

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

GUILHERME TRINDADE BATISTÃO

**Manejo do colesteatoma adquirido em indivíduos com  
fissura palatina: uma experiência institucional**

**Management of acquired cholesteatoma in patients with  
cleft palate: an institutional experience**

BAURU

2020

GUILHERME TRINDADE BATISTÃO

**Manejo do colesteatoma adquirido em indivíduos com  
fissura palatina: uma experiência institucional**

**Management of acquired cholesteatoma in patients with  
cleft palate: an institutional experience**

Dissertação apresentada apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação, na área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Profa Dra Jeniffer de Cássia Rillo Dutka

Coorientador: Prof Dr Luiz Fernando Manzoni Lourençone

Versão Corrigida

BAURU

2020

Batistão, Guilherme Trindade

Manejo do colesteatoma adquirido em indivíduos com fissura palatina: uma experiência institucional/ Guilherme Trindade Batistão -- Bauru, 2020.

000 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, ano de defesa.

Orientadora: Profa Dra Jeniffer de Cássia Rillo Dutka  
Coorientador: Prof Dr Luiz Fernando Manzoni Lourenço

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data: 23/09/2020



Guilherme Trindade Batistão

Comitê de Ética do HRAC-USP

Protocolo nº: CAAE:

85190218.4.0000.5441

Data: 25 de Abril de 2018

## FOLHA DE APROVAÇÃO

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus primeiramente por me ajudar a compreender os desafios da vida. A Profa. Dra. Jeniffer que me orientou durante toda a pesquisa, por me aceitar e me dar suporte neste caminho ao longo do mestrado.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Luiz Fernando por toda ajuda, orientação durante a pesquisa e formulação do trabalho, que foram essenciais nessa trajetória.

Agradeço minha família pelo suporte e por sempre estarem ao meu lado.

Agradeço a minha esposa, minha maior companheira, pelo incentivo e suporte no momento de tomada de decisões.

Aos funcionários do Centrinho que foram solícitos e me permitiram realizar a pesquisa, sempre dispostos a contribuir para o andamento do trabalho.

Aos professores da banca, pela presença, interesse e disponibilidade para contribuir com a pesquisa.

Por fim, agradeço o Centrinho e a instituição da Universidade de São Paulo pela oportunidade de realizar a pesquisa em prol da comunidade, dos pacientes com anomalias craniofaciais e da ciência.

*Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está  
vendo e pensar uma coisa diferente.*

***Roger Von Oech***

## RESUMO

Esta revisão retrospectiva de prontuários inclui 97 pacientes com anomalias craniofaciais e colesteatoma adquirido em 118 orelhas comprovado através do exame anatomopatológico. Os dados foram coletados dos prontuários médicos entre os anos de 1994 e 2018. O estudo teve como objetivo primário identificar e descrever o tratamento cirúrgico do colesteatoma em pacientes com anomalias craniofaciais e fenda labial/palatina, e analisar a experiência institucional. O objetivo secundário foi identificar e descrever o perfil epidemiológico dos pacientes estudados. A primeira cirurgia realizada em 76 das 118 orelhas (64,4%) foi a mastoidectomia cavidade fechada/*Wall up* (CWU), enquanto 42 das 118 orelhas (35,6%) receberam a técnica de mastoidectomia cavidade aberta/*Wall down* (CWD). Durante o período de acompanhamento desses pacientes, que variou de 2 a 29 anos, com uma média de 13,4 anos ( $\pm 5,88$ ), 77 CWU (38,9%) e 121 CWD (61,1%) foram realizadas. Isso elevou o total para 198 cirurgias de mastoidectomia em 118 orelhas de 97 pacientes. Das 77 mastoidectomias CWU, 65 (84,4%) apresentaram recorrência do colesteatoma. No seguimento das mastoidectomias cavidade aberta, houve novas abordagens cirúrgicas em 15 dos 121 procedimentos (12,3%), com 6 pacientes (4,9%) apresentando recidivas de colesteatoma anatomopatologicamente comprovadas e 9 (7,4%) que foram abordados cirurgicamente por instabilidade clínica, para limpeza da cavidade sem identificação de recorrência da doença. As mastoidectomias cavidade aberta como primeiro procedimento apresentaram uma taxa de 1,1 procedimentos realizados por orelha, enquanto que nas cirurgias que iniciaram seu tratamento pela mastoidectomia cavidade fechada a taxa foi de 1,8 procedimentos por orelha. A abordagem precoce com técnicas de mastoidectomias cavidade aberta clássicas / modificada, guiadas por critérios específicos de indicação, pode ser mais resolutiva, impedir múltiplos procedimentos e preservar a via óssea para facilitar possíveis reabilitações auditivas futuras nesses pacientes.

Palavras-chave: Fissura palatina. Colesteatoma. Mastoidectomia.



## ABSTRACT

### **Management of acquired cholesteatoma in patients with cleft palate: an institutional experience**

This retrospective review of medical records includes 97 patients with craniofacial abnormalities and acquired cholesteatoma confirmed with anatomopathology exams in 118 ears. The reported data were collected from medical records between 1994 and 2018. The primary objective of this study was to identify and to describe the surgical treatment of cholesteatoma in patients with craniofacial abnormalities, cleft lip / palate, and analyze the institutional experience. The secondary objective was to identify and describe the epidemiological profile of the patients studied. The first surgery performed in 76 of the 118 ears (64.4%) was the *Wall up* mastoidectomy (CWU), while 42 of the 118 ears (35.6%) received the *wall down* technique (CWD). During the follow-up period of these patients, which ranged from 2 to 29 years, with a mean of 13.4 years ( $\pm$  5.88), 77 CWU mastoidectomies (38.9%) and 121 CWD (61.1%). This brought the total to 198 mastoidectomy surgeries in 118 ears of 97 patients. Of the CWU mastoidectomies, 65 of the 77 (84.4%) had cholesteatoma recurrence. Following CWD mastoidectomies, there were new surgical approaches in 15 of 121 procedures (12.3%), with 6 patients (4.9%) presenting anatomopathologically proven cholesteatoma recurrences and 9 (7.4%) with clinical instability for cleaning of the cavity without identification of disease recurrence. The CWD as the first procedure presented a rate of 1.1 procedures performed per ear, while in surgeries that started its treatment by CWU the rate was 1.8 procedures per ear. The early approach with classic / modified CWD techniques, guided by specific indication criteria, can be more resolute, prevent multiple procedures and preserve the bone pathway to facilitate possible future hearing rehabilitation in these patients.

Keywords: Cleft palate. Cholesteatoma. Mastoidectomy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Diagrama que ilustra a seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 2 – Distribuição da idade de diagnóstico do colesteatoma no estudo.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 3 – Diagrama que ilustra os procedimentos cirúrgicos dos pacientes com fissuras associadas à síndromes.....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 4 – Diagrama dos procedimentos de Tubos de ventilação realizados.....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 5 – Diagrama dos procedimentos de Tubos de ventilação realizados divididos por orelha.....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 6 – Histograma mostrando a distribuição do tempo em que ocorreu a recidiva a partir do primeiro CWU e CWD.....</b>	<b>47</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 - Distribuição da idade de diagnóstico dos pacientes.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 2 - Distribuição dos pacientes pelo tipo de fissura.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 3 - Região da orelha média acometida pelo colesteatoma.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 4 - Relação dos pacientes com fissuras associadas à síndromes....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 5 - Procedimentos com a técnica CWU.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 6 - Procedimentos com a técnica CWD.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 7 - Resultados do teste T-Student.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 8 - Distribuição dos pacientes segundo o tipo de fissura.....</b>	<b>50</b>

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA</b>	17
1.1	FISSURA PALATINA	17
1.2	SÍNDROMES ASSOCIADAS AO COLESTEATOMA	18
1.3	COLESTEATOMA	19
1.4	OTITE MÉDIA SEROSA (OME) E TUBOS DE VENTILAÇÃO (TV)	22
1.5	MANEJO CIRÚRGICO DO COLESTEATOMA	23
2	<b>PROPOSIÇÃO</b>	28
3	<b>ARTIGO</b>	32
4	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	
	<b>REFÊRENCIAS</b>	
	<b>ANEXOS</b>	

# **1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA**



## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 FISSURA PALATINA

A fissura labiopalatina (FLP) é a malformação congênita mais comum da região craniofacial, pode acometer o lábio, o alvéolo, o palato duro e o palato mole (BRITO *et al.*, 2012). Tem uma incidência no mundo estimada em 1 a 7 para cada 1000 nascimentos (MOSSEY *et al.*, 2009). No Brasil a prevalência é de 1 para 650 nascidos vivos (NAGEM FILHO; MORAES; ROCHA, 1968), variando entre diversas etnias com uma maior incidência em asiáticos e nativos americanos. (BRITO *et al.*, 2012).

As fissuras palatinas podem ser classificadas de diversas maneiras, analisando diversos fatores, como aparência, genética, anatomia e embriologia. A classificação de Spina *et al.* (1972) considera o forame incisivo como referência, formando uma classificação com quatro grupos: pré forame incisivo, transforame incisivo, pós-forame incisivo e fissuras raras de face. As fissuras também podem ser classificadas pela sua localização e o envolvimento ou não, do tecido ósseo. Desta forma as fissuras transforame podem ser do tipo unilaterais ou bilaterais, as pós-forame incisivo podem ser uni ou bilaterais, completas ou incompletas assim como as pré forames. (SPINA *et al.*, 1972).

Dentre os tipos de fissura existentes, a frequência de cada tipo varia na população, sendo que a fissura transforame incisivo é a mais frequente (TOLAVORÁ, 1987). A maioria (80%) das fissuras é unilateral, sendo o lado esquerdo o mais comum (70%). O palato é acometido em 86% dos casos bilaterais e 68% dos unilaterais. (LYNCH; KIMBERLING, 1981; TOLAVORÁ, 1987).

No Brasil alguns autores realizaram estudos retrospectivos para analisar a frequência das fissuras labiopalatinas. A fissura transforame unilateral é a mais prevalente com 47,9% dos casos, seguida pela transforame bilateral com 24,7% e pós-forame completa com 23,2%. As menos prevalentes foram as fissuras pré forame unilateral 2,7%, pós-forame incompleta 0,4% e pré forame bilateral 0,2%. (CYMROT *et al.*, 2010).

Mossey *et al.* (2009) mostram que é mais comum que ocorra a fissura palatina isolada, no entanto, esta malformação pode estar relacionada a mais de 400

síndromes com malformações craniofaciais, como: Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndromes de Pierre Robin, Síndrome de Treacher Collins, Síndrome de Marfan, Síndrome do olho do gato, dentre outras. (MOSSEY; LITTLE, 2009).

Os indivíduos com fissura palatina, associada ou não, as síndromes, apresentam uma predisposição para desenvolvimento de Otite Média Efusão (OME). Isto se deve possivelmente a disfunção da tuba auditiva que pode originar uma pressão negativa na orelha média e com isso uma retração na *pars flácida* da membrana timpânica. A retração, que ocorre de forma progressiva, aumenta a chance de acúmulo de queratina em seu interior, e este material sem a possibilidade de *clearence*, acaba envolvido na gênese do colesteatoma primário. (DOYLE; CANTEKIN; BLUESTONE, 1980).

## 1.2 SÍNDROMES ASSOCIADAS AO COLESTEATOMA

As malformações craniofaciais acometem um grande grupo de indivíduos. Estima-se que haja mais de 400 síndromes associadas às anomalias craniofaciais, a maioria afeta a morfologia craniofacial e está associada às alterações no crescimento através do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) que interferem na formação de ossos e cartilagens. (STEIN, 2007).

A Síndrome de Down é uma das síndromes mais prevalentes associadas à fissura palatina. Dentre as anomalias craniofaciais sindrômicas menos prevalentes há alguns exemplos como a Síndrome de Apert; Síndrome de Crouzon; Síndrome de Pfeiffer; Síndrome de Muenke; Síndrome de Saethre-Chotzen; Síndrome de Carpenter; Sequência de Pierre Robin; Síndrome de Treacher Collins; Síndrome de Nager; Síndrome de Stickler; Síndrome de Van der Woude; Síndrome Velocardiofacial; Síndrome de Turner; Sequência de Pierre Robin; Microsomia Craniofacial e Síndrome de Möbius. (STEIN, 2007).

Neste estudo foram identificados pacientes com síndrome de Ehler Danlos, Síndrome da ectrodactilia, displasia ectodérmica, e da fenda labial/palatina (EEC), Kabuki, Síndrome de Opitz G/BBB, Alcoólica fetal, Stickler, Espectro óculo aurículo vertebral (EOAV) e Van der Woude.

A Síndrome de Kabuki (SK) é um distúrbio congênito raro (1/32000 nascimentos) que consiste em características faciais distintas, deficiência intelectual, baixa estatura e anormalidades dermatoglíficas e esqueléticas. Também estão



presentes neste estudo as síndromes decorrentes das malformações do primeiro e segundo arcos braquiais, como Stickler, Espectro óculo aurículo vertebral (EOAV) e Treacher Collins que promovem alterações morfológicas, predispondo ao desenvolvimento de patologias otológicas. (BOISGONTIER *et al.*, 2019).

A Síndrome G/BBB, também chamada de Síndrome de Opitz é uma anomalia congênita, autossômica dominante, ligada ao X, com alteração específica do gene MID1 que se caracteriza por uma falha no plano mediano do corpo. Seus principais elementos para o diagnóstico são a presença de hipertelorismo e de hipospádia no sexo masculino. Cerca de 50% dos pacientes também apresentam fissura de lábio e palato. O atraso mental é observado em metade dos casos, e outras malformações cardíacas podem estar presentes. (CHO *et al.*, 2006).

Uma das síndromes com associação importante com o colesteatoma é a síndrome de EEC, (ectrodactilia, displasia ectodérmica, síndrome da fenda labial/palatina) que é um distúrbio genético autossômico dominante raro, com grande variabilidade de expressão e penetrância reduzida. Afeta aproximadamente 1 em 18.000 recém-nascidos. (LOURENÇONE *et al.*, 2018).

### 1.3 COLESTEATOMA

O termo colesteatoma (cole=colesterol, este=gordura, e oma=tumor) apareceu na literatura em 1838, relatado por Johannes Muller, um anatomista alemão que descreveu o colesteatoma como tumor de gordura (MULLER, 1838., NEVOUX., *et al.* 2010). Em 1974 Shuknecht propôs o termo “keratoma” (tumor de queratina), que melhor condiz com a histologia da doença, porém, colesteatoma ainda permanece dominante na literatura. (DORNELLES *et al.*, 2005).

O colesteatoma é definido por Kuo *et al.* (2015) como uma lesão no osso temporal de forma cística bem delimitada, que é oriunda de um epitélio escamoso queratinizado. Alguns autores o definem como “pele no lugar errado”, pela característica histológica da patologia (ROBINSON, 1997). Seu padrão de crescimento é lento, com característica desorganizada e anormal (SHEAHAN *et al.*, 2002). Apesar desses fatores específicos de benignidade, o colesteatoma possui característica compressiva e erosiva em relação a estruturas adjacentes. (BENNETT *et al.*, 2006).

A incidência anual do colesteatoma é de aproximadamente 9,2 a 12,6 casos por 100.000 adultos e 3/100.000 em crianças. (TOS, 1988; NELSON *et al.*, 2002; OLSZEWSKA *et al.*, 2004).

A prevalência do colesteatoma varia de acordo com a raça. É mais prevalente em caucasianos e negros e tem menor prevalência em indianos e asiáticos (NEVOUX *et al.*, 2010). Há também uma ligeira predominância para o desenvolvimento de colesteatoma em mulheres na terceira década de vida. (ROSITO *et al.*, 2019).

Dentre as crianças com fissura palatina, aproximadamente 0,9 a 5,9% desenvolvem colesteatoma primário adquirido. Estima-se que a incidência de colesteatoma em pacientes com fissura palatina é 100 a 200 vezes maior que na população em geral. (DOMINGUEZ; HARKER, 1988; KUO *et al.*, 2015).

Com relação à histopatologia do colesteatoma, no aspecto microscópio, evidenciam-se três camadas: a camada cística, a camada de matriz e a de perimatriz. A primeira camada é composta por queratina com material sebáceo, purulento ou necrótico, já a camada de matriz é composta por epitélio escamoso estratificado hiperproliferativo. A camada de perimatriz tem em sua composição células inflamatórias, como linfócitos, neutrófilos e histiócitos. (FERLITO, 1993).

Sobre a fisiopatologia do colesteatoma, destaca-se a alteração da função da tuba auditiva. Alguns fatores anatômicos encontrados em pacientes com fissuras podem ter relação com a disfunção tubária, como a tubas mais curtas, um ângulo alargado entre as lâminas lateral e medial da cartilagem da tuba auditiva, um lúmen reto com menos elastina ou a inserção do músculo tensor do véu palatino na lâmina lateral à cartilagem. (DOMINGUEZ; HARKER, 1988).

Malformações craniofaciais sindrômicas, como a síndrome de Down, são dotadas de outras alterações que podem alterar a fisiologia tubária, como a porção cartilaginosa da tuba auditiva ser constituída por um menor número de células, hipotonia muscular relacionada aos músculos de abertura da tuba, mastóides pequenas ou alterações na nasofaringe. (BACCIU *et al.*, 2005).

Além da disfunção tubária presente nos pacientes com anomalias craniofaciais, também há fatores químicos, biológicos e genéticos envolvidos na formação e progressão do colesteatoma. Toxinas ou antígenos bacterianos associados a enzimas líticas, linfocinas e citocinas, podem estar relacionados à agressividade do colesteatoma. As principais bactérias isoladas em indivíduos com

colesteatoma são *Pseudomonas Aeruginosa* e *Staphylococcus Aureus*. (RICCIARDIELLO *et al.*, 2009).

As análises recentes na área da imuno-histoquímica mostraram que a progressão do colesteatoma e a resposta imune exacerbada à inflamação apresentam uma relação na forma de secreções autócrinas e parácrinas. (CHESHIRE *et al.*, 1991; ALBINO; KIMMELMAN; PARISIER, 1998; RAYNOV *et al.*, 2008; YOSHIKAWA *et al.*, 2013). Essas secreções parácrinas e autócrinas entre queratinócitos da matriz e fibroblastos de perimatriz regulam a homeostase e a regeneração tecidual nos colesteatomas (KUO *et al.*, 2015). Além disso, as células inflamatórias liberam diversos fatores de crescimento angiogênico. Estes fatores agem aumentando a formação de vasos e construindo uma nova rede que se apresenta como uma via de acesso ampla para os queratinócitos adentrarem a orelha média, que por sua vez liberam citocinas pró inflamatórias, (SUDHOFF *et al.*, 2000; OLSZEWSKA *et al.*, 2004).

A alta atividade proliferativa do colesteatoma, no sentido de proliferação para cicatrização de feridas, e não neoplásica, é verificada através de marcadores como as citoqueratinas 13/16, Ki67, antígeno nuclear celular proliferante e tromboomodulina etimidina. (BUJIA *et al.*, 1996; OLSZEWSKA *et al.*, 2004; BASSIOUNY *et al.*, 2012).

Os colesteatomas podem ser divididos conforme sua origem: os congênitos - que são específicos da infância - e os adquiridos - que afetam tanto adultos quanto crianças. (NEVOUX *et al.*, 2010). Esses dois tipos de colesteatoma apresentam fisiopatologias diferentes (KOJIMA *et al.*, 2001).

Os colesteatomas congênitos se apresentam no exame clínico com otoscopia normalmente evidenciando matriz epitelial posterior a membrana timpânica íntegra, sem história de otite média ou cirurgia prévia. (KOJIMA *et al.*, 2001). Sua etiologia reside a partir de um remanescente de tecido ectodérmico em qualquer porção do osso temporal. Contudo, nem todo o tecido ectodérmico que permanece como um vestígio cresce e se torna um colesteatoma (SODERBERG; DORNHOFFER, 1988; LASKIEWICZ *et al.*, 1991; FRIEDBERG, 1994).

Os colesteatomas adquiridos são definidos como a migração epitelial para orelha média, e podem ser classificados em primários ou secundários (SEMAAN; MEGERIAN, 2006). Os primários ocorrem como uma retração geralmente da *pars flácida* da membrana timpânica onde se acumula epitélio queratinizado. Os

colesteatomas adquiridos secundários ocorrem por uma migração de tecido queratinizado através de uma perfuração na membrana timpânica (SEMAAN; MEGERIAN, 2006).

A apresentação clínica do colesteatoma adquirido classicamente é descrita como uma otorréia fétida persistente. Audiologicamente, pode ocorrer uma perda auditiva condutiva progressiva, devido à alteração na cadeia ossicular, ou um déficit auditivo neurossensorial pelo dano coclear, associado ou não a zumbido. A progressão da doença na orelha média pode afetar estruturas da orelha interna como o labirinto, e gerar tontura. Sua progressão também pode afetar estruturas nervosas pela compressão como o nervo facial. (KUO *et al.*, 2015).

O colesteatoma apresenta múltiplas teorias para sua patogênese. (KOJIMA *et al.*, 2001; OLSZEWSKA *et al.* 2004). Dentre as principais teorias destacam-se:

- Teoria da invaginação: que envolve a invaginação ou uma bolsa de retração da *pars flácida* do tímpano, que comparado ao *pars tensa*, é menos fibrosa e menos resistente ao deslocamento. A bolsa de retração é causada por pressão negativa na orelha média, resultado da disfunção tubária. (SUDHOFF *et al.*, 2000a; OLSZEWSKA *et al.*, 2004 ;SUDHOFF *et al.*, 2000b).
- Teoria da invasão ou migração epitelial: defende que o epitélio escamoso queratinizado do tímpano invade ou migra para a orelha média através de um defeito traumático ou iatrogênico no tímpano (SUDHOFF *et al.*, 2000; OLSZEWSKA *et al.*, 2004).
- Teoria da Metaplasia Escamosa: propõe que ocorra transformação metaplástica da mucosa da orelha média no epitélio queratinizado, levando à formação do colesteatoma (SUDHOFF *et al.*, 2000a; OLSZEWSKA *et al.*, 2004 ;SUDHOFF *et al.*, 2000b).
- Teoria da hiperplasia das células basais: defende que o tecido subepitelial do espaço de Prussak poderia ser invadido por microcistos de colesteatoma, dentro da membrana de Shrapnell (*pars flaccida*). De acordo com essa teoria, os microcistos, gemas ou pseudópodes preenchidos com queratina são formados na camada basal do epitélio (SUDHOFF *et al.*, 2000a; OLSZEWSKA *et al.*, 2004 ;SUDHOFF *et al.*, 2000b).

#### 1.4 OTITE MÉDIA SEROSA (OME) E TUBOS DE VENTILAÇÃO (TV)

A OME persistente pode indicar procedimentos de inserção de tubos de ventilação, os quais apresentam na literatura, relação com o colesteatoma secundário. Tal fato pode ser observado nos estudos de Spilsbury *et al.* (2013), que analisaram crianças com fissura labiopalatina submetidas a múltiplos procedimentos de inserção de tubos de ventilação, e concluíram que crianças com fissura palatina, ou múltiplos procedimentos de inserção de tubos de ventilação são considerados fatores de risco para o do colesteatoma. (SPILSBURY *et al.*, 2010; SPILSBURY *et al.*, 2013).

Nestes estudos o risco de desenvolver colesteatoma aumentou quase seis vezes após quatro ou mais TVs inseridos em crianças sem fissura palatina. A idade avançada do primeiro TV, assim como o maior tempo entre as inserções foram considerados fatores que aumentaram o risco de desenvolver colesteatoma. (SPILSBURY *et al.*, 2010; SPILSBURY *et al.*, 2013).

Vlastarakos *et al.* (2007) também mostraram as complicações associadas à inserção do tubo de ventilação, demonstrando uma incidência de colesteatoma secundário em torno de 1% (VLASTARAKOS *et al.*, 2007).

No mesmo contexto Hornigold *et al.* (2008) observaram que a 57,1% dos pacientes submetidos a tubos de ventilação tipo T apresentaram perda auditiva de pelo menos 10 dB na orelha operada, e que 42,8% apresentaram perfuração ou retração na membrana timpânica. Refere também que aproximadamente 28,5% dos pacientes apresentaram colesteatoma na orelha que sofreu intervenção, manifestando-se até 20 anos após o procedimento e enfatiza a discussão de um período de seguimento mais longo no colesteatoma (HORNIGOLD *et al.*, 2008).

## 1.5 MANEJO CIRÚRGICO DO COLESTEATOMA

Um dos primeiros procedimentos cirúrgicos utilizados no tratamento do colesteatoma foi a técnica de mastoidectomia cavidade aberta/*wall down* (CWD), procedimento em que se retira a parede posterior do conduto auditivo externo para facilitar a remoção completa da doença em áreas de difícil acesso na orelha média. Com o passar do tempo, outras técnicas cirúrgicas surgiram no tratamento desta patologia, como a realização de mastoidectomia cavidade fechada/*wall up* (CWU), técnica que consiste na tentativa de remoção completa da doença da orelha média

sem a remoção da parede posterior do conduto, e que, para isso pode ser complementada com uma canuloplastia ou timpanotomia posterior. Ressalta-se que a CWU pode ser associada à *second look* (reabordagem cirúrgica) para revisar a cavidade em busca de resquícios de colesteatoma, 6 meses a 1 ano após o primeiro procedimento CWU. (HO *et al.*, 2003).

Além das técnicas CWD clássicas, existem procedimentos modificados e outras variações com reconstrução da parede posterior do conduto auditivo externo ou utilização de endoscópio. (HO *et al.*, 2003).

A escolha da melhor técnica cirúrgica seja CWD, CWU ou uso de técnicas híbridas, ainda se mantém controversa (BLACK; GUTTERIDGE, 2017). Entre os objetivos do tratamento cirúrgico estão erradicar a doença, isolar a orelha média do exterior, promover uma cavidade ventilada e obter uma preservação ou recuperação da audição. (HO *et al.*, 2003).

Ambas as técnicas e suas variações apresentam vantagens e desvantagens. (HO *et al.*, 2003). Entre as principais características das técnicas de mastoidectomia CWU e CWD pode-se destacar que os melhores resultados audiológicos são encontrados nas CWU, técnica na qual se consegue uma preservação maior da anatomia e dos mecanismos da audição. Já a técnica CWD cujo objetivo é prover uma orelha seca e isenta de doenças, a principal vantagem é de erradicar a doença com maior eficácia. Do ponto de vista audiológico a CWD considera os resultados como produtivos quando a audição continua a ser a mesma. (SEVIK *et al.*, 2017).

Durante a escolha, é relevante considerar a principal desvantagem da CWU: o risco de recidiva do colesteatoma, que além de acarretar em possíveis riscos de sequelas pela doença, leva o paciente a realização de mais procedimentos de revisão que a CWD, e como consequência destes múltiplos procedimentos podem apresentar piora nos níveis de audição como já relatado por Stankovic (2008). Diversos estudos concordam que a recidiva é mais prevalente na técnica CWU. (TOMLIN *et al.*, 2013; KERCKHOFFS *et al.*, 2016).

Embora considerado uma condição benigna, o colesteatoma possui uma característica destrutiva. (BENNETT *et al.*, 2006). Além da perda auditiva, esta doença pode causar múltiplas complicações com base em suas propriedades destrutivas. Aproximadamente 5% dos pacientes com otite média crônica colesteatomatosa apresentam complicações. (MUSTAFA *et al.*, 2008).

Estas complicações podem ser divididas em intracranianas (meningite, abscesso cerebral, abscesso epidural, abscesso subdural, trombose do seio lateral, hidrocefalia ótica, encefalite, meningoencefalocèle) e extracranianas (paralisia facial, abscesso subperiosteal, mastoidite e labirintite). (PRASAD *et al.*, 2013).

Devido à probabilidade de fatalidade resultante de complicações intracranianas, o colesteatoma adquirido continua a ser uma causa de morbimortalidade para indivíduos que não têm acesso a serviços médicos avançados (KUO *et al.*, 2015).

Há poucos estudos relevantes sobre a relação da fissura palatina e colesteatoma com evidências sobre o manejo cirúrgico, a prevalência, a relação com tubos de ventilação e o tipo de fissura.

## **2 PROPOSIÇÃO**





## 2 PROPOSIÇÃO

Dentro do contexto do colesteatoma adquirido em pacientes com fissura palatina, alguns fatores como local de acometimento na orelha média, idade de acometimento, associação com síndromes, prevalência de sexo ou em determinado tipo de fissura, histórico de TV, *status* da orelha contralateral e o manejo cirúrgico com acompanhamento de recidivas, aumentam as oportunidades de explorar as características da patologia e assim aprimorar o conhecimento e tratamento do colesteatoma em pacientes com fissuras.

O objetivo primário da pesquisa é analisar o manejo do colesteatoma nos pacientes com fissuras palatinas por meio de uma revisão da experiência institucional do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP).

O secundário é identificar e descrever o perfil epidemiológico dos dados coletados relacionando fissura palatina e colesteatoma.



## **3 ARTIGO**



### 3 ARTIGO

O presente artigo apresentado nessa dissertação foi redigido de acordo com as Normas de Publicação na Revista *The American Journal of Otolaryngology*.

Management of acquired cholesteatoma in patients with cleft palate: an institutional experience

**Authors:**

Luiz Fernando Manzoni Lourençone

Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies and Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru, Brazil;

Guilherme Trindade Batistão

Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo, Bauru, Brazil;

Jeniffer de Cassia Rillo Dutka

Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies and Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru, Brazil;

Rubens de Brito

Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies and Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru, Brazil; University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Address correspondence and reprint requests to Guilherme Trindade Batistão, Department of Otolaryngology, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies and Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru, Brazil., Street Silvio Marchiori 20, 17012900 Bauru, SP, Brazil; E-mail: [batistao.ori@usp.br](mailto:batistao.ori@usp.br)

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar o tratamento cirúrgico do colesteatoma em pacientes com anomalias craniofaciais, fenda labial/palatina, revendo a experiência institucional. O objetivo secundário foi identificar e descrever o perfil epidemiológico dos dados coletados e relacionando a fissura palatina e o colesteatoma. **Projeto:** Estudo observacional retrospectivo. **Participantes:** Noventa e sete pacientes com fissura palatina, com ou sem outras anomalias craniofaciais acometidos por colesteatoma adquirido com comprovação anatomopatológica. **Resultados:** A primeira cirurgia realizada em 76 das 118 orelhas (64,4%) foi a mastoidectomia cavidade fechada/wall up (CWU), enquanto 42 das 118 orelhas (35,6%) receberam a técnica de cavidade aberta/wall down (CWD). Durante o período de seguimento desses pacientes, que variou de 2 a 29 anos, com média de 13,4 anos ( $\pm 5,88$ ), 77 mastoidectomias CWU (38,9%) e 121 CWD (61,1%) foram realizadas, totalizando 198 cirurgias de mastoidectomia em 118 orelhas dos 97 pacientes. Das mastoidectomias CWU, 65 dos 77 (84,4%) apresentaram recidiva do colesteatoma. No seguimento das mastoidectomias CWD, houve reabordagens cirúrgicas em 15 dos 121 procedimentos (12,3%), sendo 6 cirurgias (4,9%) por recidiva anatomopatologicamente comprovadas de colesteatoma e 9 (7,4%) com instabilidade clínica, sendo o procedimento de reabordagem para a limpeza da cavidade, sem identificação da recorrência da doença. **Conclusões:** A abordagem precoce com técnicas CWD/modificada, guiadas por critérios específicos de indicação, pode ser mais resolutiva, impedir múltiplos procedimentos e preservar a via óssea para facilitar a reabilitação auditiva futura nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Fissura palatina, Colesteatoma, Mastoidectomia.

## 1 INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina (CLP) está entre as anomalias craniofaciais mais comuns do desenvolvimento embriológico, ocupando o segundo lugar em frequência e compreendendo 11 a 15% de todas as displasias congênitas[1].

Apresenta maior incidência em asiáticos e nativos americanos (1/500 nascidos vivos) e menor em africanos (1/2500 nascidos vivos)[1].

Existem várias classificações do tipo de fissura palatina de acordo com a aparência, embriologia, genética e anatomia[2]. A classificação de Spina *et al.*<sup>3</sup> considera o forame incisivo como uma referência para dividir os tipos de fissura palatina em quatro grupos: pré forame incisivo, transforame incisivo, pós-forame incisivo e fissuras raras[3]. Existe também a possibilidade de classificar as fissuras de acordo com sua localização e envolvimento do tecido ósseo. Nesta classificação, as fissuras transforame podem ser unilaterais ou bilaterais[2,3]. A fissura pós-forame incisivo e a pré forame podem ser unilaterais ou bilaterais, completas ou incompletas[2,3].

Pacientes com malformações craniofaciais têm maior chance de desenvolver alterações otológicas ao longo da vida, se comparado aos pacientes sem malformações. Esta maior incidência está relacionada à disfunção tubária presente nesses pacientes, que pode predispor ao desenvolvimento de otite média serosa (OME), assim como o colesteatoma[4].

Esta disfunção da tuba auditiva consequente às malformações pode levar à pressão negativa no ouvido médio e a uma retração subsequente na pars flácida da membrana timpânica. Essa retração é como uma bolsa onde a descamação epitelial (queratina) se deposita, e sem limpeza, leva ao acúmulo progressivo de queratina que somado a progressão da retração timpânica contribuem para a formação do colesteatoma primário[5].

A OME decorrente da disfunção tubária crônica pode exigir procedimentos de inserção de tubo de ventilação (TV), os quais apresentam relação como causa iatrogênica do colesteatoma[6,7]. Em um estudo sobre complicações associadas à inserção de tubos de ventilação, Vlastarakos *et al.*<sup>6</sup> relataram uma taxa de incidência de colesteatoma de aproximadamente 1% nos pacientes do estudo<sup>6</sup>.



O colesteatoma primário adquirido é definido como um crescimento anormal e desorganizado do tecido epitelial queratinizado no ouvido médio, que se apresenta fisiopatologicamente através da disfunção tubária, e sua progressão é caracterizada por fatores genéticos e bioquímicos. Já colesteatomas adquiridos secundários ocorrem por uma migração de tecido queratinizado através de uma perfuração na membrana timpânica marginal ou central[8,9].

A verdadeira prevalência de colesteatoma permanece desconhecida, embora a taxa estimada seja de 6 a 12,6 por 100.000 em adultos e 3 em cada 100.000 crianças. Além disso, há um leve predomínio no desenvolvimento de colesteatoma em homens com mais de 50 anos. Em pacientes com fissura palatina, essa incidência é 100 vezes maior[10,11].

O colesteatoma era tratado com cirurgia usando apenas a técnica de mastoidectomia cavidade aberta/*wall down* (CWD)[12]. Com o avanço da microscopia, novas técnicas cirúrgicas surgiram no tratamento dessa patologia. Métodos como a mastoidectomia cavidade fechada/*wall up* (CWU) associada ao *second look* para revisão da cavidade e comprovação da eliminação da doença após um período. Além das técnicas descritas anteriormente, existem técnicas modificadas e suas variações, como a reconstrução da parede posterior do canal auditivo ou o uso de um endoscópio[12].

Todas as técnicas (incluindo variações) têm vantagens e desvantagens. Enquanto a CWU oferece a possibilidade de maior preservação da anatomia e mecanismos da audição, a CWD permite maior eficácia na erradicação da doença[12].

A escolha da técnica cirúrgica do colesteatoma em pacientes com anomalias craniofaciais ainda é um dos principais desafios do otologista. Existem poucos estudos relevantes sobre a relação da fissura palatina/anomalias craniofaciais e colesteatoma com evidências sobre o manejo cirúrgico, prevalência e o tipo de fissura[13].

O conhecimento dos fatores envolvidos no colesteatoma pode auxiliar no manejo cirúrgico do colesteatoma em pacientes com anomalias craniofaciais.

Esses fatores foram levados em consideração nesta pesquisa, incluindo local de envolvimento na orelha média, idade do diagnóstico, associação com outras síndromes, sexo, tipo específico de fenda, história da TV, status da orelha contralateral e tratamento cirúrgico com recidiva.

## 2 METODOLOGIA DA PESQUISA

Os artigos que compõe a revisão bibliográfica foram selecionados das bases de dados PubMed e SciELO conforme ilustrado na fig. 1.

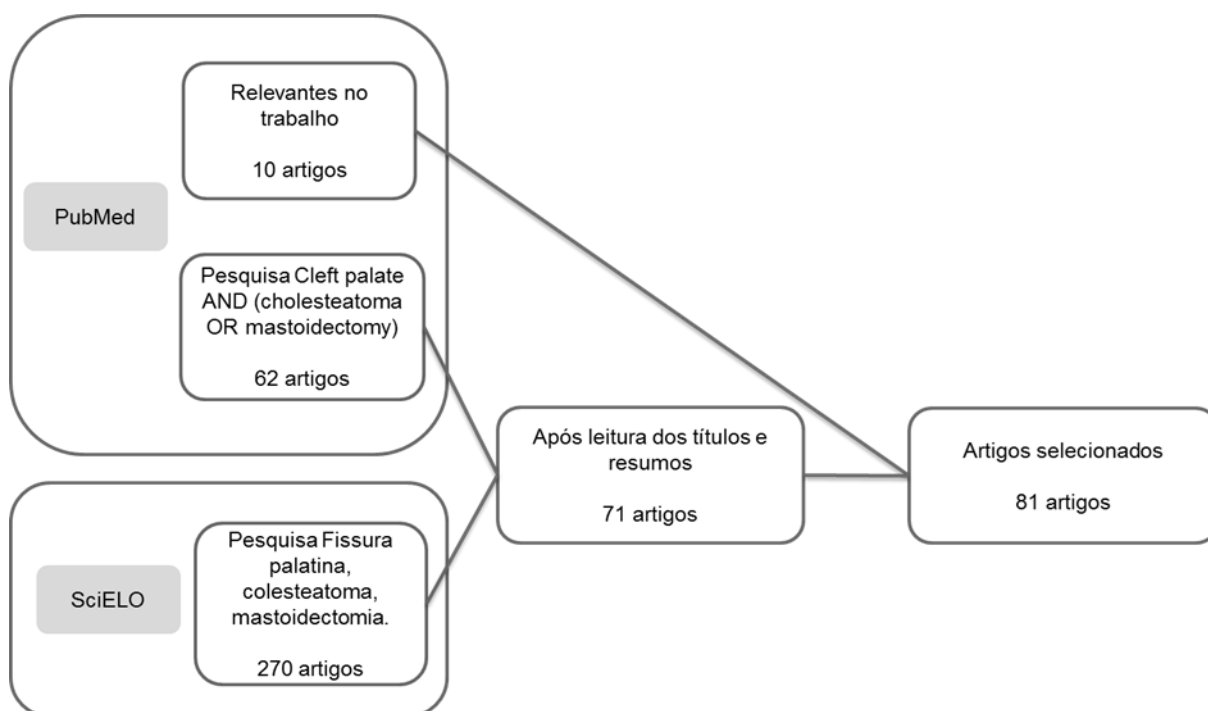


Fig. 1. Diagrama que ilustra a seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.

O levantamento bibliográfico foi desenvolvido a partir da pesquisa dos 3 descritores: *cleft palate*, *cholesteatoma* e *mastoidectomy* na base de dados MEDLINE utilizando a interface PubMed.

Foi realizada a pesquisa, primeiramente, na base MEDLINE com o os descritores “*cleft palate OR cholesteatoma OR mastoidectomy*” com 37.017 resultados. Na segunda pesquisa foi usado “*cleft palate AND cholesteatoma OR mastoidectomy*” com 2.550 resultados. Para restringir a pesquisa foi utilizado “*cleft palate AND (cholesteatoma OR mastoidectomy)*” que gerou 62 resultados. Foram excluídos os artigos que não estavam em inglês e foram selecionados artigos pela leitura dos 62 resumos.

Na base de dados da SciELO foram utilizados descritores em português: fissura palatina, colesteatoma e mastoidectomia. Foram encontrados 270 resultados, destes, foram excluídos os artigos que não se encaixavam na pesquisa através da

leitura do título. Posteriormente, foram selecionados os artigos pela leitura dos resumos.

Por fim, das duas bases, foram selecionados 71 artigos, somados a 10 artigos da base de dados MEDLINE inclusos por relevância na discussão do trabalho.

Com relação aos dados necessários para desenvolver a pesquisa, a sua coleta foi realizada no Setor de Otorrinolaringologia do Hospital de Anomalias Craniofaciais da Universidade do Estado de São Paulo (HRAC-USP) no período de 1 agosto de 2018 a 31 janeiro de 2019 após aprovação do Comitê de Ética do hospital (**CAAE**: 85190218.4.0000.5441).

O tratamento convencional dos pacientes de colesteatoma no serviço do HRAC é a cirurgia de mastoidectomia CWU e/ou CWD. Os indivíduos que realizaram CWU não foram submetidos à abordagem *second look*, pois eram de regiões remotas do país, tornando o deslocamento difícil, além da extensa fila cirúrgica que dificulta a programação de abordagem no tempo ideal preconizado para o *second look*. Sendo assim, o acompanhamento pós-operatório dos pacientes submetidos à CWU foi realizado com avaliações clínicas complementadas por exames de imagem.

Durante o período correspondente à pesquisa tais procedimentos cirúrgicos foram conduzidos por diferentes cirurgiões tanto o acompanhamento como o pós-operatório, ambos seguindo o padrão do serviço do hospital. A avaliação dos dados foi realizada por um médico neutro que não participou das cirurgias incluídas no estudo.

Este é um estudo observacional longitudinal retrospectivo. O método de amostragem não probabilística por conveniência foi utilizado para determinar o número da amostra (97), tomando como universo 600 pacientes que foram submetidos à mastoidectomias no período de 1994 a 2018 no HRAC. Destes 600 pacientes foram selecionados 97 (com idades que variavam de 10 a 57 anos) que apresentavam fissura palatina, associada ou não a outras síndromes, com colesteatoma adquiridos uni ou bilateral, comprovados com anatomopatológico, e que por sua vez possuíam no prontuário os registros médicos acessíveis e completamente documentados.

Os dados coletados dos prontuários foram: idade e sexo do paciente, síndromes associadas, tipo de fissura, história de tubos de ventilação, local e extensão do colesteatoma, avaliação da orelha contralateral, exame físico

(otoscopia), procedimento cirúrgico adotado para o tratamento do colesteatoma e recidivas da doença.

Com relação ao local e extensão do colesteatoma presente na descrição cirúrgica dos prontuários, foi utilizada a classificação de Jackler[14] modificada, de acordo com a rota de formação para padronização da pesquisa, conforme segue[14]:

1. Epiteimpânico anterior: quando envolvido anteriormente à cabeça do martelo (EA)
2. Epiteimpânico posterior: quando envolvido exclusivamente na *pars flácida* (EP)
3. Mesotimpânico posterior: quando envolvido exclusivamente no quadrante póstero-superior da parte tensa (MP)
4. Duas rotas: quando envolvido ambos *pars flaccida* e *pars tenso* (DR)
5. Indeterminado: quando a via de formação do colesteatoma não pôde ser determinada por imagem de otoscopia (I).

### 3 ANÁLISES DOS DADOS

Depois de selecionados e coletados, os dados foram organizados, e algumas considerações pertinentes com relação à organização são elencadas nos parágrafos a seguir.

No diagnóstico do colesteatoma foram considerados: exame físico, tomografia e anatomopatológico em todos os pacientes. As alterações na orelha contralateral foram consideradas como retrações da membrana timpânica, perfurações timpânicas, otorréia persistente ou presença de colesteatoma.

Duas indicações de reabordagem cirúrgica foram consideradas: quando o paciente apresentasse sinais de instabilidade clínica (otorréia, estenose da meatoplastia, otalgia e/ou sinais de inflamação após tratamento clínico) ou recorrência do colesteatoma comprovado por exame anatomopatológico.

Além das considerações anteriores, o conjunto amostral de dados também foi dividido em 2 grupos com o propósito de identificar o comportamento do colesteatoma em ambos os casos. Um grupo incluiu os pacientes com fissuras associadas à síndromes, totalizando 12 pacientes com síndromes, sendo elas Ehler Danlos (1 paciente), EEC (5 pacientes), Kabuki (1 paciente), GBBB (1 paciente),

Alcoólica fetal (1 paciente), Stickler (1 paciente), EOAV (1 paciente) e Van der Woude (1 paciente) e o outro grupo com 85 pacientes incluiu os não sindrômicos.

O *Software* estatístico Minitab 19.2 foi utilizado para desenvolver a estatística descritiva do estudo. Ele também foi utilizado para realizar os testes estatísticos *T-Student* e de Normalidade, cuja finalidade neste caso, foi identificar se a diferença da recidiva entre CWU e CWD, e o tempo de recidiva entre os grupos sem síndrome e com síndrome, seria significativa. Para tanto foi adotado o nível de significância de 95% ou alfa igual a 0,05.

#### 4 RESULTADOS

Dos 97 pacientes, 48 eram do sexo masculino (49%) e 49 do sexo feminino (51%). A média de idade de diagnóstico do colesteatoma foi de 27 anos ( $\pm 9.25$ ), sendo que o paciente mais jovem a ser diagnosticado tinha 10 anos e o mais idoso tinha 57, conforme resumido na tabela 1 e ilustrado na fig. 2.

**Tabela 1**

Distribuição da idade de diagnóstico dos pacientes.

<b>Idade (anos)</b>	<b>Frequência do diagnóstico (%)</b>
10 -- 20	15.46
20  -- 30	43.30
30  -- 40	29.90
40  -- 50	9.28
Acima de 50	2.06
Total	100

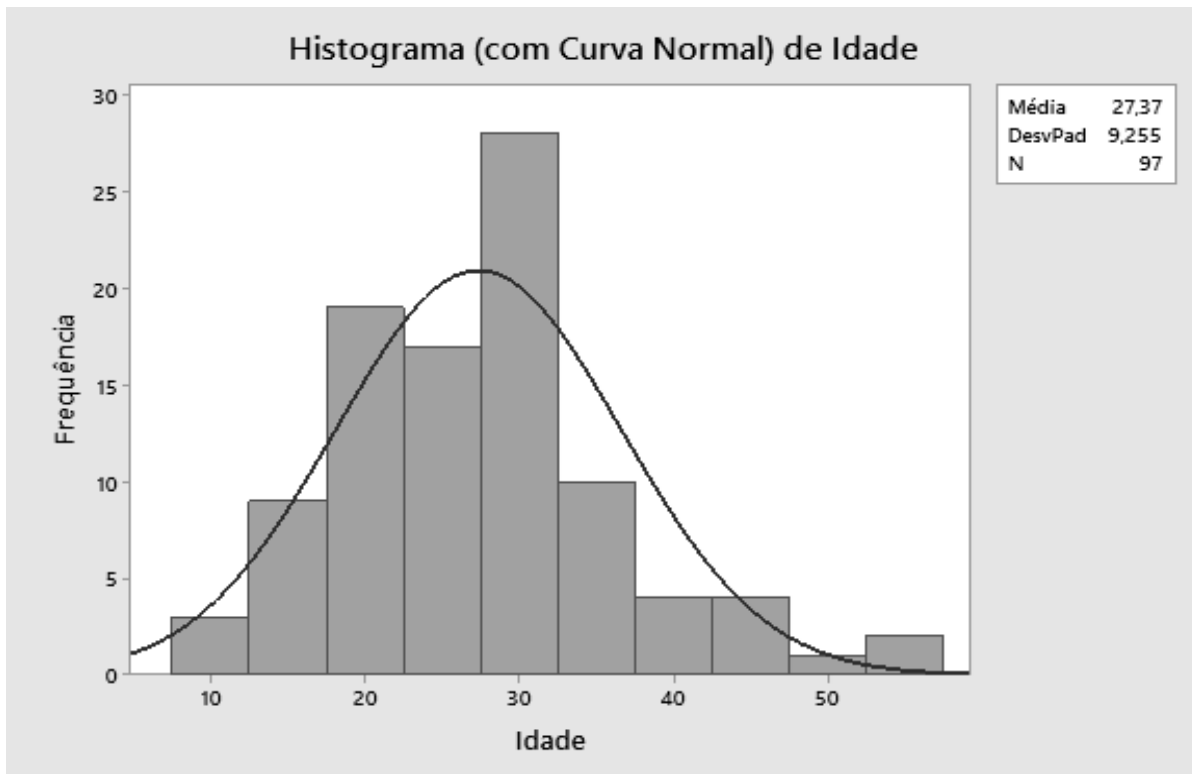


Fig. 1 .Distribuição da idade de diagnóstico do colesteatoma no estudo.

#### 4.1 Análise do tipo de fissura, orelha contralateral e localização acometida pelo colesteatoma

Levando em consideração o número total de pacientes (97), a fissura mais prevalente nos pacientes com colesteatoma foi a transforame com 64 (66%) casos. Sendo 15 (15.5%) do tipo transforame direita, 24 (24.7%) transforame esquerda e 25 (25.8%) casos de pacientes com transforame bilateral. Em seguida, constataram-se 28 casos de fissura pós-forame (28,8%). Por fim, os pacientes com fissura pré forame totalizaram 5 casos (5,2%), dos quais, 2 (2,1%) com fissura pré forame esquerda, 2 (2.1%) com fissura pré forame direita e apenas 1 fissura pré forame bilateral (1.0%) (Tabela 2).

**Tabela 2**

Distribuição dos pacientes pelo tipo de fissura.

	Tipo de Fissura						
	PF	TD	TE	TB	PFD	PFE	PFB
Total de casos	28	15	24	25	2	2	1
Percentual (%)	28.8	15.5	24.7	25.8	2.1	2.1	1.0

Média do conjunto de dados 13.8  
Desvio padrão do conjunto de dados 12.0

\*PF=Pós-forame; TD=Transforame direita; TE= Transforame esquerda; TB= Transforame bilateral; PFD=Pré forame direita; PFE=Pré forame esquerda; PFB=Pré forame bilateral.

Foram constatadas alterações na orelha contralateral em 76 dos 97 pacientes (78,3%) e destes 76, 21 (27,6%) casos apresentaram acometimento de colesteatoma em ambas orelhas, contabilizando, portanto, um total de 118 orelhas com colesteatoma nos 97 pacientes. Dos 76 pacientes com alterações na orelha contralateral 46 (64.8%) apresentaram recidivas nos procedimentos cirúrgicos para tratamento da doença.

A orelha mais acometida pela doença foi a direita, em 63 das 118 orelhas (53,4%) e a orelha esquerda correspondeu a 55 das 118 orelhas acometidas (46,6%).

Em relação à localização do colesteatoma, do total de 118 orelhas, 74 (62,7%) apresentaram o acometimento do epítimpano posterior (EP); 21 (17,8%) apresentaram acometimento das duas rotas (DR) (*pars flácida* e *pars tensa*); 5 orelhas (4,3%) apresentaram o envolvimento do epítimpano anterior (EA), enquanto que o acometimento exclusivo do mesotímpano (M) posterior ocorreu em 11 casos (9,3%). Ressalta-se, que 7 (5,9%) orelhas foram acometidas no epítimpano posterior e anterior simultaneamente (Tabela 3).

**Tabela 3**

Região da orelha média acometida pelo colesteatoma.

	EP	DR	EA	M	EP + EA
Orelhas acometidas	74	21	5	11	7
Percentual	62.7	17.8	4.3	9.3	5.9

Média do conjunto de dados 23.6  
Desvio padrão do conjunto de dados 28.8

EP= Epitimpânica posterior; DR= Duas rotas; EA= Epitimpânico anterior; M= Mesotimpânico posterior.

## 4.2 Análise dos dados dos pacientes com fissuras associadas às síndromes

Dos 97 pacientes, 12 (12,3%) apresentavam síndromes associadas às fissuras, sendo elas, Ehler Danlos (1 paciente), EEC (5 pacientes), Kabuki (1 paciente), GBBB (1 paciente), Alcoólica fetal (1 paciente), Stickler (1 paciente), EOAV (1 paciente) e Van der Woude (1 paciente).

Com relação às síndromes, a Síndrome EEC foi a mais prevalente (5 dos 12 dos casos, 41,7%). Sobre as fissuras, a transforame bilateral foi constatada em 6 dos pacientes com fissuras associadas às síndromes (ou seja, em 50% dos casos), dos quais 5 eram pacientes com Síndrome EEC. A fissura pós-forame foi constatada em 5 pacientes (41,7%) e por fim a transforame esquerda em 1 paciente (8.3%) (Tabela 4).

**Tabela 4**

Relação dos pacientes com fissuras associadas às síndromes.

<b>Tipo de fissura</b>	<b>Número de pacientes</b>
Transforame-Bilateral	6 (50%)
Pós-forame	5 (41.7%)
Transforame-Esquerda	1 (8.3%)
Ehler Danlos	1 paciente
EEC	5 pacientes
Kabuki	1 paciente
GBBB	1 paciente
Alcoólica fetal	1 paciente
Stickler	1 paciente
EOAV	1 paciente
Van der Woude	1 paciente
Total de pacientes com fissuras associadas às síndromes	12 pacientes

Os 12 pacientes síndrômicos com colesteatoma apresentaram 19 orelhas acometidas pela doença. Nestas 19 orelhas foram realizadas 33 cirurgias distribuídas em 20 CWD e 13 CWU, sendo que as CWD foram realizadas como primeiro procedimento em 6 (31.6%) casos e as CWU em 13 (68.4%). As recidivas do colesteatoma apareceram em 12 (92.3%) dos 13 procedimentos CWU, e 2 (10%) dos 20 CWD, em uma média de tempo para recidiva de 5.4 anos após o primeiro procedimento. Das 20 CWD apenas um caso apresentou instabilidade clínica e necessitou de reoperação (Fig. 3).



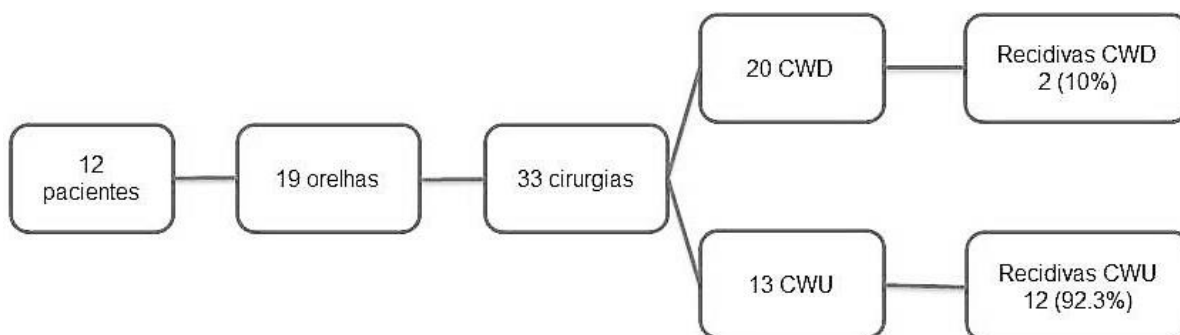


Fig. 2. Diagrama que ilustra os procedimentos cirúrgicos dos pacientes com fissuras associadas às síndromes.

### 4.3 Análise do histórico de TV

Do total de 97 pacientes, em 43 (44.3%) havia antecedentes cirúrgicos de tubos de ventilação (TV). Nestes, foram realizados, no total, 104 procedimentos de TV, sendo 75% das cirurgias com tubos de ventilação de curta duração e 25% com tubos de longa duração conforme ilustrado na fig. 4.

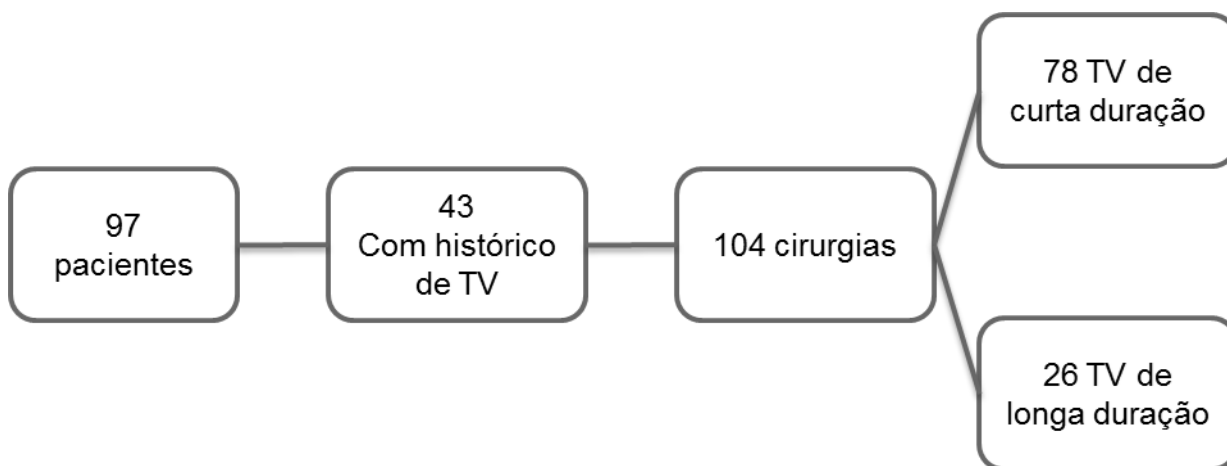


Fig. 3. Diagrama dos procedimentos de TV realizados.

Dos 104 procedimentos de tubos de ventilação, 53 TVs foram realizados em 40 orelhas a direita, e destas 40 orelhas submetidas a procedimentos de TV, 23 (57.5%) desenvolveram colesteatoma. Somente nestas 23 orelhas que desenvolveram colesteatoma foram realizados 27 procedimentos de TV.

Foram realizados 51 TVs em 36 orelhas à esquerda, 25 (69.4%) desenvolveram colesteatoma ao longo do tempo. Nestas 25 orelhas acometidas pelo colesteatoma foram realizados 38 tubos de ventilação.

As orelhas que desenvolveram colesteatoma e apresentaram histórico de TVs, (total de 48 orelhas, da soma de 23 OD e 25 OE), foram submetidas a 49 (75.4%) TVs de longa duração e 16 (24.6%) de curta duração, totalizando 65 TVs (Figura 5).

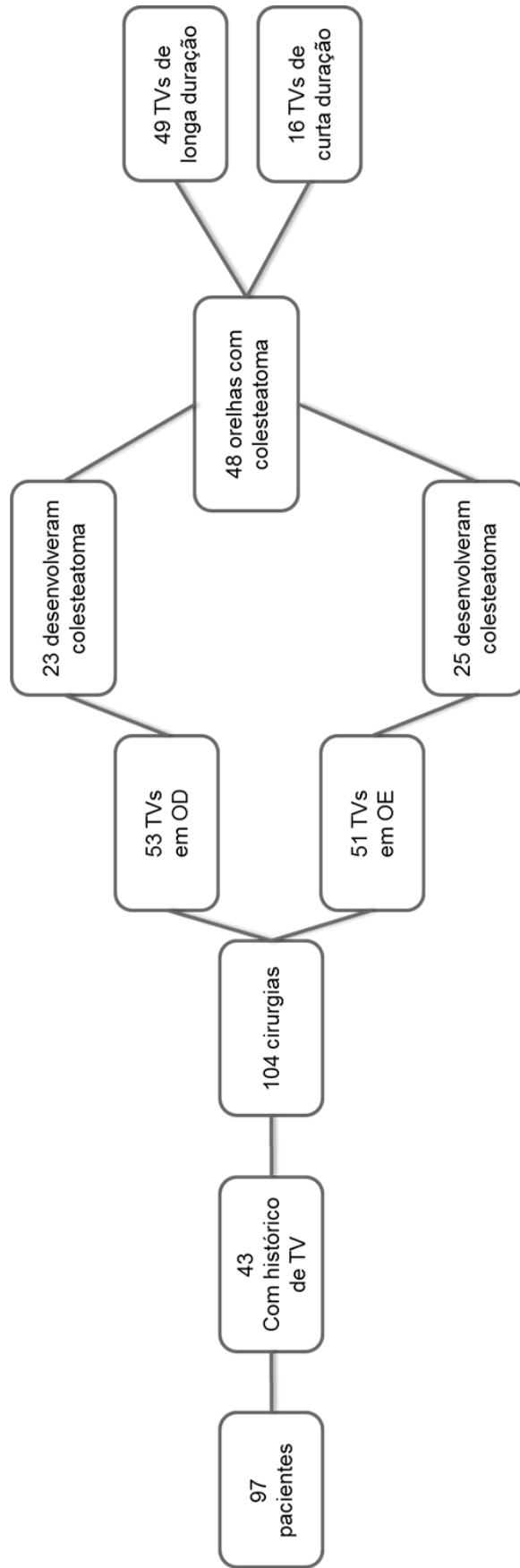


Fig 4. Diagrama dos procedimentos de TV divididos por orelha.

#### 4.4 Análise do manejo cirúrgico nos pacientes com anomalias craniofaciais

O primeiro procedimento realizado em cada paciente para o tratamento do colesteatoma foi distribuído entre a técnica de CWU em 76 das 118 orelhas (64,4%) e a técnica CWD realizada em 42 das 118 orelhas (35,6%).

Durante o tempo de acompanhamento desses pacientes, que variou de 2 a 29 anos, com uma média de 13.4 anos ( $\pm 5,88$ ), foram realizadas 77 mastoidectomias CWU (38,9%) (somando os 76 primeiros procedimentos CWU e 1 cirurgia CWU utilizada como abordagem de recidiva) e 121 CWD (61,1%) (somando os 42 primeiros procedimentos CWD realizados inicialmente a 79 procedimentos CWD para reabordagem cirúrgicas nas recidivas CWU e CWD no seguimento). O total foi de 198 cirurgias de mastoidectomia em 118 orelhas dos 97 pacientes no final do período da pesquisa.

Das 77 mastoidectomias CWU realizadas, observou-se que 65 (84,4%) apresentaram recidiva do colesteatoma, constatada inicialmente através de diagnóstico clínico e, posteriormente, confirmados com diagnóstico anatomopatológico. O tempo de recidiva da doença na técnica CWU foi em média 7 anos ( $\pm 4,95$ ), contabilizado a partir do último procedimento cirúrgico CWU realizado até a reabordagem cirúrgica com comprovação anatomopatológica da recidiva (Figura 4). Dessas 65 cirurgias CWU que apresentaram recidiva, 64 (98,5%) foram convertidas para CWD e 1 (1,5%) foi reabordada com CWU.

As Tabelas 5 e 6 apresentam o resumo das informações descritas previamente.

**Tabela 5**

Procedimentos com a técnica CWU.

<b>Procedimento</b>	<b>Procedimentos</b>	<b>Porcentagem</b>
1° cirurgia	76	64.4
Cirurgias CWU no seguimento	1	
Total de CWU	77	38.9
Média de tempo para as recidivas CWU	7 anos( $\pm 4,95$ )	

**Tabela 6**

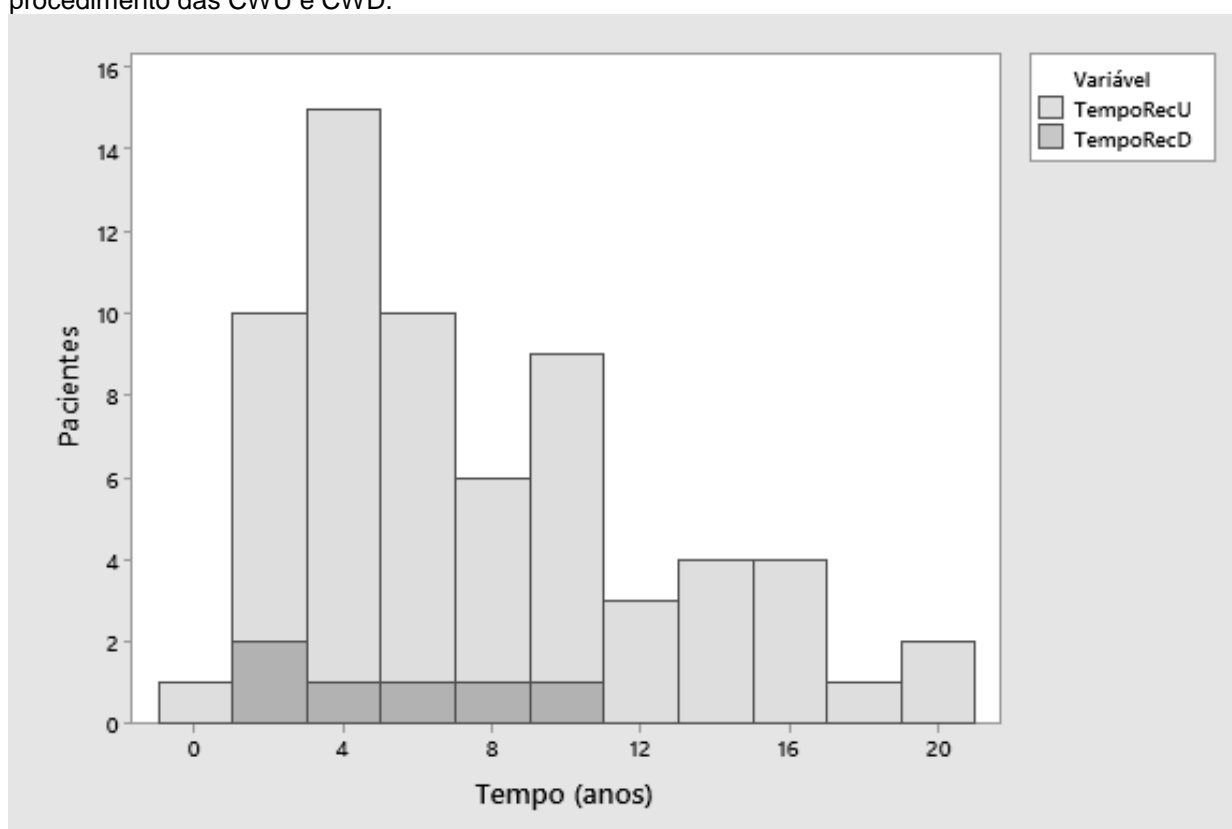
Procedimentos com a técnica CWD.

<b>Procedimento</b>	<b>Procedimentos</b>	<b>Porcentagem</b>
1° cirurgia	42	35.6
Cirurgias CWD no seguimento	79	
Total de CWD	121	61.1
Média de tempo para as recidivas CWD	4.6anos( $\pm 3,14$ )	

Das 121 mastoidectomias CWD, 15 (12,3%) procedimentos apresentaram reabordagens cirúrgicas, sendo 6 cirurgias (4,9%) por recidivas de colesteatoma comprovada por anatomopatológico, e 9 (7,4%) de reoperações pela instabilidade clínica, para limpeza da cavidade, sem identificação de recidiva da doença. A média de tempo para recidiva nesta técnica foi 4.6 anos ( $\pm 3,14$ ) (figura 6). Das 121 cirurgias de mastoidectomias CWD 10 (8,2%) foram modificadas.

**Figura 5**

Histograma mostrando a distribuição do tempo em que ocorreu a recidiva a partir do primeiro procedimento das CWU e CWD.



\***TempoRecU**: tempo em que ocorreu a recidiva nas cirurgias CWU.

\***TempoRecD**: tempo em que ocorreu a recidiva nas cirurgias CWD.

No seguimento o tempo médio de recidiva do colesteatoma após o primeiro procedimento (CWD e CWU somados) foi de 6,8 anos ( $\pm 1,4$ ), sendo que a recidiva mais precoce foi de 1 ano e a mais tardia 20 anos.

Os pacientes que foram submetidos ao CWU (76 orelhas) como primeiro procedimento, apresentaram durante o seguimento uma taxa de 1,8 procedimentos

por orelha, enquanto que os pacientes que iniciaram seu tratamento com a CWD apresentaram uma taxa de 1,1 procedimentos por orelha.

## 5 Comparação do comportamento do colesteatoma nos grupos de pacientes síndrômicos e não síndrômicos

Para uma análise comparativa, os pacientes foram divididos em dois grupos, um com pacientes com fissuras associadas às síndromes (grupo 1, com 19 orelhas) e outro com pacientes não síndrômicos (grupo 2, 99 orelhas). No grupo 1, a recidiva do colesteatoma ocorreu em uma média de 5,4 anos após o primeiro procedimento, e apresentou uma recidiva nos procedimentos CWU de 92.3% e nos CWD 10%. No grupo 2 a recidiva da doença após o primeiro procedimento ocorreu em 7,2 anos e a recidiva nos procedimentos CWU e CWD foram 92.8% e 7.2% respectivamente (Tabela 7).

**Tabela 7**  
Resultados do Teste T-Student.

Fatores usados no teste	Com síndrome	Sem síndrome	*p valor
Tempo de Recidiva (anos)	5.4	7.2	p 0.004
Recidiva CWU (%)	92.3 (12)	92.8 (52)	p 0.295
Recidiva CWD (%)	10 (2)	7.2 (4)	p 0.002

\*Nível de significância 95% ou alfa inferior a 0,05

## 6 Discussão

A chance de desenvolver um colesteatoma é de 100 a 200 vezes maior nos pacientes com fissura palatina do que na população sem essa alteração. Nos indivíduos sem fissura tal desenvolvimento é mais prevalente em adultos no sexo masculino, sem preferência de lateralidade[15]. Rosito *et al.*<sup>16</sup> mostrou que a média de idade do colesteatoma foi 33,23 anos, mais prevalente no sexo feminino. Não houve distinção de sexo neste estudo e a média de idade do diagnóstico foi 27 anos ( $\pm 9.25$ )[16].

De acordo com os resultados encontrados de prevalência do colesteatoma nas fissuras palatinas, identificou-se que as fissuras com maior acometimento dos

músculos envolvidos na disfunção tubária são as mais afetadas pela doença. Esta relação da disfunção tubária com o colesteatoma adquirido mostra a menor prevalência de colesteatoma em pacientes com fissura pré forame (5,2%) em relação à fissura transforame (66%) e pós-forame (28.8%).

A mesma situação pôde ser observada em Mangia *et al.*<sup>17</sup>, que retrata que as crianças com fissuras transforame e pós-forame podem apresentar até 5 vezes mais alterações otológicas que crianças com fissura pré forame isolado ou sem malformações[17].

Costa, Takesshita, Jacobucci Farah<sup>18</sup> realizaram um estudo para identificar a prevalência de cada tipo de fissura em uma população de pacientes do sul do Brasil. Encontraram uma prevalência de fissura palatina no sexo masculino, sendo a transforame esquerda a mais prevalente, seguida pela pós-forame e pré forame[18].

Segundo este mesmo padrão de distribuição das fissuras, o presente estudo mostrou a prevalência do tipo de fissura nos pacientes acometidos por colesteatoma. A Tabela 8 compara a distribuição dos tipos de fissura encontradas na população de pacientes em geral, e a distribuição restrita aos pacientes acometidos com colesteatoma.

Segundo Vallino-Napoli, Riley & Halliday<sup>19</sup> o desenvolvimento da fissura palatina pode estar relacionada a uma grande variedade de síndromes, entretanto a situação mais comum é que sejam fissuras não sindrômicas. Segundo os autores, em 31,9% dos casos os pacientes com fissura palatina apresentaram síndromes e outras anomalias[19]. Costa, Takesshita & Jacobucci Farah<sup>18</sup> encontraram apenas 9,20% de seus pacientes com fissuras associadas às síndromes ou outras anomalias[18].

**Tabela 8**

Distribuição dos pacientes segundo o tipo de fissura.

<b>Tipo de Fissura</b>	<b>Frequência da distribuição das fissuras nos pacientes acometidos por colesteatoma neste estudo</b>	<b>Frequência do tipo de fissura em uma amostragem de população*</b>
Pré forame Unil. E	2,1%	13,45%
Pré forame Unil. D	2,1%	2,09%
Pré forame Mediana	0%	0,46%
Pré forame Bilateral	1,0%	3,25%
Transforame E	24,7%	21,11%
Transforame D	15,5%	9,28%
Transforame B	25,8%	14,15%
Pós-forame Completa	28,8%	27,38%
Submucosa	0%	3,94%
Horizontal	0%	0,23%

\* Costa RR, Takeshita WM, Fara GJ. Levantamento epidemiológico de fissuras labiopalatais no município de Maringá e região. Rev Assoc Paul Cir Dent 2013;67(1):40-4. <https://doi.org/10.1597/05-123>.

O cenário encontrado nesta pesquisa mostrou que 12,3% dos pacientes com colesteatoma estudados apresentaram fissuras relacionadas às síndromes, entre elas: Ehler Danlos, Down, EEC, Stickler, Kabuki, alcoólica fetal, EOAV e Van der Woude.

Lourençone *et al.*<sup>20</sup> identificou que existe uma relação importante entre os pacientes com síndrome de EEC e o colesteatoma adquirido[20]. A relação da síndrome de Down e o colesteatoma aparece em trabalhos na literatura, mas sua incidência nesta síndrome ainda é desconhecida[21].

Rosito *et al.*<sup>16</sup>, Lourençone *et al.*<sup>20</sup>, e Da Costa *et al.*<sup>22</sup> mostraram que pacientes com colesteatomas agressivos e/ou recorrentes apresentam alterações na orelha contralateral e consideram esta alteração como um fator prognóstico que pode influenciar na escolha da técnica cirúrgica[16,20,22].

Tal consideração com relação ao prognóstico também pôde ser notada no presente estudo, uma vez que 64,8% dos pacientes que apresentaram recidivas também exibiram alteração na orelha contralateral.



Jackler *et al.*<sup>14</sup> mostrou que a rota mais comum do colesteatoma é a epitimpânica posterior, que geralmente acomete a orelha média através do assoalho do espaço epitimpânico lateral até a bolsa posterior de von Troeltsch[14]. Essa rota passa pelo espaço incudal superior que fica lateral ao corpo da bigorna e depois atravessa o *aditus ad antrum* para entrar na mastoide.

O epítimpano posterior foi a localização mais frequente do colesteatoma neste estudo, ocorrendo em 62,7% dos casos, seguido pela localização em duas rotas em 17,8% dos casos. O colesteatoma mesotimpânico posterior foi citado como segundo mais comum por Jackler *et al.*<sup>14</sup> e Rosito *et al.*<sup>23</sup>, aparecendo em terceiro lugar neste estudo com 9,3% dos casos[14, 23].

A disfunção tubária dos pacientes com anomalias craniofaciais são frequentemente tratadas com inserção de TV para estabilização da pressão na orelha média, porém tal procedimento não é isento de complicações, sendo observadas perfurações residuais da membrana timpânica e colesteatoma[9]. Reiter, Haase & Brosh<sup>24</sup> concluíram em seu estudo que a inserção de TV nos pacientes com fissura não influenciou no desenvolvimento do colesteatoma[24]. Porém Spilsbury *et al.*<sup>25</sup>, Golz Goldenberg & Netzer<sup>26</sup> e Herdman & Wright<sup>27</sup> sugerem que a relação entre tubos de ventilação e colesteatoma existe[25-27].

Neste estudo 44.3% dos pacientes com colesteatoma apresentaram histórico de tubos de ventilação. Foram realizados 51 tubos de ventilação de orelha esquerda e 53 na orelha direita. A incidência do colesteatoma nas orelhas que colocaram TV foi 57,5% na orelha direita e 69,4% na esquerda, predominando os tubos de longa duração, representando 75,3% dos TVs realizados nas orelhas que desenvolveram colesteatoma.

Não há consenso na literatura sobre o manejo cirúrgico dos pacientes com colesteatoma associado às anomalias craniofaciais com ou sem síndromes. Ghadersohi, Brushan & Billings<sup>28</sup>, Vincenti *et al.*<sup>29</sup> e Zanetti *et al.*<sup>30</sup> consideram alguns fatores para a orientação quanto à cirurgia de CWD ou CWU e suas modificações, independente da síndrome ou anormalidade[28-30].

Esses autores sugerem a CWU como opção em casos selecionados com doença localizada e em caráter inicial. Os fatores levados em consideração por Zannetti *et al.*<sup>30</sup> para CWD envolvem a fístula labiríntica, a mastóide pequena ou o paciente que for julgado incapaz ou não disposto a colaborar com o acompanhamento[30].

Além dos fatores citados por Zannetti et al.<sup>30</sup> há outros considerados neste estudo para indicação de CWD: erosão da parede posterior do conduto auditivo externo, impossibilidade de limpeza completa da doença na orelha média e recidiva da doença na segunda abordagem após um CWU[30].

Ghadersohi, Brushan & Billings<sup>28</sup> e Vincenti et al.<sup>29</sup> destacaram a técnica CWU como a mais utilizada em pacientes com anomalias craniofaciais com colesteatoma, enquanto que em nosso estudo, a mastoidectomia CWD foi mais prevalente (59,6%) em relação à CWU (40,3%)[28,29].

Vincenti et al.<sup>29</sup>, Zanetti et al.<sup>30</sup>, O'Malley et al.<sup>31</sup>, realizaram estudos em pacientes com anomalias craniofaciais associados ao colesteatoma[29-31]. Nos estudos de Zanetti et al.<sup>30</sup> e Vincenti et al.<sup>29</sup> as técnicas de CWU apresentaram uma recidiva de 16,6% em ambos os casos, em um seguimento de 7 e 8 anos respectivamente[29,30]. O'Malley et al.<sup>31</sup> mostraram que os pacientes com síndrome de Down acometidos com colesteatoma necessitaram de CWD em 70% dos casos em um seguimento de 2,8 anos[31].

Na presente pesquisa, notou-se que a taxa de recidiva nos procedimentos cirúrgicos em ambas as técnicas foi maior que a literatura, com a técnica CWU apresentando 84,4% e a CWD 4,9%, em um seguimento médio mais longo que o demonstrado por outros autores, de 13,44 anos. Ressalta-se que 64 dos 65 (98,5%) procedimentos com recidiva de CWU foram convertidos para CWD e 7,4% dos procedimentos cirúrgicos CWD apresentaram instabilidade clínica com necessidade de reoperação.

Prasad *et al.*<sup>32</sup> realizaram um estudo em pacientes sem anomalias craniofaciais com colesteatoma, e relataram que 12,5% recidivaram durante um período de acompanhamento de 5 anos[32].

Destaca-se que a recidiva neste estudo ocorreu em média de 6,8 anos ( $\pm 4,85$ ) variando de 2 a 20 anos, reforçando o caráter recorrente e insidioso do colesteatoma como mostra Hornigold *et al.*<sup>33</sup> em seu estudo que enfatiza a discussão de um período de seguimento mais longo nos casos de colesteatoma. O maior tempo de seguimento neste estudo (13,44 anos) pode ter colaborado para um índice de recidiva mais elevado que o da literatura. Estes fatos mostram a importância do período de acompanhamento prolongado nos pacientes com colesteatoma, tanto nos serviços especializados como nas pesquisas relacionadas a este assunto[33].

Stankovic<sup>34</sup> destaca que as técnicas CWU apresentam uma taxa de recidiva maior que as CWD no colesteatoma, pela impossibilidade de limpeza completa da doença em alguns casos[34]. Posteriormente Stankovic<sup>35</sup> constatou em outro trabalho que pacientes com colesteatoma recorrente e que realizaram múltiplas cirurgias de revisão para remoção de colesteatoma residual apresentaram piores resultados audiológicos ao longo do tempo de seguimento[35].

Esse dado tornou-se relevante quando as informações cirúrgicas coletadas foram analisadas, demonstrando que as orelhas submetidas à CWD como primeiro procedimento cirúrgico apresentaram uma taxa de 1,1 procedimentos realizados por orelha, enquanto que nas cirurgias que iniciaram seu tratamento pela CWU a taxa foi de 1,8 procedimentos por orelha, expondo o maior número de procedimentos realizados devido à recorrência da doença na CWU, ocasionando múltiplas abordagens cirúrgicas com maior risco de possíveis sequelas audiológicas, somados aos riscos inerentes aos procedimentos cirúrgicos.

Quando a análise dos pacientes deste trabalho foi realizada somente com os fissurados sindrômicos, observou-se que os 12 pacientes sindrômicos apresentaram 19 orelhas afetadas pela doença, submetidas aos 33 procedimentos (20 CWD e 13 CWU), sendo as CWD realizadas como o primeiro procedimento em 31,5% dos casos e CWU em 68,4%. A recidiva foi mais prevalente nas CWD nos pacientes sindrômicos e sua ocorrência foi mais precoce em relação aos pacientes não sindrômicos (em média de 5,4 anos após o primeiro procedimento).

Este cenário confirma-se quando os grupos de pacientes sindrômicos (grupo1) e não sindrômicos (grupo 2) foram submetidos ao teste de T Student. Os resultados mostraram que os pacientes do grupo 1 apresentaram recidivas em 92,3% procedimentos da CWU e 10% na CWD, em comparação o grupo 2 demonstrou 92.8% de recidivas nas CWU e 7.2% nas CWD.

Isso mostra que os 2 grupos apresentaram valores muito próximos de recidiva na CWU, porém o grupo 1 demonstrou valores mais elevados na recidiva da CWD em comparação aos pacientes fissurados não sindrômicos (grupo 2). Com relação ao tempo de recidiva percebeu-se que os pacientes do grupo 1 apresentaram um tempo menor em relação ao grupo 2 com uma diferença de 1,8 anos ( $p < 0,05$ ). Estes dados podem sugerir uma doença mais agressiva nos pacientes com estas síndromes associadas às fissuras.

## 7 Conclusão

Os resultados do presente estudo demonstram que o acometimento do colesteatoma em pacientes com fissura palatina sindrômicos ou não, não apresentam preferencia por sexo, apresentando uma incidência maior em adultos jovens. O colesteatoma foi mais incidente em fissuras transforame seguido por pós-forame e pré forame devido aos diversos graus de acometimento do palato.

A mastoidectomia aberta foi a técnica mais utilizada ao longo do seguimento para o tratamento de colesteatoma em pacientes fissurados, apresentou os menores índices de recidivas entre as técnicas e foi a técnica mais usada nas recidivas de colesteatoma. A mastoidectomia cavidade fechada foi mais utilizada como procedimento inicial, também por sua vez foi a técnica que apresentou mais recidivas.

O presente estudo demonstrou um índice de recidivas maior que o da literatura, o que pode indicar uma possível relação com o maior tempo de seguimento se comparado com os outros estudos encontrados na literatura.

## REFERÊNCIAS

- [1] Holst AI, Holst S, Nkenke E, Fenner M, Hirschfelder U. Vertical and sagittal growth in patients with unilateral and bilateral cleft lip and palate-a retrospective cephalometric evaluation. *Cleft Palate Craniofac J* 2009;46(5):512-20. <https://doi.org/10.1597/08-041.1>.
- [2] Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of cleft lip/palate: then and now. *Cleft Palate Craniofac J* 2017;54(2):175-88. <https://doi.org/10.1597/14-080>.
- [3] Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. [Classification of cleft lip and cleft palate: suggested changes]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1972;27(1):5-6. [portuguese].
- [4] Harker LA, Severeid LR. Cholesteatoma in the cleft palate patient. In: *Proceedings 2th International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery*; 1982; Amsterdam, Holanda. Amsterdam: Kugler; 1982. p.37-40.
- [5] Doyle WJ, Cantekin EI, Bluestone CD. Eustachian tube function in cleft palate children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980;89(3 Pt 2):34-40. <https://doi.org/10.1177/00034894800890s311>.

- [6] Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Korres S, Tavoulari E, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children: but is it associated with significant complications? *Eur J Pediatr* 2007;166(5):385-91. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0367-x>.
- [7] Spilsbury K, Miller I, Semmens JB, Lannigan FJ. Factors associated with developing cholesteatoma: a study of 45,980 children with middle ear disease. *Laryngoscope* 2010;120(3):625-30. <https://doi.org/10.1002/lary.20765>.
- [8] Ricciardiello F, Cavaliere M, Mesolella M, Iengo M. Notes on the microbiology of cholesteatoma: clinical findings and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29(4):197-202.
- [9] Sheahan P, Blayney AW, Sheahan JN, Earley MJ. Sequelae of otitis media with effusion among children with cleft lip and/or cleft palate. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27(6):494-500. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2002.00607.x>.
- [10] Kempainen HO, Puhakka HJ, Laippala PJ, Sipilä MM, Manninen MP, Karma PH. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 1999;119(5):568-72. <https://doi.org/10.1080/00016489950180801>.
- [11] Dominguez S, Harker LA. Incidence of cholesteatoma with cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97(6 Pt 1):659-60. <https://doi.org/10.1177/000348948809700614>.
- [12] Ho SY, Kveton JF. Efficacy of the 2-staged procedure in the management of cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(5):541-5. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.5.541>.
- [13] Black B, Gutteridge I. The prevention of recurrent cholesteatoma in CWU surgery: the use of titanium sheeting. *Otol Neurotol* 2017;38(9):1290-5. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001530>.
- [14] Jackler RK. The surgical anatomy of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989 Oct;22(5):883-96. PMID: 2694067.
- [15] Kuo CL, Shiao AS, Yung M, Sakagami M, Sudhoff H, Wang CH, et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *Biomed Res Int* 2015;2015:854024. <https://doi.org/10.1155/2015/854024>.
- [16] Rosito LPS, Canali I, Teixeira A, Silva MN, Selaimen F, Costa SSD. Cholesteatoma labyrinthine fistula: prevalence and impact. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(2):222-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.01.005>.
- [17] Mangia LRL, Tramontina B, Tonocchi R, Polanski JF. Correlation between type of clefting and the incidence of otitis media among children with lip and/or palate clefts. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019;81(5-6):338-47. <https://doi.org/10.1159/000503237>.
- [18] Costa RR, Takeshita WM, Fara GJ. Levantamento epidemiológico de fissuras labiopalatais no município de Maringá e região. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2013;67(1):40-4. <https://doi.org/10.1597/05-123>.
- [19] Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43(5):571-6. <https://doi.org/10.1597/05-123>.

- [20] Lourencone LFM, Koga FDT, Oliveira EB, Jorge JC, Brito R. Evolution of acquired middle ear cholesteatoma in patients with ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip/palate (EEC) syndrome. *Otol Neurotol* 2018;39(8):e679-82. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001921>. PMID: 30113563.
- [21] Bacciu A, Pasanisi E, Vincenti V, Giordano D, Caruso A, Lauda L, et al. Surgical treatment of middle ear cholesteatoma in children with down syndrome. *Otol Neurotol*. 2005 Sep;26(5):1007-10. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000185042.46523.9b>.
- [22] Costa SS, Teixeira AR, Rosito LPS. The contralateral ear in cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(7):1717–21. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3736-0>.
- [23] Rosito LS, Netto LF, Teixeira AR, Costa SS. Classification of cholesteatoma according to growth patterns. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(2):168-72. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.3148>. PMID: 2674759.
- [24] Reiter R, Haase S, Brosch S. Repaired cleft palate and ventilation tubes and their associations with cholesteatoma in children and adults. *Cleft Palate Craniofac J* 2009;46(6):598–602. <https://doi.org/10.1597/08-166.1>.
- [25] Spilsbury K, Ha JF, Semmens JB, Lannigan F. Cholesteatoma in cleft lip and palate: a population-based follow-up study of children after ventilation tubes. *Laryngoscope*. 2013;123(8):2024-9. <https://doi.org/10.1002/lary.23753>.
- [26] Golz A, Goldenberg D, Netzer A, Westerman LM, Westerman ST, Fradis M, et al. Cholesteatomas associated with ventilation tube insertion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(7):754-7. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.7.754>.
- [27] Herdman R, Wright JL. Grommets and cholesteatoma in children. *J Laryngol Otol* 1988;102(11):1000-2. <https://doi.org/10.1017/s002221510010711x>.
- [28] Ghadersohi S, Bhushan B, Billings KR. Challenges and outcomes of cholesteatoma management in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;106:80-4. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.01.016>.
- [29] Vincenti V, Marra F, Bertoldi B, Tonni D, Saccardi MS, Bacciu S, Pasanisi E. Acquired middle ear cholesteatoma in children with cleft palate: experience from 18 surgical cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(6):918-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.007>.
- [30] Zanetti D, Di Lella F, Negri M, Vincenti V. Surgical management of middle ear cholesteatoma in children with Turner syndrome: a multicenter experience. *Acta Biomed* 2018;89(3):382-8. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i3.5409>.
- [31] O'Malley MR, Kaylie DM, Van Himbergen DJ, Bennett ML, Jackson CG. Chronic ear surgery in patients with syndromes and multiple congenital malformations. *Laryngoscope* 2007;117(11):1993-8. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318135449e>. PMID: 17909451.
- [32] Prasad SC, La Melia C, Medina M, Vincenti V, Bacciu A, Bacciu S, Pasanisi E. Long-term surgical and functional outcomes of the intact canal wall technique for middle ear cholesteatoma in the paediatric population. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34(5):354-61.

- [33] Hornigold R, Morley A, Glore RJ, Boorman J, Sergeant R. The long-term effect of unilateral t-tube insertion in patients undergoing cleft palate repair: 20-year follow-up of a randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol* 2008;33(3):265-8. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2008.01670.x>.

## **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**





#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo sugerem que a abordagem precoce com técnicas *wall down*/modificadas, guiadas por critérios específicos de indicação, pode ser mais resolutiva, impedir múltiplos procedimentos e preservar a via óssea para facilitar uma possível reabilitação auditiva futura, com destaque para os pacientes sindrômicos que apresentaram recidivas mais precoces, sugerindo maior agressividade da doença nesse grupo de pacientes.

São necessários mais estudos em pacientes com anomalias craniofaciais, assim como análises que ponderam a relação entre técnicas cirúrgicas e recorrência de colesteatoma observada no seguimento em longo prazo, além de avaliação complementar dos resultados auditivos e da qualidade de vida desses pacientes.



# REFERÊNCIAS



## REFERÊNCIAS

- ALBINO, A. P.; KIMMELMAN, C. P.; PARISIER, S. C. Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle. **Am J Otol**, Philadelphia, v.19, n.1, p.7–19, 1998.
- BACCIU, A. et al. Surgical treatment of middle ear cholesteatoma in children with down syndrome. **Otol Neurotol**, Hagerstown, v.26, n.5, p.1007–1010, Sept. 2005. doi:10.1097/01.mao.0000185042.46523.9b
- BASSIOUNY, M. et al. Histopathological and immunohistochemical characteristics of acquired cholesteatoma in children and adults. **Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci**, Egypt, v.13, n.1, p.7–12, Mar. 2012. doi:10.1016/j.ejenta.2012.02.007
- BENNETT, M. et al. Congenital cholesteatoma: theories, facts, and 53 patients. **Otolaryngol Clin N Am**, Philadelphia, v.39, n.6, p.1081–1094, Dec. 2006. doi:10.1016/j.otc.2006.08.001
- BLACK, B.; GUTTERIDGE, I. The prevention of recurrent cholesteatoma in CWU surgery: the use of titanium sheeting. **Otol Neurotol**, Hagerstown, v.38, n.9, p.1290-1295, Oct. 2017. doi:10.1097/MAO.0000000000001530. PMID: 28806310.
- BOISGONTIER J.; TACCHELLA JM.; LEMAÎTRE H.; LEHMAN N.; SAITOVITCH A.; GATINOIS V.; BOURSIER G.; SANCHEZ E.; RECHTMAN E.; FILLON L.; LYONNET S.; LE QUANG SANG KH.; BAUJAT G.; RIO M.; BOUTE O.; FAIVRE L.; SCHAEFER E.; SANLAVILLE D.; ZILBOVICIUS M.; GRÉVENT D.; GENEVIÈVE D.; BODDAERT N. Anatomical and functional abnormalities on MRI in kabuki syndrome. **Neuroimage Clin**. 2019;21:101610. doi: 10.1016/j.nicl.2018.11.020. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30497982; PMCID: PMC6413468.
- BRITO, L. A. et al. Genetics and management of the patient with orofacial cleft. **Plast Surg Int**, New York, v.2012, p.782821, 2012. doi:10.1155/2012/782821.
- BUJIA, J. et al. Identification of proliferating keratinocytes in middle ear cholesteatoma using the monoclonal antibody Ki-67. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, Basel, v.58, n.1, p.23–26, Jan./Feb. 1996a. doi:10.1159/000276789.
- CHESHIRE, I. M. et al. Heath, Production of parathyroid-hormone-related protein by cholesteatoma cells in culture. **Lancet**, London, v.338, n.8774, p.1041–1043, Oct. 1991. doi:10.1016/0140-6736(91)91902-7.
- CHO, H. J. et al. X-linked Opitz G/BBB syndrome: identification of a novel mutation and prenatal diagnosis in a korean family. **J Korean Med Sci**, Seoul, v.21, n.5, p.790-793, Oct. 2006. doi:10.3346/jkms.2006.21.5.790
- CYMROT, M. et al. Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um hospital pediátrico do Nordeste brasileiro. **Rev Bras**

**Cir Plást**, São Paulo, v.25, n.4, p.648-651, out./dez. 2010. doi:10.1590/S1983-51752010000400015

DORNELLES, C. et al Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. **Rev Bras Otorrinolaringol**, São Paulo, v.71, n.4, p.536–546, July/Aug. 2005.

DOMINGUEZ, S. HARKER, L. A. Incidence of cholesteatoma with cleft palate. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, St. Louis, v.97, n.6 pt1, p.659–660, Nov./Dec. 1988. doi:10.1177/000348948809700614.

DOYLE, W. J.; CANTEKIN, E. I.; BLUESTONE, C. D. Eustachian tube function in cleft palate children. **Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl**, St. Louis, v.89, n.3 pt.2, p.34–40, May/June 1980. doi:10.1177/00034894800890s311.

FERLITO, A. A review of the definition, terminology and pathology of aural cholesteatoma. **J Laryngol Otol**, London, v.107, n.6, p.483-488, June 1993. doi:10.1017/s0022215100123539.

FRIEDBERG, J. Congenital cholesteatoma. **Laryngoscope**, St. Louis, v.104, n.3 pt.2, p.1–24, Mar. 1994. doi:10.1288/00005537-199403001-00001.

HORNIGOLD, R. et al. The long-term effect of unilateral t-tube insertion in patients undergoing cleft palate repair: 20-year follow up of a randomized controlled trial. **Clin Otolaryngol**, Oxford, v.33, n.3, p.265–268, June 2008. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01670.x.

JACKLER, R. K. The surgical anatomy of cholesteatoma. **Otolaryngol Clin North Am**, Philadelphia, v.22, n.5, p.883–896, Oct. 1989.

KERCKHOFFS, K. G. P. et al. The disease recurrence rate after the canal wall up or canal wall down technique in adults. **Laryngoscope**, St. Louis, v.126, n.4, p.980-987, Apr. 2016. doi:10.1002/lary.25591.

KOJIMA, H. et al. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length. **Laryngoscope**, St. Louis, v.111, n.5, p.867–873, May 2001. doi:10.1097/00005537-200105000-00021

KUO, C. L. et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. **BioMed Res Int**, New York, v.2015, p.854024, 2015. doi:10.1155/2015/854024.

LASKIEWICZ, B. et al. Congenital cholesteatoma. **J Laryngol Otol**, London, v.105, n.12, p.995–998, Dec. 1991. doi:10.1017/s0022215100118043

LOURENÇONE, L. F. M. et al. Evolution of acquired middle ear cholesteatoma in patients with Ectrodactyly, Ectodermal Dysplasia, Cleft Lip/Palate(EEC) syndrome. **Otol Neurotol**, Hagerstown, v.39, n.8, p.679–682, Sept. 2018. doi:10.1097/MAO.0000000000001921

LYNCH, H. T.; KIMBERLING, W. J. Genetic counseling in cleft lip and cleft palate. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v.68, n.5, p.800-815, Nov. 1981. doi:10.1097/00006534-198111000-00031

**Muller J.** Ueber den feinen bau und die furmen der krankhaften geschwulste. **Berlin: G Reimer**, 1838;1:54-7

MOSSEY, P.; LITTLE, J. Addressing the challenges of cleft lip and palate research in India. **Indian J Plast Surg**, Varanasi, v.42, p.s9-s18, Oct. 2009. Supplement. doi:10.4103/0970-0358.57182

MOSSEY, P. A. et al. Cleft lip and palate. **Lancet**, London, v.374, n.9703, p.1773–1785, Nov. 2009. doi:10.1016/S0140-6736(09)60695-4

MUSTAFA, A. et al. Complications of chronic otitis media with cholesteatoma during a 10-year period in Kosovo. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, Heidelberg, v.265, n.12, p.1477-1482, Dec. 2008. doi:10.1007/s00405-008-0707-8

NAGEM FILHO, H.; MORAES, N.; ROCHA, R. F. G. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. **Rev Fac Odont S Paulo**, São Paulo, v.6, n.2, p.111–128, abr./jun. 1968.

NELSON, M. et al. Congenital cholesteatoma: classification, management, and outcome. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.128, n.7, p.810-814, July 2002. doi:10.1001/archotol.128.7.810.

NEVOUX, J. et al. Childhood cholesteatoma. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis**, Issy les Moulineaux, v.127, n.4, p.143–150, Sept. 2010. doi:10.1016/j.anorl.2010.07.001

O'Malley, M. R. et al. Chronic ear surgery in patients with syndromes and multiple congenital malformations. **Laryngoscope**, St. Louis, v.117, n.11, p.1993-1998, Nov. 2007. doi:10.1097/MLG.0b013e318135449e

OLSZEWSKA, E. et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, Heidelberg, v.261, n.1, p.6–24, Jan. 2004. doi:10.1007/s00405-003-0623-x.

PRASAD, S. C. et al. Long-term surgical and functional outcomes of the intact canal wall technique for middle ear cholesteatoma in the paediatric population. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, Pisa, v.34, n.5, p.354–361, Oct. 2014.

PRASAD, S. C. et al. Current trends in the management of the complications of chronic otitis media with cholesteatoma. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, Philadelphia, v.21, n.5, p.446-454, Oct. 2013. doi:10.1097/MOO.0b013e3283646467

RAYNOV A. M. et al. Establishment and characterization of an in vitro model for cholesteatoma. **Clin Exp Otorhinolaryngol**, Seoul, v.1, n.2, p.86–91, June 2008. doi:10.3342/ceo.2008.1.2.86



RICCIARDIELLO, F. et al. Notes on the microbiology of cholesteatoma: clinical findings and treatment. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, Pisa, v.29, n.4, p.197–202, Aug. 2009.

ROBINSON, J. M. Cholesteatoma: skin in the wrong place. **J R Soc Med**, London, v.90, n.2, p.93-96, Feb. 1997. doi:10.1177/014107689709000212

ROSITO, L. P. S. et al. Cholesteatoma labyrinthine fistula: prevalence and impact. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v.85, n.2, p.222-227, Mar./Apr. 2019. doi:10.1016/j.bjorl.2018.01.005.

SEMAAN, M. T.; MEGERIAN, C. A. The pathophysiology of cholesteatoma. **Otolaryngol Clin North Am**, Philadelphia, v.39, n.6, p.1143–1159, Dec. 2006.

ŞEVIK ELIÇORA, S. et al. The effects of surgery type and different ossiculoplasty materials on the hearing results in cholesteatoma surgery. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, Heidelberg, v.274, n.2, p.773–780, Feb. 2017. doi:10.1007/s00405-016-4350-5

SHEAHAN, P. Sequelae of otitis media with effusion among children with cleft lip and/or cleft palate. **Clin Otolaryngol Allied Sci**, Oxford, v.27, n.6, p.494–500, Dec. 2002. doi:10.1046/j.1365-2273.2002.00607.x

SODERBERG, K. C.; DORNHOFFER, J. L. Congenital cholesteatoma of the middle ear: occurrence of an "open" lesion. **Am J Otol**, Philadelphia, v.19, n.1, p.37–41, Jan. 1988.

SPILSBURY, K. et al. Cholesteatoma in cleft lip and palate: a population-based follow-up study of children after ventilation tubes. **Laryngoscope**, St. Louis, v.123, n.8, p.2024–2029, Aug. 2013. doi:10.1002/lary.23753

SPILSBURY, K. et al. Factors associated with developing cholesteatoma: a study of 45,980 children with middle ear disease. **Laryngoscope**, St. Louis, v.120, n.3, p.625–630, Mar. 2010. doi:10.1002/lary.20765. PMID: 20058316

SPINA, V. et al. Classificação das fissuras lábio-palatinas: sugestão de modificação. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo**, São Paulo, v.27, n.1, p.5–6, 1972.

STANKOVIC, M. D. Audiologic results of surgery for cholesteatoma: short- and long-term follow-up of influential factors. **Otol Neurotol**, Hagerstown, v.29, n.7, p.933–940, Oct. 2008. doi:10.1097/MAO.0b013e31818201af

STEIN R. A. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6. ed. **Arch Dis Child**, London, v.92, n.6, p.562. June 2007.

SUDHOFF, H.; TOS, M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. **Am J Otol**, Philadelphia, v.21, n.6, p.786–792, Nov. 2000a.

SUDHOFF, H. et al. Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. **Am J Otol**, Philadelphia, v.21, n.6, p.793–798, Nov. 2000b.

TOLAVORÁ, M. Orofacial clefts in Czechoslovakia: incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. **Scand J Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v.21, n.1, p.19-25, 1987. doi: 10.3109/02844318709083574

TOMLIN, J. et al. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis. **Audiol Neurotol**, Basel, v.18, n.3, p.135–142, 2013. doi:10.1159/000346140

TOS, M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children. **Adv Otorhinolaryngol**, Basel, v.40, p.110–117, 1988. doi:10.1159/000415679

VLASTARAKOS P. V. Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children: but it is associated with significant complications? **Eur J Pediatr**, Berlin, v.166, n.5, p.385–391, May 2007. doi:10.1007/s00431-006-0367-x

YOSHIKAWA, M. et al. Cholesteatoma fibroblasts promote epithelial cell proliferation through overexpression of epiregulin. **PLoS ONE**, San Francisco, v.8, n.6, p.e66725, June 2013. doi:10.1371/journal.pone.0066725

COSTA, S. S.; TEIXEIRA, A. R.; ROSITO, L. P. S. The contralateral ear in cholesteatoma **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v7, n.273, 1717-21, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3736-0>.

**ANEXO A – Declaração de uso exclusivo de artigo a ser publicado em  
periódico de língua inglesa**

**DECLARATION OF EXCLUSIVE USE OF THE ARTICLE IN DISSERTATION/THESIS**

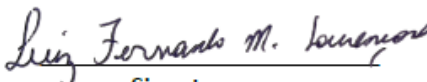
We hereby declare that we are aware of the article Management of acquired cholesteatoma in patients with craniofacial anomalies: An institutional experience will be included in Dissertation of the student Guilherme Trindade Batistão was not used and may not be used in other works of Graduate Programs at the Bauru School of Dentistry, University of São Paulo.

Bauru, de agosto 2020.

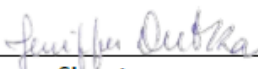
Guilherme Trindade Batistão  
Author

  
Signature

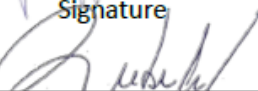
Luiz Fernando Manzoni Lourençone  
Author

  
Signature

Jeniffer de Cassia Rillo Dutka  
Author

  
Signature

Rubens de Brito  
Author

  
Signature

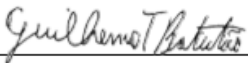
**ANEXO B – Declaração de uso exclusivo de artigo a ser publicado em  
periódico de língua portuguesa**

**DECLARAÇÃO DE USO EXCLUSIVO DE ARTIGO EM DISSERTAÇÃO/TESE**

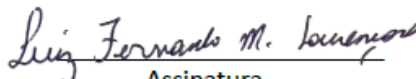
Declaramos estarmos cientes de que o trabalho Manejo do colesteatoma adquirido em indivíduos com fissura palatina: uma experiência institucional será apresentado na Dissertação do aluno Guilherme Trindade Batistão e que não foi e nem será utilizado em outra dissertação/tese dos Programas de Pós-Graduação da FOB-USP.

Bauru, de agosto 2020.

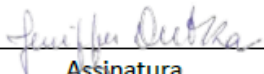
Guilherme Trindade Batistão  
Nome do autor

  
Assinatura

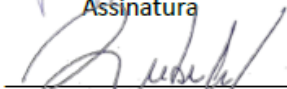
Luiz Fernando Manzoni Lourençone  
Nome do autor

  
Assinatura

Jeniffer de Cassia Rillo Dutka  
Nome do autor

  
Assinatura

Rubens de Brito  
Nome do autor

  
Assinatura