

**GUSTAVO PINA GODOY**

**CISTO DENTÍGERO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, CORRELAÇÃO  
CLINICOPATOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DE UMA POSSÍVEL  
VARIANTE INFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Patologia Oral.

**NATAL/RN**

**2001**

**GUSTAVO PINA GODOY**

**CISTO DENTÍGERO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, CORRELAÇÃO  
CLINICOPATOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DE UMA POSSÍVEL  
VARIANTE INFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Patologia Oral.

**ORIENTADORA: PROFa. DRa. CLÁUDIA ROBERTA L. V. DE FIGUEIREDO**

**NATAL/RN**

**2001**

Divisão de Serviços Técnicos

Catálogo da Publicação na Fonte. UFRN / Biblioteca Central Zila Mamede

Godoy, Gustavo Pina.

Cisto dentífero: estudo epidemiológico, correlação clinopatológica e caracterização de uma possível variante inflamatória/Gustavo Pina Godoy. – Natal, RN, 2001.

99 f.

Orientadora: Cláudia Roberta Leite Vieira de Figueiredo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Patologia Oral.

1. Odontologia – Dissertação. 2. Patologia oral – Dissertação. 3. Cistos odontogênicos – Epidemiologia. 4. Cistos odontogênicos – Análise clinicopatológica – Dissertação. 5. Cisto dentífero – Dissertação. I. Figueiredo, Cláudia Roberta Leite Vieira de. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 616.314 (043.3)

**AGRADECIMENTOS**

A **DEUS**, por sempre estar presente em todos os momentos, por guiar meus passos e me impulsionar em busca de meus objetivos; por me acalantar nos momentos de dificuldade e desânimo e por dar o verdadeiro sentido à minha vida.

Aos meus pais, **Marcos e Maria Eneide**, pelo dom da vida, por simbolizarem com maestria a sublime representação do amor, do equilíbrio, da renúncia e da doação; por constituírem o meu refúgio, o meu alento e a minha paz. A vocês minha eterna gratidão e todo o meu amor.

À minha irmã, **Juliana**, minha grande amiga, pela presença calorosa em minha vida, por suas palavras e gestos de incomparável valor afetivo; por seu cuidado, pela cumplicidade em todas as etapas de minha formação pessoal e pela correção deste vernáculo.

Ao meu irmão, **Marcos**, minha cunhada, **Izabella**, e minha sobrinha e afilhada, **Gabriella**, pelo carinho, amor e compreensão; por servirem de estímulo para fortalecer meus passos durante a minha trajetória e por tudo que representam em minha vida.

À Professora Doutora, **Cláudia Roberta**, por representar o verdadeiro espírito do amor à docência e à pesquisa; pela maneira eficiente e brilhante com a qual me orientou na realização deste trabalho; pela prazerosa convivência no decorrer deste curso e pelos ensinamentos prestimosos e enriquecedores. Meus sinceros agradecimentos e toda a minha admiração.

Aos Professores Doutores deste Programa de Pós-graduação, particularmente os professores: **Leão, Lélia Batista, Roseana, Lélia Maria, Antônio Costa, Hébel e Rejane**, pelos grandes ensinamentos transmitidos, pela disponibilidade e apoio a mim dispensados. Meu reconhecimento, respeito e admiração.

À minha amiga, **Márcia Miguel**, companhia constante durante minha passagem por Natal, pela confiança, por sua admirável sabedoria, pela convivência pacífica e harmoniosa, pelo respeito e pelos incontáveis momentos de descontração e alegria compartilhados.

À inesquecível **Ketsia**, minha grande conquista, por sua lealdade, por sua presença decisiva e constante, pelo companheirismo, pela solidariedade em momentos difíceis; por sua existência e pela sua admirável sensibilidade, minha eterna gratidão e toda a minha amizade.

Aos colegas do curso de Mestrado: **Manuel, Márcio, Rivadávio e Sormani**, pela companhia prazerosa, pelos momentos de descontração e aprendizado mútuo; por minorarem as horas de angústia e pela superação dos obstáculos.

À querida **Ruthinéia**, companhia constante na lapidação de meus conhecimentos científicos durante este curso; pelo estímulo, pelo apoio, por sua disponibilidade em servir e por seu otimismo e bom humor constantes.

Aos colegas do Doutorado: **Emanuel, João Luiz, Conceição, Ricardo, Ana Miryam, Gleicy, Patrícia e Socorro**, pela convivência salutar, pela disponibilidade ao oferecerem os seus préstimos e pelos momentos de grande conagração durante este curso.

À minha tia e madrinha, **Marli**, pelo incentivo, por toda a torcida e expectativa do meu êxito profissional e pessoal; por seus inesgotáveis gestos de amor e compreensão e por sua presença indispensável em todos os momentos de minha vida.

À minha tia, **Nereide**, e minha prima, **Maria das Graças**, por todo amor e dedicação a mim dispensados; pela alegria e descontração nos momentos em que sempre compartilhamos juntos e por desejarem, com bastante euforia, que o sucesso sempre me acompanhe.

Ao meu cunhado e amigo, **Alexandre**, pelo auxílio efetivo na confecção deste trabalho; por sua admirável disponibilidade, pela sensibilidade e pureza de espírito irrepreensíveis e por seu estímulo constante.

À Professora **Jurema**, minha grande incentivadora, por sua inestimável contribuição em minha vida profissional; pela amizade, dedicação e confiança a mim dispensadas; pelo cuidado especial durante a minha formação acadêmica. Por ser a grande responsável pelo meu amor à Patologia Oral, todo o meu respeito e a certeza de minha eterna gratidão.

Às amigas de todas as horas: **Elaine, Andrea, Fabiana e Jerlúcia**, por serem grandes estimuladoras e co-partícipes do meu constante aprendizado na Patologia Oral; pelos momentos de cumplicidade e alegria, e pelos laços afetivos que nos unem.

Aos bolsistas de iniciação científica **Luiz e Renata**, pela disponibilidade em auxiliar durante a elaboração deste trabalho e pela oportunidade de crescermos juntos em busca do aprimoramento dos nossos conhecimentos.

A todos os meus familiares e amigos, que de maneira direta ou não, contribuíram para a valorização deste momento; pelo carinho, pelo estímulo, pelas palavras e gestos de grande significação em minha vida.

Aos funcionários da Pós-graduação em Patologia Oral: **Gracinha, Idelzuite, Hévio, Sandrinha e Canindé**, pela disponibilidade e atenção em todos os momentos.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro por meio da bolsa de estudo oferecida.



## SUMÁRIO

Página

### LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### RESUMO

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	19
2.1 – Considerações gerais .....	19
2.2 – Histogênese do cisto dentígero .....	21
2.3 – Aspectos clínicos e radiográficos do cisto dentígero .....	22
2.4 – Características histopatológicas do cisto dentígero .....	23
2.5 – Cisto dentígero de origem inflamatória .....	24
2.6 – Diferenciação entre o cisto dentígero e o folículo pericoronário .....	27
2.7 – Métodos histoquímicos utilizados no diagnóstico diferencial dos cistos dentígeros .....	35
2.8 – Outras metodologias especiais de estudo utilizadas no diagnóstico diferencial dos cistos dentígeros .....	36
2.9 – Tratamento e prognóstico do cisto dentígero .....	49
3. PROPOSIÇÃO .....	52
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	54
4.1 – Caracterização do estudo e amostra .....	54
4.2 – Estudo epidemiológico .....	54
4.3 – Estudo histomorfológico .....	55
4.4 – Correlação clinicopatológica .....	56
5. RESULTADOS .....	58
5.1 – Resultados da análise epidemiológica .....	58
5.2 – Resultados da análise histomorfológica .....	62
5.3 – Resultados da correlação clinicopatológica .....	66
6. DISCUSSÃO .....	74
7. CONCLUSÕES .....	88
8. SUMMARY .....	91
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	93

## *LISTA DE ILUSTRAÇÕES*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Tabelas

- Tabela 1 – Sinais e sintomas encontrados em pacientes acometidos por cisto dentígero ..... 61
- Tabela 2 – Achados adicionais presentes nos casos diagnosticados como cisto dentígero ..... 64
- Tabela 3 – Relação do espessamento do limitante epitelial com a intensidade do infiltrado inflamatório ..... 65
- Tabela 4 – Relação do grau de vascularização com a intensidade do infiltrado inflamatório ..... 65
- Tabela 5 – Relação do grau de colagenização com a intensidade do infiltrado inflamatório ..... 66
- Tabela 6 – Correlação dos 12 casos de cisto dentígero que apresentaram espessamento do limitante epitelial associado a um alto grau de vascularização, colagenização e infiltrado inflamatório crônico da cápsula cística com os dados obtidos no estudo epidemiológico . 67
- Tabela 7 – Relação da sintomatologia dolorosa com a intensidade do infiltrado inflamatório ..... 67

### Figuras

- Figura 01 – Disposição quanto à faixa etária dos pacientes acometidos por cisto dentígero ..... 58
- Figura 02 – Disposição quanto ao gênero dos pacientes acometidos por cisto dentígero ..... 59

Figura 03 – Disposição quanto à cor da pele dos pacientes acometidos por cisto dentífero .....	59
Figura 04 – Disposição quanto à localização anatômica das lesões diagnosticadas como cisto dentífero .....	60
Figura 05 – Disposição quanto ao padrão de crescimento das lesões diagnosticadas como cisto dentífero .....	60
Figura 06 – Disposição da sintomatologia dolorosa em pacientes acometidos por cisto dentífero .....	61
Figura 07 – Características radiográficas das lesões diagnosticadas como cisto dentífero .....	62
Figura 08 – Grau do espessamento epitelial dos cistos dentíferos .....	62
Figura 09 – Grau de vascularização da cápsula dos cistos dentíferos .....	63
Figura 10 – Grau do infiltrado inflamatório na cápsula dos cistos dentíferos ..	63
Figura 11 – Grau de colagenização da cápsula dos cistos dentíferos .....	64
Figura A – Cisto dentífero de desenvolvimento: Cápsula de tecido conjuntivo fibroso denso, revestida, em sua totalidade, por epitélio cuboidal baixo de fina espessura e evidente uniformidade (H.E.,40x) .....	69
Figura B – Cisto dentífero de desenvolvimento: Observar na cápsula cística a presença de numerosas ilhotas de epitélio odontogênico, com eventual metaplasia escamosa (H.E.,200x) .....	69

- Figura C – Cisto dentígero de desenvolvimento secundariamente inflamado: Cápsula de tecido conjuntivo fibroso denso, contendo difuso e intenso infiltrado inflamatório mononuclear, associados a extensas áreas de extravasamento hemorrágico, revestido por epitélio cuboidal baixo, sofrendo metaplasia escamosa (H.E.,100x) ..... 70
- Figura D – Cisto dentígero de desenvolvimento secundariamente inflamado: Observar no detalhe a metaplasia escamosa do epitélio cístico (H.E.,400x) ..... 70
- Figura E – Cisto dentígero inflamatório: Cápsula de tecido conjuntivo fibroso denso sediando intenso infiltrado inflamatório mononuclear e rica vascularização; revestida por epitélio pavimentoso estratificado em atividade proliferativa (H.E.,100x) ..... 71
- Figura F – Cisto dentígero inflamatório: Observar no detalhe a proliferação do epitélio cístico sob a forma de projeções anastomosadas (H.E.,200x) ..... 71
- Figura G – Folículo pericoronário: Observar no detalhe o epitélio do tipo reduzido do órgão do esmalte, apresentando evidente descontinuidade (H.E.,200x) ..... 72
- Figura H – Cisto paradentário: Observar no detalhe a continuidade do epitélio de revestimento da mucosa oral com epitélio cístico (H.E.,100x) . 72



## RESUMO

Este estudo teve como objetivo realizar uma análise clinicopatológica de casos diagnosticados como cisto dentígero na Disciplina de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da UFRN, enfatizando uma possível correlação entre os achados histomorfológicos e os dados epidemiológicos constantes nas fichas de solicitação de exame histopatológico, no intuito de caracterizar uma possível variante da lesão, denominada cisto dentígero de origem inflamatória. Foi verificado que o cisto dentígero apresentou-se com maior freqüência nas três primeiras décadas de vida, com maior número de casos observados na segunda década (40,74%); tendo sido o gênero masculino o mais afetado, com 57,41% dos casos, e os pacientes leucodermas os mais acometidos, com 68,52% da amostra total. A região anatômica mais atingida foi a anterior de maxila e a posterior de mandíbula, sendo o padrão de crescimento lento o mais comumente observado. A maioria das lesões apresentou-se assintomática, e o aspecto radiográfico mais freqüentemente identificado foi o radiolúcido unilocular. Quanto à análise histomorfológica, observou-se que as lesões exibiram em sua maioria um limitante epitelial delgado, com uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso ricamente vascularizado e colagenizado e com uma relativa predominância de um intenso infiltrado inflamatório mononuclear. Posteriormente foi realizada a correlação clinicopatológica na qual verificou-se que os cistos que apresentaram um limitante epitelial espesso, com alto grau de vascularização e colagenização e intenso infiltrado inflamatório na cápsula cística estiveram localizados na região de pré-molares, em pacientes abaixo dos 12 anos de idade e, em sua maioria, apresentaram sintomatologia dolorosa, características compatíveis com o cisto dentígero inflamatório. Concluiu-se, frente a estes resultados, que esta lesão é passível de ser considerada uma variante do cisto dentígero, levando-nos a sugerir a denominação de “cisto folicular inflamatório” para esta entidade.



## 1. INTRODUÇÃO

Os cistos odontogênicos resultam de um distúrbio que ocorre em alguma fase da odontogênese, podendo derivar do germe dentário, do epitélio reduzido do órgão do esmalte ou dos remanescentes da lâmina dentária (BROWNE, 1991; BENTO, SOUZA, PINTO, 1996).

O cisto dentígero é um dos cistos odontogênicos mais freqüentes, sendo conceituado, segundo a OMS, como um cisto folicular de desenvolvimento que envolve a coroa de um dente não-erupcionado, e a ele está aderido na altura da junção amelodentinária. Está mais comumente associado aos terceiros molares inferiores e superiores e caninos superiores inclusos, sendo raro o seu acometimento em dentes decíduos. Ocorre com maior freqüência em pacientes jovens, do gênero masculino e da raça branca (ARAÚJO *et al.*, 1983; BROWNE, 1991; KRAMER, PINDBORG, SHEAR, 1992; BOYCZUK, BERGER, 1995; BENTO, SOUZA, PINTO, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999; JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000).

Clinicamente os cistos dentígeros são, na maioria das vezes, assintomáticos, podendo algumas lesões expandir-se bastante e causar assimetria facial. A sintomatologia dolorosa pode estar associada a infecções secundárias. Quanto ao aspecto radiográfico, caracteriza-se por ser uma lesão radiolúcida unilocular, com margens escleróticas bem definidas e associadas à coroa de um dente não-irrompido (ARAÚJO *et al.*, 1983; BENTO, SOUZA, PINTO, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999; MABRIE *et al.*, 2000; MARTÍNEZ-PÉREZ, VARELA-MORALES, 2001).

A origem do cisto dentígero tem sido bastante discutida, sendo sugerida como tal o acúmulo de fluido entre o epitélio reduzido do órgão do esmalte e o esmalte ou entre as camadas do próprio epitélio reduzido do órgão do esmalte, o que caracteriza a lesão como um cisto de desenvolvimento. Entretanto, baseados em achados clínicos e histopatológicos, Benn, Altini (1996), Aguiló, Gandia (1998) e Lustig, Schwartz-Arad, Shapira (1999) aventaram a hipótese de que um

fenômeno inflamatório oriundo de um dente decíduo, pode disseminar-se para o folículo do sucessor permanente, causando uma irritação crônica com subsequente desenvolvimento de um cisto dentígero de origem inflamatória.

O cisto dentígero de origem inflamatória apresenta algumas características peculiares, acometendo, usualmente, os dentes pré-molares de indivíduos em idade precoce, principalmente durante a primeira década de vida, sendo relatada também a sintomatologia dolorosa. Histologicamente, estas lesões são bastante semelhantes ao cisto radicular (BENN, ALTINI, 1996; AGUILÓ, GANDIA, 1998; LUSTIG, SCHWARTZ-ARAD, SHAPIRA, 1999).

Com base nos achados da literatura, verificamos a necessidade de trazer maiores esclarecimentos acerca do cisto dentígero de origem inflamatória. Inspirados nesse propósito, objetivamos realizar um estudo epidemiológico baseando-se nos dados constantes nas fichas de solicitação de exame histopatológico, bem como um estudo histomorfológico através da reavaliação das lâminas coradas com Hematoxilina/Eosina, e uma correlação clinicopatológica dos casos diagnosticados como cisto dentígero no Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, com o intuito de caracterizar, dentro da nossa realidade, essa possível variante do cisto dentígero.

*REVISÃO DA LITERATURA*

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Cistos odontogênicos são lesões ósteo-destrutivas de ocorrência comum nos ossos maxilares. Essas enfermidades estão inclusas dentro de dois grupos principais, que compreendem os cistos de desenvolvimento e os cistos inflamatórios, considerando-se que todos surgem de resíduos epiteliais oriundos da formação do órgão dentário. Entre os cistos odontogênicos destaca-se o cisto dentífero como um dos mais estudados, em virtude da sua relativa freqüência, de suas características clínicas e radiográficas peculiares e de sua intrigante etiopatogenia (BROWNE, 1991; NEVILLE *et al.*, 1998).

O cisto dentífero é definido como um cisto que se origina pela separação do folículo que envolve a coroa de um dente incluso, apresentando o termo “dentífero” o significado de “contendo um dente” (MABRIE *et al.*, 2000). É o cisto odontogênico de desenvolvimento mais comum, sendo o segundo mais freqüente dentre todos os cistos odontogênicos, perfazendo aproximadamente 24% do total de cistos verdadeiros dos maxilares (KRAMER, PINDBORG, SHEAR, 1992; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999). Sua freqüência na população em geral tem sido estimada em 1,44 casos para cada 100 dentes não-erupcionados (KO, DOVER, JORDAN, 1999).

O cisto dentífero envolve a coroa de um dente incluso e a ele está unido no limite da junção esmalte-cimento. Ocorre mais freqüentemente em terceiros molares inferiores, seguido dos caninos superiores e terceiros molares superiores. Raramente envolvem dentes decíduos. São mais ocorrentes em pacientes jovens, com a idade entre 10 e 30 anos, do gênero masculino e da raça branca. Ocasionalmente podem associar-se a dentes supranumerários, odontomas e tumores odontogênicos adenomatóides. Alguns casos de cistos dentíferos bilaterais ou múltiplos podem fazer parte do quadro de síndromes como a displasia cleidocraniana, a síndrome de Gorlin-Goltz e a síndrome de *Maroteaux-Lamy* ou mucopolissacaridose tipo VI. Na ausência destas síndromes, os cistos dentíferos bilaterais são raros (SANTOS *et al.*, 1986; SOUSA, SOUZA, PINTO,

1994; BOYCZUK, BERGER, 1995; DALEY, WISOCKI, 1997; NEVILLE *et al.*, 1998; VALLEJO *et al.*, 1998; SANDS, TOCCHIO, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999; MABRIE *et al.*, 2000).

Araújo *et al.* (1983) estudaram 125 casos diagnosticados como cisto dentígero com enfoque clínico e histopatológico. A lesão foi mais freqüente na segunda década de vida, com discreta predileção pelo gênero masculino, sendo a raça branca a mais afetada. O dente mais acometido foi o canino superior, seguido dos terceiros molares inferiores e dos pré-molares inferiores.

Sousa, Souza, Pinto (1994) estudaram 102 casos de cistos dentígeros, observando que a lesão ocorreu com uma freqüência maior nas três primeiras décadas de vida, principalmente na segunda década. Houve ligeira predileção pelo gênero masculino, sendo a raça branca a mais afetada. A localização anatômica mais comum foi a região de terceiros molares inferiores e caninos superiores. Na maioria dos casos não houve associação com outras lesões.

Bento, Souza, Pinto (1996), em um estudo de 446 cistos odontogênicos, verificaram que o cisto dentígero foi a segunda lesão mais prevalente, correspondendo a 21,5% dos casos observados por esses autores. Houve uma maior predominância de lesões no gênero masculino (60,4%) e nas três primeiras décadas de vida. As localizações mais freqüentes foram a região anterior da maxila e a posterior da mandíbula.

Os cistos dentígeros são raros na primeira década de vida (DALEY, WISOCKI, 1997; NEVILLE *et al.*, 1998; VALLEJO *et al.*, 1998; MABRIE *et al.*, 2000). O'Neil, Mosby, Lowe (1989) descreveram um caso de um paciente de 5 anos de idade, raça negra, com um cisto dentígero bilateral nos primeiros molares inferiores permanentes sem associação com síndrome alguma. Kusukawa *et al.* (1992) apresentaram um caso de um cisto dentígero em um paciente do gênero masculino com 2 anos de idade. Takagi, Koyama (1998) relataram a presença de um cisto dentígero associado a um segundo pré-molar superior no seio maxilar em uma paciente de 6 anos de idade. Sands, Tocchio (1998) descreveram um

caso de uma paciente do gênero feminino com 3 anos de idade, não-sindrômica, que apresentava múltiplos cistos dentígeros situados nos dentes 31, 41, 36 e 46.

Takeda, Yamamoto (2000) relataram o primeiro caso da presença de melanócitos e de pigmentação melânica em um cisto dentígero, com comprovação histoquímica (Masson-Fontana) e imuno-histoquímica (S-100). O paciente era do gênero masculino, 29 anos de idade e oriental. Para os autores, a origem destes melanócitos em lesões odontogênicas é meramente especulativa, podendo ser justificada por sua presença no epitélio oral, já que as lesões odontogênicas derivam da lâmina dentária que origina-se do epitélio oral primitivo.

## 2.2. HISTOGÊNESE DO CISTO DENTÍGERO

A origem do cisto dentígero tem sido bastante discutida na literatura. Algumas destas lesões se desenvolvem precocemente na odontogênese, pela degeneração do retículo estrelado do órgão do esmalte, apresentando o dente envolvido, neste caso, hipoplasia do esmalte. Porém, em muitas outras situações, as coroas dos dentes envolvidos estão completamente formadas, sugerindo que o cisto origine-se pelo acúmulo de líquido entre a coroa do elemento dentário e o epitélio reduzido do órgão do esmalte, ou entre as camadas deste epitélio (BROWNE, 1991; KAYA, BOCUTOGLU, 1994; BENN, ALTINI, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; GALVÃO, SOUZA, 1999; MARTÍNEZ-PEREZ, VARELA-MORALES, 2001).

Main *apud* Benn, Altini (1996) sugere que tal acúmulo de líquido ocorre como resultado da pressão exercida por um dente com potencial eruptivo, em seu folículo impactado, provocando a obstrução do fluxo venoso, o que acarretaria a rápida transudação de plasma através das paredes dos capilares.

### 2.3. ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS DO CISTO DENTÍGERO

Clinicamente os cistos dentígeros pequenos são assintomáticos, sendo descobertos em radiografias de rotina. Alguns podem aumentar consideravelmente de tamanho chegando a causar assimetria facial, apesar de cistos dentígeros grandes não serem comuns. A tumefação e dor estão associadas a infecções secundárias (KAYA, BOCUTOGLU, 1994; NEVILLE *et al.*, 1998). Algumas lesões apresentam uma considerável expansão podendo ser confundidas com outras entidades quanto ao aspecto clínico. Quando se expande para o seio maxilar, esta lesão pode fazer diagnóstico diferencial com a mucocele, bem como a displasia fibrosa e alguns tumores odontogênicos, incluindo o ameloblastoma e o tumor de Pindborg ou tumor odontogênico epitelial calcificante (MABRIE *et al.*, 2000).

Kaya, Bocutoglu (1994) relataram um caso de um cisto dentígero envolvendo a coroa de um canino superior que se estendia até o seio maxilar e o assoalho da órbita. O diagnóstico e tratamento iniciais foram de um abscesso. Shapira, Smidt, Casap (1996) relataram um caso de cisto dentígero que envolvia o terceiro molar superior esquerdo, em um paciente do gênero feminino e de 32 anos de idade. Foi observada, clinicamente, uma área de drenagem na distal do segundo molar superior esquerdo e que apresentava uma bolsa periodontal de 10 mm, tendo o diagnóstico clínico inicial de uma lesão periodontal.

A punção biópsia do cisto dentígero revela a presença de um líquido cístico de cor que varia do amarelo claro ao marrom escuro, sendo, por vezes, sanguinolento. Sua composição bioquímica mostra níveis de imunoglobulinas semelhantes às do soro, sendo que apenas o nível de IgA está ligeiramente elevado. O nível de proteínas solúveis (acima de 5g/100ml) é semelhante ao dos demais cistos odontogênicos, apesar de discretamente menor, sendo, portanto, mais próximo dos valores do soro (DAMANTE, 1987).

Radiograficamente, o cisto dentífero apresenta-se como uma lesão radiotransparente unilocular, circundando simetricamente a coroa de um dente incluso, ligando-se a ela lateralmente ou envolvendo o dente, como se o mesmo estivesse irrompido para o seu interior. A área radiotransparente geralmente é bem definida, com margens escleróticas, exceto quando o cisto está infectado. Em algumas situações, o deslocamento do dente envolvido para distâncias consideráveis é observado (ARAÚJO *et al.*, 1983; BENTO, SOUZA, PINTO, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999; MARTÍNEZ-PÉREZ, VARELA-MORALES, 2001).

Yoshiura *et al.* (1997) realizaram uma investigação das características apresentadas por cistos primordiais, cistos dentíferos e cistos radiculares na tomografia computadorizada. Estes definiram o padrão dos cistos dentíferos como predominantemente unilocular, com algumas lesões podendo exibir lobulações ou aspecto multilocular.

O diagnóstico diferencial do cisto dentífero inclui outras lesões císticas, como o ceratocisto odontogênico e o cisto paradentário, e tumores odontogênicos como o ameloblastoma unilocular, o fibroma ameloblástico e o tumor odontogênico adenomatóide (ACKERMANN, COHEN, ALTINI, 1987; BENTO, SOUZA, PINTO, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999; MARTÍNEZ-PÉREZ, VARELA-MORALES, 2001).

#### 2.4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO CISTO DENTÍGERO

Histologicamente, o cisto dentífero apresenta uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso arranjada frouxamente, contendo pequenas ilhas ou cordões de restos de epitélio odontogênico, que podem sofrer calcificação. A presença de um infiltrado inflamatório do tipo mononuclear pode ser observada e, ocasionalmente, alguns polimorfonucleares também podem estar presentes. Ainda, na cápsula, podem ser encontradas áreas de hemorragia, depósitos de hemossiderina, edema, vasos congestos e imagens negativas de cristais de colesterol. O limitante epitelial constitui-se de duas a quatro camadas de células epiteliais cúbicas, tendo

a junção epitélio/conjuntivo plana. Na grande maioria dos casos, a camada basal apresenta-se indistinta das demais e sem núcleos polarizados. O conteúdo cístico é representado por um exsudato seroso ou hemorrágico com presença eventual de células epiteliais e inflamatórias (ARAÚJO *et al.*, 1983; SHAFER, HINE, LEVY, 1987; BROWNE, 1991; SOUSA, SOUZA, PINTO, 1994; BENN, ALTINI, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000).

No cisto dentífero secundariamente inflamado, a cápsula fibrosa é mais colagênica, e exibe infiltrado de células inflamatórias crônicas. O limitante epitelial poderá mostrar variação de hiperplasia, com desenvolvimento de projeções e metaplasia escamosa. Células mucosas também podem ser encontradas neste revestimento epitelial (BENN, ALTINI, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998).

## 2.5. CISTO DENTÍGERO DE ORIGEM INFLAMATÓRIA

Grundy, Adkins, Savage (1984) relataram que um insucesso na terapia pulpar pode levar a formação de lesões císticas com considerável expansão da cortical óssea. De acordo com estes autores, os medicamentos utilizados no tratamento pulpar podem induzir hiperplasia epitelial no folículo do dente sucessor, uma maior vascularização da cápsula, bem como uma concentração maior de células mononucleadas e a presença de corpos eosinofílicos associados ao limitante epitelial. O formocresol, em combinação com as proteínas teciduais, tem efeito antigênico e levam a uma resposta humoral mediada por anticorpos, composta predominantemente por plasmócitos.

Savage *et al.* (1986) ressaltaram que agentes terapêuticos da polpa, como o formocresol, são altamente irritantes e causam alterações teciduais suficientes para serem reconhecidos pelo sistema imune, assim como o material necrótico presente nos canais radiculares. A presença marcante dos plasmócitos é reconhecida como um indicador de uma reação imunológica ativa evidente, tendo sido estimado que 50% destas células produziam IgG, 30% IgA e 20% IgM.

Murakami *et al.* (1995) relataram um caso diagnosticado como cisto dentígero em um paciente do gênero masculino, 12 anos de idade, que apresentava um aumento de volume na região do segundo molar decíduo com sintomatologia dolorosa, tendo este dente sido submetido a tratamento endodôntico 4 anos antes deste episódio. Para os autores, a proliferação epitelial do tecido folicular, induzida por uma inflamação periapical crônica oriunda do dente decíduo antecessor, foi a mais provável origem da transformação cística.

Benn, Altini (1996) propuseram, em seu estudo, uma possível origem inflamatória de alguns cistos dentígeros. Eles acreditam que uma persistente e prolongada inflamação pode causar irritação crônica no folículo pericoronário de um dente não-erupcionado, desenvolvendo, desta forma, um cisto dentígero com características bastante peculiares. De acordo com estes investigadores, tal lesão acomete pacientes em idade mais precoce, principalmente na primeira década de vida, apresentando relato de sintomatologia dolorosa; não exibe predileção racial e geralmente envolve os pré-molares, sendo observada ainda uma forte associação com um dente decíduo não-vital. Os autores sugeriram que o exsudato inflamatório causa separação entre o epitélio reduzido e o órgão do esmalte propriamente dito, resultando em formação cística. Para esses casos, os autores preconizaram a terminologia cisto dentígero inflamatório.

Aguiló, Gandia (1998) reforçaram que uma inflamação persistente oriunda de um dente decíduo não-vital ou tratado endodonticamente, pode originar um cisto dentígero inflamatório envolvendo o permanente sucessor. Estes autores descreveram um caso de um cisto dentígero envolvendo um segundo pré-molar inferior em uma garota de 5 anos de idade. Foi relatado que houve a remoção do segundo molar decíduo antecessor não-vital 2 anos antes, sendo este a provável origem da irritação folicular e posterior desenvolvimento da lesão. O caso foi diagnosticado como cisto dentígero inflamatório.

Lustig, Schwartz-Arad, Shapira (1999) avaliaram 18 lesões císticas maiores do que 1 cm de diâmetro, que claramente desenvolveram-se de um dente decíduo pulpotomizado em pacientes distribuídos igualmente quanto ao gênero, com idade variando de 5 a 13 anos. A maioria dos cistos esteve associada aos segundos molares decíduos antecessores pulpotomizados, principalmente na mandíbula. A distinção histopatológica entre o cisto dentígero e o cisto radicular foi difícil, sendo o diagnóstico final baseado nos achados clínicos e radiográficos. O cisto dentígero foi sensivelmente mais comum em sua amostra, reforçando a possível origem inflamatória da lesão. A média de tempo passado entre a terapia pulpar e a detecção da expansão óssea foi de aproximadamente 3,5 anos, com variação de 1,5 a 6 anos.

Juárez, Lucas, Lucas (2000) reforçaram a possibilidade de um estímulo exógeno, como uma inflamação e irritação persistente, atuar sobre o folículo de um dente não-erupcionado, desencadeando a formação de um cisto dentígero. Segundo tais estudiosos, o exsudato inflamatório seria responsável pela separação do epitélio reduzido do órgão do esmalte da superfície dentária, e/ou pela proliferação deste epitélio, como acontece com a formação do cisto radicular. Como possíveis estímulos exógenos, destaca-se a inflamação periapical resultante de cáries extensas no antecessor decíduo e, em menor proporção, acidentes ou exodontias complicadas dos dentes decíduos.

Os cistos dentígeros inflamatórios são semelhantes histologicamente a um cisto radicular, caracterizando-se por um epitélio escamoso estratificado não-ceratinizado hiperplásico, com papilas epiteliais anastomosadas e um processo inflamatório bastante notório na cápsula conjuntiva circunjacente (JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000). Segundo Mass, Kaplan, Hirshberg (1995) o critério usado para diferenciar um cisto radicular de um cisto dentígero em pacientes com dentição mista é a presença de uma lesão radiolúcida associada às raízes de um dente decíduo não vital sem nenhum envolvimento clínico ou radiográfico de lesão na coroa do sucessor permanente.

## 2.6. DIFERENCIAÇÃO ENTRE O CISTO DENTÍGERO E O FOLÍCULO PERICORONÁRIO

Durante o processo de erupção, os dentes são envolvidos por um folículo ou saco dentário que, concomitantemente ao desenvolvimento do órgão do esmalte e da papila dentária, surge de uma condensação celular marginal do ectomesênquima que cerca aquelas estruturas, tendo suas células um importante papel na formação do cemento e do ligamento periodontal (BHASKAR, 1989).

De acordo com Sands, Tocchio (1998), o espaço pericoronário, radiograficamente, apresenta-se radiolúcido, representando o espaço ocupado pelo tecido capsular do folículo. A espessura deste espaço varia entre os dentes, assim como entre os indivíduos, sendo influenciada pela espessura do próprio folículo. De acordo com estes autores, a presença de fluido acumulado entre o tecido mole capsular e a coroa determinaria um aumento dessa espessura e assim representaria um cisto.

Para muitos autores a diferenciação de um cisto dentífero pequeno e um folículo dentário aumentado na coroa de um dente incluso é uma tarefa bastante difícil (ELIASSON, HEIMDAHL, NORDENRAM, 1989; MILLER, BEAN, 1994; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999).

Stanley, Krogh, Pannkuk (1965) em um estudo clássico observaram as variações histológicas que podem ocorrer nos folículos em diferentes períodos cronológicos. Foram estudados 70 folículos, onde a idade dos pacientes variou dos 13 aos 69 anos (média de 26,5 anos). Os espécimes foram divididos em 2 grupos: um de pacientes com menos de 22 anos (I) e o outro com pacientes de 22 anos ou mais (II). Observou-se que no grupo I houve uma predominância do epitélio reduzido do órgão do esmalte, enquanto que no grupo II predominou o epitélio escamoso exclusivamente. Nenhum epitélio reduzido foi encontrado em pacientes acima dos 26 anos de idade e, quando este epitélio esteve presente, nenhuma concentração de células inflamatórias foi encontrada subjacente ao mesmo.

Os autores supracitados relataram que, geralmente, quando o folículo é separado do dente associado, o limitante epitelial do tipo reduzido do órgão do esmalte fica aderido ao esmalte, não sendo visto nos cortes histológicos, enquanto que o epitélio escamoso não se adere ao esmalte com a mesma intensidade, sendo visto portanto em uma concentração mais significativa nos espécimes analisados. Outro achado importante foi a redução do número de ilhotas de epitélio odontogênico com o passar da idade. Tais ilhotas, que nos jovens eram circundadas por tecido mixomatoso, também sofreram metaplasia escamosa com a idade, e o componente mixomatoso foi sendo substituído por colágeno. As calcificações no epitélio de revestimento e nos restos epiteliais também se intensificaram com o passar do tempo. Os autores ressaltaram ainda que o fato do epitélio escamoso predominar em pacientes acima dos 26 anos dificultaria bastante a distinção dos folículos pericoronários em relação aos cistos dentígeros incipientes.

Damante (1987) realizou uma inter-relação clínica, radiográfica e microscópica de 214 folículos pericoronários de 174 dentes não-irrompidos e 40 dentes parcialmente irrompidos. Os espaços pericoronários variaram de 0,4 a 5,6 mm de largura, exibindo a maioria dos casos entre 1 e 3 mm. Segundo esse autor, o alargamento do espaço pericoronário é acompanhado microscopicamente pela presença de epitélio pavimentoso estratificado, com variados graus de hiperplasia e inflamação no conjuntivo subjacente, sendo a inflamação um fator determinante neste alargamento. O autor conclui que não há parâmetros radiográficos nem microscópicos que permitam diferenciar folículos pericoronários de cistos dentígeros incipientes, reforçando que o diagnóstico só seria possível de realizar quando clinicamente fossem detectadas cavitação e conteúdo cístico pelo cirurgião.

Moreira-Diaz *apud* Damante (1987) estudou, macroscopicamente, 200 supostos folículos pericoronários de terceiros molares retidos, que não apresentavam imagens radiográficas císticas, com objetivo de estimar a porcentagem de casos cuja histopatologia era compatível com cisto dentígero. As imagens radiográficas tinham uma espessura média de 1 mm ou menos. O

fragmento selecionado foi a região cervical do folículo pericoronário, sendo considerado como cisto dentífero os casos cuja histopatologia mostravam, na face interna, uma cavidade virtual com a superfície do esmalte e que se encontrava revestida por duas ou mais camadas de células epiteliais. Concluiu-se que 11,5% dos espécimes estudados corresponderam histologicamente a um cisto dentífero, sendo ressaltado que a aparente normalidade radiográfica do folículo pericoronário não era conclusiva, razão pela qual se devia realizar biópsia sistemática dessa estrutura para se chegar a um diagnóstico definitivo.

Stephens, Kogon, Reid (1989) realizaram uma análise crítica da literatura usada como base para justificar a prática de cirurgias profiláticas de terceiros molares impactados assintomáticos, uma vez que é bastante citada a associação desses dentes impactados com alguma patologia ou com reabsorção radicular do dente adjacente. Os autores afirmaram que a extração só deve ser indicada quando houver uma patologia evidente como infecção, cistos, tumores ou reabsorções radiculares. De acordo com os autores, lesões como cisto dentífero não são tão freqüentes, principalmente a transformação neoplásica do limitante destes cistos, tornando a indicação da remoção preventiva dos dentes impactados não-justificável.

Eliasson, Heimdahl, Nordenram (1989) investigaram radiograficamente alterações patológicas relacionadas a terceiros molares impactados em 644 pacientes. A amostra consistiu de 1211 dentes impactados, dos quais 477 eram dentes superiores e 734 eram dentes inferiores. Um espaço pericoronar patologicamente espessado indicativo de um cisto dentífero, com medida superior a 2,5 mm, foi observado em 5 dos dentes superiores e em 43 dos dentes inferiores, sugerindo uma pequena incidência desta lesão em dentes impactados. Estes autores recomendaram, por conseguinte, um acompanhamento clínico e radiográfico dos casos não indicativos de alterações patológicas.

Knights, Brokaw, Kessler (1991) avaliaram 170 espécimes obtidos de terceiros molares inclusos com o objetivo de observar a incidência do cisto dentífero nesta amostra. A idade dos pacientes variou dos 17 aos 39 anos (média de 21,6 anos), sendo a população composta por 126 homens e 44 mulheres. Os espécimes foram categorizados em 3 grupos: (1) cisto dentífero, (2) folículo dental hiperplásico com remanescentes de epitélio reduzido do órgão do esmalte (FDHR) e (3) folículo dental hiperplásico (FDH). O critério microscópico para os cistos dentíferos foi a presença de um limitante epitelial do tipo escamoso estratificado com mais de 3 camadas de células. Dos 170 espécimes, 76 (44,7%) foram diagnosticados como cisto dentífero.

Kim, Ellis (1993) investigaram a incidência e as possíveis razões para o diagnóstico incorreto de um folículo pericoronário. O diagnóstico de folículo pericoronário foi realizado em 847 espécimes de 663 pacientes, sendo que 84% destes estiveram na segunda e terceira décadas, com uma proporção de 1,4:1 dos gêneros masculino/feminino. O estudo revelou que 20% dos casos foram incorretamente diagnosticados, sendo especialmente o cisto dentífero, bem como o mixoma odontogênico e o fibroma odontogênico as lesões mais comumente referidas. Segundo os autores, o folículo pericoronário apresenta quantidade variável do limitante epitelial, com este epitélio podendo ser um epitélio reduzido do órgão do esmalte ou um epitélio escamoso estratificado, sendo a metaplasia escamosa justificada pela presença de uma inflamação crônica, por uma alteração inerente ao envelhecimento ou por uma possível formação de um cisto dentífero.

De acordo com Eisenberg (1993), a alteração metaplásica do limitante epitelial de um epitélio reduzido do órgão do esmalte para um epitélio escamoso seria a marca inicial da degeneração de um folículo pericoronário para um cisto dentífero.

Miller, Bean (1994) preconizaram que o espaço folicular normal mede aproximadamente 2,5 a 3 mm entre a coroa dentária e a parede folicular, e, conseqüentemente, áreas radiolúcidas que excedam esta medida poderiam ser consideradas como um cisto dentífero.

Daley, Wysocki (1995) relataram que a distinção entre folículo pericoronário e cisto dentífero é feita com base na informação cirúrgica, já que radiograficamente e histologicamente são bastante semelhantes. Um cisto verdadeiro permite ao cirurgião uma separação fácil deste em relação à superfície do esmalte do dente impactado. Esses autores puderam verificar através da análise de 1662 casos de cisto dentífero e 824 de folículos dentários que a epidemiologia destas condições são distintas. A incidência dos folículos foi maior na segunda década de vida e o gênero feminino foi mais acometido. Aproximadamente 49,3% desses envolveram os terceiros molares inferiores, sendo 24,3% associados a terceiros molares superiores e 13% a caninos superiores. Já os cistos dentíferos foram mais comuns na terceira década de vida e no gênero masculino. Em 77% dos casos houve associação aos terceiros molares inferiores, enquanto 6,6% envolviam os caninos superiores e 6,5% os terceiros molares superiores.

Moresco, Barbachan (1997) analisaram microscopicamente folículos pericoronários de terceiros molares inferiores, caninos superiores e terceiros molares superiores inclusos nos diferentes tempos de retenção, sendo examinados 280 espécimes e observadas alterações presentes no tecido conjuntivo e no epitélio odontogênico. O aspecto microscópico dos folículos pericoronários caracterizava-se por ser constituído por tecido conjuntivo fibroso bem organizado, variando desde áreas com aspecto mixóide até mesmo áreas hialinizadas. Verificou-se a presença de infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, sem que houvesse perda das características de normalidade. Os remanescentes de epitélio odontogênico apresentaram-se dispostos sob a forma de ilhotas epiteliais ou sob forma de revestimento epitelial (epitélio reduzido do órgão do esmalte). Concluiu-se, dessa forma, que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos dentários estudados, com relação às

alterações microscópicas observadas, ressaltando-se, dentre elas, a redução do número de ilhotas de epitélio odontogênico com o aumento do tempo de retenção nos folículos pericoronários

Manganaro (1998) avaliou a probabilidade de patologias acometerem terceiros molares inclusos, utilizando a amostra de 101 dentes em 42 pacientes, na maioria dos casos extraídos por razões ortodônticas. O diagnóstico de cisto dentífero foi instituído em 46 casos (45,5%), onde a espessura da radiolucidez variou de 0,1 a 3 mm, com média de 1 mm, tendo o autor utilizado como critério diagnóstico microscópico a presença de um limitante epitelial com, no mínimo, três camadas de espessura.

Andrade (1999) analisou 102 folículos pericoronários através da microscopia óptica visando a verificar alterações histológicas indicativas ou precursoras de patologias. Foram estudados folículos de dentes inclusos com cirurgia indicada, sendo excluídos da amostra aqueles cujo espaço pericoronário visualizado na radiografia panorâmica medisse mais que 4 mm de largura. Os folículos foram divididos em 2 grupos: (I) formado por folículos de terceiros molares e (II) por folículos de outros dentes, inclusive os supranumerários, sendo avaliada a relação das alterações histológicas com os fatores *sexo*, *faixa etária* e *sintomatologia dolorosa*.

O autor supracitado observou que a ocorrência de alterações histológicas como hiperplasia do epitélio de revestimento, proliferação dos restos epiteliais, formação cística, transformação ameloblastomatosa e inflamação na cápsula conjuntiva, esteve mais evidente no grupo II do que no I. O gênero feminino apresentou uma diferença significativa entre os grupos, enquanto no grupo II predominaram os casos com alteração histológica, no grupo I predominaram os espécimes com aspecto histológico normal. A relação entre a distribuição das alterações histológicas e os fatores *faixa etária* e *sintomatologia* não obteve significância estatística.

Para Ko, Dover, Jordan (1999) o espaço folicular radiograficamente normal é de 3 a 4 mm de diâmetro, podendo ser aventada a presença de um cisto dentígero quando o espaço é maior do que 5mm.

Glosser, Campbell (1999) investigaram a incidência de anormalidades histológicas em tecido mole adjacente a terceiros molares impactados que não estiveram associados com lesões líticas pericoronárias, correspondendo teoricamente a um folículo pericoronário. Para este estudo, foram excluídos pacientes com espaço folicular maior que 2,4 mm. Histologicamente foram considerados como cisto dentígero os espécimes de tecido mole com epitélio escamoso ao longo da sua superfície. Foram colhidos 96 espécimes de pacientes com média de idade de 22 anos. Destes, 31 foram diagnosticados como cisto dentígero. Enquanto 25% dos espécimes da maxila corresponderam a cistos dentígeros, aproximadamente 37% dos da mandíbula tiveram este mesmo diagnóstico. Os autores concluíram que a incidência de cistos dentígeros associados a terceiros molares impactados parece ser muito maior que a relatada em outros estudos radiográficos. É importante enfatizar que nenhuma outra entidade patológica foi diagnosticada.

Adelsperger *et al.* (2000) objetivaram avaliar histologicamente patologias de tecido mole pericoronário em terceiros molares impactados, com espaço folicular menor que 2 mm radiograficamente. Foram selecionados 100 espécimes e o diagnóstico de cisto dentígero foi dado quando se evidenciou metaplasia escamosa no limitante epitelial. A idade dos pacientes variou de 15 a 34 anos, com média de 18,9 anos. Um aumento significativo da presença de metaplasia escamosa esteve relacionado com um aumento na idade dos pacientes. Os resultados mostraram que, em 34% dos pacientes, a presença de metaplasia escamosa era consistente com um cisto dentígero. A relação do gênero masculino/feminino foi de 1,5:1.

Ainda no estudo citado anteriormente, da amostra total, foram selecionados 10 casos de folículo pericoronário e 8 de cisto dentígero, com o objetivo de observar a atividade proliferativa celular no limitante epitelial através da marcação para o PCNA. Nenhum dos folículos marcou positivamente para o PCNA, enquanto 5 cistos dentígeros apresentaram marcação positiva. Logo, concluiu-se que a metaplasia escamosa é uma alteração patológica passível de ocorrer no cisto dentígero devido a um aumento da atividade celular nestas lesões, evidenciada pela marcação para o PCNA. Portanto, foi sugerido pelos referidos autores que a ausência de manifestações radiográficas não necessariamente reflete a ausência de uma lesão. Para eles, as alterações epiteliais são, possivelmente, alterações iniciais que parecem preceder alterações ósseas que, radiograficamente, caracterizam o cisto dentígero.

Raimundo (2001) investigou em seu estudo o comportamento clínico, radiográfico e histológico de 104 folículos pericoronários de terceiros molares inferiores semi-inclusos. A faixa etária dos pacientes variou entre 18 e 26 anos. A largura da radiolucidez pericoronária alternou de 0,8 a 11 mm de diâmetro, sendo a sintomatologia dolorosa freqüente em 77% dos casos, existindo uma relação dessa sintomatologia com eventos inflamatórios.

Costa-Filho (2001) avaliou radiografica e histologicamente o folículo pericoronário de terceiros molares inclusos humanos, em diferentes fases de rizogênese. Foram selecionados 25 pacientes na faixa etária de 13 a 22 anos, totalizando 46 dentes. A medida da radiolucidez pericoronária foi realizada em radiografia panorâmica, elegendo-se a área de maior largura, obtendo-se uma variação de 1 a 6 mm, com uma concentração de 70% dos casos entre 2 e 3 mm.

Ainda no estudo acima referido, na avaliação histológica do epitélio de revestimento, predominou o tipo reduzido do órgão do esmalte, na forma inativa, como também nos remanescentes epiteliais. Foi observada a presença de tecido conjuntivo fibroso com predominância para denso. A ausência de inflamação foi observada na maioria dos folículos e a calcificação foi um achado comum. O autor concluiu que a radiografia constitui um complemento ao diagnóstico clínico e

histológico, não permitindo diagnóstico conclusivo da normalidade dos folículos, sendo impossível relacionar os estágios de rizogênese com os achados radiográficos e histológicos dos folículos pericoronários.

## 2.7. MÉTODOS HISTOQUÍMICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS CISTOS DENTÍGEROS

Coleman, Altini, Groeneveld (1996) verificaram se a marcação das regiões organizadoras nucleolares (NORs) podem servir para distinguir os diversos cistos odontogênicos dos ameloblastomas unicísticos. Foram selecionados 15 casos de cada uma das seguintes lesões: cisto dentífero, ceratocisto odontogênico, cisto residual, ameloblastoma unicístico e ameloblastoma convencional. Estes foram marcados pela técnica do AgNOR que identifica o nível de proliferação celular, na qual a alta atividade proliferativa corresponde à alta contagem de NORs. Neste estudo, apenas a marcação por AgNOR em cistos dentíferos foi discretamente superior aos demais cistos odontogênicos (inclusive os ceratocistos) e ao ameloblastoma unicístico. As diferenças de marcação entre as lesões císticas e o ameloblastoma unicístico não foram significativas. Concluiu-se que a técnica do AgNOR não é indicada para diferenciar estas lesões.

Freitas, Serafim (1998) realizaram a análise quantitativa das regiões nucleolares (NORs) em 10 cistos dentíferos e 10 ceratocistos odontogênicos pela técnica de AgNOR. O número médio de NORs/núcleo obtido nos cistos dentíferos (1,56) foi significativamente menor do que o observado nos ceratocistos odontogênicos (2,10). Estes achados levaram os autores a sugerir que ocorre um maior nível de atividade celular no epitélio dos ceratocistos odontogênicos, o que contribui para explicar a diferença do comportamento clínico desses dois cistos, no que diz respeito à velocidade de crescimento e ao índice de recidiva.

Galvão, Souza (1999) analisaram a frequência de células P.A.S. positivas no revestimento epitelial de 50 casos de cistos dentíferos, na tentativa de estabelecer o possível significado de sua ocorrência. Observou-se marcação

positiva em 10 dos espécimes, sendo que em 6 casos houve a presença simultânea de células claras no quadro histológico. Estas células mostraram uma íntima relação com o intenso infiltrado inflamatório na cápsula cística. As células marcadas positivamente ao P.A.S. localizavam-se predominantemente na superfície do epitélio, sendo observadas em apenas 2 casos nas camadas intermediárias. Os autores acreditam que a presença destas células claras, bem como das células P.A.S. positivas, pode representar uma etapa inicial no processo de metaplasia mucosa das células epiteliais.

A marcação por *Picrosirius red* (vermelho de Picrosirius) seguida de observação por microscopia de polarização, no intuito de evidenciar seletivamente o colágeno da parede cística de 15 ceratocistos odontogênicos, 15 cistos dentígeros e 15 cistos radiculares foi executada por Hirshberg *et al.* (1999) em seu estudo. Nesta análise, o padrão de coloração evidenciado nos ceratocistos odontogênicos diferiu da coloração observada semelhantemente nos cistos dentígeros e nos cistos radiculares, apresentando conformidade com o padrão encontrado nos tumores odontogênicos.

## 2.8. OUTRAS METODOLOGIAS ESPECIAIS DE ESTUDO UTILIZADAS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS CISTOS DENTÍGEROS

Smith *et al.* (1987) investigaram a presença das classes de imunoglobulinas produzidas por plasmócitos em ceratocistos, cistos dentígeros e cistos radiculares através de marcação imuno-histoquímica através da técnica de imunoperoxidase. A contagem das IgGs foi a maior em todos os cistos examinados, com a IgA apresentando uma contagem bem menor, e a IgM tendo escassa marcação. Os plasmócitos IgA positivos apresentaram uma proporção maior na população celular dos ceratocistos do que nos cistos dentígero e radicular.

Ainda no estudo anteriormente referido, os autores relatam que ainda não estão bem esclarecidos os fatores que estimulam a produção de imunoglobulinas nas cápsulas císticas, sendo formados, provavelmente, anticorpos especialmente

direcionados contra as células do limitante epitelial cístico. Nos cistos infectados, a presença de uma variedade de produtos microbianos pode levar a uma ativação e proliferação local específica e não-específica de linfócitos B, com subsequente diferenciação “in situ” para plasmócitos. O achado dessas imunoglobulinas nos plasmócitos da cápsula e nos fluidos dos cistos odontogênicos permite sugerir que as mesmas podem derivar tanto de um exsudato inflamatório como da síntese “in loco” na cápsula cística.

A presença e distribuição de linfócitos, células de Langerhans e a expressão do HLA-DR, no limitante epitelial e nas células inflamatórias, foi investigada através da técnica imunocitoquímica de marcação pela imunoperoxidase indireta nas cápsulas de 14 cistos radiculares, 5 ceratocistos odontogênicos e 2 cistos dentígeros por Matthews, Browne (1987), com o intuito de averiguar qualquer diferença no processo inflamatório presente nestas lesões. A população celular detectada nas cápsulas císticas foi similar às células macrofágicas HLA-DR positivas, havendo uma mistura de linfócitos T e B. Na observação final, a população de células inflamatórias, a expressão epitelial do HLA-DR e a ocorrência de células intra-epiteliais com fenótipo de células de Langerhans foram similares em todos os cistos odontogênicos estudados, levando os autores a sugerirem que as células de Langerhans são importantes na apresentação de antígenos do fluido cístico, via epitélio, com posterior ativação da resposta imunológica.

Smith, Smith, Browne (1988) extraíram glicosaminoglicanas da cápsula cística de 15 cistos radiculares, 2 cistos dentígeros e 7 ceratocistos odontogênicos, separando-as eletroforicamente e cromatograficamente com o intuito de identificá-las e avaliar a sua concentração nas respectivas lesões. Foram selecionados a heparina, o ácido hialurônico e o sulfato de condroitina-4. Todas estas glicosaminoglicanas foram encontradas em maior concentração no cisto dentígero que no ceratocisto odontogênico e no cisto radicular; e, em todos os cistos, o ácido hialurônico foi a glicosaminoglicana mais presente, seguido da heparina e do sulfato de condroitina-4, consecutivamente. Os autores indicaram que estas moléculas podem exercer um importante papel no crescimento das

lesões pelo aumento de osmoralidade do fluido cístico, devido a uma difusão luminal das glicosaminoglicanas quando da liberação destas, levando a um aumento da pressão hidrostática e conseqüente expansão cística.

O padrão de expressão de citoqueratinas foi observado por Gao *et al.* (1989) no epitélio de 5 folículos dentais, 7 cistos dentígeros, 5 ceratocistos odontogênicos, 3 cistos nasopalatinos e 1 cisto epidermóide. O padrão de marcação do epitélio dos cistos dentígeros foi similar ao dos folículos dentais, sendo levemente mais forte e tendendo a ser restrito às células suprabasais. Foram expressas fortemente as citoqueratinas 5 e 19, havendo fraca marcação para as citoqueratinas 7, 8 e 18, que são típicas de epitélios simples e foram observadas nos cistos nasopalatinos e no cisto epidermóide. Os cistos derivados do epitélio odontogênico exibiram o mesmo padrão de expressão das citoqueratinas, com pequenas variações. Os ceratocistos odontogênicos marcaram mais fortemente que os folículos e os cistos dentígeros para as citoqueratinas 5 e 19, não apresentando marcação para a citoqueratina 10, sendo esta observada nos cistos dentígeros e nos folículos. O estudo concluiu que há uma variação no padrão de marcação das citoqueratinas entre os cistos de origem odontogênica e os cistos não-odontogênicos; ressaltando também que pequenas diferenças entre os vários cistos odontogênicos podem ajudar na compreensão da possível etiologia destas lesões.

Hume, Moore, Main (1990) utilizaram 93 cistos odontogênicos, sendo 42 inflamatórios e 51 de desenvolvimento para crescerem em meios de cultura *in vitro*. Observou-se uma diferença pequena no crescimento das células epiteliais entre os cistos dentígeros e os ceratocistos, enquanto os cistos radiculares exibiram um menor padrão de crescimento. A idade dos pacientes não interferiu no resultado, sendo o crescimento dos cistos de pacientes mais velhos semelhante ao dos pacientes jovens. Concluiu-se, dessa forma, que o crescimento *in vitro* dos ceratocistos não é diferente dos cistos dentígeros. Foi observado também que o crescimento *in vitro* dos cistos inflamatórios foi menor que os de desenvolvimento; sendo sugerido que as citocinas inflamatórias da

cápsula cística presentes *in vivo* e que estão ausentes *in vitro*, atuam neste processo de crescimento.

El-Labban, Aghabeigi (1990) realizaram uma investigação estereológica e ultraestrutural dos vasos sanguíneos em cistos dentígeros e ceratocistos odontogênicos. Estereologicamente, o volume e a densidade superficial dos vasos sanguíneos foram analisados. Nenhuma diferença significativa entre as duas lesões foi observada, sugerindo que a vascularização geral pode ser semelhante. Entretanto, o estudo ultraestrutural revelou algumas diferenças. Os cistos dentígeros não apresentaram capilares fenestrados em sua cápsula. A trombose foi rara e, quando presente, não ocluiu todo o lúmen vascular. Um achado importante foi uma maior concentração de corpúsculos de Weibel-Palade nos cistos dentígeros, que são encontrados geralmente em lesões com maior potencial angiogênico, sendo raramente encontrados nos ceratocistos odontogênicos.

Li, Browne, Matthews (1993) observaram a atividade proliferativa do epitélio odontogênico em ameloblastomas, cistos odontogênicos (cistos dentígeros, cistos radiculares e ceratocistos odontogênicos) e granulomas periapicais contendo restos epiteliais de Malassez proliferantes, utilizando anticorpos monoclonais para os receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFr). Geralmente a marcação das células epiteliais diminuiu progressivamente, partindo da camada de células basais até as camadas mais superficiais ou ao centro dos restos epiteliais e ilhas tumorais. Os cistos odontogênicos de desenvolvimento (ceratocistos odontogênicos e cistos dentígeros) e ameloblastomas expressaram um nível de marcação para o EGFr maior que os cistos inflamatórios (cistos radiculares) e os restos epiteliais proliferantes nos granulomas periapicais. Observou-se que áreas focais de inflamação no tecido conjuntivo subjacente induzem uma menor expressão do EGFr nos epitélios odontogênicos. Estes resultados indicaram que o nível de expressão dos EGFr em cistos odontogênicos e restos epiteliais está relacionado à presença de inflamação no tecido conjuntivo subjacente, não havendo diferença significativa

na expressão dos receptores entre os cistos de desenvolvimento e o ameloblastoma.

Li, Browne, Matthews (1994) estudaram a reatividade epitelial dos três mais freqüentes tipos de cistos odontogênicos, através da marcação celular para o PCNA. Foram avaliados 11 ceratocistos odontogênicos, 10 cistos dentígeros, 10 cistos radiculares e 10 espécimes de mucosa oral normal. Células PCNA positivas foram observadas em todas as amostras; sendo a contagem total maior nos ceratocistos odontogênicos, seguida dos cistos radiculares e dos cistos dentígeros consecutivamente. Na camada basal, a contagem de células PCNA positivas foi maior nos cistos radiculares, seguido dos cistos dentígeros e ceratocistos odontogênicos. Na camada suprabasal, a concentração de células PCNA positivas foi significativamente maior nos ceratocistos. Esses achados demonstram a diferença da atividade proliferativa entre essas lesões, sugerindo um comportamento mais indolente para os cistos dentígeros, com relação aos demais cistos odontogênicos.

High, Robinson (1994) estudaram a resposta celular *in vitro* de fibroblastos derivados da cápsula cística de cistos dentígeros, cistos radiculares, cistos residuais e ceratocistos, associados ou não à síndrome do carcinoma nevóide basocelular, a uma série de proteínas de matriz extracelular, dentre elas a laminina, o sulfato de condroitina, a fibronectina e o heparan sulfato. Os fibroblastos derivados dos cistos dentígeros mostraram completa insensibilidade a todas as moléculas de matriz extracelular. Isto esteve em contraste com os resultados obtidos por todos os demais cistos sob as mesmas circunstâncias, mostrando um comportamento único e não usual das células derivadas dos cistos dentígeros. Os autores sugerem, frente a esses resultados, que os fibroblastos derivados dos cistos dentígeros podem ter limitados sítios de adesão para as proteínas de matriz extracelular, que servem como fatores de adesão funcional. Tal comportamento não foi observado nos outros cistos estudados.

Slootweg (1995) utilizou amostras de lesões odontogênicas, sendo 9 ameloblastomas, 13 ceratocistos odontogênicos, 15 cistos dentígeros, 6 cistos

radiculares e 2 carcinomas odontogênicos, para analisar através da técnica imuno-histoquímica a presença da proteína p53 e a atividade proliferativa indicada pela positividade para o antígeno Ki-67. Os resultados observados revelaram que os cistos radiculares e os cistos dentígeros apresentaram positividade ao Ki-67 menor que os ceratocistos odontogênicos e os carcinomas odontogênicos. As células positivas ao Ki-67 nos cistos dentígeros e nos cistos radiculares estiveram confinadas em maior concentração na camada basal, exceto em áreas inflamadas, onde estas células Ki-67 positivas estiveram presentes em toda a extensão epitelial.

Ainda com relação ao trabalho referido anteriormente, quanto à expressão nuclear da proteína p53, os cistos dentígeros e radiculares obtiveram uma marcação fraca ou ausência de marcação, enquanto os ceratocistos odontogênicos, o carcinoma odontogênico e o ameloblastoma apresentaram forte marcação para a p53. Não houve diferença significativa de marcação para o Ki-67 e p53. Estes resultados sugerem que a superexpressão da proteína p53 é relacionada a uma atividade proliferativa mais intensa, observada no epitélio de algumas das lesões odontogênicas.

Teronen *et al.* (1995) realizaram um estudo para caracterizar os tipos de collagenases presentes na cápsula dos cistos odontogênicos, utilizando 14 espécimes, que consistiram de 6 cistos radiculares, 6 cistos dentígeros, 1 cisto residual e um ceratocisto, que posteriormente foram preparados em um meio com neutralidade salina. A constatação da atividade collagenolítica foi monitorada pela formação de produtos de degradação específicos para o colágeno tipo I e II. Foi demonstrado que todos os extratos dos cistos continham collagenases, algumas delas ativadas endogenamente. As collagenases das cápsulas císticas degradaram mais o colágeno tipo I que o tipo II, sugerindo que a degradação devia-se mais à MMP-1 que à MMP-8. Todos os extratos císticos foram submetidos a testes de imunorreatividade pelo Western-Blot utilizando anticorpos específicos para a MMP-1 e a MMP-8 humanas, apresentando, mais uma vez, a confirmação da presença de ambas metaloproteinases. Os resultados levaram os

autores a aventar a possibilidade de estas metaloproteinases estarem envolvidas na remodelação cística, bem como na regulação do crescimento destas lesões.

Li *et al.* (1996) avaliaram a expressão da proteína p53 em ceratocistos odontogênicos (primários, recorrentes e associados à síndrome do carcinoma nevóide basocelular), cistos dentígeros e cistos radiculares. Células epiteliais p53 positivas foram encontradas em todos os espécimes dos cistos avaliados. Os ceratocistos odontogênicos obtiveram o maior número de células positivas, especialmente na camada suprabasal. Na camada basal, os cistos dentígeros e os cistos radiculares mostraram uma marcação significativamente maior que nos ceratocistos. Na média geral, os cistos dentígeros marcaram mais fortemente que os cistos radiculares, entretanto, na camada basal, o cisto radicular apresentou uma concentração maior de células p53 positivas que os cistos dentígeros. Estes resultados sugerem que a superexpressão da proteína p53, detectada através da técnica imuno-histoquímica, não retrata uma alteração no gene p53 e, provavelmente, reflete uma superprodução e/ou estabilização da proteína p53 normal.

Teronen *et al.* (1996) investigaram o papel dos mastócitos, particularmente da enzima triptase, que é uma proteinase restrita dos grânulos mastocitários, com o intuito de avaliar a sua participação na reabsorção óssea e expansão de cistos dentígeros, ceratocistos odontogênicos e cistos radiculares, através da técnica imuno-histoquímica. Observou-se que a marcação foi mais intensa nos cistos radiculares, seguida dos cistos dentígeros e ceratocistos odontogênicos, respectivamente. Os mastócitos estiveram mais concentrados nos tecidos ricos em células inflamatórias e próximo ao limitante epitelial; ressaltando-se, também, sua localização nas margens da lesão, indicando uma alta atividade destas células e liberação da triptase em regiões de recente destruição óssea. Os autores sugerem, portanto, que os mastócitos e a triptase mastocitária podem contribuir significativamente para a remodelação tecidual durante o crescimento cístico e para a destruição do osso circunjacente, resultando em expansão cística.

Robinson *et al.* (1996) avaliaram através da técnica imuno-histoquímica a expressão da elafina, que é um inibidor da elastase leucocitária humana em uma série de lesões orais, dentre elas o cisto dentífero e o ceratocisto odontogênico. Um aumento na expressão foi observado nas camadas suprabasais de epitélio oral displásico e em carcinomas epidermóides bem-diferenciados; tendo os ceratocistos odontogênicos uma marcação uniforme também nas camadas suprabasais, enquanto a maioria das cápsulas dos cistos dentíferos tiveram um padrão de marcação negativo. Uma expressão descontínua foi observada em 2 dos 10 espécimes de cistos dentíferos. Os autores relatam que as razões para este padrão de marcação peculiar não são conhecidas e sugerem que as diferenças sutis nos fatores envolvidos na proliferação e manutenção da arquitetura destas células justificariam esta marcação.

Daley, Wisocki (1997) relataram que as células epiteliais do cisto dentífero apresentam bioquimicamente um ou mais tipos de citoqueratina. Não são observadas citoqueratinas de alto peso molecular, as quais estão presentes nos ceratocistos, porém o epitélio expressa outras citoqueratinas, especialmente a 19, bem como as citoqueratinas 16 e 18, que são observadas em ameloblastomas. A presença do EGFr (receptor de uma proteína transmembrana, iniciador de uma cadeia de reações que levam à divisão celular, denominada fator de crescimento epidérmico) nos cistos dentíferos sugere um potencial de crescimento espontâneo do epitélio destes cistos.

Li, Browne, Matthews (1997) investigaram o padrão de expressão imunocitoquímica do fator transformador de crescimento (TGF)  $\alpha$  e  $\beta$  e do fator de crescimento epidérmico (EGF) em 27 ceratocistos, 10 cistos dentíferos e 10 cistos radiculares. O limitante epitelial de todos os cistos mostrou forte reatividade para TGF $\alpha$ , com os ceratocistos exibindo uma marcação mais intensa que os cistos dentíferos e os cistos radiculares. A reatividade ao EGF foi similar em todos os cistos, apresentando uma marcação menos intensa que ao TGF $\alpha$  e sendo predominantemente suprabasal. O TGF $\alpha$  e o EGF foram também detectados nas células endoteliais, fibroblastos e células inflamatórias presentes na cápsula cística.

Os autores anteriormente citados referiram que o limitante epitelial dos cistos dentígeros exibiu, em estudos prévios, um alto nível de expressão do EGFr, similar ao dos ceratocistos. Entretanto, a marcação para o TGF $\alpha$ , no limitante epitelial dos cistos dentígeros, foi significativamente mais fraca que a dos ceratocistos, levando-os a inferir que a expressão diferenciada do TGF $\alpha$  e do seu receptor EGFr, pelo limitante epitelial dos cistos dentígeros, pode indicar um mecanismo parácrino de crescimento neste tipo de cisto, o que provavelmente estaria associado a um comportamento menos agressivo. A marcação para o TGF $\beta$ , em todos os cistos odontogênicos, foi extracelular e dentro da cápsula fibrosa. Os autores sugeriram, em consequência, que os membros da família do EGF, por um mecanismo autócrino, parácrino ou por ambos, são importantes e exercem um papel diferencial na iniciação e no crescimento dos cistos odontogênicos.

Piattelli, Fiorini, Rubini (1998) analisaram o padrão de expressão da proteína bcl-2 nos cistos dentígeros, ceratocistos odontogênicos e cistos radiculares. Foi verificado que os cistos dentígeros e os cistos radiculares não exibiram marcação para a referida proteína, enquanto os ceratocistos odontogênicos revelaram intensa positividade nas células da camada basal. Os autores concluíram que a marcação para a proteína bcl-2 pode ser utilizada na diferenciação dos ceratocistos odontogênicos dos outros tipos de cistos odontogênicos.

Piattelli *et al.* (1998) investigaram a atividade proliferativa através da marcação celular para o PCNA em diferentes tipos de ameloblastomas e alguns cistos odontogênicos, como o cisto dentígero, o ceratocisto odontogênico e o cisto radicular. Células PCNA positivas estiveram presentes em todos os cistos, mas especialmente os ceratocistos odontogênicos tiveram uma concentração maior das mesmas, seguido dos cistos dentígeros e cistos radiculares. A marcação das células epiteliais nos cistos dentígeros e cistos radiculares foi mais intensa na camada basal, enquanto os ceratocistos odontogênicos apresentaram positividade mais forte na camada suprabasal. Os autores concluíram que houve

correlação entre a expressão do PCNA e o comportamento biológico destas lesões odontogênicas.

Kubota *et al.* (2000) objetivaram conhecer melhor os mecanismos de expansão dos cistos odontogênicos, detendo-se aos efeitos da IL-1 $\alpha$ , tanto na secreção como na ativação da MMP-9 nos cistos odontogênicos, uma vez que a IL-1 $\alpha$  e a MMP-9 parecem estar envolvidas na expansão cística. Foram colhidas amostras de fluidos císticos de ceratocistos, cistos dentígeros e cistos radiculares, momentos antes da cirurgia. A forma ativa da MMP-9 esteve presente em fluidos dos ceratocistos (6 de 8 casos) mais frequentemente que nos fluidos dos cistos dentígeros (3 dos 10 casos) e cistos radiculares (3 dos 10 casos), enquanto a pro-MMP-9 esteve presente em todos os fluidos císticos.

Ainda no estudo anterior, fragmentos destes cistos odontogênicos (células epiteliais e fibroblastos) foram extraídos e cultivados em um meio de cultura. Os fragmentos dos ceratocistos secretaram IL-1 $\alpha$  em maior concentração que os fragmentos dos cistos dentígeros e dos cistos radiculares, secretando espontaneamente também pro-MMP-9 e a forma ativa da MMP-9. Os fragmentos dos cistos dentígeros e dos cistos radiculares secretaram uma proporção menor da pro-MMP-9, mas não secretaram a forma ativa da MMP-9. Adicionando um recombinante humano da IL-1 $\alpha$  (rh IL-1 $\alpha$ ) ao meio de cultura, houve um aumento da secreção e ativação da pro-MMP-9 nos fragmentos dos cistos dentígeros e cistos radiculares. As células epiteliais isoladas dos ceratocistos secretaram IL-1 $\alpha$  e pro-MMP-9, sem nenhum estímulo. Além disso, rh IL-1 $\alpha$  induziu a secreção de pro-MMP-3 e da uroquinase ativadora de plasminogênio (u-PA) das células epiteliais, convertendo o pro-MMP-3 à sua forma ativa na presença do plasminogênio. O MMP-3 associado a IL-1 $\alpha$  induziram a ativação da pro-MMP-9.

Logo, frente a esses achados, os autores anteriormente referidos sugerem que a IL-1 $\alpha$  pode regular não apenas a secreção de pro-MMP-9, mas também a ativação da pro-MMP-9 induzida pela produção de pro-MMP-3 e u-PA pelas células epiteliais císticas por mecanismos de regulação autócrinos/parácrinos. A

MMP-9 degrada o colágeno intersticial, além de a IL-1 estimular a formação de células “osteoclast-like” e produção de prostaglandinas. Isto leva a uma forte sugestão de que a IL-1 $\alpha$  pode ter importante papel na expansão dos cistos odontogênicos.

Uma avaliação da expressão imuno-histoquímica da proteína bcl-2, do antígeno Ki-67 e da proteína p53 no epitélio de 3 cistos odontogênicos glandulares e 6 cistos dentígeros foi realizada no estudo de Tosios, Kakarantza-Angelopoulou, Kapranos (2000). A marcação para a proteína bcl-2 nos cistos dentígeros foi fraca e restrita na camada basal e, nos cistos odontogênicos glandulares, esta foi observada tanto na camada basal, como nas células suprabasais. A marcação para o Ki-67 nos cistos dentígeros foi maior que nos cistos odontogênicos glandulares, apesar de esta última lesão ter um comportamento mais agressivo. Todas as amostras apresentaram células p53 positivas no epitélio, sendo uma maior concentração identificada nos cistos dentígeros. Os autores sugeriram que o comportamento biológico dos cistos odontogênicos glandulares não está associado à proliferação celular nem ao estado da proteína p53, ressaltando que, possivelmente, haveria uma relação maior do crescimento desses cistos com a desregulação da apoptose.

Levanat *et al.* (2000) verificaram, através da técnica citogenética pelo método de PCR, a perda de heterozigose do gene PTCH nos cistos dentígeros, uma vez que esse mecanismo genético está relacionado à gênese do ceratocisto associado à síndrome do carcinoma nevíde basocelular, estando possivelmente implicado à atividade proliferativa e à agressividade clínica desse cisto. Os autores concluem que, apesar da perda da heterozigose do PTCH estar presente nos cistos dentígeros, esse fato isoladamente não deve ser considerado como responsável pelo comportamento clínico do cisto dentígero, o qual muito raramente assume dimensões consideráveis.

August *et al.* (2000) avaliaram a eficácia da biópsia por aspiração com agulha fina, seguida de marcação imunocitoquímica para a citoqueratina 10, no intuito de diferenciar os ceratocistos odontogênicos dos cistos dentígeros e outros cistos não-ceratinizados antes da remoção cirúrgica da lesão. Células de 10 das 18 lesões marcaram positivamente para a citoqueratina 10. Estas lesões corresponderam exatamente aos ceratocistos odontogênicos no exame histológico realizado posteriormente. As 8 lesões que não marcaram para a referida citoqueratina foram diagnosticadas como cisto dentígero (4) e cisto radicular (4). Logo, esta metodologia apresentou 100% de precisão na distinção de ceratocistos odontogênicos dos cistos odontogênicos não-ceratinizados, sendo sugerido, portanto, que esta técnica serve como um auxílio em um planejamento cirúrgico mais racional, visto que os ceratocistos necessitam de uma maior margem de segurança, devido ao seu alto índice de recidiva.

Oliveira (2000) verificou o padrão de expressão da laminina, colágeno IV, fibronectina e tenascina em 10 cistos radiculares, 10 cistos dentígeros e 10 ceratocistos odontogênicos. Os resultados da referida pesquisa revelaram que a laminina apresentou um padrão de marcação linear na membrana basal do forro epitelial mais contínuo e intenso nos cistos radiculares, enquanto nos cistos dentígeros e ceratocistos odontogênicos, esse padrão foi descontínuo e fraco. O padrão linear em membrana basal do revestimento epitelial de marcação do colágeno IV apresentou-se mais contínuo e intenso nos cistos radiculares, enquanto nos ceratocistos odontogênicos foi descontínuo e fraco. Os cistos dentígeros apresentaram um padrão intermediário entre os citados anteriormente.

Ainda no estudo anteriormente relatado, a expressão da fibronectina apresentou-se variável entre os cistos estudados, sendo predominantemente fibro-reticular e linear no mesênquima, descontínua e fraca em membrana basal nos cistos radiculares. Nos ceratocistos odontogênicos, esta expressão foi fibrilar ou reticular e linear no mesênquima, contínua e mais intensa na membrana basal. Nos cistos dentígeros, a expressão desta proteína foi fibro-reticular no mesênquima e, em membrana basal, apresentou-se como uma linha descontínua. A tenascina apresentou uma imunomarcação reticular, delgada, descontínua e

fraca em situação justa-epitelial, nos cistos dentígeros. Nos cistos radiculares e nos ceratocistos odontogênicos, o padrão variou de reticular a fibrilar, tendendo a espesso, contínuo e de intensidade variável em situação justa-epitelial. Todos os tipos de cistos analisados apresentaram marcação intra-epitelial na maioria dos casos. Os resultados demonstraram, portanto, diferenças no padrão de expressão das proteínas de matriz extracelular estudadas entre estes cistos, o que justificaria as diferenças nos seus comportamentos biológicos.

De acordo com Juárez, Lucas, Lucas (2000), tem sido demonstrada a presença do fator de crescimento epidérmico (EGF), do fator transformador de crescimento (TGF)  $\alpha$  e  $\beta$  e de seus receptores específicos transmembrana nas cápsulas fibrosas e nos revestimentos epiteliais dos cistos de desenvolvimento e inflamatórios, através da biologia molecular. Foi detectado, também, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e uma proteína relacionada com o hormônio paratireoideano (PTHrP), tendo essa última o papel de potencializar a proliferação dos cistos, ao facilitar a ação de outros fatores de crescimento e exercer uma ação sinérgica sobre a IL-1, que resultaria em reabsorção óssea mais intensificada. Os autores sugerem que, ante a falta de um estímulo exógeno evidente, modificações sutis do microambiente onde atuam estas moléculas mensageiras poderiam explicar a formação dos cistos dentígeros de desenvolvimento.

Meara *et al.* (2000) submeteram quatro categorias de lesões (cisto dentígero; ceratocisto odontogênico associados à síndrome do carcinoma nevóide basocelular e não-associado à síndrome; e o ameloblastoma) a diversas marcações imuno-histoquímicas para citoqueratinas no intuito de diferenciar uma das outras. Nos cistos dentígeros, houve marcação moderada para o CAM 5.2 (marca para as citoqueratinas 8,18 e 19), para a AE1/3 (panqueratina) e para as citoqueratinas 13,17 e 18.

Ainda no estudo de Meara *et al.* (2000), a marcação para CAM 5.2 e AE1/3 dos cistos dentígeros foi semelhante a dos ceratocistos odontogênicos. Os cistos dentígeros marcaram mais fortemente para a citoqueratina 18 que os ceratocistos odontogênicos. Já a citoqueratina 17 apresentou marcação significativamente maior nos ceratocistos associados à síndrome que nos ceratocistos não-associados à síndrome, nos cistos dentígeros e nos ameloblastomas. Esses achados sugerem que a marcação imuno-histoquímica para a citoqueratina 17 pode auxiliar no diagnóstico dos ceratocistos, bem como subdividir estas lesões em associadas ou não à síndrome do carcinoma nevóide basocelular.

## 2.9. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO CISTO DENTÍGERO

O tratamento do cisto dentígero consiste na cuidadosa enucleação com remoção do dente incluso associado. A marsupialização é indicada para lesões de grande extensão e para os cistos dentígeros inflamatórios oriundos de um dente decíduo não vital. A conduta neste último caso é a extração do dente decíduo, seguida da marsupialização para permitir a erupção normal do dente permanente. O prognóstico é excelente, sendo rara a recorrência da lesão. (MURAMAKI *et al.*, 1995; BENN, ALTINI, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; TAKAGI, KOYAMA, 1998; SANDS, TOCCHIO, 1998; LUSTIG, SCHWARTZ-ARAD, SHAPIRA, 1999; MARTÍNEZ-PÉREZ, VARELA-MORALES, 2001).

O revestimento epitelial do cisto dentígero tem um potencial de transformação neoplásica baixo quando comparado aos ceratocistos, porém, tem uma notável pluripotencialidade, podendo dar origem a tumores odontogênicos, como o ameloblastoma, e a neoplasias malignas, como o carcinoma de células escamosas e o carcinoma mucoepidermóide intra-ósseo. A transformação ameloblastomatosa tende a ocorrer antes dos 30 anos, enquanto a anaplasia (tanto a displasia como o carcinoma) ocorre em idades avançadas, por ser um processo de evolução lenta. Um aumento no tamanho da lesão com aspecto radiográfico de “roído de traça” pode ser um indicativo de malignidade (NEVILLE *et al.*, 1998 ; OLSON *et al.*, 2000; JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000). De acordo com Olson *et al.* (2000), aproximadamente 22 a 25% dos carcinomas

odontogênicos são originados em cistos dentígeros, podendo ocorrer em adultos entre 37 e 90 anos de idade e com predileção pela mandíbula.

Uma zona transicional de um epitélio odontogênico escamoso displásico para um carcinoma de células escamosas invasivo é considerada uma característica patognomônica para a designação de um carcinoma odontogênico originado em um cisto odontogênico (NEVILLE *et al* , 1998 ; OLSON *et al.*, 2000; JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000). Para Yasuoka, Yonemoto, Tatematsu (2000) é grande a dificuldade de evidenciar a zona de transição do epitélio cístico para o carcinoma escamoso invasivo em estágios mais avançados da lesão, sendo certamente identificável com maior facilidade nos estágios iniciais da transformação maligna.

Manganaro (1998) acredita que a inflamação crônica, por um longo período de tempo, pode servir como estímulo para uma eventual transformação maligna do cisto dentígero. Este autor ressalta ainda que os carcinomas têm sido encontrados adjacentes a áreas de ulceração ou próximos de áreas de fistulação, enfatizando, portanto, a necessidade de remoção dos terceiros molares parcialmente erupcionados, com repetidas histórias de pericoronarite. Copete *et al.* (1996) relataram um caso de carcinoma de células escamosas originado em um cisto dentígero, apresentando-se radiograficamente como uma lesão radiolúcida bem definida. Os autores ressaltaram que a lesão pode mimetizar um processo benigno, tornando-se necessária a avaliação histológica de todos os cistos odontogênicos para excluir a possibilidade de transformação maligna destas lesões.

**PROPOSIÇÃO**

### **3. PROPOSIÇÃO**

Constituiu proposição desta pesquisa realizar uma análise clinicopatológica de 108 casos diagnosticados como cisto dentígero, enfatizando uma possível correlação entre os achados histomorfológicos e os dados epidemiológicos, com a finalidade de estabelecer critérios para a diferenciação de duas formas distintas da referida lesão, sendo uma delas o cisto dentígero de desenvolvimento e a outra, o cisto dentígero inflamatório.



## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO E AMOSTRA**

Esta pesquisa constituiu-se de um estudo epidemiológico, de uma análise histomorfológica e de uma correlação clinicopatológica em 108 casos diagnosticados como cisto dentígero, visando a estabelecer critérios que possibilitem dissociar essa lesão em duas formas de apresentação distintas, referidas como cisto dentígero de desenvolvimento e cisto dentígero inflamatório.

Para o estudo epidemiológico, foram coletados os dados constantes nas fichas de solicitação de exame histopatológico dos casos diagnosticados como cisto dentígero, registrados no Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Posteriormente, foi realizada uma análise histomorfológica dos referidos casos em cortes histológicos corados por Hematoxilina/Eosina (H/E).

### **4.2. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO**

Diante das fichas de solicitação de exame histopatológico dos casos diagnosticados como cisto dentígero no Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, foram colhidas informações dos pacientes quanto à idade, gênero e cor da pele, bem como localização anatômica, sinais e sintomas e aspectos radiográficos da lesão. Posteriormente, foi realizada uma análise estatística descritiva das respectivas variáveis. A sintomatologia relatada nas fichas foi especialmente utilizada para a correlação clinicopatológica a que nos propusemos realizar neste estudo.

#### 4.3. ESTUDO HISTOMORFOLÓGICO

Todas as lesões constantes desta pesquisa foram reavaliadas à microscopia de luz, através da análise de cortes histológicos de 5µm, corados pela técnica da Hematoxilina/Eosina (H/E). A seqüência da técnica de coloração utilizada consistiu das seguintes etapas:

- Xilol 1 (15 minutos)
- Xilol 2 (15 minutos)
- Álcool etílico absoluto (3 minutos)
- Álcool etílico 95° GL (3 minutos)
- Álcool etílico 70° GL (3 minutos)
- Passagem em água corrente (5 minutos)
- Hematoxilina de Harris (5 minutos)
- Passagem em água corrente (5 minutos)
- Rápida passagem em solução álcool-ácida
- Passagem em água corrente (5 minutos)
- Eosina orange (30 segundos)
- Álcool etílico 70° GL (3 minutos)
- Álcool etílico 95° GL (3 minutos)
- Xilol 1 (3 minutos)
- Xilol 2 (3 minutos)
- Xilol 3 (3 minutos)
- Montagem da lamínula

As lâminas com diagnóstico de cisto dentígero foram reavaliadas quanto ao espessamento do limitante epitelial, ao grau de vascularização, ao grau do infiltrado inflamatório e ao tipo do infiltrado inflamatório presentes na cápsula do referido cisto. O espessamento do limitante epitelial foi classificado em **delgado**, **espesso** e **delgado com áreas de espessamento**. Com relação aos aspectos apresentados pela cápsula cística, as lesões foram classificadas quanto ao grau de vascularização em **discretamente vascularizadas** e **ricamente vascularizadas**. O grau do infiltrado inflamatório foi caracterizado em **discreto** e

**intenso** e o tipo do infiltrado inflamatório, em **predominantemente mononuclear** e **predominantemente polimorfonuclear**.

#### 4.4. CORRELAÇÃO CLINICOPATOLÓGICA

Posteriormente, as informações coletadas no estudo epidemiológico foram correlacionadas com os dados obtidos na análise histomorfológica, respeitando-se os critérios anteriormente referidos.

**RESULTADOS**

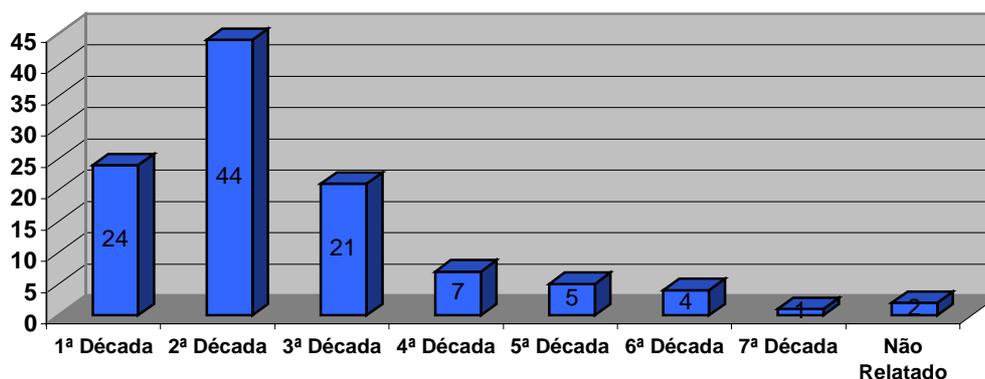
## 5. RESULTADOS

Diante das informações obtidas com relação ao estudo epidemiológico, bem como das características histomorfológicas evidenciadas nos 108 casos diagnosticados como cisto dentígero no Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, submetemos os resultados a uma análise estatística descritiva, conforme se segue:

### 5.1. RESULTADOS DA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

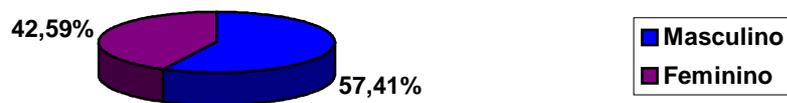
Os pacientes foram divididos de acordo com a faixa etária a que pertenciam, destacando-se que em 2 fichas de solicitação de exame histopatológico não constava nenhuma informação sobre a idade dos mesmos, o que representou 1,82% da amostra estudada. Observou-se que houve uma incidência maior de lesões nas três primeiras décadas de vida, havendo uma concentração mais significativa na segunda década, com 40,74% dos casos, seguida da primeira e da terceira décadas, que perfizeram, respectivamente, 22,22% e 19,44% da amostra.

**FIGURA 01: Disposição quanto à faixa etária dos pacientes acometidos por cisto dentígero**



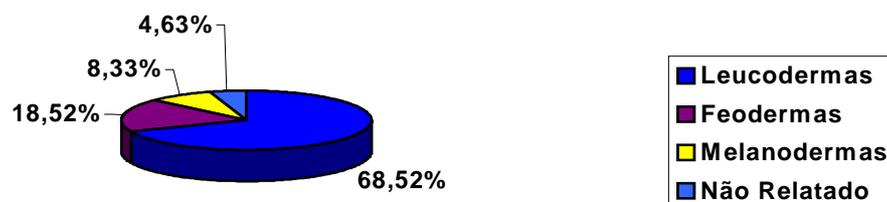
Os pacientes também foram classificados quanto ao gênero, informação esta presente nos 108 casos da amostra aqui avaliada. Verificou-se que o cisto dentígero desenvolveu-se com maior frequência no gênero masculino, 57,41% dos casos, enquanto o gênero feminino foi acometido em 42,59% da amostra.

**FIGURA 02: Disposição quanto ao gênero dos pacientes acometidos por cisto dentígero**



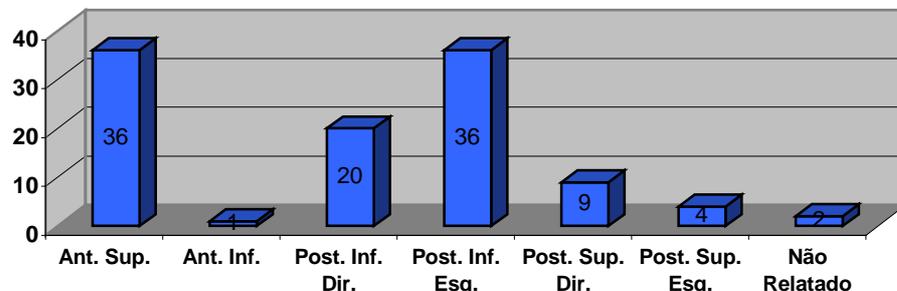
Com relação à cor da pele, os pacientes foram divididos em três grandes grupos: leucodermas, feodermas e melanodermas. Quanto a esta variável, não foram encontradas informações em 5 fichas de solicitação de exame histopatológico, o que correspondeu a 4,63% da amostra. Os pacientes leucodermas foram sensivelmente mais acometidos pelo cisto dentígero, 68,52% dos casos, seguidos dos feodermas e melanodermas, correspondendo respectivamente a 18,52% e 8,33% dos pacientes.

**FIGURA 03: Disposição quanto à cor da pele dos pacientes acometidos por cisto dentígero**



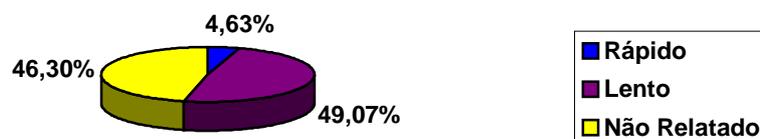
No intuito de avaliar qual a localização anatômica mais acometida, os casos foram dispostos em seis grandes grupos: região anterior superior; região posterior superior esquerda e direita; região anterior inferior; e região posterior inferior direita e esquerda. Em 2 ocasiões (1,86% dos casos) não foram encontradas informações a este respeito. Observou-se que a região posterior inferior esquerda e a região anterior superior foram as mais afetadas, cada uma com 36 casos (33,33% da amostra), seguida da região posterior inferior direita, com 20 (18,52% dos casos).

**FIGURA 04: Disposição quanto à localização anatômica das lesões diagnosticadas como cisto dentífero**



O tempo de evolução das lesões mostrou-se a variável mais difícil de se investigar, já que esta informação não esteve disponível em 46,30% das fichas de solicitação de exame histopatológico. Com relação ao padrão de crescimento das lesões císticas, quando presente esta informação, observou-se uma significativa predominância de lesões que apresentaram crescimento lento, 49,07%, enquanto o crescimento rápido foi referido em apenas 4,63% da amostra.

**FIGURA 05: Disposição quanto ao padrão de crescimento das lesões diagnosticadas como cisto dentífero**



Os sinais e sintomas da lesão nem sempre foram mencionados nas fichas, sendo representados, a seguir, quando a informação esteve disponível. Verificou-se que a dor e o aumento de volume foram o sinal e o sintoma mais referidos em pacientes acometidos pelo cisto dentígero; havendo relatos também de assimetria facial, supuração, cefaléia, fístula, abaulamento dentário e exoftalmia, em menor proporção.

**TABELA 1: Sinais e sintomas encontrados em pacientes acometidos por cisto dentígero**

Sinais e Sintomas	Número de pacientes	Percentual da amostra (%)
Abaulamento dentário	01	0,93
Aumento de volume	14	12,96
Assimetria facial	03	2,78
Cefaléia	02	1,86
Dor	24	22,22
Exoftalmia	01	0,93
Fístula	02	1,86
Supuração	03	2,78
Não relatado	33	30,55

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

A sintomatologia dolorosa foi especialmente investigada neste estudo. Devido à ausência desse relato, não foram obtidas informações a este respeito em 34,26% dos casos. A ausência de sintomatologia dolorosa foi identificada em 43,52% dos casos, enquanto este sintoma mostrou-se presente em 22,22% dos pacientes.

**FIGURA 06: Disposição da sintomatologia dolorosa em pacientes acometidos por cisto dentígero**



As características radiográficas foram agrupadas de acordo com as informações contidas a seu respeito na ficha de solicitação de exame histopatológico, sem interferência dos avaliadores. Em 22,22% dos casos não foi detectado qualquer informação deste caráter. O aspecto radiolúcido unilocular foi significativamente predominante, com 69,44% dos pacientes exibindo esta característica. Em 8 casos (7,41%) havia a informação de lesões com aspecto “radiolúcido”, enquanto, em apenas um caso (0,93%), a lesão apresentou aspecto radiopaco e contorno radiolúcido.

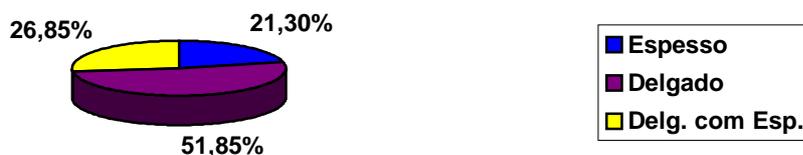
**FIGURA 07: Características radiográficas das lesões diagnosticadas como cisto dentífero**



## 5.2. RESULTADOS DA ANÁLISE HISTOMORFOLÓGICA

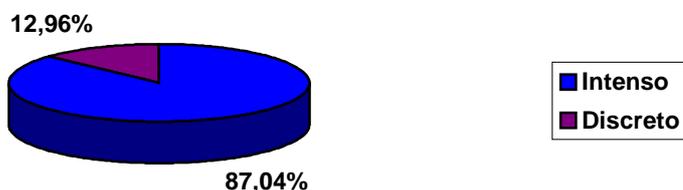
Diante das lâminas coradas em Hematoxilina/Eosina dos casos diagnosticados como cisto dentífero, foram investigadas características inerentes ao limitante epitelial e à cápsula cística daquelas lesões. O limitante epitelial foi classificado em **espesso**, **delgado** e **delgado com áreas de espessamento**. O limitante epitelial delgado foi o mais freqüente, correspondendo a 51,85% dos casos (Figura A), seguido de um epitélio delgado com áreas de espessamento, 26,85%, e de um epitélio espesso, 21,30% da amostra.

**FIGURA 08: Grau do espessamento epitelial dos cistos dentíferos**



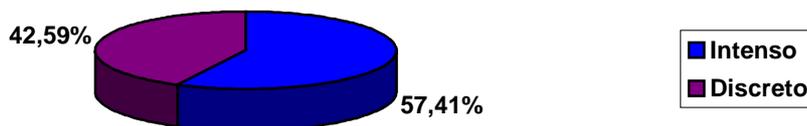
O grau de vascularização e de colagenização da cápsula fibrosa cística, bem como a intensidade do infiltrado inflamatório foram classificados em **intenso** e **discreto**. Observou-se que um grau de vascularização intenso foi significativamente predominante nos cistos dentígeros aqui estudados, correspondendo a 87,04% dos casos (Figura C), enquanto uma discreta vascularização da cápsula foi verificada em apenas 12,96% das lesões.

**FIGURA 09: Grau de vascularização da cápsula dos cistos dentígeros**



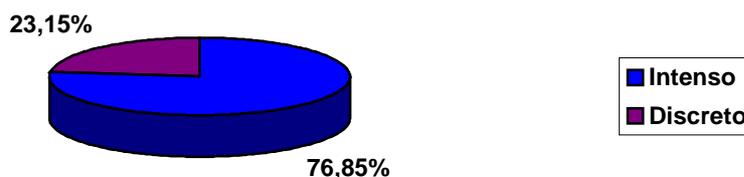
Quanto ao grau do infiltrado inflamatório, constatou-se que o padrão intenso foi o predominante, 57,41% dos casos (Figura C), enquanto o padrão discreto foi verificado em 42,59% dos casos. A metaplasia escamosa do limitante epitelial foi vista na quase totalidade dos casos em que havia intenso infiltrado inflamatório na cápsula cística (Figura D).

**FIGURA 10: Grau do infiltrado inflamatório na cápsula dos cistos dentígeros**



O grau de colagenização da cápsula dos cistos dentígeros presentes nesta amostra mostrou-se intenso em sua grande maioria, correspondendo a 76,85% dos casos (Figura C), enquanto 23,15% destes apresentaram uma discreta colagenização.

**FIGURA 11: Grau de colagenização da cápsula dos cistos dentígeros**



Foi proposta a avaliação do tipo do infiltrado inflamatório, que foi classificado em predominantemente mononuclear e predominantemente polimorfonuclear, sendo observado que em todos os 108 casos houve a predominância de células inflamatórias mononucleadas.

Achados adicionais foram investigados, como a presença de áreas exibindo extravasamento hemorrágico (Figura C), pigmentação por hemossiderina, ilhotas de epitélio odontogênico (Figura B), focos de calcificação, dentre outros. As ilhotas de epitélio odontogênico estiveram presentes em 79 casos (73,15% da amostra), enquanto áreas de extravasamento hemorrágico foram identificadas em 66 (61,11%), focos de calcificação em 53 (49,07%) e pigmentação por hemossiderina em 39 casos (36,11%).

**TABELA 2: Achados adicionais presentes nos casos diagnosticados como cisto dentígero**

Achados adicionais	Número de pacientes	Percentual da amostra (%)
Extravasamento hemorrágico	66	61,11
Pigmentação por hemossiderina	39	36,11
Ilhotas de epitélio odontogênico	79	73,15
Focos de calcificação	53	49,07
Cristais de colesterol	04	3,70
Corpúsculo de Russel	02	1,86

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

Posteriormente, foi realizado o cruzamento de algumas variáveis das características histomorfológicas do cisto dentífero, buscando estabelecer possíveis associações entre elas. Inicialmente, foram correlacionadas informações quanto ao espessamento do limitante epitelial e à intensidade do infiltrado inflamatório. Foi verificado que 100% dos casos com limitante epitelial espesso apresentaram intenso infiltrado inflamatório, enquanto nos casos em que o limitante epitelial era delgado com áreas de espessamento, 93,10% exibiram intenso infiltrado inflamatório e 6,90% tiveram associação com discreto infiltrado inflamatório. Quando o limitante epitelial apresentou-se delgado, 78,57% destes tiveram associação com um discreto infiltrado inflamatório, enquanto 21,43% relacionaram-se com um intenso infiltrado inflamatório.

**TABELA 3: Relação do espessamento do limitante epitelial com a intensidade do infiltrado inflamatório**

<b>Espessamento do epitélio</b>	<b>Intenso infiltrado inflamatório</b>	<b>%</b>	<b>Discreto infiltrado inflamatório</b>	<b>%</b>
Espesso	23	100	00	00
Delgado	12	21,43	44	78,57
Delg. com esp.	27	93,10	02	6,90

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

Em seguida, foram cruzadas as informações quanto ao grau de vascularização e à intensidade do infiltrado inflamatório. Todos os cistos dentíferos que exibiram discreto grau de vascularização estiveram associados a um discreto infiltrado inflamatório (100%), enquanto as lesões que apresentaram intenso grau de vascularização tiveram associação com intenso infiltrado inflamatório em 65,96% dos casos, e com discreto infiltrado inflamatório em 34,04% da amostra.

**TABELA 4: Relação do grau de vascularização com a intensidade do infiltrado inflamatório**

<b>Grau de vascularização</b>	<b>Intenso infiltrado inflamatório</b>	<b>%</b>	<b>Discreto infiltrado inflamatório</b>	<b>%</b>
Intenso	62	65,96	32	34,04
Discreto	00	00	14	100

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

Foram também correlacionados os dados a respeito do grau de colagenização e a intensidade do infiltrado inflamatório. Um intenso grau de colagenização da cápsula nos cistos dentígeros aqui estudados apresentou associação em 66,26% dos casos com intenso infiltrado inflamatório, e em 33,74% com discreto infiltrado inflamatório. Em contrapartida, os cistos com discreta colagenização da cápsula exibiram uma maior associação com discreto infiltrado inflamatório (72%), estando em 28% dos casos relacionados a um intenso infiltrado inflamatório.

**TABELA 5: Relação do grau de colagenização da cápsula com a intensidade do infiltrado inflamatório**

<b>Grau de colagenização</b>	<b>Intenso infiltrado inflamatório</b>	<b>%</b>	<b>Discreto infiltrado inflamatório</b>	<b>%</b>
Intenso	55	66,26	28	33,74
Discreto	07	28	18	72

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

### 5.3. RESULTADOS DA CORRELAÇÃO CLINICOPATOLÓGICA

Os dados disponíveis com relação à idade, gênero, localização das lesões e sintomatologia dolorosa foram correlacionados com os critérios referidos na análise histomorfológica. Foi verificado que em 12 cistos esteve presente um epitélio espesso, que emitia projeções anastomosadas, associado a um intenso grau de colagenização e vascularização, além de um notório infiltrado inflamatório na cápsula (Figura E e F). Foi verificado que 91,67% destas lesões estavam localizadas na região de pré-molares, acometendo, em 91,67% dos casos, pacientes com menos de 12 anos de idade; e o gênero masculino foi o mais afetado (91,67% da amostra), tendo sido observado que 58,33% desses pacientes referiram sintomatologia dolorosa.

**TABELA 6: Correlação dos 12 casos de cisto dentígero que apresentaram espessamento do limitante epitelial associado a um alto grau de vascularização, colagenização e infiltrado inflamatório crônico da cápsula cística com os dados obtidos no estudo epidemiológico.**

Registro	Região anatômica	Idade	Gênero	Sintomatologia dolorosa
1214	Pré-molares	08	Masculino	Não relatada
1418	Pré-molares	40	Feminino	Ausente
1993	Pré-molares	04	Masculino	Não relatada
3624	Pré-molares	07	Masculino	Não relatada
3822	Pré-molares	07	Masculino	Ausente
3823	Pré-molares	04	Masculino	Presente
3832	Pré-molares	07	Masculino	Presente
4011	Pré-molares	04	Masculino	Presente
4263	Pré-molares	09	Masculino	Presente
4514	Pré-molares	11	Masculino	Presente
4557	Pré-molares	04	Masculino	Presente
4704	Anterior superior	11	Masculino	Presente

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

Dentro do espectro do estudo epidemiológico, as informações relacionadas à sintomatologia dolorosa foram correlacionados com a intensidade do infiltrado inflamatório. Quando a sintomatologia dolorosa foi identificada, estas lesões apresentaram associação com um intenso infiltrado inflamatório em 66,67% dos casos, enquanto 63,83% dos pacientes com ausência de sintomatologia dolorosa tiveram esta mesma associação com intenso infiltrado inflamatório. Já a presença de um discreto infiltrado inflamatório foi observada em 36,17% dos casos com ausência de sintomatologia e em 33,33% dos pacientes com relato de sintomatologia dolorosa. Ressalta-se que em 37 fichas não havia informação quanto a este sintoma e; em virtude disso, não foram consideradas nesta avaliação.

**TABELA 7: Relação da sintomatologia dolorosa com a intensidade do infiltrado inflamatório**

Sintomatologia dolorosa	Intenso infiltrado inflamatório	%	Discreto infiltrado inflamatório	%
Ausente	30	63,83	17	36,17
Presente	16	66,67	08	33,33

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral / DOD-UFRN (1970-2001)

Consistiu proposição inicial deste estudo fazer também uma correlação do tipo do infiltrado inflamatório; se predominantemente mononuclear ou predominantemente polimorfonuclear, com o espessamento do limitante epitelial, com o grau de vascularização e de colagenização da cápsula cística e com a sintomatologia dolorosa. Em decorrência da predominância de células mononucleadas ter sido identificada em todas as lâminas, nenhuma correlação deste tipo pôde ser executada.











## 6. DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1992, classificou os cistos dos maxilares em cistos de desenvolvimento e cistos inflamatórios, sendo os primeiros subclassificados em cistos odontogênicos e não-odontogênicos. O cisto dentígero é conceituado como um cisto odontogênico de desenvolvimento que envolve a coroa de um dente não-erupcionado, estando aderido a este na altura da junção amelodentinária (KRAMER, PINDBORG, SHEAR, 1992).

A origem do cisto dentígero permanece ainda obscura, apesar de algumas teorias terem sido aventadas. O desencadeamento da formação cística pode ser explicada, de acordo com Browne (1991), através pressão exercida pelo folículo que envolve a coroa de um dente não-erupcionado, com conseqüente extravasamento de fluido plasmático através da parede dos capilares. Entretanto, não se sabe precisar porque a proliferação epitelial é iniciada, sendo sugerido um papel importante da interleucina-1 (IL-1) liberada nestes cistos, que conseqüentemente estimularia o processo proliferativo. A participação da IL-1, especificamente a IL-1 $\alpha$ , também tem sido aventada no processo de expansão do cisto dentígero. Foi sugerido no estudo de Kubota *et al.* (2000) que a IL-1 $\alpha$  está associada com a secreção e a ativação da MMP-9, ocasionando uma degradação do colágeno intersticial, bem como uma atuação direta da IL-1 $\alpha$ , estimulando a produção de prostaglandinas e a formação de células “osteoclast-like”. Logo, a IL-1 $\alpha$  estaria envolvida no processo de ósteo-reabsorção associado ao mecanismo de expansão do cisto dentígero.

De acordo com Neville *et al.* (1998) e Ko, Dover, Jordan (1999), o cisto dentígero é o cisto odontogênico de desenvolvimento mais comum, correspondendo a aproximadamente 24% de todos os cistos verdadeiros dos maxilares. A lesão acomete principalmente os terceiros molares inferiores, seguido dos caninos superiores e terceiros molares superiores (DALEY, WISOCKI, 1997; NEVILLE *et al.*, 1998; VALLEJO *et al.*, 1998; SANDS, TOCCHIO, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999), apesar de estudos como os de

Araújo *et al.* (1983), Sousa, Souza, Pinto (1994) e Bento, Souza, Pinto (1996) terem relatado que a lesão acomete mais freqüentemente os caninos superiores.

Neste estudo, verificou-se que houve uma concentração maior destas lesões na região anterior da maxila e na região posterior da mandíbula, estando a grande maioria dos casos associados aos caninos superiores e aos terceiros molares inferiores, corroborando os achados da literatura.

O cisto dentígero pode acometer pacientes em todas as faixas etárias, especialmente na segunda e terceira décadas de vida, com ligeira predileção pelo gênero masculino e a raça branca, sendo raro o envolvimento de dentes decíduos (SOUSA, SOUZA, PINTO, 1994; DALEY, WISOCKI, 1997; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999). Neste estudo observou-se que o cisto dentígero foi mais freqüente em pacientes situados nas três primeiras décadas de vida, com nítida predileção pela segunda década, sendo o gênero masculino mais afetado e os pacientes leucodermas sensivelmente mais acometidos, corroborando a grande maioria dos achados encontrados nos estudos relativos a esta entidade. Ressalta-se que o acometimento de pacientes em uma faixa etária mais avançada pelo cisto dentígero pôde ser identificado neste estudo, apesar de acontecer em uma freqüência menor.

Autores como O'Neil, Mosby, Lowe (1989), Kusukawa *et al.* (1992), Sands, Tocchio (1998) e Takagi, Koyama (1998) relataram casos clínicos em que houve a associação do cisto dentígero com dentes decíduos. Nenhuma lesão envolvendo estes dentes foi observada na presente pesquisa, confirmando a raridade desta associação. Ocasionalmente pode haver associação com dentes supranumerários (SOUSA, SOUZA, PINTO, 1994; DALEY, WISOCKI, 1997; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999). Em três casos observou-se associação com dentes supranumerários no estudo aqui relatado, o que está de acordo com os achados desses autores.

Clinicamente, o cisto dentígero apresenta-se como uma lesão de comportamento não agressivo, na maioria das vezes assintomática e descoberta em radiografias de rotina. Ocasionalmente, tumefação e dor podem estar presentes, sendo sugerida por autores como Kaya, Bocutoglu (1994) e Mabrie *et al.* (2000) a associação da sintomatologia dolorosa com infecções secundárias. Juárez, Lucas, Lucas (2000) destacaram que algumas lesões apresentam notável capacidade de crescimento, sobretudo em idades precoces, o que as convertem em patologias de agressividade relativa, com conseqüências variadas sobre as estruturas adjacentes. Este achado encontra respaldo no relato de Kaya, Bocutoglu (1994) que diagnosticaram um cisto dentígero envolvendo a coroa de um canino superior com expansão até o seio maxilar e órbita.

Observou-se nesta pesquisa que as lesões apresentaram, predominantemente, um padrão de crescimento lento, e quase sempre assintomático. O aumento de volume e a sintomatologia dolorosa, quando presentes, corresponderam ao sinal e ao sintoma mais freqüentes. Isto vem reforçar a característica de o cisto dentígero ser uma lesão de comportamento indolente que, na maioria das vezes, é descoberto em exames complementares de rotina, conforme relatado nos estudos de Kaya, Bocutoglu (1994), Neville *et al.* (1998), Mabrie *et al.* (2000) e Juárez, Lucas, Lucas (2000).

Radiograficamente, todos os autores são unânimes em afirmar que o cisto dentígero caracteriza-se como uma lesão radiolúcida, com margens escleróticas bem definidas, envolvendo um dente incluso, geralmente de maneira simétrica. Estas características podem estar alteradas quando há associação com infecção secundária. Uma série de lesões podem apresentar as mesmas características clínicas e radiográficas do cisto dentígero, dentre elas o ceratocisto odontogênico, o cisto paradentário, o ameloblastoma unilocular e o tumor odontogênico adenomatóide, reforçando a necessidade do diagnóstico histopatológico (ARAÚJO *et al.*, 1983; BENTO, SOUZA, PINTO, 1996; DALEY, WISOCKI, 1997; NEVILLE *et al.*, 1998; KO, DOVER, JORDAN, 1999; MARTÍNEZ-PÉREZ, VARELA-MORALES, 2001). A característica radiográfica claramente predominante neste estudo foi a radiolúcida unilocular, tendo em algumas fichas

de solicitação de exame anátomo-patológico apenas a informação de lesões de aspecto “radiolúcido”. Um dos casos apresentou-se como uma lesão radiopaca de contorno radiolúcido, sendo atribuída esta característica à associação do cisto dentífero com um odontoma. Nossos achados, portanto, estão em concordância com a literatura consultada.

Histologicamente, o cisto dentífero apresenta um limitante epitelial fino, com duas a quatro camadas de células cúbicas, usualmente não-ceratinizado e com a interface epitélio/conjuntiva plana. Ocasionalmente, este epitélio pode apresentar-se descontínuo ou sofrer metaplasia escamosa, além de ter uma baixa atividade mitótica. A cápsula é composta por um tecido conjuntivo arranjado frouxamente, em que a presença de um discreto infiltrado inflamatório crônico pode ser observado, embora este possa apresentar-se de maneira mais intensa quando associado a uma infecção secundária (ARAÚJO *et al.*, 1983; SHAFER, HINE, LEVY, 1987; BROWNE, 1991; NEVILLE *et al.*, 1998; JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000).

Esta pesquisa revelou que o limitante epitelial do cisto dentífero apresentou-se predominantemente delgado, sendo na quase totalidade dos espécimes do tipo escamoso estratificado, corroborando os achados descritos por Neville *et al.* (1998) e Juárez, Lucas, Lucas (2000). A cápsula dos cistos exibiu, na maioria dos casos, um grau de colagenização intenso, sendo verificada, também, uma concentração maior de lesões com intenso infiltrado inflamatório. Esse infiltrado mostrou-se predominantemente mononuclear em todos os casos estudados, concordando com Browne (1991) e Neville *et al.* (1998) quando estes autores afirmam que o infiltrado de células mononucleadas, composto igualmente por linfócitos e plasmócitos, quando presente, corresponderia à população de células inflamatórias mais significativamente vista nos cistos dentíferos.

Este estudo também mostrou que a vascularização da cápsula dos cistos dentíferos foi intensa em sua grande maioria, corroborando os relatos da unanimidade da literatura consultada. Essa característica encontra respaldo no relato de El-Labban, Aghabeigi (1990) os quais sugeriram, em seu estudo, um

grande potencial angiogênico observado nos cistos dentígeros identificado pela grande concentração de corpúsculos de Weibel-Palade nestas lesões. Estes corpúsculos são estruturas encontradas com frequência em lesões que exibem intenso potencial angiogênico e são considerados como marcadores de crescimento rápido dos capilares sanguíneos.

Neste estudo, a relação entre o espessamento do limitante epitelial e a intensidade do infiltrado inflamatório foi evidente, pois todos os casos que apresentaram um limitante epitelial espesso estiveram associados a um intenso infiltrado inflamatório, enquanto os casos que apresentaram limitante epitelial delgado exibiram uma associação visivelmente maior com um discreto infiltrado inflamatório, o que está em concordância com os relatos de Benn, Altini (1996), os quais justificaram a proliferação epitelial em lesões císticas através da influência de um infiltrado inflamatório próximo a este.

Neste estudo, foi verificado que a intensidade do infiltrado inflamatório também exerceu influência sobre o grau de colagenização da cápsula dos cistos dentígeros. Isto pôde ser observado nos casos que apresentaram uma discreta colagenização da cápsula, cuja maioria esteve associada a um discreto infiltrado inflamatório. Quanto às lesões que exibiram uma intensa colagenização da cápsula, verificou-se que a maioria destas esteve associada a um intenso infiltrado inflamatório, fato este descrito por Neville *et al.*(1998) quando relataram que quanto maior a concentração de células inflamatórias, maior a colagenização da cápsula fibrosa cística, tendo conseqüentemente uma redução considerável de glicosaminoglicanos

Também verificamos neste estudo que o grau de vascularização da cápsula fibrosa dos cistos dentígeros sofreu interferência evidente da concentração de células inflamatórias, uma vez que todos os casos que apresentavam grau de vascularização discreto exibiram a presença de um discreto infiltrado inflamatório, enquanto um intenso grau de vascularização apresentou uma relação maior com um intenso infiltrado inflamatório. Esses achados são semelhantes àqueles relatados por Browne (1991).

Quanto à sintomatologia dolorosa, não foi possível estabelecer uma correlação evidente entre esta e a intensidade do infiltrado inflamatório, pois tanto os casos com ausência de sintomatologia dolorosa, como os que apresentavam este sintoma, estiveram relacionados, em maior proporção, com uma concentração mais intensa de células inflamatórias mononucleadas, impossibilitando o estabelecimento, neste estudo, de qualquer relação entre as duas variáveis. Em contrapartida, nos estudos de Benn, Altini (1996), Neville *et al.*(1998), Aguiló, Gandia (1998) e Lustig, Schwartz-Arad, Shapira (1999) foi possível fazer uma associação entre a presença de um infiltrado inflamatório intenso e a presença de sintomatologia dolorosa da lesão, contrastando com os resultados desta pesquisa.

Áreas de intenso extravasamento hemorrágico, pigmentação por hemossiderina, congestão vascular e imagens negativas de cristais de colesterol podem estar presentes nos cistos dentígeros (ARAÚJO *et al.*, 1983; BROWNE, 1991; NEVILLE *et al.*, 1998; JUÁREZ, LUCAS, LUCAS, 2000). Para Araújo *et al.*(1983), a presença de áreas de hemorragia, edema e congestão vascular na parede do cisto dentígero vêm corroborar a hipótese de obstrução venosa exercida pela pressão do dente sobre o folículo. Ainda reforçaram que a ausência de ceratinização é plenamente justificável, pois o epitélio de revestimento sendo originado do órgão do esmalte, altamente diferenciado, teria a função de depositar esmalte e não ceratina. De acordo com Browne (1991), os cristais de colesterol estão presentes em aproximadamente 40% dos cistos, e estes se apresentam circundados por uma reação granulomatosa caracterizada pela presença de macrófagos, muitos dos quais sob a forma de células gigantes multinucleadas. Algumas peculiaridades podem ser encontradas em determinadas lesões, como a encontrada por Takeda, Yamamoto (2000) que relataram um caso de cisto dentígero com pigmentação melânica e melanócitos visíveis no limitante epitelial.

Verificou-se neste estudo que áreas de extravasamento hemorrágico e ilhotas de epitélio odontogênico estiveram presentes em uma quantidade significativa dos espécimes. Outro achado importante foi a presença de calcificação nas ilhotas de epitélio odontogênico, bem como a pigmentação por

hemossiderina. Imagens negativas de cristais de colesterol e corpúsculos de Russel foram encontrados menos freqüentemente. Os achados desta avaliação, por conseguinte, foram condizentes com os dos autores supracitados.

Nesta pesquisa, observou-se que a grande concentração de células inflamatórias se encontrava próximo ao limitante epitelial. Esses achados podem estar associados com os relatos de Matthews, Browne (1987), que identificaram a ocorrência de células intra-epiteliais com fenótipo de célula de Langerhans em cistos dentígeros e em outros cistos odontogênicos; ressaltando que mecanismos imunológicos têm importância nessas lesões, com apresentação de antígenos, via epitélio, os quais estariam presentes no fluido cístico. Em adição, Smith *et al.*(1987) aventaram a possibilidade do direcionamento de anticorpos contra as células do limitante epitelial, tendo, na maioria das situações, uma ativação e proliferação local de linfócitos B específica e não-específica, com subsequente diferenciação para plasmócitos.

A predominância da população celular linfoplasmocitária pôde ser observada nesta pesquisa, cujos achados revelaram a presença de um infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear em todos os casos avaliados, com concentração de linfócitos, plasmócitos e mastócitos, estes últimos localizados principalmente nas proximidades do revestimento cístico. Estes achados encontram respaldo no relato de Teronen *et al.*(1996), os quais observaram uma grande concentração de mastócitos próximo ao limitante epitelial de alguns cistos odontogênicos, dentre eles o cisto dentígero, bem como nas margens da lesão, ressaltando a grande importância deste tipo celular na remodelação tecidual e destruição do osso circunjacente, exercendo, portanto, um papel significativo na expansão cística.

Alguns casos com o diagnóstico de cisto dentígero utilizados neste estudo apresentaram, na observação pela microscopia de luz, características intrigantes, especialmente representadas por um limitante epitelial do tipo pavimentoso estratificado espesso, bastante espongiótico e que apresentavam continuidade com o epitélio de mucosa oral. A cápsula era composta por um tecido conjuntivo

fibroso denso, geralmente apresentando intenso infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Posteriormente, foram revistas as fichas clínicas destas lesões, onde notou-se a associação delas com um terceiro molar inferior semi-incluso. Isto nos levou a sugerir o diagnóstico de cisto paradentário em 4 casos constantes desta amostra (Figura H). Utilizamos para este diagnóstico os critérios clinicopatológicos relatados por Ackermann, Cohen, Altini (1987). Para estes autores, o cisto dentígero e o cisto paradentário são histologicamente distintos, além da histogênese deste último basear-se num fenômeno inflamatório com conseqüente destruição óssea e expansão do folículo pericoronário. Ainda ressaltam os autores que o cisto dentígero pode ocorrer em qualquer localização, enquanto o cisto paradentário é restrito à região de terceiros molares inferiores. Neste mesmo estudo, os autores sugerem que o termo cisto dentígero deveria ser restrito àquelas lesões que envolvem a coroa de um dente **totalmente** não-erupcionado.

Lesões com o diagnóstico de cisto dentígero, apresentando características bastante peculiares, foram estudadas com especial interesse por autores como Murakami *et al.*(1995); Mass, Kaplan, Hirshberg (1995); Benn, Altini (1996); Aguiló, Gandia (1998); Lustig, Schwartz-Arad, Shapira (1999) e Juárez, Lucas, Lucas (2000). Para eles, um fenômeno inflamatório oriundo de um dente decíduo, geralmente acometido por cárie, poderia ser responsável pelo desenvolvimento de um cisto dentígero no dente sucessor permanente. Estas lesões acometem indivíduos mais jovens, geralmente na primeira década de vida, apresentando sintomatologia dolorosa e predileção pela região dos pré-molares, sugerindo-se portanto a denominação de cisto dentígero inflamatório. Histologicamente são bastante semelhantes a um cisto radicular, inclusive com projeções epiteliais formando papilas que se anastomosam. Autores como Lustig, Schwartz-Arad, Shapira (1999) destacam a dificuldade de se chegar ao diagnóstico dessas lesões sem o complemento das informações clínicas e radiográficas.

De acordo com Mass, Kaplan, Hirshberg (1995), na vigência de dúvidas com relação a essas lesões, o diagnóstico de cisto radicular é facilitado radiograficamente, quando o não-envolvimento do folículo do dente sucessor permanente seria uma característica imprescindível. Para Benn, Altini (1996) e Juárez, Lucas, Lucas (2000), o exsudato inflamatório seria responsável pela separação do epitélio reduzido do órgão do esmalte da superfície dentária e/ou pela proliferação deste epitélio, resultando na formação cística.

Autores como Grundy, Adkins, Savage (1984) e Savage *et al.*(1986) relataram que medicamentos utilizados no tratamento pulpar são altamente irritantes, pois, em combinação com as proteínas teciduais, apresentam efeito antigênico, ativando o sistema imune e levando a uma resposta humoral, mediada principalmente por plasmócitos. Savage *et al.*(1986) referiram que um material eosinofílico amorfo contendo grupos fenólicos semelhantes àqueles presentes nos medicamentos intracanaís podem ser encontrados no limitante epitelial e na cápsula cística em algumas lesões, estimulando, de modo mais intenso, uma resposta inflamatória crônica.

Concordamos com os autores supracitados quando se trata de uma possível origem inflamatória dos cistos dentígeros. Nesta pesquisa, o cisto dentígero inflamatório foi sugerido em 12 casos que, quase sempre, exibiram sintomatologia dolorosa, estavam localizados na área de pré-molares, acometiam pacientes que estavam principalmente na primeira década de vida e apresentavam um quadro histológico semelhante a um cisto radicular, exibindo um limitante epitelial hiperplasiado, com projeções que se anastomosavam e um notório infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear presente numa cápsula fibrosa de intensa colagenização e vascularização.

A distinção entre um cisto dentígero e um folículo pericoronário é uma tarefa difícil, de acordo com Eliasson, Heimdahl, Nordenram (1989), Miller, Bean (1994), Neville *et al.*, (1998), Ko, Dover, Jordan (1999). Muitos trabalhos comparativos foram realizados no intuito de estabelecer parâmetros para diferenciar um folículo pericoronário espessado de um cisto dentígero incipiente

(STANLEY, KROGH, PANNKUK, 1965; DAMANTE, 1987; STEPHENS, KOGON, REID, 1989; ELIASSON, HEIMDAHL, NORDENRAM, 1989; KNIGHTS, BROKAW, KESSLER, 1991; KIM, ELLIS, 1993; EISENBERG, 1993; MILLER, BEAN, 1994; DALEY, WISOCKI, 1995; MORESCO, BARBACHAN, 1997; MANGANARO, 1998; ANDRADE, 1999; KO, DOVER, JORDAN, 1999; GLOSSER, CAMPBELL, 1999; ADELSPERGER *et al.*, 2000; RAIMUNDO, 2001; COSTA-FILHO, 2001). Os autores divergem quanto à medida radiográfica do espaço folicular normal. Miller, Bean (1994) preconizaram que este espaço mede de 2,5 a 3 mm, sendo considerado um cisto dentífero quando esta medida é excedida. Eliasson, Heimdahl, Nordenram (1989) descreveram que uma medida superior a 2,5 mm seria indicativa de um cisto dentífero, enquanto Ko, Dover, Jordan (1999) afirmaram que um cisto dentífero pode estar presente quando o espaço folicular é maior do que 5 mm. No entanto, Damante (1987) relatou em seu estudo que o espaço folicular dos casos diagnosticados como folículo pericoronário variou entre 0,4 e 5,6 mm, com a maioria destes apresentando entre 1 a 3 mm de espessura, enquanto que Costa-Filho (2001) obteve, em sua avaliação de folículos pericoronários, uma variação entre 1 e 6 mm, com uma concentração maior dos casos entre 2 e 3 mm.

Daley, Wisocki (1995) relataram diferenças epidemiológicas entre folículos pericoronários e cistos dentíferos, constatando que a incidência dos folículos pericoronários foi maior na segunda década de vida, no gênero feminino e envolviam preferencialmente os terceiros molares inferiores, seguido dos terceiros molares superiores e dos caninos superiores, enquanto os cistos dentíferos foram mais freqüentes na terceira década de vida, no gênero masculino e acometeram bem mais os terceiros molares inferiores, seguido dos caninos superiores e dos terceiros molares superiores.

Os critérios histológicos para o diagnóstico de um folículo pericoronário também encontram divergências entre os autores. Segundo Stanley, Krogh, Pannkuk (1965), o limitante epitelial é fino e descontínuo, podendo, em algumas situações, ser encontrado escassamente devido a uma maior aderência do epitélio reduzido do órgão do esmalte à superfície dentária. Para estes autores, o

epitélio escamoso estratificado também pode estar presente, especialmente em pacientes numa faixa etária mais avançada, afirmando que este tipo epitelial está especialmente presente em indivíduos acima dos 26 anos de idade. Outro achado importante é a presença de numerosas ilhotas de epitélio odontogênico, com os autores reforçando que estas reduzem numericamente, com o passar da idade, podendo sofrer calcificação ou metaplasia escamosa. Costa-Filho (2001) relatou que a calcificação foi um achado comum nos 46 folículos pericoronários avaliados por ele, ressaltando, ainda, que o tecido conjuntivo destes folículos apresentava-se predominantemente denso, sendo a ausência de inflamação observada na maioria dos casos. Em contrapartida, Glosser, Campbell (1999) e Adelsperger *et al.* (2000) referiram que o tecido conjuntivo folicular encontra-se predominantemente frouxo nos folículos pericoronários.

Kim, Ellis (1993) descreveram que o limitante epitelial de um folículo pericoronário pode ser um epitélio reduzido do órgão do esmalte ou um epitélio escamoso estratificado, sendo a metaplasia escamosa justificada pela presença de uma inflamação crônica, por uma alteração relativa ao envelhecimento ou por uma possível formação de um cisto dentígero. Autores como Damante (1987) e Daley, Wisocki (1997) afirmaram que não existem parâmetros radiográficos ou microscópicos confiáveis que permitam diferenciar folículos pericoronários espessados dos cistos dentígeros incipientes, ficando o diagnóstico definitivo na dependência da informação clínica do cirurgião, que deve relatar a presença de cavitação e de um conteúdo cístico

No entanto, autores como Knights, Brokaw, Kessler (1991), Eisenberg (1993), Manganaro (1998), Glosser, Campbell (1999) e Adelsperger *et al.* (2000) acreditam na possibilidade de distinção microscópica destas duas entidades. Knights, Brokaw, Kessler (1991) e Manganaro (1998) utilizaram em seus estudos como parâmetro para diagnóstico de cisto dentígero em lesões incipientes, a presença de um limitante epitelial do tipo escamoso estratificado com mais de três camadas de espessura. Eisenberg (1993), por sua vez, afirma com bastante ênfase que o processo de metaplasia do limitante epitelial de um epitélio reduzido

do órgão do esmalte para um epitélio escamoso estratificado seria a marca inicial da transformação de um folículo pericoronário para um cisto dentífero.

Glosser, Campbell (1999) e Adelsperger *et al.* (2000) avaliaram espécimes removidos de espaços foliculares radiograficamente sugestivos de folículo pericoronário e diagnosticaram como cisto dentífero os casos que apresentaram um limitante epitelial do tipo escamoso estratificado em grande extensão na superfície destes espécimes. Adelsperger *et al.* (2000) analisando 101 folículos pericoronários, reforçaram que as alterações epiteliais metaplásicas podem ser sugestivas de cisto dentífero. Esses autores utilizaram a marcação para o PCNA, a qual foi observada exclusivamente nos casos diagnosticados como dentífero, denotando uma atividade proliferativa mais intensa nestes que nos folículos pericoronários.

Neste estudo, observamos que 13 das lesões diagnosticadas como cisto dentífero apresentavam um limitante epitelial delgado e descontínuo, exibindo uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso frouxo com numerosas ilhotas de epitélio odontogênico as quais, ocasionalmente, sofriam calcificação e a presença de um discreto infiltrado inflamatório mononuclear. Apesar de não ter sido propósito do estudo histomorfológico constante desta pesquisa, achamos importante sugerir que tais casos poderiam tratar-se de folículos pericoronários, de acordo com os achados dos autores supracitados. Entretanto, ressalta-se que é de fundamental importância a informação clínica e cirúrgica para a distinção entre essas entidades, no sentido da emissão de um correto diagnóstico histológico.

O cisto dentífero é tratado, usualmente, por cuidadosa enucleação com remoção do dente associado. Entretanto, a marsupialização é indicada em lesões de grande dimensão, bem como nos casos em que a erupção do dente envolvido é viável, sendo o tratamento de eleição para os casos de cisto dentífero de origem inflamatória. O prognóstico da lesão é extremamente favorável, sendo a recorrência bastante rara (MURAKAMI *et al.*, 1995; BENN, ALTINI, 1996; NEVILLE *et al.*, 1998; TAKAGI, KOYAMA, 1998; SANDS, TOCCHIO, 1998;

LUSTIG, SCHWARTZ-ARAD, SHAPIRA, 1999; MARTÍNEZ-PÉREZ, VARELA-MORALES, 2001).

O potencial de transformação neoplásica do cisto dentífero é baixo, apesar da pluripotencialidade do seu epitélio, uma vez que este pode originar desde tumores odontogênicos até neoplasias malignas. Santos, Sampaio (1986) e Vallejo *et al.* (1998) relataram casos de tumor odontogênico adenomatóide associado a cistos dentíferos. Neste estudo a associação do cisto dentífero com outras lesões foi identificada em dois casos, sendo um deles diagnosticado como cisto dentífero associado a um tumor odontogênico adenomatóide e o outro como cisto dentífero associado a um odontoma, o que vem corroborar as observações dos autores acima mencionados.

Copete *et al.* (1996), Olson *et al.* (2000) e Yasuoka, Yonemoto, Tatematsu (2000) descreveram casos de transformação maligna de um cisto dentífero para um carcinoma de células escamosas. Os critérios para diagnóstico de neoplasias malignas originadas em um cisto odontogênico foram comentados no estudo de Yasuoka, Yonemoto, Tatematsu (2000). Segundo estes autores, é grande a dificuldade de diagnóstico em lesões que encontram-se em estágios avançados, pois um dos critérios essenciais que consiste na identificação da zona de transição do limitante epitelial do cisto para o carcinoma escamoso invasivo só é visualizado em estágios iniciais da transformação maligna. Na amostra aqui estudada, não foi identificado nenhum caso de transformação maligna no limitante epitelial dos cistos dentíferos, reforçando a raridade deste acontecimento.

Por fim, ressaltamos a necessidade de preenchimento completo das fichas clínicas e de solicitação de exame histopatológico visando com isto oferecer mais subsídios para o patologista chegar a um diagnóstico conclusivo e correto, bem como permitir que as informações contidas nas mesmas proporcionem um melhor entendimento das diversas patologias que acometem os tecidos orais.

**CONCLUSÕES**

## 7. CONCLUSÕES

Com base em nossos resultados e nas informações obtidas através da literatura pertinente, foi possível concluir que:

1. O cisto dentígero é uma lesão que apresenta uma tendência a acometer preferencialmente pacientes jovens, principalmente nas três primeiras décadas de vida, do gênero masculino e leucodermas;
2. O cisto dentígero apresenta-se, clinicamente, com aspecto indolente, uma vez que, na maioria dos casos, são assintomáticos, de crescimento lento e descobertos em exames complementares de rotina;
3. O cisto dentígero apresenta uma propensão a acometer a região posterior da mandíbula e anterior da maxila, estando associado principalmente aos terceiros molares inferiores e caninos superiores, apresentando aspecto radiolúcido unilocular bem definido em sua grande maioria;
4. Histologicamente, o cisto dentígero tem uma tendência maior de apresentar um limitante epitelial delgado do tipo pavimentoso estratificado, uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso com colagenização e vascularização intensas, bem como uma propensão a um intenso infiltrado inflamatório, sempre com predominância de células mononucleadas;
5. A intensidade do infiltrado inflamatório apresenta interferência evidente no espessamento do limitante epitelial e no grau de colagenização e vascularização da cápsula cística;
6. Torna-se cada vez mais bem estabelecido que o cisto dentígero inflamatório deve ser, de fato, uma lesão distinta do cisto dentígero de desenvolvimento, já que apresenta etiologia, características clínicas e histopatológicas diferentes, o que nos leva a sugerir que a denominação de **cisto folicular inflamatório** para a primeira entidade parece ser mais prudente;

7. A distinção histológica entre um folículo pericoronário espessado e um cisto dentígero incipiente pode ser sugerida ao exame histopatológico, ressaltando-se, entretanto, a importância das informações clínicas e cirúrgicas para a emissão de um correto diagnóstico desta lesão;

**SUMMARY**

## 8. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the clinical and pathological features of cases diagnosed as dentigerous cyst by the Department of Oral Pathology, School of Dentistry at the Federal University of Rio grande do Norte, attempting the possible correlation between histomorphological findings and epidemiological data contained at the files of the patients, in order to define a suggested variation of lesion named inflammatory dentigerous cyst. It was verified that dentigerous cyst are more frequently present in the early three decades of life, with the majority of cases occurring in the second decade (40,74%), and also male (57,41%) and white patients (68,52%) were most affected. In relation to anatomic site, the dentigerous cyst was more prevalent at anterior maxilla and posterior mandible, showing, usually, a slow growth pattern. The majority of lesions were asymptomatic and the radiographic observed was frequently a unilocular radiolucency. In regard to the histomorphological analysis, it was noticed that the lesions showed commonly a thin epithelium, with a capsule of fibrous connective tissue, richly vascularized and collagenized with an intense mononuclear inflammatory infiltrate. Finally, clinicopathological was performed and it was found out that cysts that showed a thick epithelium, with a high degree of vascularization and collagenization, intense inflammatory infiltrate in the cystic capsule, were located in the pre-molares region, in patients under 12 years old and the majority showing painful symptomatology, properly, compatible with inflammatory dentigerous cyst. The findings of the present study indicate that, probably, there is a variant of the dentigerous cyst, and therefore, we suggest the denomination inflammatory follicular cyst for this entity.

## *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACKERMANN, G.; COHEN, M.A.; ALTINI, M. The paradental cyst: A clinicopathologic study of 50 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** , v.64, n.3, p: 308-312, Mar.1987.
2. ADELSPERGER, J. *et al.* Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.89, n.4, p: 402-406, Apr.2000.
3. AGUILLÓ, L.; GANDÍA, J.L. Dentigerous cyst of mandibular second premolar in a five-year-old girl, related to a non-vital primary molar removed one year earlier: a case report. **J Clin Pediatr Dent**, v.22, n.2, p:155-158, 1998.
4. ANDRADE, E.S.S. **Estudo histopatológico de folículos pericoronários em dentes inclusos**. 68p. Dissertação (Mestrado). Mestrado em Anatomia Patológica da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 1999.
5. ARAÚJO, V.C. *et al.* Cisto dentígero: estudo clínico e histopatológico de 125 casos. **Enc Bras Odont**, v.1, p:25-35, 1983.
6. AUGUST, M. *et al.* Differentiation of odontogenic keratocysts from nonkeratinizing cysts by use of fine-needle aspiration biopsy and cytokeratin-10 staining. **J Oral Maxillofac Surg**, v.58, n.9, p:935-940, Sep.2000.
7. BENN, A.; ALTINI, M. Dentigerous cysts of inflammatory origin: A clinicopathologic study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.81, n.2, p:203-209, Feb.1996.
8. BENTO, P.M.; SOUZA, L.B.; PINTO, L.P. Estudo epidemiológico dos cistos odontogênicos: Análise de 446 casos. **Rev Odontociência**, v.22, n.2, p:125-142, 1996.
9. BHASKAR, S.N. **Histologia e Embriologia Oral de Orban**. 10 ed., São Paulo: Artes Médicas, 1989, 501p.
10. BOYCZUK, M.P.; BERGER, J.R. Identifying a deciduous dentigerous cyst. **JADA**, v.126, n.5, p:643-644, May 1995.
11. BROWNE, R.M. **Investigative Pathology of the Odontogenic Cysts**. Library of Congress: Florida, 1991, 253p.

12. COLEMAN, H.G.; ALTINI, M.; GROENEVELD, H.T. Nucleolar organizer regions (AgNORs) in odontogenic cysts and ameloblastomas. **J Oral Pathol Med**, v.25, n.8, p:436-440, Sep.1996.
13. COPETE, M.A. *et al.* Squamous carcinoma arising from a dentigerous cyst: report of a case. **Compend Contin Educ Dent**, v.17, n.2, p:202-204, Feb.1996.
14. COSTA-FILHO, J.Z. **Avaliação radiográfica e histológica dos folículos pericoronários dos terceiros molares inclusos com rizogênese incompleta**. 77p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco. Recife, 2001.
15. DALEY, T.D.; WYSOCKI, G.P. New developments in selected cysts of the jaws. **J Can Dent Assoc**, v.63, n.7, p:526-532, Jul.1997.
16. DALEY, T.D.; WYSOCKI, G.P. The small dentigerous cyst: a diagnostic dilemma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.79, n.1, p:77-81, Jan.1995.
17. DAMANTE, J.H. **Estudo dos folículos pericoronários de dentes não-irrompidos e parcialmente irrompidos. Inter-relação clínica, radiográfica e microscópica**. 258p. Tese (Livre docente). Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Bauru, 1987.
18. EISENBERG, E. Dental follicular tissue: misinterpretation as odontogenic tumors (discussion). **J Oral Maxillofac Surg**, v.51, n.7, p:767-768, July 1993.
19. EL-LABBAN, N.G.; AGHABEIGI, B. A comparative stereologic and ultrastructural study of blood vessels in odontogenic keratocysts and dentigerous cysts. **J Oral Pathol Med**, v.19, n.10, p:442-446, Nov.1990.
20. ELIASSON, S.; HEIMDAHL, A.; NORDENRAM, A. Pathological changes related to long-term impaction of third molars: A radiographic study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.18, n.4, p:210-212, Aug.1989.
21. FREITAS, R.A.; SERAFIM, F.M.A. Regiões organizadoras nucleolares (AgNORs) em cisto dentígero e ceratocisto odontogênico. **RPG**, v.5, n.3, p:202-205, Jul.1998.
22. GALVÃO, H.C.; SOUZA, L.B. Cisto dentígero: o possível significado histológico das células p.a.s. positivas. **Rev ABO Nac**, v.7, n.6, p:351-355, dez.1999.

23. GAO, Z. *et al.* Cytokeratin expression of the odontogenic epithelia in dental follicles and developmental cysts. **J Oral Pathol Med**, v.18, n.2, p:63-67, Jan.1989.
24. GLOSSER, J.W.; CAMPBELL, J.H. Pathologic change in soft tissues associated with radiographically "normal" third molar impactions. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.37, n.4, p:259-260, Aug.1999.
25. GRUNDY, G.E.; ADKINS, K.F.; SAVAGE, N.W. Cysts associated with deciduous molars following pulp therapy. **Aust Dent J**, v.29, n.4, p:249-256, Aug.1984.
26. HIGH, A.S.; ROBINSON, P.A. Differences in adhesion and collagen gel contraction between fibroblasts from various types of odontogenic cyst. **Archs Oral Biol**, v.39, n.5, p:387-393, May 1994.
27. HIRSHBERG, A. *et al.* Collagen fibres in the wall of odontogenic keratocysts: a study with *picrosirius red* and polarizing microscopy. **J Oral Pathol Med**, v.28, p:410-412, 1999.
28. HUME, W.J.; MOORE, J.K.; MAIN, D.M.G. Differences in *in vitro* growth of epithelium from inflammatory and developmental odontogenic cysts. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.28, p:85-88, 1990.
29. JUÁREZ, R.P.; LUCAS, G.V.; LUCAS, O.N. Quiste dentígero: nuevos conceptos sobre su etiopatogenia. **Rev Assoc Odontol Argent**, v.88, n.5, p:475-479, Sep.2000.
30. KAYA, O.; BOCUTOGLU, O. A misdiagnosed giant dentigerous cyst involving the maxillary antrum and affecting the orbit. Case report. **Austral Dent J**, v.39, n.3, p:165-167, 1994.
31. KIM, J.; ELLIS, G.L. Dental follicular tissue: misinterpretation as odontogenic tumors. **J Oral Maxillofac Surg**, v.51, n.7, p:762-767, July 1993.
32. KNIGHTS, E.M.; BROKAW, W.C.; KESSLER, H.P. The incidence of dentigerous cyst associated with a random sampling of unerupted third molars. **Gen Dent**, v.39, n.2, p:96-98, Apr.1991.
33. KO, K.S.C.; DOVER, D.G.; JORDAN, R.C.K. Bilateral dentigerous cysts: Report of an unusual case and review of the literature. **J Can Dent Assoc**, v.65, n.1, p:49-51, Jan.1999.

34. KRAMER, I.R.H.; PINDBORG, J.J.; SHEAR, M. The WHO histologic typing of odontogenic tumours: A commentary of the second edition. **Cancer**, v.70, n.12, p:2988-2994, Dec.1992.
35. KUBOTA, Y. *et al.* Interleukin-1 $\alpha$ -dependent regulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) secretion and activation in the epithelial cells of odontogenic jaw cysts. **J Dent Res**, v.79, n.6, p:1423-1430, Jun.2000.
36. KUSUKAWA, J. *et al.* Dentigerous cyst associated with a deciduous tooth: A case report. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.73, n.4, p:415-418, Apr.1992.
37. LEVANAT, S. *et al.* Involvement of PTCH gene in various noninflammatory cysts. **J Mol Med**, v.78, n.3, p:140-146, 2000.
38. LI, T.J.; BROWNE, R.M.; MATTHEWS, J.B. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. **Virchows Archiv Pathol Anat**, v.423, p:137-144, 1993.
39. LI, T.J.; BROWNE, R.M.; MATTHEWS, J.B. Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. **J Oral Pathol Med**, v.23, n.4, p:184-189, Apr.1994.
40. LI, T.; BROWNE, R.M.; MATTHEWS, J.B. Immunocytochemical expression of growth factors by odontogenic jaw cysts. **Mol Pathol**, v.50, n.1, p: 21-27, Feb.1997.
41. LI, T.J. *et al.* P53 expression in odontogenic keratocyst epithelium. **J Oral Pathol Med**, v.25, n.5, p:249-255, May 1996.
42. LUSTIG, J.P.; SCHWARTZ-ARAD, D.; SHAPIRA, A. Odontogenic cysts related to pulpotomized deciduous molars: Clinical features and treatment outcome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.87, n.4, p:499-503, Apr.1999.
43. MABRIE, D.C. *et al.* Diagnosis imaging quiz case 4: Dentigerous cyst. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.126, n.10, p: 1272-1273, Oct.2000.
44. MANGANARO, A.M. The likelihood of finding occult histopathology in routine third molar extractions. **Gen Dent**, V.46, n.2, p: 200-202, Mar.1998.
45. MARTÍNEZ-PÉREZ, D.; VARELA-MORALES, M. Conservative treatment of dentigerous cyst in children: A report of 4 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v.59, n.3, p:331-333, Mar.2001.

46. MASS, E.; KAPLAN, I.; HIRSHBERG, A. A clinical and histopathologic study of radicular cysts associated with primary molars. **J Oral Pathol Med**, v.24, n.10, p:458-461, Nov.1995.
47. MATTHEWS, J.B.; BROWNE, R.M. An immunocytochemical study of the inflammatory cell infiltrate and epithelial expression of HLA-DR in odontogenic cysts. **J Oral Pathol**, v.16, n.1, p:112-117, Jan.1987.
48. MEARA, J.G. *et al.* Cytokeratin expression in the odontogenic keratocyst. **J Oral Maxillofac Surg**, v.58, n.8, p:862-865, Aug.2000.
49. MILLER, C.S.; BEAN, L. Pericoronal radiolucencies with and without radiopacities. **Dent Clin North Am**, v.38, n.1, p:51-61, Jan.1994.
50. MORESCO, M.F.C.; BARBACHAN, J.J.D. Comparação dos aspectos microscópicos dos folículos pericoronários de terceiros molares inferiores, terceiros molares superiores e caninos superiores retidos em diferentes tempos de retenção. **Rev Fac Odontol**, v.38, n.2, p:30-35, dez.1997.
51. MURAKAMI, A. *et al.* Eruption of an impacted second premolar after marsupialization of a large dentigerous cyst: case report. **Pediatr Dent**, v.17, n.5, p:372-374, Sep.1995.
52. NEVILLE, B.W. *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial**. 1<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, 705p.
53. O'NEIL, D.W.; MOSBY, E.L.; LOWE, J.W. Bilateral mandibular dentigerous cysts in a five-year-old child: report of a case. **ASDC J Dent Child**, v.56, n.5, p:382-384, Sep.1989.
54. OLIVEIRA, M.D.C. **Expressão de proteínas da matriz extracelular em cistos odontogênicos**. 113p. Tese (Doutorado). Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2000.
55. OLSON, J.W. *et al.* Odontogenic carcinoma occurring in a dentigerous cyst: Case report and clinical management. **J Periodontol**, v.71, n.8, p:1365-1370, Aug.2000.
56. PIATELLI, A.; FIORONI, M.; RUBINI, C. Differentiation of odontogenic keratocysts from other odontogenic cysts by the expression of bcl-2 immunoreactivity. **Oral Oncol**, v.34, n.5, p:404-407, Sep.1998.

57. PIATELLI, A. *et al.* Expression of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastomas and odontogenic cysts. **Oral Oncol**, v.34, n.5, p:408-412, Sep.1998.
58. RAIMUNDO, R.C. **Avaliação clínica, radiográfica e histológica dos folículos pericoronários dos terceiros molares inferiores semi-inclusos.** 67p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Odontologia de Pernambuco. Recife, 2001.
59. ROBINSON, P.A. *et al.* Increased elafin expression in cystic, dysplastic and neoplastic oral tissues. **J Oral Pathol Med**, v.25, n.3, p:135-139, Mar.1996.
60. SANDS, T.; TOCCHIO, C. Multiple dentigerous cysts in a child. **Oral Health**, v.88, n.5, p:27-29, May 1998.
61. SANTOS, T.C.R.B. *et al.* Tumor odontogênico adenomatóide associado a cisto dentífero: relato de um caso e revisão da literatura. **RBO**, v.43, p:8-14, jul.1986.
62. SAVAGE, N.W. *et al.* An histological study of cystic lesions following pulp therapy in deciduous molars. **J Oral Pathol**, v.15, n.4, p:209-212, Apr.1986.
63. SHAFER, G.W.; HINE, M.K.; LEVY, B.M. **Tratado de Patologia Bucal.** 4<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987, 837p.
64. SHAPIRA, L.; SMIDT, A.; CASAP, N. A dentigerous cyst of the maxilla presenting as a periodontal lesion: a case report. **Pract Periodontics Aesthet Dent**, v.8, n.8, p:801-802, Oct.1996.
65. SLOOTWEG, P.J. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions: An immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med**, v.24, n.9, p:393-397, Oct.1995.
66. SMITH, G. *et al.* Immunoglobulin-producing cells in human odontogenic cysts. **J Oral Pathol**, v.16, n.1, p:45-48, Jan.1987.
67. SMITH, G.; SMITH, A.J.; BROWNE, R.M. Quantification and analysis of the glycosaminoglycans in human odontogenic cyst linings. **Archs Oral Biol**, v.33, n.9, p:623-626, 1988.
68. SOUSA, C.V.C.; SOUZA, L.B.; PINTO, L.P. Estudo epidemiológico do cisto dentífero. **Rev Saúde**, v.9, n.1, p:41-49, 1994.

69. STANLEY, H.R.; KROGH, H.; PANNKUK, E. Age changes in the epithelial components of the follicles (dental sacs) associated with impacted third molars. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.129, n.1, p:128-139, Jan.1965.
70. STEPHENS, R.G.; KOGON, S.L.; REID, J.A. The unerupted or impacted third molar: a critical appraisal of its pathologic potential. **J Can Dent Assoc**, v.55, n.3, p:201-207, Mar.1989.
71. TAKAGI, S.; KOYAMA, S. Guided eruption of an impacted second premolar associated with a dentigerous cyst in the maxillary sinus of a 6-year-old child. **J Oral Maxillofac Surg**, v.56, n.2, p:237-239, Feb. 1998.
72. TAKEDA, Y.; YAMAMOTO, H. Case report of a pigmented dentigerous cyst and a review of the literature on pigmented odontogenic cysts. **J Oral Sci**, v.42, n.1, p:43-46, Mar.2000.
73. TERONEN, O. *et al.* Characterization of interstitial collagenases in jaw cyst wall. **Eur J Oral Sci**, v.103, n.3, p:141-147, Jun.1995.
74. TERONEN, ° *et al.* Mast cell-derived tryptase in odontogenic cysts. **J Oral Pathol Med**, v.25, n.7, p:366-381, Aug.1996.
75. TOSIOS, K.; KAKARANTZA-ANGELOPOULOU, E.; KAPRANOS, B.N. Immunohistochemical study of bcl-2 protein, Ki-67 antigen and p53 protein in epithelium of glandular odontogenic cysts and dentigerous cysts. **J Oral Pathol Med**, v.29, n.3, p:139-144, Mar.2000.
76. VALLEJO, M.G. *et al.* Adenomatoid odontogenic tumor arising in a dental cyst: report of unusual case. **J Clin Pediatr Dent**, v.23, n.1, p:55-58, 1998.
77. YASUOKA, T.; YONEMOTO, K.; TATEMATSU, N. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst. **J Oral Maxillofac Surg**, v.58, n.8, p:900-905, Aug.2000.
78. YOSHIURA, K. *et al.* Morphologic analysis of odontogenic cysts with computed tomography. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.83, n.6, p:712-718, Jun. 1997.