica e local dos nervos foi freqüentemente encontrada por vários autores, e, em porcentagens bem variáveis. Autores, como Sippel e Emmings (1969), Webb e Brockbank (1984), e Curi *et al.* (1997), relataram uma baixa taxa de parestesia do nervo alveolar inferior, que foi em média 5,5 % dos casos, e, Jensen *et al.* (1988), relataram uma taxa de 4,5 %, após a crioterapia. Em contrapartida, Pogrel (1993), relata uma taxa de 51,3 % de perda de sensibilidade do nervo alveolar inferior, enquanto Dong *et al.* (1996), relataram uma taxa de 61,2 %,

e Jensen *et al.*, em 1997, relataram uma taxa de 45,4%, resultados equivalentes à porcentagem dos grupos da pesquisa de 60% para o Grupo não enxertado e de 80% para o Grupo enxertado. No Grupo B, na sua grande maioria o nervo alveolar inferior estava próximo ou envolvido na própria lesão, assim como as lesões maiores de 50mm do Grupo A.

Vários autores trataram lesões ósseas, tais como ameloblastoma, queratocisto e mixoma através da curetagem ou enucleação associado à crioterapia, sem sinais de recidiva (Emmings *et al.* 1971, Marciani *et al.*, 1977, Kauzman *et al.*, 1983, Webb e Brockbank, 1986, Pogrel, 1993, Salmassy e Pogrel, 1995), enquanto, outros autores, relataram maiores recidivas após o tratamento (Jensen *et al.*, 1988).

Curi *et al.* (1997), relatam que a taxa de recidiva local para ameloblastoma tratado com curetagem e crioterapia foi de 30,6%, enquanto a média dos nossos grupos foi de 10%, também para ameloblastoma, no Grupo A, (paciente A), e, o Grupo B (o paciente B).

Schmidt e Pogrel, 2001, relataram que 11,5% desenvolveram uma recorrência em queratocistos odontogênicos, entretanto, o método da curetagem associada à crioterapia, resultou em 40% de recidiva, segundo Ueno *et al.* (1989), que concluíram que não houve evidência da crioterapia resultar maior sucesso cirúrgico. A taxa de recidiva inicial, neste mesmo método, foi de 25% (Pogrel, 1993), e de 8,3% na recidiva secundária (Curi *et al.*, 1997), enquanto pesquisas de longo tempo de acompanhamento, não houve recidivas (Emmings *et al.*, 1971, Marciani e Trodahl, 1975, Salmassy e Pogrel, 1995, Dong *et al.*, 1996). Jensen *et al.*

(1988), em um trabalho comparativo de tratamento conservador de queratocistos relataram uma taxa de 38% de recidiva, após o tratamento da curetagem associada à crioterapia. Como foram mencionados nos estudos de Sippel e Emmings (1969), Pogrel (1993), Salmassy e Pogrel (1995) e Dong *et al.* (1996), os mixomas odontogênicos, tratados pela curetagem com crioterapia a taxa de recidiva foi de 5%.

Uma das dificuldades com a crioterapia tem sido a exata monitorização da extensão da necrose tecidual, devido à dificuldade do controle durante a aplicação do nitrogênio líquido na cavidade, o que torna imprevisível o resultado da necrose e do edema (Schmidt e Pogrel, 2001). Na pesquisa a taxa de edema ocorrido foi de 40% para os grupos com e sem enxerto ósseo, sendo que no Grupo A ocorreu em paciente (D-F-H-J), enquanto que no Grupo B, ocorreu nos pacientes (B-G-H-I).

O osso submetido ao congelamento, geralmente, remodela reduzindo a dimensão do osso pré-tratado. A redução no tamanho e a alteração na forma de contorno do osso são indicadores dos efeitos da crioterapia sobre o tecido duro. Salmassy e Pogrel (1995) relatam que quando restar uma cortical óssea remanescente intacta, um enxerto ósseo autógeno de forma particulada deverá ser introduzido em lesões maiores do que 4cm, acelerando o estágio inicial do processo osteogênico com material osteogênico no leito operatório. Schmidt e Pogrel (2001), discutiram ainda, a necessidade de prescrever dieta líquida no pós-operatório de enucleação com crioterapia por oito semanas, para evitar a fratura patológica de lesões extensas, e, acrescentar enxerto ósseo autógeno em lesões maiores do que

3cm em seu maior diâmetro. Há autores, que colocaram enxertos ósseos imediatos após a crioterapia, aumentando a altura do rebordo alveolar para a instalação de implantes e futura ancoragem protética (Pogrel, 1993, Salmassy e Pogrel, 1995, Schmidt e Pogrel, 2001), além do objetivo de reduzir o risco de complicações pós-operatórias, principalmente as fraturas patológicas.

Para avaliar se o lugar de um enxerto ósseo imediato facilitara mais tarde a reabilitação com implante, ou prótese, é necessário localizarmos o lugar da lesão e sua relação com a crista óssea alveolar da mandíbula. Caso a lesão localize na porção abaixo da crista alveolar, trata-se de um defeito intra-ósseo, e, caso a lesão envolva ou viole a crista óssea alveolar, esta lesão acarretara em um defeito ósseo pós-operatório neste local (Figuras 12 e 13).

Figura 12 - Tomografia computadorizada com imagem 3D, mostrando o defeito ósseo que envolve a crista do rebordo alveolar em corpo e ramo mandibular na paciente H do Grupo A

Figura 13 - TC com corte coronal mostrando a Paciente H (Grupo A), mostrando a dimensão da lesão (25,21 x 86,64 mm)

O Quadro 2, mostra a localização do defeito em cada grupo. Em uma combinação entre os grupos, 80% (16 de 20) das lesões envolviam a crista óssea alveolar.

Quadro 2 - Distribuição do tipo de defeito ósseo no Grupo A (crio sem enxerto) e Grupo B (crio com enxerto)

Tipo de defeito	Grupo A – CSE	Grupo B – CCE	Total (N=20)
Defeito intra-ósseo	D	E-I-J	4
Defeito envolvendo crista do rebordo alveolar	A-B-C-E-F-G-H-I-J	A-B-C-D-F-G-H	16

Salmassy e Pogrel, 1995, relatam em seu trabalho de pesquisa que nenhum dos pacientes que tiveram complicações pós-operatórias tinham lesões isoladas de defeitos intra-ósseos. Em contrapartida, em nossa pesquisa, tanto o grupo com enxerto (pacientes E-I-J), quanto o grupo sem enxerto (paciente D), apresentaram complicações variadas, sendo no Grupo A: edema, deiscência, e fratura patológica após 9 meses; e, o Grupo B: parestesia, edema e deiscência (Anexos D e E).

A porcentagem do osso absorvido foi avaliada pelo método de Wical e Swoope (1974a e 1974b), ou seja, estimada a Altura Original da Mandíbula (AOM) pela proporção 2,90:1, avaliada na radiografia pré-operatória. Obtém-se a %OA, pela AM avaliada na radiografia pós-operatória de seis meses dividido pela AOM, mostrada no Gráfico 1.

Segundo o índice utilizado por Benson *et al.*, em 1991, o PMI, não ocorreu interação momento*grupo ($p=0,7684$), isto é, as mudanças neste índice ao longo dos momentos de avaliação foram similares nos dois grupos, e, foram estatisticamente sem significância quanto à distorção da radiografia panorâmica no pré-operatório e no pós-operatório (Gráfico 3).

Com relação à porcentagem de osso absorvido com parâmetro a altura original da mandíbula, o grupo sem enxerto ósseo, a taxa média foi de 52,94% (78,95% a 15,60 %), enquanto que no grupo com enxerto ósseo a média foi de 21, 70% (48,16% a -22,41%). Portanto, a altura óssea alveolar residual foi de 79,30% do nível pré-operatório do grupo enxertado, e 47,06% do nível pré-operatório para o grupo não enxertado (Gráfico 2). O paciente (A), no grupo enxertado mostrou um índice de -22, 41%, isto é, a altura final da mandíbula mostrou-se maior em 22% do que a altura original da mandíbula após o enxerto (Figuras 14 e 15).

Figura 14 - Radiografia panorâmica do pré-operatório do paciente A do Grupo B, com lesão em corpo mandibular com 30,18 x 42,64 mm

Figura 15 - Radiografia panorâmica de seis meses pós-operatório do paciente A, grupo B, após a crioterapia com enxerto ósseo autólogo particulado posicionado no osso remanescente. A porcentagem de osso absorvido mostrou uma taxa de -22,41%

A variabilidade em torno da média é menor estatisticamente no grupo com enxerto, o que torna o procedimento mais previsível; enquanto no grupo sem enxerto o procedimento torna-se menos previsível.

Em adição, Salmassy e Pogrel, 1995, relatam que a altura alveolar residual pré-operatória, no grupo enxertado foi de 81%, porém em contrapartida, o grupo não submetido ao enxerto, a taxa foi de 78%, esta diferença no grupo sem enxerto pode ser devido a este grupo em nossa pesquisa apresentar lesões maiores que envolviam a crista do rebordo alveolar, formando defeitos reais a pós a cirurgia (Gráfico 1).

6. Conclusões

A conclusão principal deste estudo mostrou que a altura óssea alveolar residual foi de 79,30% do nível pré-operatório do grupo submetido a crioterapia com enxerto, enquanto que para o grupo submetido a crioterapia sem enxerto ósseo, a taxa foi 47,06% do nível pré-operatório associada a cirurgia de curetagem de lesões ósseas benignas da mandíbula, quanto à porcentagem de osso absorvido 6 meses após o procedimento cirúrgico.

As conclusões secundárias mostraram:

a) - Os índices mandibulares panorâmicos nos dois momentos de avaliação e entre procedimentos utilizados, não ocorreu interação momento*grupo ($p=0,7684$), isto é, as mudanças neste índice ao longo dos momentos de avaliação foram similares nos dois grupos, e, foram estatisticamente sem significância quanto a distorção da radiografia panorâmica no pré-operatório e no pós-operatório;

b) - Quanto aos dois procedimentos cirúrgicos nas proporções de complicações pós-operatórias, temos:

c) - O grupo tratado pela crioterapia com enxerto ósseo tende a ter menos fratura patológica, seqüestro ósseo, infecção e deiscência, do que o grupo tratado com crioterapia sem enxerto.

7. A nexos

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Amaral Carvalho

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Amaral Carvalho - Jaú SP
Rua: Dona Silvéria 150, CEP 17210-080
Tel: (14) 36021372
E-mail: cebas@asol.com.br

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Amaral Carvalho analisou o Projeto de Pesquisa intitulado "AÇÃO DO ENXERTO ÓSSEO AUTOGENO NA REMODELAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADA À CRIOTERAPIA EM LESÕES ÓSSEAS DOS MAXILARES EM SERES HUMANOS" em 09 de outubro de 2002, e considerou APROVADO, de acordo com as Resoluções número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, podendo ser iniciado.

Jaú, 09 de outubro de 2002.

Carlos Hermann Schaal
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa.

Anexo B - Aprovação pela Comissão de Análise de Projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tomou conhecimento da execução do Protocolo de Pesquisa nº 566/04, intitulado: "Ação do enxerto ósseo autólogo na remodelação óssea associada à crioterapia em lesões ósseas dos maxilares em seres humanos", apresentado pela ÁREA DE FISIOPATOLOGIA EXPERIMENTAL.

No que tange a sua parte empírica, foi desenvolvido no Hospital Amaral Carvalho - Jauá SP, tendo o Comitê de Ética local aprovado o estudo em 09.10.02.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Cláudio Costa

Pesquisador Executante: Dra. Patrícia Radaic

CAPPesq, 06 de Julho de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M () F ()

DATA NASCIMENTO :/...../.....

ENDEREÇO : Nº : APTO :

BAIRRO : CIDADE :

CEP : TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL :

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M () F ()

DATA NASCIMENTO :/...../.....

ENDEREÇO : Nº : APTO :

BAIRRO : CIDADE :

CEP : TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

"Ação do enxerto ósseo autólogo na remodelação óssea associada à crioterapia em lesões ósseas dos maxilares em seres humanos"

PESQUISADOR: **Patricia Radaic**

CARGO/FUNÇÃO: Pós-Graduando INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CROSP: 52458

UNIDADE DO HCFMUSP: --x--

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
<u>RISCO BAIXO</u>	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 Anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Os ossos dos maxilares podem ser afetados por lesões localmente agressivas e recorrentes, cujo tratamento conservador através da curetagem, uma limpeza cirúrgica do osso, pode trazer uma taxa incerta de recorrência enquanto que o tratamento radical, como a remoção de uma parte do osso da mandíbula, pode causar um comprometimento funcional e estético. O objetivo desta pesquisa visa o tratamento das cavidades profundas e irregulares dos maxilares através do tratamento conservador, a curetagem, associado a um rápido método de congelação com um spray de nitrogênio líquido na área da lesão, resultando em um trauma direto das células. Na área do defeito ósseo será utilizado um enxerto ósseo com área doadora do osso ilíaco, situado no quadril, que induz a formação de osso e diminui o risco de complicações pós-operatórias, melhorando a altura do osso do maxilar, para uma melhor adaptação da prótese ou uma possível instalação de implante oral.
2. A utilização da crioterapia como tratamento para lesões ósseas dos maxilares é amplamente utilizado, e o uso de enxerto ósseo autógeno, da própria pessoa, na reparação da lesão óssea cirúrgica causada por trauma ou defeitos faciais nascidos com a pessoa é amplamente utilizado em cirurgias reparadoras da face. A associação de ambas técnicas será realizada com o intuito de avaliar os resultados das complicações pós-operatórias obtidas comparadas com a técnica cirúrgica simples da curetagem associada somente à crioterapia. Estas duas técnicas serão avaliadas através de exames radiográficos, verificando altura óssea adquirida.
3. As complicações pós-operatórias podem ser desde edema, com aumento de volume local, hematoma, ficando roxo, sequestros ósseos, deiscência do tecido gengival, com demora do tempo de cicatrização da gengiva, fratura óssea, exposição do osso alveolar, perda de sensibilidade do local cirúrgico, o aparecimento de gânglios inflamados na região do pescoço. Os pacientes que farão o enxerto poderão apresentar dor na região do quadril, ao caminhar por 2 semanas.
4. Os benefícios que poderão ser obtidos com o enxerto associado ao tratamento conservador habitual poderão ser desde a diminuição das complicações pós-operatórias, como, fratura óssea, deiscência com exposição do osso alveolar até uma melhor altura de osso o que permitirá uma melhor adaptação de uma prótese ou a instalação de implantes orais;
5. Durante a pesquisa os pacientes que apresentarem diagnóstico para quaisquer lesão odontogênica serão tratados pelo nosso serviço ambulatorial.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. A qualquer tempo, o paciente, terá acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. O paciente terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade de sua assistência.
3. A equipe de profissionais envolvidas neste projeto compromete-se em salvaguardar a confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados obtidos inerentes a cada paciente.
4. O paciente terá total disponibilidade de assistência no Hospital Amaral Carvalho, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Poderão ser acionados os canais legais no intuito de viabilizar indenizações por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. Qualquer dúvida ou esclarecimento deverá ser levado ao conhecimento do Dra. Patrícia Radaic, C.D. responsável por este projeto, que tomará as providências cabíveis para a resolução das dificuldades encontradas, através dos tel.: (11) 96010610 / 6291-1919 / (14) 3602-1204

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Os pacientes quando na oportunidade de realizar a Radiografia Panorâmica de Face e Tomografia Computadorizada, deverão retirar, todos os objetos metálicos, de uso pessoal que estiverem utilizando (ex.: colares, brincos, anéis, pulseiras, relógios e adornos), assim como próteses dentárias quando removíveis.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Jáú, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

PATRICIA RADAIC
CIRURGIA BUCO MAXILO FACIAL
CROSP 52458

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

8. Referências

Barbosa JF, Sanvitto LC. Crioterapia local - Denominação e histórico. *Acta Oncol Bras.* 1973a; 63:29-34.

Barbosa JF, Sanvitto LC. Crioterapia local - Mecanismos de ação do brusco e intenso resfriamento. *Acta Oncol Bras.* 1973b; 63:35-44.

Barbosa JF, Sanvitto LC. Crioterapia local - A Crionecrose. *Acta Oncol Bras.* 1973c; 63:63-8.

Barbosa JF, Sanvitto LC. Crioterapia local - Resistência das várias células e tecidos à agressão criogênica. *Acta Oncol Bras.* 1978a; 1:101-6.

Barbosa JF, Sanvitto LC. Crioterapia local - Métodos de obtenção de baixas temperaturas, substâncias criogênicas e aparelhos de crioterapia local. *Acta Oncol Bras.* 1978b; 1:107-14.

Barbosa JF, Sanvitto LC. Crioterapia local - Vantagens e desvantagens. *Acta Oncol Bras.*; 1978c; 1:115-8.

Barron RK. Cryoinstrumentation. In: von Leden H, Cahan WG. *Cryogenics in surgery*. New York: Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971; p.80-127.

Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol.* 1994; 65(12):1128-33.

Becker W, Urist MR, Tucker LM, Becker BE, Ochsenbein C. Human demineralized freeze-dried bone: inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. *J Periodontol.* 1995; 66(9):822-8

Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71(3):349-56.

Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(11):1281-6.

Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone, an experimental and clinical assessment. *Br J Oral Surg.* 1975; 13:111.

Bradley PF. Modern trends in cryosurgery of the maxillofacial region. *Int J Oral Surg.* 1978; 7:405.

Bradley PF. The cryosurgery of bone in maxillofacial region. In. *Cryosurgery of maxillofacial region.* Vol. 2. Boca Raton: CRC Press 1986; 55-91.

Bramley PA. Treatment of cysts of the jaws. *Proc R Soc Med.* 1971; 64:547-50.

Brannon RB. The keratocyst – a clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical Features . *Oral Surg*. 1976. 42:54.

Bras J, van Ooij CP, Abraham-Inpijn, Wilmlink JM, Kusen GJ. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: a diagnostic tool in metabolic bone loss. part ii. renal osteodystrophy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982; 53:647-50.

Browne RM. The odontogenic keratocyst: clinical aspects. *Br Dent J*. 1970; 128:255.

Cahan WG. Cryosurgery of malignant and benign tumors. *J St. Barnabas Medical Center*. 1967; 4:285-94.

Carvalho DR, Magro Filho O, Carvalho ACP. Implante de matriz óssea humana desmineralizada em forma de gel (Grafton DBM Gel®) em cavidades ósseas e tecido conjuntivo subcutâneo. Avaliação histológica em ratos. *Rev Bras Implantodont Prótese Implant*. 2003; 10(37):48-55.

Cerqueira PR, Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV. Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(1): 57-6.

Chuong R, Donoff RB, Guralnick W. The odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 1982; 40(12):797-802.

Cooper IS. Cryobiology as viewed by the surgeon. *Cryobiology*. 1964; 51:44-51.

Cooper IS, Amin I, Chandra R, Waltz JM. A surgical investigation of the clinical physiology of the LP- pulvinar complex in man. *J Neurol Sci*. 1973; 18(1): 89-110.

Crisp WE, Smith MS, Asadourian LA, Warrenburg CB. Cryosurgical treatment of premalignant disease of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1970; 107(5):737-42.

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

Dogo G. Cryo-bistoury and the electric bistoury in plastic surgery] *Cancro*. 1971; 24(6):337-47.

Dong YJ, Zhang GZ, Wang SP, Li Z. The use of immediate frozen autogenous mandible, for benign tumour mandibular reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 34(1):58-61.

Durand M, Favard P. *A célula*. São Paulo: Edgard & Blücher, 1972.

Emmings FG, Neiders ME, Greene GW Jr, Koepf SW, Gage AA. Freezing the mandible without excision. *J Oral Surg*. 1966; 24(2):145-55.

Emmings FG, Gage AA, Koepf SW. Combined curettage and cryotherapy for recurrent ameloblastoma of the mandible: report of case. *J Oral Surg.* 1971; 29(1):41-4.

Eversole LR. Cystic ameloblastoma - Behavior and treatment of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59:1316-8.

Fisher AD. Osteomyelitis of the mandible in a child. *J Oral Surg.* 1977; 35(1):60-3.

Franz TA, Nicholson JJ, Robinson LR. Rehabilitation in hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988 ;69(6):463.

Gage AA, Koepf S, Wehrle D, Emmings F. Cryotherapy for cancer of the lip and oral cavity. *Cancer.* 1965; 18(12):1646-51.

Gage AA, Greene GW Jr, Neiders ME, Emmings FG. Freezing bone without excision. An experimental study of bone-cell destruction and manner of regrowth in dogs. *JAMA.* 1966; 196(9):770-4.

Gage AA, Fazekas G, Riley EE Jr. Freezing injury to large blood vessels in dogs. With comments on the effect of experimental freezing of bile ducts. *Surgery.* 1967; 61(5):748-54.

Gage AA. Cryotherapy for oral cancer. *JAMA.* 1968; 204(7):565-9.

Gage AA, Emmings FG. Bone freezing in cryotherapy. *J St. Barnabas Medical Center*. 1973; 4:314-9.

Gardner DG, Sapp JP, Wysocki GP. Odontogenic and "fissural" cysts of the jaws. *Pathol Annu*. 1978; 13(Pt 1):177-200.

Gardner DG. The central odontogenic fibroma:An Attempt at clarification. *Oral surg oral med oral pathol*. 1980; 50:425-32.

Gaster RN, Davidson TM, Rand RW, Fonkalsrud EW. Comparison of nerve regeneration rates following controlled freezing or crushing. *Arch Surg*. 1971; 103(3):378-83.

Goldenberg D, Bieseker J, Zarins B, Baker R, Orringer M, Skinner D, Horsley B, Rutherford R, Scott R. Surgic grand rounds. *Md State Med J*. 1970; 19(3):51-61.

Goldstein JC. Cryotherapy in head and neck cancer. *Laryngoscope*., 1970; 80:1046-52.

Gonçalves EL. *Metabolismo e cirurgia*. São Paulo: Sarvier, 1973.

Gordh M, Alberius P. Some basic factors essential to autogeneic nonvascularized onlay bone grafting to the craniofacial skeleton. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999; 33(2):129-46.

Harbon S, Chartouni M, Ricbourg B. Morbidity of iliac bone grafts. A study apropos of 100 consecutive cases. *Ann Chir Plast Esthet*. 1991; 36(1):45-50.

Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol*. 1997; 26(1):3-15.

Hill CL. Symposium on cryosurgery. I. Pathophysiologic effect of cryosurgery. *Laryngoscope*. 1968; 78(4):620-2.

Jayme S, Abutara FH. Princípios da enxertia em seio maxilar – revisão da literatura. *Rev Bras Implantodont Prótese Implant*. 2003; 10(40):341-5.

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; 16(8):362-5.

Jensen J. Hip fractures. *Ugeskr Laeger*. 1997; 159(21):3124-5.

Kauzman A, Li SQ, Bradley G, Bell RS, Wunder JS, Kandel R. Cyclin alterations in giant cell tumor of bone. *Mod Pathol*. 2003; 16(3):210-8.

Kayan V, Etaner R, Kosemen H. Cryosurgery in treatment of intraoral hemangiomas. *Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie*. 1973; 95:245-55.

Li TJ, Wu YT, Yu SF: Unicystic ameloblastoma: a clinico- pathologic study of 33 chinese patients . *Am J Surg Pathol*. 2000; 24:1385.

Lovelock JE. The denaturation of lipid-protein complexes as a cause of damage by freezing. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957; 147(929):427-33.

Lynch JM, Gardner MJ, Worsey J. The continuing problem of all-terrain vehicle injuries in children. *J Pediatr Surg.* 1998 Feb;33(2):329-32.

Mar, RE, KLINE SN. Principles and techniques of bony reconstruction in cancer patients. In Fonseca RJ, Davis WH (eds). Major prosthetic surgery. Philadelphia: Saunders. 1986; p 347.

Marciani RD, Trodahl JM. Postoperative sequelae of cryosurgery. *J Oral Surg.* 1975; 33(6):458-61.

Marciani RD, Trodahl JN, Suckiel MJ, Dubick MN. Cryotherapy in the treatment of ameloblastoma of the mandible: report of cases. *J Oral Surg.* 1977; 35(4):289-95.

Marcove RC, Miller TR. Treatment of primary and metastatic localized bone tumors by cryosurgery. *JAMA.* 1969; 207:1890.

Marcove RC. The treatment of primary and metastatic localized bone tumors by cryosurgery. *Surg Clin N Amer.* 1969; 49:421.

Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, Bullough PB. Giant-cell tumors treated by cryosurgery. A report of twenty-five cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1973; 55(8):1633-44.

Maryman HT. Mechanics of freezing in living cells and tissues. *Science*. 1956; 124:515-21.

Misch CE, Dietsh F. Endosteal implants and iliac crest grafts to restore severely resorbed totally edentulous maxillae--a retrospective study. *J Oral Implantol*. 1994; 20(2):100-10.

Mozsary PG, Syers CS. Microsurgical correction of the injured inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985; 43(5):353-8.

Narhi TO, Hevinga M, Voorsmit RA, Kalk W. Maxillary overdentures retained by splinted and unsplinted implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001; 16(2):259-66.

Nary Filho H, Ilg JP. Atrofia severa de maxila. In Dinato JC, Polido V. *Implantes osseointegrados cirurgia e prótese*. 2001. São Paulo: Artes Médicas. p. 343-72.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral & maxilofacial*. 1995; Philadelphia: Guanabara Koogan. p. 485-524.

Norum ML, Moyer DL, Townsend DL, Hirose FM. Ultrastructural changes in normal human ectocervical epithelium immediately following cryosurgery. *Lab Invest*. 1969; 21(1):11-8.

Nystron E, et al. Bone grafts and Brånemark implants in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 2-year longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Impl.* 1993; 8(1):45-53.

Pansegau KJ, Fridrich KL, Lew D, Keller JC. A comparative study of osseointegration of titanium implants in autogenous and freeze-dried bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56(9):1067-73.

Pindborg JJ, Hansen J. Studies on odontogenic cyst epithelium II. Clinical and roentgenographic aspects of odontogenic keratocysts. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 58:283.

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

Pogrel MA, Yen CK, Taylor R. A study of infrared thermographic assessment of liquid nitrogen cryotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81(4):396-401.

Pogrel MA, Regezi JA, Fong B. Liquid nitrogen cryotherapy and immediate bone: an animal model. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56 (suppl) :53-6

Pogrel MA, Regezi JA, Fong B, Hakim-Faal Z, Rohrer M, Tran C, Schiff T. Effects of liquid nitrogen cryotherapy and bone grafting on artificial bone defects in minipigs: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(3):296-302.

Popescu V, Spirescu IE. Bone resection, extra-corporal cryotherapy and immediate re-implantation in the treatment of mandibular tumours. *J Maxillofac Surg.* 1980; 8(1):8-16.

Rinfret AP. Cryobiology. *J St Barnabas Medical Center.* 1967; 4:267-73.

Rissolo AR, Bennett J. Bone grafting and its essential role in implant dentistry. *Dent Clin North Am.* 1998; 42(1):91-116.

Rosenstein T, Pogrel MA, Smith RA, Salmassy DA: Cystic ameloblastoma - behavior and treatment of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59:1312.

Salmassy DA, Pogrel MA. Liquid nitrogen cryosurgery and immediate bone grafting in the management of aggressive primary jaw lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 53(7):784-90.

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

Sehdev MK, Huvos AG, Strong EW: Ameloblastoma of the maxilla and mandible. *Cancer.* 1974; 33:324.

Setrag AZ, David S, Marlin C. Effects of cryogenic temperature on microcirculation on the golden hamster cheek pouch. *Cryobiology.* 1970; 7:27-39.

Shafer, W.G.; Hine, M.K; Levy, B.M. Tumores benignos e. malignos da cavidade bucal. In Shafer, W.G; Hine, MK; Levy, BM. *Tratado de patologia bucal*. Rio de Janeiro. 1987. Cap.2. p. 126-53.

Shatkin S, Hoffmeister FS. Ameloblastoma: a rational approach to therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965; 20(4):421-35.

Sippel HW, Emmings FG. Cryotherapy in the treatment of recurrent ossifying fibroma: report of case. *J Oral Surg*. 1969; 27(1):32-5.

Small IA, Waldron CA. Ameloblastoma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1955; 8:281-97.

Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH Jr, Wagner JR. Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin North Am*. 1992; 36(1):151-86.

Smith JJ, Fraser J. An estimation of tissue damage and thermal history in the cryolesion. *Cryobiology*. 1974; 11(2):139-47.

Stal S, Goldberg L. Nonexcisional therapy for benign skin lesions. *Clin Plast Surg*. 1987; 14(2):237-42.

Tavano O, Pavan AJ. Avaliação da solução kodak no que se refere às densidades ótica e radiográfica, analisadas pelo fotodensímetro MRA e pelo sistema digital DIGORA, no filme Kodak DF-58. *Rev Fac Odontolo Bauru*. 2000; 8(1/2):51-7.

Toller PA. Newer concepts of odontogenic cysts. *Int J Oral Surg.* 1972; 1(1):3-16.

Tomich CE, Shafer WG. Squamous acanthoma of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974; 38(5):755-9.

Torre D. Cryosurgery in dermatology. In von Leden H, Cahan WG. *Cryogenics in surgery.* New York: Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971; p. 500-29.

Townsend DA. Cryosurgery in gynecology. In von Leden H, Cahan WG. *Cryogenics in surgery.* New York: Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971; p. 471-99.

Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54(4):486-94.

Turnbull AD, Cahan WG. Cervical ganglioneuroma. *NY State J Med.* 1971; 71(4): 470-2.

Ueno S, Mushimoto K, Shirasu R. Prognostic evaluation of ameloblastoma based on histologic and radiographic typing. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47(1):11-5.

Urist M. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965; 150(3698): 893-9.

Vedtofte P, Praetotius F. Recurrence of the keratocyst in relation to clinical and histologic features. *Int J Oral Surg.* 1979; 8:412.

von Leden H, Cahan WG. *Cryogenics in surgery.* New York: Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971; p. 182-234.

von Leden H, Cahan WG. *Cryogenics in surgery.* New York: Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971; p.471-99.

von Wowern N, Stoltze K. Pattern of age related bone loss in mandibles. *Scand J Dent Res.* 1980; 88(2):134-46.

Walter P, Hundeshagen H, Borst HG. Treatment of acute myocardial infarction by transmural blood supply from the ventricular cavity. *Eur Surg Res.* 1971; 3(2):130-8.

Webb DJ, Brockbank J. Combined curettage and cryosurgical treatment for the aggressive "giant cell lesion" of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 15(6):780-5.

Webb DJ, Brockbank J. Treatment of the odontogenic keratocyst by combined enucleation and cryosurgery. *Int J Oral Surg.* 1984; 13(6):506-10.

Wical KE, Swoope CC. Studies of residual ridge resorption. I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *J Prosthet Dent.* 1974a; 32(1):7-12.

Wical KE, Swoope CC. Studies of residual ridge resorption. II. The relationship of dietary calcium and phosphorus to residual ridge resorption. *J Prosthet Dent*. 1974b; 32(1):13-22.

Williams DF, Hunt JA, van der Laan JS, Schakenraad J. Quantitative in vivo assessment of the tissue response to dermal sheep collagen in abdominal wall defects. *Biomaterials*. 1993; 14(5):378-82.

Wolfson RJ, Cutt RA, Ishiyama E, Myers D. Symposium on cryosurgery. 3. Cryosurgery for Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1968; 78(4):632-42.

Wolfson RJ, Cutt RA. Cryosurgery in otology. In von Leden H, Cahan WG. *Cryogenics in surgery*. New York: Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971; p.286-307.

Zachariades, N. Odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985; 43:177.

Zetola A. Reconstrução da mandíbula posterior atrófica. In Dinato JC, Polido V. *Implantes osseointegrados cirurgia e prótese*. 2001. São Paulo: Artes Médicas. p. 373-95.