

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CARINA LANTMANN CABREIRA

ENTENDENDO O TUMOR ODONTOGÊNICO CERATOCÍSTICO: TRATAMENTOS E
IMPLICAÇÕES AOS PACIENTES PORTADORES DESTA ENFERMIDADE

Porto Alegre
2013

CARINA LANTMANN CABREIRA

ENTENDENDO O TUMOR ODONTOGÊNICO CERATOCÍSTICO: TRATAMENTOS E
IMPLICAÇÕES AOS PACIENTES PORTADORES DESTA ENFERMIDADE.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para obtenção
do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Angelo Luiz Freddo

Porto Alegre
2013

CIP- Catalogação na Publicação

Cabreira, Carina Lantmann

Entendendo o tumor odontogênico ceratocístico: tratamentos e implicações aos pacientes portadores desta enfermidade / Carina Lantmann Cabreira. – 2013.
52 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

Orientador: Angelo Luiz Freddo

1. Tumor Odontogênico Ceratocístico. 2. Síndrome de Gorlin-Goltz. 3. Recidiva. 4. Cirurgia Bucal. I. Cabreira, Carina Lantmann. II. Freddo, Angelo Luiz. III. Título.

Elaborada por José Fossati Fritsch - CRB-10/1965

Aos meus pais, Sérgio e Marta, pelo amor incondicional e pela confiança depositada em mim.
Obrigada pelo apoio na construção desse sonho, vocês são a razão de tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pais, **Luís Sérgio** e **Marta Helena**, pessoas mais importantes da minha vida, por serem exemplos de seres humanos para mim, pelo amor incondicional, por todo o carinho, dedicação e paciência fundamentais na construção do meu caráter. Por abdicarem muitas vezes de seu bem-estar para me dar tudo de melhor que pudessem alcançar. Obrigada pela constante motivação e confiança, sem vocês nada seria possível.

Ao meu querido orientador, **Prof. Dr. Angelo Luiz Freddo**, pela confiança, disposição, pela paciência comigo mesmo com toda minha ansiedade e por sempre me motivar. Obrigada por todo o conhecimento transmitido de maneira contagiante, gostaria de expressar o meu reconhecimento e admiração pela sua competência profissional e minha gratidão pela sua amizade, no futuro quero ser uma profissional tão qualificada quanto o senhor.

As queridas professoras **Isabel Lauxen** e **Márcia Oliveira** pela paciência, carinho e atenção quando precisei de ajuda para elaboração do trabalho, dedicando seu tempo para me ajudar.

Aos meus irmãos, **Felipe** e **Bianca**, por me mostrarem o que significa amar alguém mais do que a si mesmo, por serem a minha companhia desde sempre, pelos momentos de compreensão e por serem meus melhores amigos.

Aos meus avós, **Birdes** e **Delizete**, **Alfredo** e **Nedi**, pelo amor incondicional, pelas orações, pelos melhores almoços e doces do mundo, pelas piadas, por alegrarem a minha vida mesmo sem saber, por me apoiarem e pelas inúmeras caronas. Vocês fazem a diferença.

Ao meu amado tio e dindo, **Sílvio Henrique** (*in memoriam*), por ser fundamental no meu crescimento pessoal, por ser a minha maior inspiração de vida. Me sinto muito honrada por ter a oportunidade de conviver com um ser humano tão desenvolvido e de coração tão puro. Te amo e sinto sua falta todos os dias.

Às minhas dindas, **Didi Cris** e **Didi Cíntia**, por serem minhas fadas madrinhas, por estarem presente em todos os momentos importantes da minha vida, pelo amor de dinda, por me animarem e cuidarem de mim.

À minha amada tia **Rita** que de forma carinhosa e especial me inspirou desde pequena. Obrigada pela ajuda e pelos ensinamentos essenciais para meu crescimento profissional.

Aos meus familiares que sempre acreditaram em mim, me apoiaram durante esses 5 anos e que ajudaram no que foi preciso.

Ao meu namorado, **Eduardo Daudt**, pelo amor e companheirismo, por estar sempre disposto a ajudar e por fazer os meus dias mais alegres de viver, admiro muito o teu caráter e me espelho em ti muitas vezes. Obrigada por me incentivar a crescer profissionalmente, por todo apoio sempre que precisei e pelos momentos que passamos juntos, sem as tuas brincadeiras nada seria tão divertido.

Às minhas amadas amigas e colegas: **Gabriela, Bianca, Fernanda, Vanessa, Nicolle, Cassiana e Raíssa**, pelo companheirismo, pelos sorrisos, abraços e carinho. Esses 5 anos não seriam os mesmos sem a sua companhia, encontrei em vocês verdadeiras amigas, obrigada por fazerem as aulas serem mais prazerosas, os estudos mais divertidos e o nosso dia-a-dia mais feliz.

O amor recíproco entre quem aprende e quem ensina é o primeiro e mais importante degrau para se chegar ao conhecimento.

Erasmus de Rotterdam

RESUMO

CABREIRA, Carina Lantmann. **Entendendo o tumor odontogênico ceratocístico: tratamentos e implicações aos pacientes portadores dessa enfermidade.** 2013. 52f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

O tumor odontogênico ceratocístico deixou de ser considerado como cisto odontogênico para compor a categoria de tumores, sendo renomeado em 2005 pela Organização Mundial da Saúde, por apresentar caráter localmente agressivo, altas taxas de recorrência e características histopatológicas distintas de outras lesões císticas, sendo considerado uma neoplasia benigna cística. Devido à alta capacidade recidivante inúmeros tratamentos tem sido descritos na literatura, desde técnicas conservadoras à radicais. Tendo em vista a falta de consenso entre autores, o objetivo do trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o tumor odontogênico ceratocístico, entre os principais artigos publicados sobre o assunto, abrangendo classificação, características clínicas, histopatológicas e radiográficas, tipos de tratamento, taxas de recorrência e tempo de acompanhamento adequado.

Palavras-chave: Tumor Odontogênico Ceratocístico. Síndrome de Gorlin-Goltz. Recidiva. Cirurgia Bucal

ABSTRACT

CABREIRA, Carina Lantmann. **Understanding the keratocystic odontogenic tumour:** implications and treatments for patients with this disease. 2013. 52f. Final Paper (Graduation in Dentistry) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

The keratocystic odontogenic tumour was no longer considered as odontogenic cyst to compose the category of tumours, being renamed in 2005 by World Health Organisation. Presenting localized aggressive nature, high rates of recurrence and histopathological characteristics distinct from other cystic lesions, being considered a benign cystic neoplasm. Due to the high capacity of recurrence numerous treatments have been described in the literature, from radical to conservative techniques. Given the lack of consensus among authors, the objective is to perform a literature review of the main finds about keratocystic odontogenic tumour, including classification, kinds of treatment, recurrence rates, clinical, histopathological and radiographic characteristics and adequate follow-up time.

Keywords: Keratocystic Odontogenic Tumour. Gorlin-Goltz Syndrome. Recurrence. Surgery Oral.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição da frequência de CO.....	21
Tabela 2 – Taxas de recorrência em relação com tratamento de acordo com a literatura....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
CO	Ceratocisto odontogênico
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCNA	Antígeno nuclear de proliferação celular
PTCH	Gene PATCHED
SciELO	Scientific Electronic Library Online
TOC	Tumor odontogênico ceratocístico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 CLASSIFICAÇÃO.....	16
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	17
4.2.1 IDADE E SEXO.....	19
4.2.2 LOCALIZAÇÃO E FREQUÊNCIA.....	21
4.3 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS.....	22
4.4 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	23
4.5 PATOGÊNESE.....	24
4.5.1 MARCADORES DE PROLIFERAÇÃO E COMPONENTE GENÉTICO.....	25
4.6 SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ.....	26
4.7 RECORRÊNCIA E TRATAMENTO.....	27
4.7.1 ENUCLEAÇÃO.....	32
4.7.2 ENUCLEAÇÃO E CRIOTERAPIA COM NITROGÊNIO LÍQUIDO.....	32
4.7.3 ENUCLEAÇÃO E APLICAÇÃO DE SOLUÇÃO DE CARNOY.....	33
4.7.4 DESCOMPRESSÃO E MARSUPIALIZAÇÃO.....	35
4.7.5 OSTEOTOMIA PERIFÉRICA E RESSECÇÃO.....	38
4.8 PROSERVAÇÃO.....	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

O tumor odontogênico ceratocístico (TOC) só recebeu essa denominação em 2005, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) renomeou a lesão anteriormente conhecida por ceratocisto odontogênico (CO) o qual foi primeiramente nomeado por Phillipsen em 1956, sendo classificado como cisto odontogênico de desenvolvimento variando de 3% a 10% de todos os cistos (BRANNON, 1976; BLANCHARD, 1997). Acreditava-se ser um cisto odontogênico benigno, porém com caráter agressivo e recorrente, de origem dos remanescentes da lâmina dentária, da mesma maneira que um cisto primitivo (BROWNE, 1971; BRANNON, 1977).

Segundo Neville *et al.* (2009) o TOC tem ocorrência descrita em 60% dos casos em pessoas entre 10 e 40 anos, com predileção pelo sexo masculino. Quanto às características clínicas, a lesão apresenta-se geralmente assintomática, na maioria das vezes unilocular, podendo ser multilocular, principalmente quando associada à síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome do carcinoma basocelular nevóide). Nestes casos a taxa de recidiva é maior em paciente com múltiplas lesões do que aqueles com TOC únicos (REGEZI *et al.*, 2008) . Podem ocorrer em qualquer local da mandíbula ou maxila, com a maioria das lesões ocorrendo na mandíbula entre 60% a 80% dos casos, sendo os locais mais frequentes, o corpo posterior e ramo ascendente mandibular, seguido pela maxila anterior, região de terceiro molar maxilar, mandíbula anterior e área de pré-molares mandibulares (BRANNON, 1976). Têm tendência de crescimento ântero-posterior, dentro da cavidade medular do osso, sem causar expansão óssea óbvia no entanto, pode atingir grandes dimensões podendo ocasionar dor, edema ou drenagem (NEVILLE *et al.*, 2009; LIGEN, 2011).

Quanto às características radiográficas, podem apresentar-se como lesões únicas ou múltiplas, sendo uma área radiolúcida com margens escleróticas, freqüentemente bem definidas, com uma fina borda radiopaca. Diversas vezes encontra-se associado a um dente impactado e radiograficamente pode-se observar reabsorção de raiz, extrusão de dentes erupcionados, deslocamento de raiz ou deslocamento de dentes retidos ou erupcionados (BLANCHARD, 1997; NEVILLE *et al.*, 2009).

Embora caracterizado inicialmente como um cisto, parece se comportar mais como um tumor, pelo seu comportamento clínico agressivo localmente, de caráter destrutivo, com uma elevada taxa de recorrência após tratamento com simples enucleação, sendo a mesma de 2,5% a 62,5% nos primeiros 5 anos após tratamento (WILLIAMS; CONNOR, 1994).

Diferentes explicações são relatadas sobre o motivo da elevada taxa de recorrência que apresenta essa lesão, não se sabe se é pela dificuldade de enucleação completa da cápsula cística, por ela ser fina e friável, pela fraca aderência do tumor ao tecido epitelial, por causa de células remanescentes do tumor original ou a novos tumores que se desenvolvem devido a restos da lâmina dentária ou de cistos satélites (RUD; PINDBORG, 1969; BROWNE, 1971; TONIETTO *et al.*, 2011).

Da mesma maneira, o tratamento permanece controverso na literatura, desde técnicas conservadoras à radicais, sendo elas: descompressão, marsupialização, enucleação simples ou em combinação com crioterapia, aplicação de solução de Carnoy, osteotomia periférica e ainda ressecção em bloco ou segmentar. Existe consenso entre os autores de que é necessário um longo tempo de acompanhamento devido à elevada taxa de recorrência após tratamento (BLANCHARD, 1997; TONIETTO, *et al.*, 2011).

Tendo em vista a falta de consenso entre os autores, o objetivo do trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o tumor odontogênico ceratocístico, entre os principais artigos publicados sobre o assunto, de maneira a serem respondidas as questões mais duvidosas dessa patologia.

2 OBJETIVOS

Os objetivos são apresentados de forma estruturada, em geral e específicos.

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão de literatura sobre o tumor odontogênico ceratocístico, abrangendo características clínicas, características radiográficas, tipos de tratamento, características histopatológicas, prognóstico e classificação.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Abordar a maneira de classificação da patologia;
- b) Dissertar sobre os inúmeros tratamentos;
- c) Discutir sobre a taxa de recorrência;
- d) Definir tempo de acompanhamento adequado.

3 METODOLOGIA

Será realizada uma revisão de literatura, entre os principais artigos publicados sobre o tumor odontogênico ceratocístico, que serão buscados nas seguintes bases de dados: Pubmed, Bireme, Science Direct, SciELO e LILACS.

Os artigos escolhidos serão relacionados às características clínicas, características radiográficas, tipos de tratamento, características histopatológicas, prognóstico e classificação do tumor odontogênico ceratocístico, de 1945 à outubro de 2013.

Para construção deste trabalho foram selecionados todos os artigos, independente do tipo de estudo, com as seguintes palavras-chave:

- Tumor odontogênico ceratocístico, ceratocisto odontogênico, classificação, tratamento, recorrência, síndrome do carcinoma basocelular nevíde e síndrome de gorlin-goltz

Uma abordagem sobre as maiores divergências relacionadas a essa patologia será realizadas e, por conseguinte, se fará uma discussão para elucidar o tema proposto.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Será apresentada uma revisão da literatura de artigos publicados de 1945 até 2013.

4.1 CLASSIFICAÇÃO

Primeiramente nomeado por Phillipson, em 1956, como ceratocisto odontogênico (CO), foi inicialmente usado para caracterizar qualquer cisto da região bucal onde a ceratina estivesse em abundância. Mais tarde foi considerado uma nova entidade patológica sendo descrito no estudo de Shear (1960) e tendo suas características clínicas e histopatológicas avaliadas nos estudos de Browne (1971) e Brannon (1976; 1977), sendo estas distintas de qualquer outra lesão. Por apresentar comportamento agressivo e alta taxa de recorrência após simples enucleação, o CO era considerado único dentre os cistos odontogênicos (BLANCHARD, 1997; POGREL, 2013). O Tumor odontogênico ceratocístico (TOC), como é classificado hoje, representa a lesão que, anteriormente, era conhecida como cisto primordial (POGREL, 2013). Anteriormente acreditava-se que a lesão se desenvolvia por remanescentes do epitélio odontogênico primordial, sendo assim nomeado por algum tempo como “cisto primordial”, atualmente tal nomenclatura está em desuso. O cisto primordial foi inicialmente descrito por Robinson (1945) sendo um cisto que se desenvolve a partir da fragmentação do retículo estrelado do órgão do esmalte, antes de qualquer tecido mineralizado ser formado.

Muitos autores sugerem que seja considerado como uma neoplasia benigna cística (AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; SHEAR, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2005; MADRAS; LAPOINTE, 2008; VAROLI *et al.*, 2010) e, em 2005, a OMS recomendou que a lesão fosse reclassificada como TOC refletindo melhor seu comportamento neoplásico. Apesar disso, em artigos publicados após 2005, muitos autores ainda continuam caracterizando a lesão como CO por considerarem uma denominação tradicional da mesma, sendo descrito por Boffano *et al.* (2010) que foi utilizado o termo pelo valor histórico do mesmo e por ainda ser usado ou citado em estudos recentes (MAURETTE *et al.*, 2006; CHIRAPATHOMSAKU; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; NEVILLE *et al.*, 2009).

Segundo a OMS (2005), a definição correta é:

Tumor de origem odontogênica, intraósseo, benigno, podendo ser uni ou multicístico, caracterizado com um revestimento de epitélio escamoso

estratificado paraceratinizado, com comportamento infiltrativo. É um componente da Síndrome do Carcinoma Basocelular Nevóide, também conhecida como Síndrome de Gorlin-Goltz. Tendo como outros sinônimos: cisto primordial e ceratocistoma odontogênico.

Por possuir um comportamento localmente agressivo, com altas taxas de recorrência, pela sua histopatologia com alta atividade mitótica do epitélio e pela identificação de mutações no gene *PATCHED* encontrados em TOC síndrômicos e esporádicos, essas características formaram a base para a decisão da OMS de reclassificar a lesão. Essa nova classificação ressalta a natureza agressiva e neoplásica do TOC, demonstrando que não deve ser realizado o mesmo manejo de um cisto, sendo necessário o controle da doença de uma maneira correspondente (MADRAS; LAPOINTE, 2008).

Pogrel (2013) ainda adiciona às razões da classificação a presença de marcadores de tumor dentro da lesão, sendo eles: PCNA (Antígeno nuclear de proliferação celular), Ki-67 e p53, os quais serão descritos posteriormente no presente trabalho.

No artigo de Zachariades, Papanicolau e Triantafyllou (1985) os autores relatam que apenas nos anos mais recentes ao estudo (década de 80) que os patologistas orais começaram a reconhecer os, até então denominados, CO como uma entidade distinta.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A OMS (2005) relata que o TOC apresenta taxa de recorrência elevada e grande tendência a multiplicar-se, principalmente em associação com a síndrome do carcinoma basocelular nevóide. O tumor ainda tem capacidade de penetrar a cortical óssea e envolver estruturas adjacentes.

Considera-se um problema no manejo do TOC a falta de um sinal patognomônico para assegurar o diagnóstico do mesmo, existindo apenas a presença de indicadores que colaboram na obtenção do diagnóstico correto (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981).

Clinicamente o paciente pode apresentar dor e edema, como também essas lesões podem estar presentes sem sinais clínicos ou sintomas (BRADY et al, 1970; ZACHARIADES; PAPANICOLAU; TRIANTAFYLLOU, 1985; PHILIPSEN, 2005; MADRAS; LAPOINTE, 2008; NEVILLE *et al.*, 2009). Ainda foram registrados como sintomas a drenagem, expansão óssea, infecção e parestesia (CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992). Shear (2003) relata que os pacientes podem relatar parestesia do lábio inferior e que alguns desconhecem a lesão até que ocorra uma fratura patológica.

Normalmente, pequenos TOC são assintomáticos e descobertos em exames odontológicos de rotina (BRANNON, 1976; NEVILLE *et al.*, 2009).

De acordo com Brannon (1976), em seu estudo mais de 50% dos pacientes apresentaram sintomas, sendo os mais comuns: edema e drenagem intra-oral, seguido por dor e desconforto em alguns casos. O autor comenta que muitos pacientes foram capazes de suportar os sintomas por mais de alguns meses ou até por anos antes de procurar tratamento. Em Morgan, Burton e Qian (2005), 57,5% dos pacientes apresentaram sintomas (edema, dor, drenagem e infecção), enquanto 42,5% foram apenas diagnosticados após exames de rotina. Diferentemente dos achados de Boffano, Ruga e Gallesio (2010), onde 62,8% dos pacientes não apresentaram sintomas. A predominância de pacientes assintomáticos também percebeu-se em Avelar *et al.* (2008), sendo 75,5% dos casos, o mesmo visto em Antunes *et al.* (2007), apresentando 71,% de casos assintomáticos.

O TOC presentes na maxila são provavelmente mais propensos a infectar mesmo em tamanho pequenos, do que os mandibulares, sendo realizado o seu diagnóstico em um estágio anterior de desenvolvimento, favorecendo o tratamento precoce, ao contrário dos mandibulares que podem apresentar tamanhos maiores e não ocorrer sintomatologia referida pelo paciente(FORSSEL, 1980).

É de interesse o padrão de crescimento do TOC, ele apresenta uma tendência de crescimento ântero-posterior, envolvendo a parte medular do osso e penetrando rapidamente no mesmo, sem dar origem à expansão óssea óbvia. Na presença de expansão das corticais ósseas, a tábua óssea lingual aparece sendo mais afetada do que a vestibular. Tal fato é de relevância pois em cistos radiculares ou em cisto dentígeros de tamanhos maiores geralmente ocorre a expansão óssea (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981; NEVILLE *et al.*, 2009). Ao contrário do ameloblastoma, o TOC pode causar uma expansão tardia das tábuas ósseas, já que primeiro tende a invadir os espaços medulares do osso (POGREL, 2013). Ainda durante seu crescimento pode penetrar o osso cortical e envolver tecidos moles adjacentes (MARIA *et al.*, 2012). De acordo com Shear (2003) a taxa de crescimento do TOC é de 2 a 14 mm/ano, apresentando um média de 7mm/ ano.

Browne (1971) em seu estudo encontrou um incidência alta de expansão óssea, sendo 58,4% das lesões, com a maioria apresentando expansão da tábua óssea lingual. Em Brannon (1976) um terço dos casos apresentou expansão lingual e perfuração óssea na mandíbula.

O diagnóstico diferencial mais comum ocorre com o cisto dentígero e o ameloblastoma. O cisto dentígero devido a suas características radiográficas semelhantes, e com o ameloblastoma devido aos dois terem a mesma idade média de ocorrência, a predileção

pela mandíbula, propensão a recorrer e por apresentarem a mesma aparência radiográfica (SINGH *et al.*, 2013). Enquanto o TOC apresenta expansão óssea tardia e com mais frequência a reabsorção cortical com envolvimento de tecido adjacentes, o ameloblastoma apresenta-se clinicamente como uma tumefação indolor e mais comumente provoca a expansão das tábuas ósseas. O cisto dentífero por sua vez envolve a coroa de um dente não erupcionado, conectando-se ao dente pela junção amelocementária, quando atinge uma grande extensão normalmente provoca a expansão óssea indolor, no entanto tal ocorrência é incomum (NEVILLE *et al.*, 2009). No entanto, a confirmação virá através do resultado do exame histopatológico.

Em relação a transformação maligna do TOC, parece ser extremamente rara sua ocorrência, como citado em alguns estudos, sendo uma razão para ser considerado de natureza benigna, sem evidências de potencial maligno (CHUONG; DONOFF; GURALNICK, 1982; AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; POGREL, 2013). Foley, Terry e Jacoway (1991) realizaram um relato de caso sobre a transformação de um TOC recorrente em um carcinoma de células escamosas, também relatando ser de ocorrência rara tal evento. Na literatura há descrito o envolvimento extenso da lesão, atingindo a base do crânio (JACKSON *et al.*, 1993) ou a órbita e fossa infratemporal (CHUONG *et al.*, 1982).

4.2.1 IDADE E SEXO

Muitos autores concordam que existe um pico de incidência do TOC entre a segunda e a terceira década de vida (BRANNON, 1976; MAGNUSSON, 1978; PHILIPSEN, 2005; NEVILLE *et al.*, 2009; TONIETTO *et al.*, 2011), e, segundo Brady *et al.* (1970) em lesões removidas de paciente nessa faixa etária existe uma intensa proliferação de epitélio odontogênico.

Vedtofte e Praetorius (1979) avaliaram 72 pacientes com TOC, a idade variou de 10 a 71 anos, apresentando média de idade de 37,4 anos.

Kakarantza-Angelopoulou e Nicolatau (1990) discoraram dos demais, houve uma predileção pela quinta e a sexta décadas de vida. Tal fato foi reportado por alguns autores que encontraram um pico de incidência adicional na quinta década de vida. (MAGNUSSON, 1978; VEDTOFTE; PRAETORIUS, 1979; AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984;). Boffano, Ruga e Gallesio (2010) encontraram as lesões ocorrendo mais comumente em pessoas na quarta década de vida. Como descrito por Morgan, Burton e Qian (2005), a

exclusão de pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz pode aumentar a idade média, alterando o pico de incidência, usualmente reportado como na segunda e terceira décadas de vida. Quando o TOC esteve relacionado com a síndrome do carcinoma basocelular nevíde a idade dos pacientes era mais jovem do que a segunda década de vida (ZACHARIADES, PAPANICOLAU; TRIANTAFYLLOU, 1985).

Os dados no artigo de Shear (2003) mostram que o pico de incidência é dez anos mais jovem em mulheres do que em homens, o que também é observado no estudo de Oda *et al.* (2000) e em Woolgar, Rippin e Browne (1987).

Alguns investigadores concordaram que os TOC em grupos de maior faixa etária provavelmente já estavam presentes anteriormente, mas ainda não haviam sido diagnosticados, visto que não encontraram diferença significativa em relação a característica clínica e histológica entre os grupos de 10-29 anos e de 50-64 anos, não podendo serem duas variantes da lesão (SHEAR, 2003).

Brannon (1976) observa que o TOC tem “uma tendência a se desenvolver em pacientes mais jovens, no entanto, pode ocorrer em qualquer idade”.

Em relação a idade e a síndrome do carcinoma basocelular nevíde, Woolgar, Rippin e Browne(1987)compararam os pacientes com lesões únicas de TOC e aqueles em que ocorriam na síndrome, em relação a idade percebeu-se que os pacientes sem a síndrome apresentavam idade média de 40,4 anos com distribuição bimodal, tendo o seu primeiro pico dos 15 aos 45 anos e o segundo dos 55 aos 65 anos, enquanto nos pacientes com a síndrome ocorria em um único pico de 10 a 30 anos, tendo idade média de 26,2 anos.

Quanto a influência do sexo, ocorreu predileção pelo sexo masculino na maioria dos estudos (BROWNE, 1970; MAGNUSSON, 1978; VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELEST, 1981; AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; LI *et al.*, 1998; NEVILLE *et al.*, 2009) Sendo em Magnusson (1978) a ocorrência de 72,2% em homens e 27,8% em mulheres, e em Voorsmit, Stoelinga e Van Haelst (1981) de 65% em homens e 42% em mulheres.

Em alguns estudos a distribuição entre o sexo foi equilibrada (HANSEN, 1967; VEDTOFTE; PRAETORIUS, 1979; CROWLEY; KAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; MADRAS; LAPOINTE, 2008). Apenas em um estudo a predileção pelo sexo feminino foi maior, apresentando 67,9% casos (MAURETTE; JORGE; MORAES, 2006).

4.2.2 LOCALIZAÇÃO E FREQUÊNCIA

A localização mais comum do TOC é na região posterior da mandíbula, especialmente na região do corpo e ramo. (BROWNE, 1970; VEDTOFTE; PRAETORIUS, 1979; VOORSMIDT ; STOELINGA ; VAN HAELST, 1981; AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; LI, 1998 ;POGREL, 2003 ; PHILIPSEN, 2005; MADRAS; LAPOINTE, 2008 ; NEVILLE *et al.*, 2009; TONIETTO *et al.*, 2011). Magnusson (1978), como observado nos outros estudos citados, a localização mais comum foi ramo mandibular, sendo ainda citado a área de terceiros molares, com alta frequência.

Em Voorsmit, Stoelinga e Van Haelst (1981) todas as recorrências do estudo estavam localizadas no ângulo mandibular ou no ramo ascendente mandibular.

Morgan, Burton e Qian (2005) complementam os dados, em seu artigo a área mais predominante também foi a posterior da mandíbula, seguida pela área de molares maxilares e a região da tuberosidade maxilar.

A literatura consultada demonstra que quando considerado como CO, apresentava uma frequência variando de 3,3% a 11,2% dentre todos os cistos, conforme a tabela abaixo. O CO ocupava o terceiro lugar na frequência de todos os cistos odontogênicos.

Tabela 1 – Distribuição da frequência de CO

Artigo	Frequência
Magnusson (1978)	3,3%
Ahlfors <i>et al.</i> (1984)	5,4%
Blanchard (1997)	10%
Brannon (1976)	10,5%
Hjörting-Hansen <i>et al.</i> (1969)	11,2%
Shear (1960)	11,2%

Fonte: da autora, 2013.

Entre 1981 a 2004 os tumores odontogênicos apresentavam uma prevalência de 2,6% e a mesma frequência de distribuição, sendo o odontoma o mais frequente dentre eles, seguido do ameloblastoma, enquanto de 2005 a 2008 apresentavam 5%. A reclassificação da lesão de CO para TOC pela OMS, em 2005, mudou significativamente a frequência e a prevalência de

distribuição dos tumores odontogênicos, fazendo com que o TOC fosse considerado o tumor odontogênico mais frequente (38,9% de todos os tumores odontogênicos), seguido pelo odontoma (30,8%) e ameloblastoma (18,3%).(GAITÁN-CEPEDA *et al.*, 2010).

Avelar *et al.* (2008) avaliou a incidência de tumores odontogênicos, no período de 15 anos e foi encontrado que o TOC foi o tipo histológico mais prevalente (30%), seguido pelo ameloblastoma (23,7%).

Por outro lado Mehra e Singh (2007) consideram os odontomas como os tipos mais frequentes de tumores odontogênicos.

4.3 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Quanto ao exame radiográfico, Neville *et al.* (2009) observam que os achados radiográficos são sugestivos, mas não caracteriza o diagnóstico definitivo.

O TOC apresenta uma imagem radiolúcida bem demarcada, com bordas escleróticas bem definidas, que podem ser difusas em alguns casos (PHILIPSEN., 2005). Lesões grandes podem apresentar-se multiloculadas e um dente não erupcionado pode estar envolvido na lesão em 25% a 40% dos casos, no entanto, reabsorção de raiz de dentes adjacentes é menos comum do que em cistos dentígeros e radiculares (NEVILLE *et al.*, 2009). O mesmo é afirmado por Struthers and Shear (1976) onde observaram que o TOC pode produzir deslocamento de raízes de dentes adjacentes, sendo raro a reabsorção de raízes. Brannon (1976) observou mais frequentemente o deslocamento de dentes impactados.

O TOC apresenta uma extensão ao longo do osso medular ao invés de uma expansão cortical, assim como uma reabsorção cortical ao invés de expansão da mesma (ZACHARIADES; PAPANICOLAU; TRIANTAFYLLOU, 1985).

Voorsmit, Stoelinga e Van Haelst (1981) a aparência radiográfica apresentou-se em 67% como unilocular, seguido de 18% de lesões multiloculares. Brannon (1976) a aparência radiográfica mais comum também foram lesões uniloculares, seguida das multiloculares. No mesmo estudo o autor comenta que o TOC não possui uma característica radiográfica certa que o distingue de outras lesões radiolúcidas dos maxilares. Browne (1971) encontrou que 56,6% das lesões eram uniloculares enquanto 22,9% apresentavam-se multiloculares. Como visto em Forsell *et al.* (1974), a aparência radiográfica multilobular é muito mais frequente no TOC do que nos cistos revestidos com epitélio não ceratinizado.

4.4 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

O diagnóstico definitivo da lesão é determinado a partir das características histopatológicas, sendo indispensável a realização do exame histopatológico (NEVILLE *et al.*, 2009).

Para Brannon (1976), os achados do estudo suportam a teoria de que as características histológicas dos TOC não podem ser assumidas por nenhum outro cisto odontogênico ou não odontogênico. Segundo denominação da OMS:

O TOC tem um revestimento de epitélio escamoso estratificado paraceratinizado, usualmente com 5 a 8 camadas de células de espessura. Existe uma camada basal bem definida, com células colunares ou cuboidais, sendo que os núcleos dessas células basais tendem a ser orientados para longe da membrana basal, estando muitas vezes basófilos. A camada paraceratinizada pode apresentar-se corrugada.

Em Neville *et al.* (2009) as células da camada basal são frequentemente hipercromáticas, e podem ser observados na cápsula fibrosa a presença de cordões ou ilhas epiteliais de epitélio odontogênico, sendo frequente o destacamento de porções do revestimento epitelial da cápsula fibrosa.

O tecido conjuntivo fibroso da cápsula cística apresenta-se livre de infiltrado inflamatório, além de ser fino (REGEZI *et al.*, 2008).

Em Kakarantz-Angelopoulou e Nicolatou (1990), 82,7% das lesões estudadas apresentavam uma separação entre o revestimento epitelial e o tecido conjuntivo subjacente. Nesse mesmo estudo foi descrito que em 50% dos casos havia presença de figuras da mitose. O epitélio no TOC apresenta um aumento da atividade mitótica, quando comparado a outros cistos, sendo semelhante ao do ameloblastoma. Também percebeu-se claramente a separação do epitélio e tecidos adjacentes em Magnusson (1978)

Em estudos imunohistoquímicos, foi encontrado um alta atividade de leucina amino-peptidase (B-naphthylamidase) na cápsula fibrosa do TOC. A B-naphthylamidase é uma enzima lisossômica que parece indicar a localização da atividade de catepsina B, a qual pode degradar colágeno. Essa alta atividade de leucina amino-peptidase, possivelmente reflete uma colagenólise, podendo explicar a tendência do epitélio da lesão de se separar dos tecidos adjacentes durante a cirurgia, contribuindo para uma alta taxa de recorrência (MAGNUSSON, 1978). No mesmo estudo foram encontrados níveis maiores de fosfatase ácida e enzimas oxidativas em TOC em comparação com outros tipos de cistos, este fato indica uma alta

atividade metabólica no TOC. Donoff, Harper e Guralnick (1972) também demonstraram atividade de colagenólise no epitélio cístico.

Esses achados estão associados com a separação do epitélio do tecido conjuntivo adjacente e seu caráter invasivo. (ZACHARIADES; PAPANICOLAU; TRIANTAFYLLOU, 1985).

Brannon (1976) também ressalta a presença de uma cápsula fibrosa muito fina e friável, sendo difícil a sua completa remoção. A análise das características histológicas presente no estudo do mesmo autor, em 1977, demonstra que em 79% dos casos avaliados estava presente uma cápsula friável.

Atualmente está bem definido que o TOC apresenta apenas epitélio paraceratinizado, não sendo mais considerado o revestimento ortoceratinizado no espectro da lesão (NEVILLE *et al.*, 2009), o mesmo relatado pela OMS (2005) onde definiu que “lesões císticas maxilares que são revestidas por epitélio ortoceratinizado não fazem parte do espectro do TOC”. Visto as diferenças nas taxas de recorrência e atividade proliferativa do epitélio, apresentando-se maiores na lesão paraceratinizada, além da ortoceratinizada não estar relacionada com a síndrome do carcinoma basocelular nevíde (BRANNON, 1977; AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; LI *et al.*, 1998).

Quanto à análise do fluido do TOC, foi observado que contém uma quantidade baixa de proteínas solúveis comparado com outros cistos odontogênicos (BROWNE, 1975), pode também apresentar um líquido claro semelhante a transudato seroso ou pode estar preenchido por material caseoso, constituído por restos de ceratinócitos (NEVILLE *et al.*, 2009). Em Brannon (1976) foi encontrado no lúmen cístico um material caseoso semi-sólido, tendo sido encontrado também um material purulento. No estudo das características histológicas, foi encontrado que 30,8% dos TOC apresentavam ceratina no lúmen cístico e 35,6% estava predominantemente vazio, apenas com restos de ceratina. Segundo Browne (1975), uma análise do fluido cístico revelou baixa quantidade de proteínas solúveis compostas principalmente por albumina e globulina e que o conteúdo apresenta-se semi-sólido, composto predominantemente por ceratina descamada.

4.5 PATOGÊNESE

É aceito, segundo a OMS, que o TOC se origina do epitélio odontogênico, tendo como fontes principais: a lâmina dentária ou de remanescentes e extensões das células basais do epitélio oral sobrejacente. Existe boas evidências na literatura de que a lesão desenvolva-se a

partir de remanescentes da lâmina dentária que foram deixados para trás após a odontogênese (BRADY *et al.*, 1960; BROWNE, 1971; BRANNON, 1977; NEVILLE *et al.* 2009).

A lâmina dentária representa um epitélio primordial, com habilidade de ceratinização, proliferação e infiltração nos tecidos de suporte durante a odontogênese (KAKARANTZA-ANGELOPOULOU; NICOLATOU, 1990).

Stenman *et al.* (1986) descreveram que o potencial de crescimento das células epiteliais de TOC é maior que em epitélios não ceratinizados de cistos dentígeros, sendo sugerido um potencial neoplásico à lesão, além disso, apenas as células epiteliais do TOC cresceram *in vitro*. Segundo os autores esses achados suportam a teoria de Browne (1971) de que a recorrência estaria relacionada com a natureza própria da lesão, e não com o método de tratamento. Além disso, também está relacionada com diferenças na técnica cirúrgica e na experiência do cirurgião.

Boyne *et al.* (2005) também relata que todos os pacientes com recorrência exibiram a formação de lesões em locais distantes do tumor principal, sugerindo que a recidiva está, além da técnica cirúrgica, relacionada à natureza multifocal da lesão.

4.5.1 MARCADORES DE PROLIFERAÇÃO E COMPONENTE GENÉTICO

O termo “tumor” não é sinônimo de neoplasia, visto que tumor também inclui a proliferação de hamartomas e alguns autores acreditam que alterações genéticas suportam a natureza neoplásica dos TOC (TABRIZI *et al.*, 2011).

Alguns autores estudaram a relação da expressão de proteínas nucleares em lesões odontogênicas, sendo elas: a PCNA, a p53, Ki-67. Todos esses marcadores são expressos em células altamente proliferativas, especialmente nas neoplasias. A PCNA é uma proteína nuclear que está relacionada com a iniciação da proliferação celular por aumento da enzima DNA polimerase, ela é utilizada para o estudo do potencial proliferativo, sendo amplamente considerada como um marcador de replicação celular, assim como associada ao processo de reparo do DNA e estimulação por fatores de crescimento (SHEAR; SPEIGHT, 2011).

A proteína p53 é um produto do gene supressor de tumor TP53, tanto o gene quanto a proteína tem sido muito estudados após ter sido demonstrado que mais de 50% das lesões tumorais em seres humanos contém mutações nesse gene (OLIVEIRA *et al.*, 2005). A p53 é geralmente vista em células altamente proliferativas como em neoplasmas (MARIA *et al.*, 2012). O TOC apresenta uma maior quantidade de células basais p53 positivas que os cistos

odontogênicos, no entanto essa positividade de p53 é muito mais fraca do que em cânceres bucais (OGDEN *et al.*, 1992).

O antígeno Ki-67 é um marcador nuclear de proliferação celular, é mais específico do que o PCNA e é expresso intensamente durante a fase S do ciclo celular (SHEAR; SPEIGHT, 2011). Em Li, Browne e Matthews (1995), investigou-se a proliferação celular epitelial de TOC não recorrentes, recorrentes e associados com a síndrome de Gorlin-Goltz. O epitélio de TOC apresentou mais quantidade de células Ki-67 positivas, principalmente na camada basal e suprabasal. Não ocorreu diferenças entre as lesões não recorrentes e recorrentes, mas aquelas associadas com a síndrome de Gorlin-Goltz obtiveram um número significativamente maior de Ki-67.

Oliveira *et al.* (2008), observaram a expressão da PCNA e p53 em cistos odontogênicos, foi mostrado que a expressão de PCNA foi significantivamente maior na camada suprabasal de TOC, bem como a porcentagem de células positivas para p53. Esses achados sugerem que as células na camada suprabasal têm maior potencial de proliferação em comparação com o tecido epitelial saudável.

Em outro estudo de Oliveira *et al.* (2005) sobre a reatividade da proteína p53 em lesões odontogênicas, encontraram que a maioria das células positivas para p53 apresentaram-se na camada suprabasal do ceratocisto odontogênico, indicando que a positividade das células não estava relacionada com um estímulo inflamatório, mas com uma alta taxa de proliferação celular no epitélio dessa lesão, sendo predominante na camada suprabasal. Além disso, o cisto odontogênico calcificante, que é uma lesão neoplásica, também apresentou um alto número de células positivas para p53 na camada basal e suprabasal.

O gene PATCHED (PTCH), um gene supressor de tumor, é o responsável por controlar destinos celulares, bem como a padronização e crescimento de diversos tecidos, incluindo os dentes. Tal gene está presente na Síndrome de Gorlin-Goltz, visto que tem caráter hereditário, no entanto sabe-se que também está relacionado com TOC esporádicos. A inativação do PTCH leva a uma perda de controle na atividade proliferativa do revestimento do TOC (BARRETO *et al.*, 2000).

4.6 SÍNDROME DO CARCINOMA BASOCELULAR NEVÓIDE (SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ)

A síndrome do carcinoma basocelular nevóide apresenta uma condição hereditária autossômica dominante, exibindo alta penetrância e expressividade variável, com prevalência

estimada em cerca de 1 para 60.000 (NEVILLE *et al.*, 2009) Cerca de 5% de todos os TOC estão associados com a síndrome. (AGARAM *et al.*, 2004)

Foram Gorlin e Goltz (1960) que estabeleceram a relação entre os carcinomas celulares basais múltiplos, os cistos dos maxilares e as costelas bífidas. Tais cistos dos maxilares foram identificados mais tardes como TOC por Meerkotter e Shear (1964).

Os componentes mais frequentes desta síndrome são: carcinomas basocelulares múltiplos na pele, tumores odontogênicos ceratocísticos, hipertelorismo ocular, aumento da circunferência craniana, cistos epidermóides da pele, espinha bífida oculta das vértebras cervicais ou torácicas, calcificações intracranianas. Sendo o componente principal o carcinoma basocelular da pele (NEVILLE *et al.*, 2009; SHEAR; SPEIGHT, 2011)

A causa da síndrome é devido a mutações no gene *PATCHED* (PTCH), que é um gene supressor de tumor, o qual foi mapeado no cromossomo 9q22.3-q31 (NEVILLE *et al.*, 2009).

A presença de TOC na síndrome é muito frequente, apresentando-se em pelo menos 65-75% dos pacientes, e em sua maioria múltiplas lesões, sendo comum também anomalias esqueléticas (ZACHARIADES; PAPANICOLAU; TRIANTAFYLLOU, 1985; SHEAR e SPEIGHT, 2011). Woolgar, Rlippin e Browne (1987) enfatiza que o termo “múltiplas”, utilizado no caso para os pacientes com a síndrome, se refere a história de vida do paciente de ter diversos TOC durante sua vida do que a ocorrência de mais de uma lesão ao mesmo tempo.

No estudo de Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992) 4% dos casos estavam associadas com a síndrome, com todos os casos apresentando epitélio paraceratinizado, visto que com esse revestimento as lesões são mais agressivas e apresentaram maior taxa de recorrência.

4.7 RECORRÊNCIA E TRATAMENTO

Está bem estabelecido na literatura que o TOC tem um comportamento localmente agressivo e propensão para recidiva (SHEAR, 2002; POGREL, 2013). O primeiro estudo a avaliar esse comportamento do TOC foi o de Pindborg e Hansen (1963) em que encontraram taxa de 62% de recorrência.

A OMS adverte que o TOC “é uma lesão potencialmente agressiva, devendo os pacientes serem acompanhados após o tratamento devido a presença de cistos satélites e sua tendência a se multiplicarem”. A taxa de recorrência é relativamente alta quando comparada com a dos cistos odontogênicos que apresentam em torno de 5% de recorrência (CHUONG; DONOFF; GURALNICK, 1982).

A taxa de recidiva pode variar de 25% a 60%, ou até 82% quando associada com a Síndrome de Gorlin-Goltz (PHILIPSEN, 2005). Neville *et al.* (2009) citam que a recorrência varia de 5% a 62%. A tabela abaixo mostra a taxa de recidiva que foi apresentada em alguns estudos.

Tabela 2 – Taxas de recorrência em relação com tratamento de acordo com a literatura

Autores	Número de casos	Tratamento	Taxa de recorrência
Morgan <i>et al.</i> , 2005	40	Enucleação	54,50%
		Enucleação + Osteotomia periférica	18,2%
		Enucleação + Osteotomia periférica + Sol. Carnoy	0%
Kolokythas <i>et al.</i> , 2007	11 casos	Ressecção ou enucleação + osteotomia periférica	0%
		Descompressão + enucleação	18,8%
Schmidt e Pogrel, 2001	26 casos	Enucleação + Crioterapia	11,5%
Voorsmit <i>et al.</i> , 1981	52 casos	Enucleação	13,5%
	40 casos	Enucleação + Excisão mucosa + Solução de Carnoy	2,5%
Marker <i>et al.</i> , 1991	23 casos	Descompressão + Enucleação	8,7%
Vedtofte e Praetorius, 1979	75 casos	Enucleação ou Marsupialização	51%
Brannon, 1976	312 casos	Revisão retrospectiva	12%
Ahlfors <i>et al.</i> , 1984	116 casos	Revisão retrospectiva	26%
Maurette e Moraes, 2006	30 casos	Descompressão + Enucleação	14,3%

Fonte: da autora, 2013.

Brannon (1976) sugere três mecanismos responsáveis por essa recorrência, sendo eles: remanescentes da lâmina dentária não associada com o TOC original, incompleta remoção da cápsula do tumor original e remanescentes de cistos satélites após enucleação. Corroborando com esses dados, Rud e Pindborg (1969) observaram que a recorrência estava relacionada com a formação de cistos satélites ou proliferação de restos epiteliais do cisto após enucleação.

Em Brannon (1977) apenas 21,8% das lesões possuíam cistos satélites e, em 61,8% desses, restos epiteliais também estavam presentes. Em 29,8% das lesões avaliadas havia a presença de ilhas de epitélio odontogênico. Ahlfors, Larsson e Sjögren (1984), 25% dos cistos apresentaram ilhas ou remanescentes de epitélio odontogênico na cápsula de tecido conjuntivo, a mesma porcentagem encontrada por Browne (1971) em seu artigo que avaliava a correlação entre as características histológicas do TOC e seu comportamento clínico.

Voorsmit, Stoeltinga e Van Haelst (1981) também sugere três hipóteses da elevada recorrência desta patologia, a primeira é a presença de epitélio cístico não completamente removido da cavidade, o qual poderia dar origem a uma nova lesão. Parece ocorrer nas lesões em que o tamanho ou localização da mesma faz com que seja quase impossível a completa enucleação. Além disso, é importante observar a característica friável da cápsula fibrosa, sendo difícil a remoção completa. O autor comenta que parece ser mais correta falar em uma lesão persistente do que recorrente.

A segunda hipótese refere-se a permanência de microcistos ou ilhas de epitélio odontogênico na parede dos TOC originais. No entanto, está incerto a maneira como se desenvolvem, se por proliferação da camada basal do epitélio cístico ou se fazia parte do epitélio original da lesão que proliferou.

A terceira está relacionada com o desenvolvimento de novas lesões a partir de ramificações epiteliais da camada basal. Pois, poderia haver a influência indutora do ectomesênquima residual no epitélio subjacente para iniciar o fenômeno.

Em todas as recorrências do mesmo estudo o resultado foi positivo para a presença de microcistos e ilhas epiteliais na mucosa adjacente à lesão.

A presença de microcistos ou presença de ilhas de epitélio odontogênico foi estatisticamente significante maior em lesões em pacientes com a síndrome de Gorlin e em TOC recorrentes do que em TOC não recorrentes. Se a permanência de remanescentes de epitélio odontogênico é significante para a recidiva, então esses resultados mostram que se houver a permanência dos mesmos nas paredes da lesão também estarão nos tecidos

adjacentes, sendo de importante valor prognóstico a descoberta dos mesmos na parede da lesão (VEDTOFTE; PRAETORIUS, 1979). Alguns estudos foram feitos indicando que os remanescentes da lâmina dentária são numerosos entre a membrana da lesão e a mucosa adjacente, sendo recomendada a excisão da mesma. (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981; MADRAS; LAPOINTE, 2008). É visto na literatura que crioterapia e agentes cauterizantes podem ser úteis na eliminação de microcistos e ilhas epiteliais (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST *et al.*, 1981).

Corroborando o citado acima, recomenda-se realizar a excisão da mucosa oral adjacente que recobre a lesão, visto que existem evidências histológicas de cisto satélites e ilhas epiteliais, com provável potencial de recorrência, encontrados na mucosa unida ao TOC (VOORSMIT *et al.*, 1981; WILLIAMS; CONNOR, 1994; MADRAS; LAPOINTE, 2008).

Na opinião de Stoelinga (2005), a razão mais provável para a recorrência é o desenvolvimento de novas lesões a partir de ilhas epiteliais e/ou microcistos deixados na mucosa visto que em seu estudo anterior (STOELINGA, 1973), foi realizada ressecção em bloco em 5 casos de recorrência do TOC para assegurar o seu comportamento biológico e, em nenhum caso foi encontrado microcistos no osso circundante, em vez disso, em todos os casos estavam presentes ilhas epiteliais e microcistos na mucosa adjacente à lesão. Para o autor, deve ser realizada a excisão dessa mucosa junta à lesão, sendo identificada toda a extensão da área envolvida pelo TOC. Desde este achado, o autor não realizou mais ressecção como tratamento para recorrências, apenas remoção da mucosa adjacente enquanto a cavidade era tratada com solução de carnoy. Dessa maneira, TOC recorrentes devem receber o mesmo tratamento proposto para os TOC primários, não sendo necessário um tratamento mais radical. (STOELINGA, 2005).

Um fator possivelmente envolvido na recorrência do TOC está relacionado com as dificuldades técnicas para a remoção cirúrgica devido ao tamanho e agressividade da lesão, sendo importante o diagnóstico precoce, bem como a sua remoção. (BRANNON, 1977)

Em um estudo sobre a recorrência dos TOC, foi observado que quando realizado a enucleação da lesão em 1 peça a taxa de recorrência foi significativamente menor do que quando enucleada em várias peças. No mesmo estudo também foi descrito que lesões que apresentavam clinicamente infecção, com fístula ou perfuração da tábua óssea tiveram maiores taxas de recorrência em relação às lesões sem essa característica, e, além disso, TOC que se apresentavam radiograficamente multiloculares apresentaram também maior frequência de recorrência do que as lesões uniloculares. (FORSSELL; FORSELL; KAHNBERG, 1988)

Além da remoção da mucosa adjacente, Pogrel (2004) relata que manter dentes associados a lesão podem aumentar a taxa de recorrência, pela permanência de restos epiteliais e pela grande dificuldade de realizar enucleação e crioterapia nessas regiões. Sendo necessário a remoção também de dentes adjacentes associados com ao TOC.

Quanto ao tamanho da lesão e a relação com recorrência, até o momento há pouca referência na literatura quanto à diferença de lesões pequenas e grandes (MADRAS; LAPOINTE, 2008). Corroborando o mesmo, Forssell, Forssel e Kahnberg (1988) e Pindborg e Hansen (1963) observaram que o tamanho e localização da lesão não tem efeito sobre a taxa de recorrência.

Foram realizadas análises estatísticas utilizando o teste de Fisher que encontraram associação significativa entre a recorrência e o tipo de tratamento realizado (MORGAN; BURTON; QIAN, 2005).

De acordo com Balmick (2011), o tratamento deve ser baseado nas características da lesão e, para que seja efetivo, é indicado a associação de técnicas.

Morgan, Burton e Qian (2005) classificam o tratamento como conservador ou agressivo, com o primeiro incluindo como tratamentos a enucleação, com ou sem curetagem, marsupialização e descompressão, apresentando como vantagem a preservação de estruturas anatômicas. Enquanto tratamento agressivo inclui osteotomia periférica, crioterapia com nitrogênio líquido, aplicação solução de Carnoy ou ressecção em bloco, sendo indicado para alguns casos de Síndrome de Gorlin-Goltz, TOC de grande extensão e lesões recorrentes. Os mesmo autores citam os objetivos do tratamento do TOC, o qual deveria envolver a eliminação do potencial de recorrência ao mesmo tempo que seja de reduzida morbidade ao paciente.

Para Williams e Connor (1994), o tratamento agressivo é definido como aquele que é usado em adição à enucleação, incluindo curetagem (física, mecânica e /ou química) e/ou ressecção com ou sem perda de continuidade da mandíbula. Segundo este estudo, o objetivo no tratamento do tumor odontogênico ceratocístico deveriam ser: erradicar a entidade patológica, reduzir o potencial de recorrência e, se ocorrer, diminuir a morbidade do paciente. Apesar de tratamento agressivos levarem a uma grande morbidade, tem sido demonstrado que a recorrência é baixa com a realização de tratamento agressivo, enquanto métodos conservadores apresentam maiores taxas recorrências. (MADRAS; LAPOINTE, 2008)

A escolha da modalidade de tratamento deve ser baseada em alguns critérios levando em consideração: a idade do paciente, o tamanho e local da lesão, o envolvimento com tecidos

moles e se houve história de tratamento prévio (KOLOKYTHAS; FERNANDES; PAZOKI, 2007).

4.7.1 ENUCLEAÇÃO

Peterson *et al.*(2005) definiu enucleação como remoção completa do cisto sem a sua ruptura. Deve ser realizado a remoção em uma peça única, sem a ruptura, para reduzir as chances de recidiva da lesão.

A forma de tratamento com realização de simples enucleação pode atingir taxas de recorrência de 17-56% (SHEAR, 2002) ou até mesmo de 25% a 60% (POGREL, 2013), corroborando com o estudo de Madras e Lapointe (2008) em que a taxa de recorrência para o mesmo tratamento foi de 30%.

Para Voorsmit, Stoelinga e Van Haelst (1981) o número total de recorrência nos TOC tratados com enucleação apenas foi de 13,5%, sendo todas as recorrências encontradas nos primeiros 4 anos. Já no grupo onde foi realizado o tratamento com enucleação seguida de excisão da mucosa adjacente e aplicação de solução de Carnoy a taxa de recorrência diminuiu para 2,5%.

Morgan, Burton e Qian (2005) avaliaram tratamentos distintos em cada lesão, a enucleação apresentou a maior taxa de recorrência de 54,5%. Pacientes que apresentavam recorrência eram significantivamente mais propensos a terem sido tratados com enucleação do que com osteotomia periférica ou em combinação com solução de Carnoy.

A enucleação quando realizada sozinha correspondeu a uma taxa de recidiva de 71,42%, segundo Balmick (2011). Partridge e Towers (1987) relatam que somente a enucleação não vai garantir sucesso ao caso.

Enucleação como a técnica apresenta uma morbidade mínima para o paciente, porém, tem sido visto que apresenta as maiores taxas de recorrência. De acordo com Shear e Speight (2011), a enucleação simples do cisto sem ser feita a osteotomia periférica não é mais preconizado, devido ao TOC ter um revestimento muito fino e friável e do acesso dificultado (na maioria dos casos), sendo complicada a remoção da lesão em uma única peça.

4.7.2 ENUCLEAÇÃO E CRIOTERAPIA COM NITROGÊNIO LÍQUIDO

O uso de crioterapia após enucleação de TOC tem sido demonstrado em alguns estudos, Bradley e Fisher (1975) em seu artigo descrevem que tal procedimento visa eliminar restos de

células residuais e reduzir a tendência de recorrência. Observaram que o congelamento provoca necrose nas células ósseas, enquanto a matriz calcificada persiste, mantendo a integridade estrutural do tecido ósseo.

A crioterapia causa uma desvitalização óssea local enquanto mantém a porção inorgânica intacta, ela é utilizada em lesões agressivas localizadas dos maxilares, incluindo TOC, ameloblastoma e fibroma ossificante (BRADLEY; FISHER, 1975). Alguns estudos mostraram que o nitrogênio líquido penetra, pelo menos, 1,5mm ao redor da cavidade.

Segundo Pogrel e Schmidt (2001), o objetivo da crioterapia é a eliminação de remanescentes epiteliais e cistos satélites nas margens ósseas. Tendo a crioterapia como vantagens: a manutenção da arquitetura óssea e a facilitada neoformação óssea. Nesta pesquisa avaliando tal tratamento, encontraram 11,5% de taxa de recorrência, com tempo médio de acompanhamento de 3,5 anos, o autor considera tais resultados animadores e acredita que esse tratamento pode oferecer aos pacientes uma melhora no manejo do TOC.

Tonietto *et al.* (2011) avaliaram 9 TOC durante 9 anos, após a realização de enucleação sem fragmentação da lesão seguido de crioterapia com nitrogênio líquido, tendo como resultado nenhuma recorrência. Tal estudo confirma a eficácia do tratamento se não houver a fragmentação da cápsula cística.

Ogunsalu *et al.* (2007) realizou uma análise comparativa de 4 diferentes tipos de modalidades de tratamento, sendo elas: enucleação, enucleação seguido por crioterapia, ressecção em bloco e ressecção marginal. Apenas a crioterapia apresentou-se promissora, por não possuir nenhuma recorrência após um período de 6 anos de acompanhamento.

4.7.3 ENUCLEAÇÃO E APLICAÇÃO DE SOLUÇÃO DE CARNOY

A solução de Carnoy é um fixador de tecidos, realizando cauterização química do campo cirúrgico, além de apresentar excelente ação hemostática. Para Williams e Connor (1991) o tratamento de lesões iniciais deveria incluir a enucleação da lesão seguido da aplicação de solução de Carnoy por 3 minutos.

Tem sido relatado que com a aplicação de solução de carnoy, após enucleação ou osteotomia periférica obtém-se um controle efetivo da recorrência, já que a própria solução promove uma necrose química superficial eliminando remanescentes epiteliais e possíveis microcistos, além de apresentar uma baixa morbidade ao paciente (SIVANMALAI *et al.*, 2012). A aplicação da substância sobre a cavidade óssea promove uma necrose química superficial de até 1,5mm (BLANAS *et al.*, 2000).

A vantagem da aplicação da solução de Carnoy, em comparação com a crioterapia, está na técnica de aplicação simples e previsível, uma vez que há um controle da aplicação na área desejada (RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2007), enquanto a crioterapia é realizada por meio de aerossol (SCHMIDT, POGREL, 2013). Também pode ser feita a utilização com a colocação de uma gaze seca no interior da cavidade, ejetando a solução de Carnoy sobre a mesma e mantendo no local por 3 minutos, sendo 3 aplicações (RIBEIRO JÚNIOR, 2007).

No estudo de Morgan, Burton e Qian(2005), o tratamento com realização de ostectomia periférica seguida da enucleação e aplicação de solução de carnoy apresentou as menor taxade recidiva (0%), enquanto quando realizado enucleação seguido de solução de carnoy que foi de 50% em 40 anos de acompanhamento.

Os estudos em que foram realizados aplicação de solução de Carnoy, seja após enucleação ou após osteotomia periférica, apresentaram taxas de recorrência de 2,5% (STOELINGA, 1962; POGREL, 2013) e passando a ser de 1 a 9% em Madras e Lapointe (2008). Outro estudo demonstrou que após a aplicação dessa solução na cavidade cística por 3 minutos, sendo realizada após a enucleação, resultou em uma taxa de recorrência muito similares às de ressecção, sem a realização de cirurgia agressiva (BLANAS *et al.*, 2000). Em Sivanmalai *et al.* (2012), os autores preferem a realização de ostectomia periférica e aplicação de solução de Carnoy pois esse procedimento promove regularização mecânica da cavidade óssea assim como remove qualquer tecido mole deixado para trás, diminuindo a possibilidade de recorrência. Quando realiza-se a aplicação da solução é feita a proteção dos tecidos moles adjacentes, e, quando o nervo está exposto na cavidade a solução é aplicada apenas uma vez (SIVANMALAI *et al.*, 2012).

Em Balmick (2011), quando associada a aplicação de solução de Carnoy após enucleação a taxa de recidiva que foi de 57,14%, diminuindo em comparação com a enucleação somente que apresentou 71,42% em 10 anos de acompanhamento. Os autores apontam que tal solução foi o método mais utilizado e demonstrou ser eficaz na diminuição da taxa de recorrência.

Algumas desvantagens também tem sido descritos para o uso dessa solução, sendo elas: a dificuldade de encontrar alguns componentes para a sua formulação, o tempo de validade curto da solução e ela ainda pode apresentar efeitos colaterais. A solução é neurotóxica e fixa quimicamente o nervo alveolar inferior ou o lingual se estiver em contato por até 2 minutos (POGREL, 2013), além disso apresenta clorofórmio em sua fórmula original, o qual foi classificado como uma substancia cancerígena pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos. Alguns profissionais retiram o clorofórmio, formando uma solução de

Carnoy modificado, porém não se tem estudos sobre as taxas de cura e efetividade com essa outra solução (POGREL, 2013).

É importante observar que a solução de Carnoy possui uma melhor penetração óssea, assim, se aplicada próximo ao canal mandibular pode causar parestesia do nervo alveolar inferior (RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2007; SIVANMALAI *et al.*, 2012). Não há um acordo sobre quanto tempo a solução pode ser deixada em contato com o nervo, Frerich *et al.* (1994), aplicaram a substância no nervo alveolar inferior de coelhos com tempos variados, de 30 segundos a 10 minutos, e percebeu que não ocorreu danos aos axônios nos primeiros 3 minutos da aplicação, no entanto após 5 minutos ocorreu ruptura e desintegração do tecido neural.

Segundo Ribeiro Júnior (2007) em seu artigo sobre complicações da solução de Carnoy no tratamento de tumores odontogênicos, o autor conclui que a aplicação da mesma é segura, desde que os cuidados necessários sejam respeitados. As complicações mais frequentes no artigo foram: infecção branda (5,5%) e deiscência de sutura (11%), também ocorreu parestesia do lábio inferior, mas os autores não consideraram como complicação pois, segundo eles, é um efeito esperado da aplicação da solução de Carnoy diretamente sobre o nervo alveolar inferior.

Para Blanas *et al.* (2000), em um TOC rotineiro em uma pessoa que retornará para acompanhamento, a solução de Carnoy parece ser o procedimento menos invasivo com a menor taxa de recorrência.

4.7.4 DESCOMPRESSÃO E MARSUPIALIZAÇÃO

A marsupialização foi primeiramente descrita por Partsch, em 1882, para o tratamento de lesões císticas. A técnica consiste na externalização da lesão através da criação de uma janela cirúrgica na mucosa oral e na parede cística, sendo suturadas as suas bordas para criar uma cavidade aberta que se comunica com a cavidade oral, reduzindo a pressão do fluido cístico. (MAURETTE; JORGE; MORAES, 2006). Neville *et al.* (2009) a descompressão a partir da colocação de um dreno de polietileno resulta em diminuição do tamanho da lesão, bem como do espessamento do revestimento da lesão, colaborando na realização de uma posterior enucleação, sendo mais fácil a remoção.

A técnica de descompressão tem como objetivo reduzir a pressão da cavidade cística, a partir da colocação de um dreno, permitindo que a comunicação contínua entre a cavidade oral e o interior da lesão. No entanto, tanto esse método como a marsupialização não são

recomendadas por alguns autores como tratamento porque pensa-se que os tecidos patológicos continuam no local (PARTRIDGE; TOWERS, 1987), Pogrel e Jordan (2004) sugerem a marsupialização como tratamento para permitir uma resolução parcial e para reduzir o tamanho do TOC.

Em algumas técnicas é utilizada a descompressão como tratamento definitivo para a resolução completa da lesão, e em outras recomenda-se realizar a descompressão da lesão ocorrendo uma diminuição no seu tamanho e, dessa forma, facilitando a sua remoção (POGREL, 2013). Se a descompressão for utilizada como tratamento definitivo uma taxa de recorrência de 10% é esperada (POGREL, 2007).

A realização da descompressão resulta em redução de tamanho da lesão, confirmado por exames radiográficos, facilitando a posterior enucleação. Para este tratamento a taxa de recidiva encontrada foi de 14,3% (MAURETTE; JORGE; MORAES, 2006). Brondum e Jensen (1991) observaram 18% de recorrência após esse tratamento.

A descompressão apresenta como vantagens a preservação da estrutura óssea, de tecidos moles e de dentes, sendo um procedimento efetivo e menos traumático para o paciente, evitando internação hospitalar e necessidade de grandes reconstruções. Por outro lado apresenta como desvantagens o longo tempo de duração, sendo relatado de 1 a 14 meses, sendo necessário a cooperação do paciente durante o tratamento, visto que necessita de irrigação diária do local (MAURETTE; JORGE, MORAES, 2006). Após a descompressão o tamanho da lesão é reduzido, em média, de 50% a 60% (MARKER; BRONDUN; CLAUSEN, 1996).

Para Marker, Brondum e Clausen (1996) a descompressão resultou em alterações histológicas substanciais no epitélio em 83% dos casos, observaram que o epitélio aparentava-se mais espesso e coesivo, sem o aspecto fino e frágil visto no TOC, semelhando-se ao epitélio de cistos radiculares, apresentando epitélio escamoso estratificado hiperplásico não ceratinizado. Semelhantemente a eles, Brondun e Jensen (1991) concluem que a descompressão de lesões extensas aparentemente reduzem a tendência de recidiva do TOC.

Em 2004, Pogrel e Jordan, realizaram marsupialização como um tratamento definitivo para o TOC, foi apresentado taxa de recorrência de 0%, com uma amostra de 10 pacientes e um tempo de acompanhamento de 2,8 anos. Pogrel (2007) fez uma retratação de seu estudo anterior (2004), nesse outro realizou um acompanhamento maior dos pacientes, de 5 anos, e considerou que a marsupialização e descompressão podem diminuir o tamanho da lesão, podendo fazê-la desaparecer completamente, no entanto, em alguns casos, restos da lesão anterior permanecem no local (cistos satélites), podendo levar à recorrência. Neste estudo a

taxa de recorrência foi de 12%. Os autores opinam que em casos selecionados, descompressão e marsupialização podem ser realizadas adequadamente para reduzir o tamanho do tumor, no entanto, quando a lesão foi reduzida em tamanho suficiente, é necessário uma cirurgia definitiva. Os autores também enfatizam a necessidade de cooperação do paciente, visto que é necessário a irrigação constante da cavidade, por essa razão apenas um seleto grupos de pacientes pode estar apto para este tratamento.

A enucleação seguida da marsupialização foi considerada uma boa opção de tratamento também em Singh (2013), apresentando baixas taxas de recorrência. De acordo com o mesmo estudo, o tempo para resolução completa da lesão ocorreu entre 10 a 36 meses. Para Pogrel e Jordan (2004) a resolução ocorreu de 7 a 19 meses. A lesão pode apresentar redução de 5% a 91% em um período de 6 a 12 meses (AUGUST *et al.*, 2003).

A marsupialização por ser tecnicamente mais difícil de ser realizada, em relação à descompressão, quando em local de difícil acesso, principalmente no ramo mandibular, deve ser levado em conta a extensão da lesão e o local da mesma, sendo preferivelmente realizada em lesões uniloculares, em área acessíveis (MARIA *et al.*, 2012).

Estudos imunohistoquímicos mostraram altos níveis de interleucina alfa em TOC comparados com cistos dentígeros, e, esse níveis diminuem após a marsupialização. A interleucina alfa é uma citocina que possui propriedades de reabsorção óssea potentes, estando relacionada com atividades proliferativas de células epiteliais, acredita-se que ela tenha um papel importante no crescimento dos TOC. Os achados do estudo sugerem que a marsupialização pode reduzir o tamanho do TOC por inibir a expressão da interleucina alfa, bem como da proliferação de células epiteliais. (NINOMIYA *et al.*, 2002). Ainda não se sabe como é o comportamento biológico das alterações dos TOC após a marsupialização, mas alguns autores acreditam que é relacionado com a inflamação da cápsula cística, resultando em um comportamento menos agressivo do TOC quando deixado aberto na cavidade oral (MARIA *et al.*, 2012). Segundo Pogrel e Jordan (2004), após descompressão ou marsupialização o revestimento cístico é substituído por epitélio oral.

Foi realizado marsupialização como tratamento definitivo em Tabrizi *et al.* (2012), resultando em 76,9% das lesões resolvidas com o tratamento e diminuição do tamanho da lesão, com necessidade de um segundo procedimento cirúrgico em 23,1% dos casos. Nos casos em que houve a reintervenção foi relatado um aumento da espessura da parede do tumor. Os autores também relatam necessidade de longo tempo de acompanhamento desses pacientes, bem como a cooperação do mesmo, e, na opinião deles, a marsupialização foi um tratamento efetivo e conservador para TOC.

Brondum e Jensen (1991) relatam que em lesões maiores foi realizado a descompressão seguido de uma segunda intervenção cirúrgica, resultando em considerável redução do lúmen cístico e também em alteração do epitélio cístico fino e frágil em espesso, sem adesão com as estruturas adjacentes. Não foi observada nenhuma recorrência nesses 12 casos de descompressão em um período de acompanhamento entre 7 e 17 anos. Segundo os autores, a descompressão quando associada com enucleação parece reduzir as taxas de recorrência do TOC, assim como menos desconforto e dor para o paciente.

Shear e Speight (2011) publicaram que a marsupialização não tem sido aceita como procedimento cirúrgico apropriado para o tratamento de TOC, porque os estudos sobre o comportamento, assim como sua histopatologia e biologia molecular levam os autores a crer que a retenção por parte do revestimento cístico significa tecido lesionado com potencial para futuro crescimento e infiltração.

4.7.5 OSTEOTOMIA PERIFÉRICA E RESSECÇÃO.

A ressecção, quando utilizada, apresenta baixas taxas de recorrência, no entanto, com esse tratamento se tem um alto índice de morbidade nos pacientes, sendo necessário reconstruções para adequar a forma e função das estruturas anatômicas. Normalmente, lesões em que são realizadas ressecção apenas são diagnosticadas quando já atingiram grandes proporções, sendo necessária uma cirurgia desse porte como tratamento (TONIETTO, 2011; MARIA *et al.*, 2012).

A osteotomia periférica é recomendada como adjunto para a enucleação quando as ressecções podem ser evitadas (SHEAR; SPEIGHT, 2011). Esse processo usualmente realiza a remoção de 2mm de osso medular e aproximadamente 1mm de osso cortical (POGREL, 2013). Para Morgan, Burton e Qian (2005) a realização de osteotomia periférica apresenta taxa de recidiva de 18,2%.

Em Kolokythas, Fernandes e Pazoki (2007) o grupo de pacientes em que foi realizado ressecção ou enucleação seguida de osteotomia periférica não apresentou recorrências, enquanto o grupo em que realizou-se descompressão seguido de enucleação ocorreu 2 casos de recorrência.

Madras e Lapointe (2008) consideram que embora a ressecção dos maxilares resulte em uma menor taxa de recorrência do TOC, ela só é considerada em casos de extrema necessidade. Lesões que recidivaram diversas vezes ou de grandes dimensões, presentes em áreas de difícil acesso devido a estarem próximas de estruturas anatômicas, são tratadas com

ressecção em bloco (AUGUST *et al.*, 2003). Também segundo no estudo de Maria *et al.* (2012), procedimentos radicais como a ressecção deveria ser destinada a TOC que envolveram estruturas vitais, são recorrentes ou demonstram transformação maligna. Corroborando com estes dois estudos, Singh *et al.* (2013) conclui que em casos de recorrência a lesão deve ser tratada com ressecção e reconstrução.

O tratamento de lesões recorrentes deveria ter um tratamento mais agressivo do que o inicial, segundo Williams e Connor(1994). Ressecção pode ser considerado para o tratamento de TOC recorrentes e deve ter uma extensão além da lesão para garantir a remoção de cistos satélites remanescentes ou de remanescentes epiteliais da lâmina dentária.Stoelinga (2005) não considera que recorrências devem ser tratadas com ressecção em bloco, segundo ele não há razão para um manejo drástico da situação, a ressecção só apresentará bons resultados quando também incluir a remoção da mucosa adjacente, visto que é onde foram encontrados, em 100% dos casos, ilhas epiteliais e/ou microcistos.

4.8 PROSERVAÇÃO

A recorrência do TOC varia muito de tempo, sendo relatada que ocorre principalmente nos primeiros 5 a 7 anos após o tratamento inicial (CROWLEY; CAUGARS; GUNSOLLEY, 1992; BRANNON, 1976; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987), embora já tenha sido relatado recorrência após 10 anos do tratamento (MORGAN; BURTON; QIAN, 2005) e Branley (1970) relatou um caso de recidiva 40 anos após a cirurgia. De maneira semelhante, em Neville *et al.*(2009) embora muitos TOC podem recorrer num período de 5 anos após o tratamento inicial, tem-se verificado que um número significativo de recidivas pode não se manifestar até 10 anos ou mais após a cirurgia inicial. Demonstrando que é necessário um acompanhamento clínico e radiográfico a longo prazo, Morgan, Burton e Qian (2005) em seu artigo observaram 78% das recorrências ocorrendo em 5 anos ou menos.Forssel, Forssel e Kahnberg (1988)relatam que os primeiros anos são críticos para o acompanhamento.

Em Madras e Lapointe (2008), o período de acompanhamento variou de 2 meses a 7 anos. Nesse período, todas as recorrências ocorreram dentro de 2 anos após a intervenção, sendo sugerido pelos autores um tempo de acompanhamento de, pelo menos, 5 anos.

O tempo de acompanhamento em Voorsmit, Stoelinga e Van Haelst (1981), foi de 21 anos para o primeiro grupo, no qual foi realizado apenas enucleação, e de 10 anos, para o tratamento com enucleação, seguido da aplicação de solução de Carnoy e de excisão da mucosa. Os autores comentam que o tempo de acompanhamento no segundo grupo pareceu

pequeno, mesmo sabendo que na literatura a maioria das recorrências ocorre nos primeiros 5 anos após o tratamento inicial (BROWNE, 1971).

Chuong, Donoff e Guralnick (1982) afirmam que a recorrência pode ocorrer em 10 anos ou mais após o tratamento inicial. Na opinião dos autores deveria idealmente incluir radiografias anuais nos primeiros 5 anos após o tratamento e então, após, acompanhamento clínico e radiográfico a cada 2 ou 3 anos.

Segundo Madras e Lapointe (2008), os achados clínicos atuais enfatizam a importância de um longo tempo de acompanhamento como um aspecto essencial no plano de tratamento do tumor odontogênico ceratocístico.

O intervalo médio de recorrência em Crowley, Kaugars e Gunsolley (1992) foi de 6,7 anos, este estudo teve um tempo de acompanhamento longo de 41 anos, apresentando que 25% das recorrências foram diagnosticadas 9 anos ou mais após a primeira cirurgia, e ocorreu um caso em que houve recorrência após 41 anos.

Brannon (1976) concorda como encontrado por Browne (1971), sendo a recorrência mais provável de ocorrer nos primeiros 5 anos após a remoção inicial da lesão. Eles sugerem que é necessário um acompanhamento radiográfico anual sem tempo definido, principalmente em lesões que recorreram repetidamente, de preferência acompanhando o paciente até o resto da vida dele. Maria *et al.* (2012) recomendam acompanhamento uma vez ao ano por, pelo menos, 5 anos.

Morgan, Burton e Qian (2005), encontraram diferença significativa entre o tempo de acompanhamento e as recorrências, segundo eles, os pacientes com recorrência foram acompanhados por um tempo médio de 142 meses, contra 37 meses onde não ocorreu recorrência. (MORGAN; BURTON; QIAN, 2005). Vedtofte e Praetorius (1979) mostraram que a taxa de recidiva aumentou com a extensão do tempo de acompanhamento de 5 anos ou mais, os autores defendem a necessidade de acompanhar o paciente por um período de 10 anos após ser realizada a sua última cirurgia.

De acordo com Madras e Lapointe (2008), tratamentos futuros poderão envolver modalidades de base molecular, podendo reduzir ou eliminar a necessidade de tratamento cirúrgico agressivo.

5 DISCUSSÃO

Considera-se que a designação de ceratocisto odontogênico e tumor odontogênico ceratocístico não são sinônimos, atualmente o TOC deixa de ser classificado como cisto e passa a compor a categoria de tumores, por compor características compatíveis com neoplasias, apresentando um caráter localmente agressivo, alta taxa de recorrência, características histopatológicas distintas de outras lesões císticas e sua patogênese específica, com muitos estudos relatando ser uma neoplasia benigna cística (AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; SHEAR, 2002; PHILIPSEN, 2005; MADRAS; LAPOINTE, 2008; VAROLI *et al.*, 2010), sendo reclassificado em 2005 pela OMS como TOC.

Como relatado pela maioria dos autores, é mais predominante em homens do que em mulheres e tem apresentação mais frequente na região posterior da mandíbula, principalmente no ramo e corpomandibular (BROWNE, 1970; BRANNON, 1976 ; MAGNUSSON, 1978; VEDTOFTE; PRAETORIUS, 1979 ; VOORSMIDT; STOELINGA; VAN HAELST,1981; AHLFORS; LARSSON; SJÖGREN, 1984; LI, 1998 ;POGREL, 2003 ; SHEAR, 2003 ; BARNES *et al.*, 2005; MADRAS; LAPOINTE, 2008 ; NEVILLE *et al.*, 2009; TONIETTO *et al.*, 2011).

Os dados encontrados foram muito divergentes quanto a idade média, existe uma tendência da lesão se desenvolver em pacientes mais jovens, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. A maioria dos autores concorda que ocorre um pico de incidência na 2ª e 3ª década de vida (BRANNON, 1976; BLANCHARD, 1997; BARNES *et al.*, 2005; CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; TONIETTO *et al.*, 2011), enquanto outros discutem sobre uma distribuição bimodal, com primeiro pico de incidência dos 15 aos 45 anos e segundo pico dos 55 aos 65 anos. (MAGNUSSON, 1978; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987). A presença de pacientes com Síndrome de Gorlin-Goltz altera o pico de incidência, diminuindo a idade média, em um único pico de 10 a 30 anos. (ZACHARIADES; PAPANICOLAU; TRIANTAFYLLOU, 1985; WOOLGAR; RIPPIN; BROWNE, 1987; MORGAN; BURTON; QIAN, 2005)

Por apresentar um crescimento anteroposterior dentro da parte medular do osso, não causando em um primeiro momento expansão das corticais ósseas, de 42,5% a 75,5% dos casos o TOC é apenas diagnosticado por exames radiográficos de rotina (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981; ANTUNES *et al.*, 2007; AVELAR *et al.*, 2008, NEVILLE *et al.*, 2009; BOFFANO; RUGA; GALLESIO, 2010). Quando a expansão óssea ocorre a tábua óssea lingual é a mais afetada, tendo como sintomas mais relatados: dor,

edema, infecção, drenagem intra-oral, abscesso, trismo e parestesia (SHEAR, 2003; NEVILLE *et al.*, 2009; POGREL, 2013).

A localização da lesão pode ser importante para o prognóstico, pois lesões localizadas na maxila possuem maior propensão a infeccionar, mesmo em tamanho menores, com a presença de sintomatologia, o que auxilia em um tratamento precoce do TOC, possibilitando um melhor prognóstico para o paciente (FORSSEL, 1980).

Radiograficamente o TOC não difere-se de outras lesões radiolúcidas maxilo-mandibulares, apresenta-se mais comumente como lesões uniloculares, podendo ser, em um menor número de casos, multiloculares. Apresenta de 25% a 40% dos casos associado a dentes não irrupcionados ou adjacentes (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006; NEVILLE *et al.*, 2009). A reabsorção radicular ocorre muito raramente, de 3,4% a 11% dos casos (SHEAR; SPEIGHT, 2011), sendo mais comum o deslocamento de raízes e de dentes não erupcionados como visto por Brannon (1976), Struthers e Shear (1976), Voorsmit, Stoelinga e Van Haelst (1981) e Neville *et al.* (2009).

Dessa maneira, o cirurgião-dentista deve estar atento a possíveis sinais clínicos e radiográficos, mesmo o TOC não possuindo uma característica que o distingue de outras lesões qualquer suspeita deve ser investigada histopatologicamente de maneira a se identificar o mais precoce possível.

As lesões com epitélio ortoceratinizado não são consideradas no espectro do TOC, sendo classificado como “Cisto Odontogênico Ortoceratinizado” visto as diferenças no comportamento clínico, nas características histológicas e nas taxas de recorrência (PHILIPSEN, 2005; NEVILLE *et al.*, 2009).

A taxa de recidiva do TOC é muito variável entre os artigos, sendo difícil definir qual a real taxa de recorrência, é relatado na literatura uma variação de 2,5% a 62%, muitas hipóteses foram formuladas para explicar essa questão, dentre elas temos a fraca aderência do tumor às estruturas adjacentes, que leva à fragmentação da lesão durante a enucleação (VOORSMIT; STOELINGA; VAN HAELST, 1981; TONIETTO *et al.*, 2011). Pode ocorrer devido a alta atividade da enzima leucina amino-peptidase na cápsula da lesão, refletindo uma possível colagenólise da mesma, ocorrendo a separação do epitélio com tecido conjuntivo adjacente (MAGNUSSON, 1978).

É difícil a remoção da lesão em uma peça única, pela característica da cápsula ser fina e friável, além disso a presença do TOC em locais de difícil acesso e lesões muito extensas também dificultam a remoção completa. As porções do revestimento que são deixados no local constituem a origem da recorrência, podendo ocorrer devido a capacidade técnica do

cirurgião, como também pela própria natureza neoplásica da lesão (BOYNE *et al.*, 2005). Quando a lesão é removida em uma única peça as taxas de recorrência são muito menores do que uma lesão fragmentada. A perfuração das corticais ósseas e a presença de lesões multiloculares também mostraram taxas de recorrências elevadas, devido a dificuldade de remoção completa da lesão. (FORSSEL; FORSSEL; KAHNBERG, 1988).

Outras hipóteses relatadas são a presença de remanescentes da lâmina dentária não associada ao TOC original (BRANNON, 1976) e a presença de microcistos/ilhas epiteliais nos tecidos adjacentes; eles podem desenvolver-se a partir de remanescentes da lâmina dentária e situam-se nas paredes da lesão principal (STOELINGA, 2005).

Para redução das taxas de recorrência também deve ser realizado a remoção de dentes adjacentes associados com o TOC, pois há a permanência de remanescentes de epitélio odontogênico por causa da dificuldade de enucleação nessas regiões (POGREL, 2004). Essa grande variação das taxas de recidiva que observam-se nos estudos provavelmente é devida à grande diferença no número de pacientes nas amostras e pelas variações na duração do tempo de acompanhamento pós-operatório.

Em relação a escolha do tratamento para o TOC deve ser aquele que busca a menor morbidade para o paciente com a menor taxa de recidiva possível. Deve ser baseado nas características da lesão, sendo indicado a associação de técnicas para maior efetividade, corroborando com Balmick *et al.* (2011). Após o diagnóstico histopatológico da lesão é decidido qual o tratamento apropriado ao paciente. Para a seleção do tratamento de escolha devemos levar em considerações os seguintes fatores: localização e extensão da lesão, idade do paciente, se há envolvimento de tecidos moles e perfuração cortical, se o TOC é primário ou recorrente.

Tratamentos conservadores, embora apresentem taxas de recorrências maiores, podem ser uma escolha principalmente em pacientes muito jovens. Pacientes imunocomprometidos ou de idade avançada que apresentem lesões extensas também é preferível a escolha por tratamentos conservadores, à radicais, visto seu comprometimento sistêmico.

A enucleação apresenta morbidade mínima para o paciente, no entanto, não é recomendado a realização apenas dessa modalidade de tratamento pois apresenta as maiores taxas de recorrência descritas na literatura, corroborando com Voorsmit, Stoeltinga e Van Haelst (1981), Shear (2002), Morgan, Burton e Qian (2005) e Balmick *et al.* (2011).

Para redução dos índices de recidiva é melhor a associação de técnicas, como a realização de enucleação seguido de crioterapia com nitrogênio líquido, uma vez que além de preservar a estrutura óssea inorgânica, melhora o reparo ósseo, ao contrário da aplicação de

solução de Carnoy que destrói as propriedades osteogênicas e osteocondutoras (BRADLEY; FISHER, 1975; TONIETTO *et al.*, 2011). A associação das duas técnicas apresentou taxas de recorrência de 11,5% nos primeiros 3,5 anos após o tratamento, de 0% após 9 anos, podendo chegar a 31% em 5 anos (SCHMIDT; POGREL, 2001; TONIETTO *et al.*, 2011), sendo estes resultados promissores. A crioterapia é um tratamento bem tolerado pelos pacientes, apresenta morbidade pequena, assim como poucas complicações pós-operatórias, além de permitir um melhor reparo ósseo para posterior reabilitação, sendo portanto o tratamento de escolha na maioria dos casos de TOC. Recomenda-se ainda, para maior efetividade deste tratamento, a remoção da mucosa adjacente à lesão.

Quanto as técnicas de descompressão e marsupialização, podem ser utilizadas para redução do tamanho inicial da lesão, no entanto, quando a lesão for reduzida em tamanho suficiente é necessário uma segunda cirurgia para remoção completa da mesma.

Essas técnicas acabam facilitando a remoção lesão nesse momento posterior, deve ser utilizada apenas em pacientes colaboradores, pois é necessário realizar a irrigação diária da cavidade com cloreto de sódio 0,9%, além de ser um tratamento longo, podendo levar de 1 a 14 meses de duração (POGREL; JORDAN, 2004). O maior benefício desses tratamentos é a morbidade mínima para o paciente, evitando internação hospitalar e grandes reconstruções, em concordância com Maurette, Jorge e Moraes (2006) e Singh (2013).

Deverá ser utilizada em casos para redução do tamanho de uma lesão muito extensa, com envolvimento de estruturas vitais, para que as mesmas possam ser preservadas (PARTRIDGE; TOWERS, 1987; POGREL; JORDAN, 2004). Outra indicação importante é em lesões extensas de pacientes imunocomprometidos ou de idade avançada.

Nessas técnicas podem permanecer restos epiteliais que podem levar à recidiva, não devendo ser realizadas como tratamento definitivo. Os estudos discutidos apresentam um tempo de acompanhamento muito pequeno, assim como o número da amostra de pacientes. Recomenda-se mais estudos com tempos de acompanhamentos da lesão após descompressão e marsupialização sendo maior do que 10 anos.

No que se refere à solução de Carnoy, atualmente a resolução da diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (RDC nº 37 de julho de 2012) dispõe sobre a atualização da lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sobre controle especial, em qual aparece um adendo proibindo o uso da substância clorofórmio para uso em medicamentos. Tal fato dificulta a obtenção do componente químico para a solução e por isso está em desuso.

A osteotomia periférica associada a técnica de enucleação é recomendada quando pode-se evitar a realização de ressecção, apresenta taxas de recidiva de 18,2% em Morgan, Burton e Qian (2005) e de 0% de recorrências em Kolokythas *et al.* (2007). Para redução da recidiva a osteotomia periférica utilizada em conjunto com a enucleação e crioterapia aparenta ser uma ótima opção de tratamento.

A ressecção, por apresentar uma grande morbidade para o paciente, sendo necessário muitas vezes grandes reconstruções, com prejuízos estéticos e funcionais, é recomendado que seja realizado apenas em casos de múltiplas recorrências, ou em casos da TOC associado com a Síndrome de Gorlin-Goltz, em concordância com Matijevic *et al.* (2012). Como relatado na literatura, mesmo após realizar ressecção segmentar pode ocorrer recorrência tardia (Ogunsalu *et al.*, 2007), recomenda-se que juntamente com a ressecção deve ser feito a excisão da mucosa adjacente, como relatado por Stoeltinga (2005), pois mesmo após realização da mesma há a presença de microcistos/ilhas epiteliais na mucosa que podem levar à recorrência da lesão. A realização da excisão da mucosa adjacente à lesão é recomendada não apenas após a ressecção, mas em associação à todos as modalidades de tratamento.

O tempo de acompanhamento pós-operatório é uma etapa importante para se obter sucesso nos resultados, sendo necessário um longo período devido a recorrências tardias. O ponto fraco de muitos artigos é o inadequado período de acompanhamento, além de haver uma variedade muito grande de tempo entre os estudos.

Encontrou-se que 71,4% das recorrências ocorreram dentro de 5 anos, 28,6% ocorrem após 5 anos e, 14,3% ocorreram após 10 anos (CHIRAPATHOMSAKUL; SASTRAVAHA; JANSISYANONT, 2006), sendo relatado recorrências mesmo após 40 anos do tratamento inicial (CROWLEY; CAUGARS; GUNSOLLEY, 1992). Recomenda-se a realização de um tempo de acompanhamento de, no mínimo, 10 anos e aconselha-se continuar durante toda a vida do paciente, com realização de acompanhamentos radiográficos a cada 6 meses no primeiro ano e, após, avaliação anual.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após avaliação e discussão dos artigos acredita-se que seja importante:

- A correta classificação deve ser tumor odontogênico ceratocístico, visto a distinta patogênese, característica histopatológica, a presença de marcadores de proliferação semelhantes a neoplasias e do componente genético, capacidade de recidivar e comportamento agressivo.
- Uma análise criteriosa de cada caso deve ser realizada, levando em consideração idade do paciente, extensão e localização da lesão e situação de saúde do paciente. O tratamento de eleição para a maioria de casos de TOC parece ser a realização de enucleação, seguido da aplicação de crioterapia com nitrogênio líquido associado a excisão da mucosa adjacente.
- Na presença do diagnóstico de TOC deve-se investigar a presença de outras características da síndrome de Gorlin-Goltz, principalmente em pacientes jovens. Da mesma maneira, deve ser realizada uma boa orientação ao paciente, pois quando falamos em tumor o paciente assusta-se, por confundir a palavra com uma neoplasia maligna, devendo ser elucidada suas dúvidas e explicando o tratamento a ser realizado no seu caso.
- As taxas de recorrência apresentam-se muito variáveis na literatura, tendo relação com o tratamento executado em cada caso.
- Quanto ao tempo de acompanhamento, deve ser de, no mínimo, 10 anos devendo continuar durante toda a vida do paciente. Deve-se realizar avaliações radiográficas a cada 6 meses no primeiro ano e, após, avaliações anuais. Em paciente com síndrome de Gorlin-Goltz a avaliação deve ter um tempo menor entre as consultas, visto que os TOC associados surgem mais cedo, são mais agressivos e apresentam maior capacidade de recidiva.
- O cirurgião-dentista deve motivar o paciente para realizar a proervação.

REFERÊNCIAS

- AGARAM, N.P. *et al.* Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. **Arch Pathol Lab Med**, Pittsburgh, v.128, no. 3, p.313-317, 2004.
- ANTUNES, A.A. *et al.* Tumor odontogênico ceratocístico: análise de 69 casos. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço**, Pernambuco, v. 36, n. 2, p. 80-82, 2007.
- AUGUST, M. *et al.* Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression **J Oral Maxillofac Surg**, Boston, v.61, no.6, p.678-683.
- AVELAR, R.L. *et al.* Tumores odontogênicos: estudo clínico-patológico de 238 casos. **Rev Bras Otorrinolaringol**, São Paulo, v.71, n.5, p. 668-673, 2008.
- BALMICK, S. *et al.* Recidiva do tumor odontogênico ceratocístico: análise retrospectiva de 10 anos. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**, Rio de Janeiro, v.11, n.1, p. 9-12, 2011.
- BARRETO, D.C *et al.* PHCH gene mutation in odontogenic keratocysts. **J Dent Res**, Minas Gerais, v. 79, no. 6, p. 1418-1422, 2000.
- BLANAS, N. *et al.* Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Toronto, v.90, no.5, p.553-558, 2000.
- BLANCHARD, S.B. Odontogenic keratocysts: review of the literature and report of a case. **J Periodontol**, Washington, DC, v.68, no.03, p. 306-311, 1997.
- BOFFANO, P.; RUGA, E.; GALESSIO, C. Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): Preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 Lesions From University of Turin. **J Oral Maxillofac Surg**, Turin, v. 68, no. 12, p. 2994-2999, 2010.
- BOYNE, P.J *et al.* The multifocal nature of odontogenic keratocysts **J Calif Dent Assoc**, Loma Linda, v.33, no. 12, p.961-965, 2005.
- BRADLEY, P.F.; FISHER, A.D. The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. **Br J Oral Surg**, Liverpool, v.13, no.2, p.111-127, 1975.
- BRADLY, C.L.; BROWNE, R.M; CALVERLEY, B.C; JONES, M.S.; MARSLAND, E.A.; WHITEHEAD, F.I.H. Symposium on odontogenic epithelium. **Br J Oral Surg**, v.8, p.1-15, 1970.
- BRANNON, R.B. The odontogenic keratocyst. A clinicopathological study of 312 cases. Part I. Clinical features. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Indianópolis, v.42, p.54-72, 1976.
- BRANNON, R.B The Odontogenic Keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histological features. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Indianópolis, v.43, p.233-255, 1977

- BRONDUM, N.; JENSEN, V.J. Recurrence of keratocysts and descompression treatment. A long-term follow-up of forty cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, Odense, v. 72, no.3, p.265-269, 1991.
- BROWNE, R.M. The odontogenic keratocyst: histological features and their correlation with clinical behavior. **Br Dent J**, Birmingham, v.131, p. 249-259, 1971.
- BROWNE, R.M. The pathogenesis of odontogenic cyst: a review. **J Oral Pathol**, Birmingham, v.4, p.31-46, 1975.
- CHIRAPATHOMSAKUL, D.; SASTRAVAHA, P.; JANSISYANONT, P. A Review of odontogenic keratocyst and the behavior of recurrences. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Bangkok, v.101, no.01, p. 05-09, 2006
- CHUONG, R.; DONOFF, R.B; GURALNICK, W. The odontogenic keratocysts. **J Oral Maxillofac Surg**, Massachusetts, v.40, p.797-802, 1982.
- CROWLEY, T.E; KAUGARS, G.E.; GUNSOLLEY, J.C. Odontogenic Keratocysts: a clinical and histological comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. **J Oral Maxillofac Surg**, Richmond, v. 50, p. 22-26, 1992
- DONOFF, R.B; HARPER, E.; GURALNICK, W. Collagenolytic activity in keratocysts **J Oral Surg**, Massachusetts, v.30, no.12, p.879-884, 1972.
- ELLIS III, E. Tratamento cirúrgico de lesões patológicas orais In: Peterson, L.J. *et al.* **Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 509-532.
- FOLEY, W.L.; TERRY, B.C.; JACOWAY, J.R. Malignant transformation of an odontogenic keratocyst: report of a case. **J Oral Maxillofac Surg**, Chapel Hill, v. 49, p. 768-771, 1991.
- FORSSEL, K.; SORVARI, T.E.; OKSALA, E. An analysis of the recurrence of odontogenic keratocyst. **Proc Finn Dent Soc**, v.70, p.135-140, 1974
- FORSSEL, K. The primordial cyst. A clinical and radiographic study. **Proc Finn Dent Soc**, v. 76, p. 129-174, 1980
- FORSSELL, K.; FORSELL, H.; KAHNBERG, K.E. Recurrence of keratocysts. A long-term follow-up study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.17, no.01, p.25-28, 1988
- FRERICH, B.; CORNELIUS, C.P.; WIETHOLTER, H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to carnoy's solution. **J Oral Maxillofac Surg**, v.52, no.6, p.599-606, 1994.
- GAITÁN-CEPEDA, L.A. *et al.* Reclassification of odontogenic keratocyst as a tumour. Impact on the odontogenic tumours prevalence. **Oral Dis**. México City. v. 16, p. 185-187, 2010.

GORLIN, R.J.; GOLTZ, R.W. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. **N Engl J Med**, v. 5, p. 908-912, 1960.

HJÖRTING-HANSEN, E.; ANDREASEN, J.O.; ROBINSON, L.H. A study of odontogenic cysts, with special reference to location of keratocysts. **Br J Oral Surg**, Copenhagen, v. 7, no. 1, p. 15-23, 1969.

JACKSON, I.T.; POTPARIC, Z.; FASCHING M. et al. Penetration of the skull base by dissection keratocyst. **J Craniomaxillofac Surg**, Michigan, v.21, p.319-325, 1993

KACZMARZYK, T.; MOJSA, I.; STYPULKOWSKA, J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Krakow, v.41, p.756-767, 2012.

KOLOKYTHAS, A.; FERNANDES, R.P.; PAZOKI, A. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. **J Oral Maxillofac Surg**, Baltimore, v. 65, p. 640–644, 2007.

LI, T.J.; BROWNE, R.M.; MATTHEWS, J.B. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions. **J Oral Pathol Med**, Birmingham, v. 24, no.5, p. 221-226, 1995.

LI, T.J. *et al.* Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. **Histopathology**, Kagoshima, v.32, no. 3, p.242-251, 1998.

LIGEN, M. W. Cabeça e pescoço. In: ROBINS ; COTRAN. **Patologia**: bases patológicas das doenças. Rio De Janeiro: Elsevier, 2011. p. 747-770.

MADRAS, J.; LAPOINTE, H. Keratocyst odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. **J Can Dent Assoc**, Ontario, v.74, no.02, p.165-165h, 2008.

MAGNUSSON, B.C. Odontogenic keratocysts: a clinical and histological study with reference to enzyme histochemistry. **J Oral Pathol**, v.7, no.1, p.8-18, 1978.

MARIA, A.; SHARMA, Y.; CHABBRIA, A. Marsupialization as a treatment option of a large odontogenic keratocyst: a case report with the review of literature. **People J Sci Res**, Indore, v.5, no.1, p. 46-51, 2012.

MARKER, P. *et al.* Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy: a long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. Odense, v. 82, no. 2, p.122-31.

MATIJEVIC, S. *et al.* Peripheral ostectomy with the use of carnoy's solution as a rational surgical approach to odontogenic keratocyst: A case report with a 5-year follow-up. **Vojnosanitetski Pregled**, Sérvia, v.69, no.12, p.1101-1105, 2012.

MAURETTE, P.E.; JORGE, J.; DE MORAES, M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. **J Oral Maxillofac Surg**, Piracicaba, v. 64, p. 379-383, 2006.

MEERKOTTER, V.A.; SHEAR, M. Multiple primordial cysts associated with bifid and ocular defects, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.18, p.498-503, 1964.

MEHRA, P.; SINGH, H. Complex composite odontoma associated with impacted tooth. **N Y State Dent J**, v. 73, no. 2, p. 38-40, 2007.

MORGAN, T.A.; BURTON, C.C.; QIAN, F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. **J Oral Maxillofac Surg**, Iowa, v.63, no.05, p.635-639, 2005.

NEVILLE, B.W. *et al.* Cistos e tumores odontogênicos. In: _____ . **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 679-741.

NINOMIYA, T. *et al.* Marsupialization inhibits interleukin-1alpha expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. **J Oral Pathol Med**, Kyushu, v.31, p.526-533, 2002.

RIBEIRO JÚNIOR, O. *et al.* Complicações da solução de carnoy no tratamento de tumores odontogênicos. **RGO**, Porto Alegre, v. 55, p. 263-266, 2007.

ODA, D. *et al.* Odontogenic keratocyst: the northwestern USA experience. **J Contemp Dent Prat**, Seattle, v.1, no.2, p.60-74, 2000.

OGUN SALU, C. *et al.* Odontogenic keratocyst in Jamaica: a review of five new cases and five instances of recurrence together with comparative analyses of four treatment modalities. **West Indian Med J**, Trinidad e Tobago, v. 46, no.1, 2007.

OLIVEIRA, M.G.; LAUXEN, I.S.; FILHO, M.S. P53 Protein reactivity in odontogenic lesions: an immunohistochemical study. **Rev Fac Odonto**, Porto Alegre, v.46, no.2, p.31-35, 2005.

OLIVEIRA, M.G. *et al.* Immunohistochemical analysis of the patterns of p53 and PCNA expression in odontogenic cystic lesions. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Porto Alegre, v.13, no.5, p.E275-280, 2008.

PARTRIDGE, M.; TOWERS, J.F. The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour. **Br J Oral Maxillofac Surg**, London, v. 25, p. 271-279, 1987.

PHILIPSEN, H.P. Keratocyst odontogenic tumour In: BARNES, L. *et al.* **World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of head and neck tumours**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2005. p. 306-307.

PINDBORG, J.J.; HANSEN, J. Studies on odontogenic cyst epithelium. 2. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocyst. **Acta Pathol Microbiol Scand**, v. 58, p.283-294, 1963.

POGREL, M.A.; JORDAN, R.C.K. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. **J Oral Maxillofac Surg**, São Francisco, v. 62, p. 651-655, 2004.

POGREL, M.A. Descompression and marsupialization as definitive treatment for keratocysts-A partial retraction. **J Oral Maxillofac Surg**, São Francisco, v.65, p.362-363, 2007.

POGREL, M.A. The keratocyst odontogenic tumor. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, São Francisco, v.25, p.21-30, 2013.

REGEZI, J.A. ; CIUBBA, J.J.; JORDAN, R. C. K. Cistos dos maxilares e pescoço. In: _____. **Patologia Oral: correlações clinicopatológicas**.5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 237-259.

ROBINSON, H.B.G.; Classification of cysts of the jaws. **Am J Orthod Oral Surg**, v.31, p.370-375, 1945.

RUD, J.; PINGBORG, J.J. Odontogenic keratocyst: a follow-up study of 21 cases. **J Oral Surg**, Copenhagen, v.27, p.323, 1969

SCHMIDT, B.L; POGREL, M.A. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. **J Oral Maxillofac Surg**, São Francisco, v. 59, p. 720-725, 2001.

SHEAR, M. Primordial cysts **J Dent Assoc S Afr**. Cape Town, v.15, p.211, 1960

SHEAR, M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part. 1 Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour **Oral Oncology**, Mitchells Plain, v.38, p.219-226, 2002.

SHEAR, M. Odontogenic keratocysts: clinical features. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**, Cape Town, v. 15, p. 335-345, 2003.

SINGH, V. et al. Conservative treatment of keratocyst: a follow-up study. **European J Gen Dent**, Lucknow, v.2, no.2, p.69-73, 2013.

SIVANMALAI, S. *et al.* Carnoy's solution in the management of odontogenic keratocyst. **J Pharm Bioallied Sci**, Komarapalayam, v.4, p.S183-S185, 2012.

STENMAN, G. *et al.* In vitro growth characteristics of human odontogenic keratocysts and dentigerous cysts. **J Oral Pathol**, v.15, no.3, p.143-145, 1986.

STOELINGA, P.J.W. Recurrences and multiplicity of cysts. **Transactions of the 4th International Conference on Oral Surgery**, Amsterdam, p.7-80, 1973.

STOELINGA, P.J.W. The treatment of odontogenic keratocyst by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of body defect with carnoy solution. **J Oral Maxillofac Surg**, Nimegue, v.63, p. 1662-1666, 2005.

STRUTHERS, P.; SHEAR, M. Root reabsortion by ameloblastomas and jaw cysts. **Int J Oral Surg**, v.5, p.128, 1976.

TABRIZI, R. *et al.* Marsupialization as a treatment option for the odontogenic keratocyst. **J Craniofac Surg**, Shiraz, v.23, no.5, p.e459-e460, 2012.

TONIETTO, L. *et al.* Enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: a case series. **J Oral Maxillofac Surg**, Porto Alegre, v.69, p. e112-e117, 2011.

VAROLI, F.P. *et al.* Keratocyst odontogenic tumour: intrinsical features and explanation of the new denomination odontogenic keratocyst. **J Health Sci Inst**, Sorocaba, v.28, no.1, p. 80-83, 2010.

VEDTOFTE, P.; PRAETORIUS, F. Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features: a 20-year follow-up study of 72 patients **Int J Oral Surg**, Kopenhagen, v.8, p.412-420, 1979.

VOORSMIT, R.A; STOELINGA, P.L; VAN HAELEST, U.L. The management of keratocysts. **J Maxillofac Surg**, Nimegue, v.9, p.228-236, 1981.

WILLIAMS, T.O., CONNOR JR, F.A. Surgical management of the odontogenic keratocyst: aggressive approach. **J Oral Maxillofac Surg**, Iowa city, v.52, p.964, 1994.

WOOLGAR, J.A.; RIPPIN, J.W., BROWNE, R.M. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, Birmingham, v.64, no.6, p.727-730, 1987.

WRIGHT, J.M. The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.51, p. 609, 1981.

WYSOCKI, G.P.; SAPP, J.P. Scanning and transmission electron microscopy of odontogenic keratocyst. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 40, p.494-501, 1975.

ZACHARIADES, N.; PAPANICOLAOU, S.; TRIANTAFYLLOU, D. Review of the literature and report of sixteen Cases. **J Oral Maxillofac Surg**, Atenas, v. 43, p.177-182, 1985.