

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CURSO: BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

CHRISTANY RODRIGUES FERREIRA

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS ASPECTOS
MORFOLÓGICOS DO REVESTIMENTO EPITELIAL DE
CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS SINDRÔMICOS E NÃO
SINDRÔMICOS**

**PATOS, PB
2018**

CHRISTANY RODRIGUES FERREIRA

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS ASPECTOS
MORFOLÓGICOS DO REVESTIMENTO EPITELIAL DE
CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS SINDRÔMICOS E NÃO
SINDRÔMICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Odontologia da
Universidade Federal de Campina
Grande-UFCG como parte dos
requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Bárbara
Vanessa de Brito Monteiro

**PATOS, PB
2018**

F383a

Ferreira, Christany Rodrigues.

Avaliação comparativa dos aspectos morfológicos do revestimento epitelial de ceratocistos odontogênicos síndrômicos e não síndrômicos / Christany Rodrigues Ferreira. – Patos, 2018.
45 f.: il. color.

Monografia (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2018.

"Orientação: Prof.^a Dr.^a Bárbara Vanessa de Brito Monteiro".
Referências.

1. Cisto Odontogênico. 2. Síndrome do Nevo Basocelular. 3. Patologia. I. Monteiro, Bárbara Vanessa de Brito. II. Título.

CDU 616.314(043)

CHRISTANY RODRIGUES FERREIRA

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO
REVESTIMENTO EPITELIAL DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS
SINDRÔMICOS E ISOLADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Odontologia da Universidade
Federal de Campina Grande-UFCG
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Aprovado em 21/11/18

BANCA EXAMINADORA

Barbara JB Monteiro

Prof. Dra. Bárbara Vanessa de Brito Monteiro - Orientador
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Cynthia Helena Pereira de Carvalho

Prof. Dra. Cyntia Helena Pereira de Carvalho - 1º Membro
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Julienne Ferreira Rocha

Prof. Dr. Julienne Ferreira Rocha - 2º Membro
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

DEDICATÓRIA

***In memoriam* à minha Avó Maria das Dôres Brito que lutou bravamente dedicando toda sua vida ao cuidado dos seus, até a eternidade levarei em meu ser cada um dos ensinamentos que me passou.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar meus passos durante toda esta caminhada e me fazer enxergar o seu toque em cada parte deste sonho que vivi.

Aos meus pais, Israel da Silva Ferreira e Joelma Rodrigues Ferreira, por nunca terem permitido que as circunstâncias difíceis os impedissem de me oferecer o melhor: a EDUCAÇÃO e a FÉ que me passaram.

À minha irmã, Lilyan Rodrigues Ferreira, pelo companheirismo e amor que dividimos todos os dias. Sendo a minha fonte incessante de força e coragem que me impulsiona a lutar.

Ao meu namorado, Mateus Gomes Silva, que sempre esteve comigo desde o primeiro dia desta caminhada, sendo meu amigo, confidente e companheiro.

A todos amigos e familiares que contribuíram de forma direta ou indireta para conclusão deste grande sonho.

A minha orientadora Prof. Dra. Bárbara Vanessa de Brito Monteiro, por ter acreditado em mim e me confiado esta pesquisa. Agradeço também por toda paciência e ensinamentos que me dedicou durante os dois anos de convívio em monitoria e pesquisa.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Dias Silva, por ter feito brotar em mim um sonho antigo que é a docência. Espero um dia conseguir colocar em prática esse ofício que tanto admiro.

Ao Prof. Dr. Julierme Ferreira Rocha, por ser um dos meus maiores incentivadores e representar para mim um grande exemplo de profissional e pessoa. Obrigada por todas as oportunidades a mim ofertadas.

A Prof. Dra. Cyntia Helena Pereira de Carvalho, por todos conhecimentos transmitidos em sala de aula, por a oportunidade de participar do Projeto de Extensão (LADO) e por sua participação em minha banca de TCC contribuindo positivamente para esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Alves Ribeiro, por nunca ter medido esforços para contribuir com minha formação acadêmica e em especial por seu apoio durante toda esta pesquisa. E também contribuiu durante a análise estatística.

Ao Prof. Arthur Willian de Lima Brasil, que cooperou com a análise estatística desta pesquisa.

A todos os meus colegas e amigos da Liga Acadêmica de Cirurgia, que se tornaram uma grande família.

A todos os meus colegas e professores que participaram da vigência 2017 da Liga Acadêmica de Diagnóstico Oral, foi uma das mais ricas oportunidades de aprendizado da minha graduação.

A todos os meus amigos e companheiros de graduação, em especial a minha dupla de clínica, Morgana, e minha dupla de cirurgia, Yanka, por todas as risadas, bons e maus momentos compartilhados nestes cinco anos de curso.

Ao técnico de laboratório José Eduardo Marques Da Silva, por todo auxílio durante esta pesquisa.

A todos os meus Mestres que guiaram os meus passos e transmitiram muito mais que apenas conhecimento científico em suas aulas. O meu muito obrigada por essa doação diária.

Ao Professor Dr. Cassiano Weege Nonaka, da Universidade Estadual da Paraíba por ceder as lâminas para desenvolvimento desta pesquisa.

A Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) por ter me fornecido todos os meios e recursos para conseguir o título de Cirurgião-Dentista.

A todos os funcionários da UFCG por sempre prestarem serviço com responsabilidade e dedicação.

“Debaixo do céu há momento para tudo,
e tempo certo para cada coisa: tempo
para plantar e tempo para colher.”

Ecl 3.1, 2b

RESUMO

Introdução: O Ceratocisto Odontogênico (CO) é uma lesão cística que tem origem em remanescentes da lâmina dentária, caracterizada por seu padrão infiltrativo, com altas taxas de recorrência. Esta lesão pode estar associada à Síndrome Gorlin-Goltz, que, dentre outros achados, pode apresentar múltiplos COs nos maxilares. O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente os aspectos histopatológicos do revestimento epitelial cístico dos Ceratocisto Odontogênico Não-Sindrômicos (CONS) e Ceratocistos Odontogênicos Síndrômicos (COS). **Metodologia:** A análise da espessura epitelial foi realizada de duas maneiras: por meio da contagem de camadas de células e utilizando o *software Image J* para realizar medições. A presença de exocitose foi avaliada e classificada de acordo com a presença de células inflamatórias nos terços epiteliais. A contagem de mitoses e *buddings* foi realizada em toda a extensão do epitélio. **Resultados:** Foram incluídos na amostra 54 casos de CO, sendo 30 de CONS e 24 de COS. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quanto à espessura epitelial entre os grupos. A presença de células inflamatórias no epitélio (exocitose) foi evidenciada em grande parte da amostra, sem diferenças significativas entre os CONSs e COSs. A contagem de mitoses e *buddings* não encontrou diferenças estatísticas significativas entre os grupos. **Conclusão:** As possíveis diferenças atribuídas aos COSs, encontradas na literatura, não puderam ser evidenciadas através dos critérios histopatológicos investigadas no epitélio do revestimento cístico das lesões deste estudo.

Palavras Chaves: Cisto Odontogênico; Síndrome do Nevo Basocelular; Patologia.

ABSTRACT siglas em inglês

Introduction: Odontogenic keratocyst (CO) is a cystic lesion originated in dental lamina remains, characterized by its infiltrative pattern, with high recurrence rates. This lesion may be associated with the Gorlin-Goltz syndrome, which, among other findings, may present multiple COs in the jaws. The aim of this study was to compare the histopathological aspects of the epithelial lining cyst of the Non-Syndromic Odontogenic Keratocyst (CONS) and the syndromic Odontogenic Keratocysts (COS). **Methodology:** Epithelial thickness analysis was performed in two ways: by counting cell layers and using *software Image J* to do the measurements. The presence of exocytosis was evaluated and classified according to the presence of inflammatory cells in the epithelial thirds. The mitoses and buddings count was performed throughout the whole epithelium extension. **Results:** Fifty-four CO cases were included in the sample, of which 30 were CONS and 24 were COS cases. No statistically significant differences in epithelial thickness were identified between groups. The presence of inflammatory cells in the epithelium (exocytosis) was evidenced in a large part of the sample, without significant differences between CONSs and COSs. The count of mitoses and buddings did not find significant statistical differences between the groups. **Conclusion:** The possible differences attributed to the COSs found in the literature could not be evidenced by the histopathological criteria investigated in the epithelium of the cystic coating of the lesions of this study.

Key words: Odontogenic cyst; Basal Cell Nevus Syndrome; Pathology.

LISTA DE TABELAS ORGANIZAR PAGINAÇÃO

Tabela 01. Espessura Epitelial dos Ceratocisto Odontogênico Isolados (COI) e Síndrômico (COS)..... 30

Tabela 02. Presença de Exocitoses nos casos Ceratocisto Odontogênico Isolados (COI) e Síndrômicos (COS)..... 31

Tabela 03. Presença de Exocitoses nos casos Ceratocisto Odontogênico Isolados (COI) e Síndrômicos (COS)..... 31

LISTA DE ABREVIACOES

CO – Ceratocisto Odontogênico

OMS – Organização Mundial da Saúde

SGG – Síndrome Gorlin-Goltz

COS – Ceratocisto Odontogênico Sindrmico

CONS – Ceratocisto Odontogênico Não-Sindrmico

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

COM – Ceratocisto Odontogênico Múltiplo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 Ceratocisto Odontogênico – Histórico e Epidemiologia	15
2.2 Aspectos Clínicos e Radiográficos	17
2.3 Características Histopatológicas.....	17
2.3.1 Revestimento Epitelial Cístico.....	17
2.3.2 Mitoses	17
2.3.3 Exocitose.....	18
2.3.4 <i>Buddings</i>	18
2.4 Síndrome Gorlin-Goltz.....	18
2.4.1 Ceratocisto Odontogênico na Síndrome Gorlin-Goltz.....	19
3 REFERÊNCIAS	20
ARTIGO	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
APÊNDICE	38
ANEXO A	39
ANEXO B.....	44

1 INTRODUÇÃO

O ceratocisto odontogênico (CO) foi descrito primeiramente por Mikulicz e apresentado por Philipsen em 1956. Esta lesão é caracterizada por ser infiltrativa, com altas taxas de recorrência e que se apresenta mais comumente entre a segunda e quarta década de vida, com uma predileção para o sexo masculino. É predominantemente encontrada na região posterior da mandíbula e ao exame radiográfico os achados são áreas de radiolucência unilocular ou multilocular com finas margens bem definidas e escleróticas (FINKELSTEIN et al., 2013; SANTOS et al., 2017).

Sabe-se que o CO tem origem a partir de remanescentes da lâmina dentária (KANNAN et al., 2006; SHEAR, SPEIGHT, 2007). Em exame histopatológico, esta lesão é caracterizada como uma cavidade cística revestida por epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado, com uma superfície de paraqueratina ondulada e células basais colunares dispostas em paliçada, com núcleos hipercromáticos (SANTOS et al., 2017). Devido às suas características císticas e seu perfil de recorrência, existe um impasse quanto à sua classificação como neoplasma benigno ou cisto odontogênico. Em 2005, a organização mundial da saúde (OMS), na terceira edição da classificação mundial de tumores de cabeça e pescoço, denominou esta lesão de tumor odontogênico ceratocístico (PHILIPSEN, 2005). No entanto, na mais recente classificação publicada por esta organização, no ano de 2017, a lesão voltou a ser denominada ceratocisto odontogênico (SPEIGHT et al., 2017).

Devido à sua associação com a síndrome Gorlin-Goltz (SGG), o CO é uma importante lesão odontogênica (AGARAM et al., 2004; FIGUEROA et al., 2010). Jarisch (1894) e White (1894) foram os primeiros a relatar esta síndrome. Mais tarde, Gorlin e Goltz (1960) tabularam todos os casos até o ano de 1960 e sugeriram um conjunto de parâmetros bem definidos para caracterizar a SGG, tais como: múltiplos carcinomas de células basais, costelas bífidas, múltiplos ceratocistos odontogênicos, dentre outras características; podendo também ser chamada de síndrome do nevo basocelular ou síndrome das costelas bífidas e do cisto do maxilar, ou até síndrome do carcinoma nevoide basocelular (JOSHI, DESHMUKH, GOLGIRE, 2012).

Em estudos publicados na literatura, quando os CO sindrômicos (COS) são comparados aos CO não-sindrômicos (CONS), observou-se um comportamento menos agressivo caracterizado por menores crescimentos e capacidade de infiltração nos casos não sindrômicos,

bem como maior tendência à recorrência nos COS (DÍAZ et al., 2005; KIMI et al., 2001; MANFREDI et al., 2004). Um outro estudo mostrou uma contagem mitótica significativamente maior em COs com múltiplas aparições em relação aos COs solitários (BELLO, 2016).

Wushou, Zhao e Shao (2014) relataram que diversas modalidades de tratamento foram sugeridas por diferentes autores para esta lesão. Dentre estes, muitos relatórios de casos individuais e pequenas séries apontaram a marsupialização ou descompressão como sendo um tratamento que resultaria em menor recidiva. A enucleação cirúrgica também é apontada como técnica de escolha, porém, devido às características histopatológicas próprias do CO, quando é utilizada a enucleação simples, as taxas de recidivas são altas (25% a 65,5%), sendo assim aconselhável associar técnicas coadjuvantes como osteotomia periférica, solução de Carnoy, crioterapia e eletrocautério (KACZMARZYK, MOJSA, STYPULKOWSKA, 2012), diminuindo as taxas de recorrência.

Sabendo-se da importância e do perfil biológico potencialmente agressivo deste cisto odontogênico, o presente estudo tem por finalidade elencar comparativamente as características histopatológicas do revestimento epitelial cístico dos COSs e CONSs.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CERATOCISTO ODONTOGÊNICO – HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Esta lesão foi primeiramente descrita por Philipsen (1956) como CO, mas, em 1967, foram levantados questionamentos quanto à classificação desta lesão, quando Toller (1967) sugeriu que o revestimento epitelial do ceratocisto odontogênico teria potencial de crescimento intrínseco, sendo o primeiro autor a levantar questionamentos sobre a natureza neoplásica do CO.

Apenas em 2005, o CO foi reclassificado como tumor benigno intraósseo de origem odontogênica (PHILIPSEN, 2005). Mutações no gene PTCH foram as principais evidências para esta classificação, no entanto, atualmente acredita-se que estas mutações não sejam específicas do CO, além de haver casos documentados na literatura de regressão espontânea da lesão após apenas a sua remoção parcial (descompressão ou marsupialização). Contradizendo assim o conceito principal de neoplasia, que defende que a lesão continua a crescer mesmo após o estímulo que a produziu ser removido (WRIGHT, VERED, 2017). Desta forma, estas constatações fortalecem a nova classificação da OMS que o definiu novamente como cisto odontogênico (SPEIGHT et al., 2017).

No que concerne aos achados epidemiológicos, o CO não é uma lesão rara, pois corresponde a 10 a 20% dos cistos odontogênicos e é o terceiro mais comum da mandíbula (SPEIGHT et al., 2017). Uma pesquisa retrospectiva com uma população de crianças e adolescentes de 0 a 19 anos encontrou uma prevalência de 7,1% do CO em um total de 2.114 cistos maxilares, sendo o terceiro cisto mais comum, atrás apenas do cisto radicular e do cisto dentífero (DA SILVA et al., 2018).

Cruz e colaboradores (2015), realizaram no período de setembro de 2001 até dezembro de 2014 uma análise retrospectiva quanto as características demográficas do CO com base em dados obtidos em um serviço de patologia na região Sudeste do Brasil. Os autores encontraram uma maior incidência do CO na população entre 11 a 29 anos de idade (44,8%), além de uma maior prevalência na população branca (69,1%). Em relação ao gênero, os homens foram mais acometidos (58,6%) que as mulheres (41,4%). O sítio de maior acometimento foi a mandíbula (89,8%), mais frequentemente na região posterior (85,4%), abrangendo principalmente o corpo mandibular (58,4%). Quando localizado na maxila, o CO mostrou preferência pela região posterior (60%).

Corroborando os achados de Cruz e Colaboradores (2015), outras pesquisas também encontraram que a área de maior ocorrência do CO seja a região posterior de mandíbula (COSTA, 2009; JING et al., 2007; LAWALL, 2009; SEKERCI et al., 2015), encontrando taxas significativas como a relatada por Oliveira et al. (2014), na qual 69,25% abrangiam a mandíbula, especialmente a região de molares e corpo mandibular (45,27%). Os dados quanto aparições em maxila divergiram um pouco, com valores em torno de 10% a 33% (DA CRUZ, THOMAZ, 2015; ZHAO, WEI, WANG, 2002). Um estudo realizado na Índia mostrou alta predileção pela maxila (71,42%) com envolvimento mais comum da parte posterior da maxila (53,58%) diferindo dos outros resultados encontrados na literatura (BHAGWAT et al., 2017).

O CO tem uma ampla faixa etária de acometimento. Alguns estudos concordam que o pico de acometimento vai de 20 a 30 anos (PEIXOTO et al., 2009; PONTES et al., 2012; PEREIRA et al., 2010). E em relação ao gênero, Bhagwat et al. (2017) relatou uma leve predileção pelo sexo masculino, assim como Osterne et al. (2011) que obtiveram um resultado semelhante, com 61,09% dos casos em homens.

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS

Comumente, o CO apresenta-se como uma tumefação assintomática de crescimento lento. Quando atinge grandes proporções, pode estar associado a sintomatologia dolorosa e ainda, em raros casos, ocorre transformação maligna por um processo ainda pouco esclarecido (MYOUNG et al., 2001; PEIXOTO et al., 2009). Uma das complicações mais graves desta lesão são as reabsorções ósseas que podem facilmente dar origem a grandes defeitos nos maxilares ou mesmo fraturas patológicas, especialmente em casos com grande extensão (RIAZ, WARRAICH, 2010). Podendo ocorrer também drenagem intra-oral, parestesia, abscesso, celulite e trismo, deslocamento dentário e reabsorção radicular (COSTA, 2009).

No que concerne aos achados radiográficos, em várias situações, o CO é diagnosticado acidentalmente durante tomadas radiográficas odontológicas de rotina (FINKELSTEIN et al., 2013). O padrão radiográfico encontrado na maioria das situações são imagens radiolúcidas com margens bem definidas e uniloculares, já CO multiloculares e com bordas irregulares acontecem em menores proporções (BREGOLIN, 2015; COSTA, 2009; PEIXOTO et al., 2009). Além de imagens radiolúcidas, aparições mistas foram descritas na literatura. Quando ocorre infecção, os limites podem ficar menos nítidos e calcificações distróficas ocorrem no interior do CO, gerando as imagens radiopacas vistas nas radiografia (COSTA, 2009; DA CRUZ, THOMAZ, 2015). Associação com impactações dentárias também

ocorrem, com a frequência variando entre 25% a 40%. Essa característica não deve ser ignorada devido ao diagnóstico diferencial com o cisto dentífero (AGARAM et al., 2004; CAKUR et al., 2008).

Além das radiografias panorâmicas, atualmente a tomografia computadorizada de feixe cônico se faz necessária para um melhor planejamento cirúrgico em alguns casos, devido a grandes extensões das lesões e possíveis proximidades com estruturas anatômicas importantes. Especialmente quando existe uma potencial relação com seio maxilar (KOÇAK-BERBEROĞLU et al., 2012).

2.3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

2.3.1 REVESTIMENTO EPITELIAL CÍSTICO

O CO é revestido por um epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado, com superfície de paraqueratina corrugada, células da camada basal colunares e disposta em paliçada (SANTOS et al., 2017). A espessura epitelial varia entre 6 a 8 camadas de células, observando-se focos de separação entre o epitélio e a cápsula fibrosa (MARQUES et al., 2006). A espessura total da parede cística é muito fina e juntamente com a característica de separação entre epitélio e conjuntivo, podem contribuir para uma alta taxa de recorrência destas lesões (BINNIE, 1999).

2.3.2 MITOSES

A presença de figuras mitóticas nas camadas supra basais do epitélio de revestimento do CO indicam a maior capacidade proliferativa desta lesão, e apresenta-se em mais casos com múltiplas lesões que em casos solitários (BELLO, 2016). Já em 1987, Wolgar e colaboradores compararam as aparições de mitoses em COS e CONS e observaram que em todos os casos ocorreram mitoses, mas nos casos associados à síndrome, verificou-se uma maior quantidade, indicando uma atividade mitótica elevada ao ser comparado com casos não sindrômicos.

2.3.3 EXOCITOSE

A presença de células inflamatórias no tecido epitelial (exocitose) geralmente é estudado junto com a inflamação também presente no tecido conjuntivo, assim como Chang et al. (2017), ao realizar uma relação com o grau de inflamação e a espessura epitelial no CO foi

relatada pelos autores, observando que as aparições de células inflamatórias são significativamente maiores em lesões com a espessura epitelial maior.

Woolgar e colaboradores (1987) compararam características histopatológicas entre COS e não síndrômicos, e constataram que a inflamação no revestimento epitelial (exocitose) e na cápsula conjuntiva foi superior no grupo síndrômico (71%) em relação ao grupo controle não síndrômico (58%).

2.3.4 BUDDINGS

Buddings consistem em brotamentos da camada basal do epitélio de revestimento cístico (CUNHA et al., 2016; WOOLGAR, PIPPIN, BROWNE, 1987). Esta característica já vem sendo estudada há algum tempo. Em 1987, foram comparados dois grupos de COS e CONS, e não se observaram diferenças quantitativas. (WOOLGAR, PIPPIN, BROWNE, 1987).

Um estudo mais recente divulgado por Cunha et al. (2016) identificou a presença de *buddings* nos CO não recorrentes em 16,62 % dos casos e nos recorrentes em 75 %, sendo, então, associado a maior recorrência destas lesões.

2.4 SÍNDROME GORLIN-GOLTZ

Foi descrito a primeira vez em 1894 um caso com múltiplos carcinomas basocelulares, escoliose e dificuldade de aprendizagem (JARISH, 1894). Howell e Caro, em 1959, associaram este carcinoma com outros distúrbios e anomalias. Um ano depois, Gorlin e Goltz caracterizaram esse conjunto de anormalidades como uma síndrome que compreende múltiplos carcinomas de células nevoíde basocelulares, ceratocistos odontogênicos nos maxilares, anomalias esqueléticas, deficiências neurológicas, oftálmicas, manifestações endócrinas e genitais (GORLIN, GOLTZ, 1960; HOWELL, CARO, 1959).

Distúrbios cutâneos também são manifestações nos pacientes com esta condição, tais como: papilomas, lesões hiperpigmentadas ou hipopigmentadas, telangectasias e ausência congênita de camadas da pele. Dentre as anomalias oftálmicas já relatadas, podem ser citadas coloboma, estrabismo, nistagmo e microftalmia (CHEN et al., 2015).

O diagnóstico desta síndrome ocorre por meio da análise de sinais clínicos, radiográficos e testes de DNA, realizando sequenciamento dos exons de codificação do gene

PTCH1, no intuito de identificar mutações (AKBARI et al., 2018). Caso tenha um resultado negativo, os teste de PTCH2 e SUFU devem ser considerados (MUZIO et al., 2017).

2.4.1 CERATOCISTO ODONTOGÊNICO NA SÍNDROME GORLIN-GOLTZ

O CO está presente em torno de 75% dos pacientes com a Síndrome Gorlin-Goltz (LEVANAT et al., 1996), podendo ser um das primeiras característica a ser diagnosticada (ESPOSITO, KAST, BRADRICK, 1995). Como, por exemplo, o relato de Joshi e colaboradores (2012) em que uma paciente pediátrica procurou atendimento com aumento de volume indolor em maxila, na qual, após exames radiográficos, sete lesões com aspecto cístico foram observadas nos maxilares e posteriormente diagnosticadas como CO, e então começou uma investigação a respeito da SGG. Neste caso, encontraram-se calcificações no crânio, costelas fusionadas, não havendo lesões cutâneas sendo categorizado como SGG.

Os COS geralmente apresentam-se como radiolucência unilocular e / ou multilocular do corpo posterior, ângulo ou ramo da mandíbula. São frequentemente bilaterais, embora possa ser unilateral também (ESPOSITO, KAST, BRADRICK, 1995; LOVIN et al., 1991). Em jovens pacientes, os cistos podem causar deslocamento dos dentes em desenvolvimento, podem estar associado a um dente, e ocasionalmente pode causar reabsorção radicular (GORLIN, 1987).

3 REFERÊNCIAS

AGARAM, N. P. et al. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. **Arc. Patho. Lab. Med.** v. 128, n. 3, p. 313-317, 2004.

AMORIM, R. F. B. et al. Immunohistochemical assessment of extracellular matrix components in syndrome and non-syndrome odontogenic keratocysts. **Oral Dis.** v. 10, n. 5, p. 265-270, 2004.

AKBARI, M. et al. Basal cell nevus syndrome (Gorlin syndrome): genetic insights, diagnostic challenges, and unmet milestones. **Pathophysiol**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.77-82, jun. 2018

BELLO, I. O. Keratocystic odontogenic tumor: A biopsy service's experience with 104 solitary, multiple and recurrent lesions. **Med Oral, Patol Oral y Cir Buc**, v. 21, n. 5, p. e538, 2016.

BINNIE, W. H. Periodontal cysts and epulides. **Periodontol 2000**, v. 21, n. 1, p. 16-32, 1999.

BHAGWAT, A. et al. Odontogenic tumors: Review of 127 cases in Marathwada region of Maharashtra. **J Oral Max Pathol**, v. 21, n. 3, p. 457, 2017.

BREGOLIN, G. P. **Tumor odontogênico ceratocístico: revisão da literatura e descrição de caso clínico.** Tese (Especialização), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

BROWNE, R. M. The odontogenic keratocyst. Histological features and their corelation with clinical behaviour. **Br Dent J**, v. 131, p. 249-259, 1971.

ÇAKUR, B. et al. Keratocystic odontogenic tumor invading the right maxillary sinus: a case report. **J Oral Scien**, v. 50, n. 3, p. 345-349, 2008.

CHANG, C. et al. Significant association of inflammation grade with the number of Langerhans cells in odontogenic keratocysts. **J Form Med Assoc**, v. 116, n. 10, p. 798-805, 2017.

CHEN, J. J. et al. Review of ocular manifestations of nevoid basal cell carcinoma syndrome: What an ophthalmologist needs to know. **Mid East Afric J of Ophthalmol**, v. 22, n. 4, p. 421, 2015.

COSTA, P. S. **Estudo da incidência de cistos odontogênicos histopatologicamente diferenciados numa população portuguesa**. Dissertação (Mestrado), FMDUP, Repositório aberto da Universidade do Porto, 2009.

CUNHA, J. F. et al. Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst: a cohort retrospective analysis. **Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol**, v. 121, n. 6, p. 629-635, 2016.

DA CRUZ, M. K. THOMAZ, L. A. Avaliação da prevalência, características demográficas e aspectos radiográficos do tumor odontogênico queratocístico. **R Br Cir de Cab Pesc**, v.44, nº 3, p. 119-123, 2015.

DA SILVA, L. P. et al. Epidemiologic study of odontogenic and non-odontogenic cysts in children and adolescents of a Brazilian population. **Med Oral, Patol Oral Cir Buc**, v. 23, n. 1, p. e49, 2018.

DÍAZ-FERNÁNDEZ, J. M. et al. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. **Med Oral, Patol Oral Cir Buc**, v. 10, p. E57-66, 2005.

ESPOSITO, S. J.; KAST, G.; BRADRICK, J. P. Basal cell nevus syndrome: a clinical report. **J Prost Dent**, v. 73, n. 5, p. 405-410, 1995.

FIGUEROA, A. et al. Keratocystic odontogenic tumor associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: similar behavior to sporadic type? **Otolaryngol-Head Neck Sur**, v. 142, n. 2, p. 179-183, 2010.

FINKELSTEIN, M. W. et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective analysis of genetic, immunohistochemical and therapeutic features. Proposal of a multicenter clinical survey tool. **Oral Sur, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol**, v. 116, n. 1, p. 75-83, 2013.

GORLIN, Robert J.; GOLTZ, Robert W. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. **New Engl J Med**, v. 262, n. 18, p. 908-912, 1960.

HOWELL, J. B.; CARO, MARCUS R. The basal-cell nevus: its relationship to multiple cutaneous cancers and associated anomalies of development. **AMA Arch Dermatol**, v. 79, n. 1, p. 67-80, 1959.

JARISCH, W. Zur Lehre von den, Hautgeschewulsten. **Archiv fur Dermatologie und Syphilis**, V. 28, P. 163, 1894.

JING, W. et al. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. **Inter J Oral Max Sur**, v. 36, n. 1, p. 20-25, 2007.

JOSHI, P. S; DESHMUKH, V; GOLGIRE, S. Gorlin-goltz syndrome. **Dent Res J**, v. 9, n. 1, p. 100, 2012.

KANNAN, K. S. et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Ind J Dent Res**, v. 17, n. 1, p. 50, 2006.

KACZMARZYK, T.; MOJSA, I.; STYPULKOWSKA, J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. **Inter J Oral Max Surg**, v. 41, n. 6, p. 756-767, 2012.

KIMI, K. et al. Immunohistochemical analysis of cell-cycle-and apoptosis-related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. **J Oral Pathol Med**, v. 30, n. 7, p. 434-442, 2001.

KOÇAK-BERBEROĞLU, H. et al. Three-dimensional cone-beam computed tomography for diagnosis of keratocystic odontogenic tumours; Evaluation of four cases. **Med Oral, Patol Oral Cir Buc**, v. 17, n. 6, p. e1000, 2012.

LAWALL, M. A. **Estudo retrospectivo de Tumores Odontogênicos em dois centros de estudo no Brasil e três no México**. Tese (Doutorado), Universidade de São Paulo, 2009.

LEVANAT, S. et al. A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. **Nat Genet**, v. 12, n. 1, p. 85, 1996.

MANFREDI, M. et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. **Int J Oral Max Sur**, v. 33, n. 2, p. 117-124, 2004.

MARQUES, J. A. F. et al. Ceratocisto odontogênico: relato de caso. **Sitientibus**, v. 34, p. 59-69, 2006.

MUZIO, L. L. et al. Clinical utility gene card for: Gorlin syndrome-update 2013. **Eur J Hum Genet**, v. 21, n. 10, 2013.

MYOUNG, H. et al. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. **Oral Sur, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol End**, v. 91, n. 3, p. 328-333, 2001.

OLIVEIRA, C. N. A. et al. Tumores odontogênicos: Um estudo de 504 casos. **R Univ Vale do Rio Verde**, v. 12, n. 3, 2014.

OSTERNE, R. L.V. et al. Odontogenic tumors: a 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. **Oral Sur, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol End**, v. 111, n. 4, p. 474-481, 2011.

PEIXOTO, R. F. et al. Tumor odontogênico ceratocístico: revisão dos achados atuais. **R Cir Traumatol Buco-Maxilo-Facial**, v. 9, n. 3, 2009.

PEREIRA, J. V. et al. Prevalência de cistos e tumores odontogênicos em pacientes atendidos na Fundação Assistencial da Paraíba: estudo retrospectivo. **Arq Odontol**, v. 46, n. 2, 2010.

PHILIPSEN, H. P. Om Keratocyster (Kolesteaomer) I kaeberne. **Tandlaegebladet**, v. 60, p. 963-980, 1956.

PHILIPSEN, H. P. **Keratocystic odontogenic tumour**. World health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the head and neck, p. 306-307, 2005.

PONTES, C. G. C. et al. Epidemiologia dos cistos e tumores odontogênicos tratados sob anestesia geral, em um hospital filantrópico de Salvador: Bahia. **R Ciru Traumatol Buco-Maxilo-Facial**, v. 12, n. 1, p. 93-100, 2012.

RIAZ, N; WARRAICH, R. Reconstruction of mandible by free fibular flap. **J Coll Phys Surg Pak**, v. 20, n. 11, p. 723-727, 2010.

SANTOS, R. S. L. et al. Odontogenic keratocyst: The role of the orthodontist in the diagnosis of initial lesions. **Amer J Orthod Dent Orth**, v. 152, n. 4, p. 553-556, 2017.

SEKERCI, A. E. et al. Odontogenic tumors: a collaborative study of 218 cases diagnosed over 12 years and comprehensive review of the literature. **Med Oral, Patol Oral Cir Buc**, v. 20, n. 1, p. e34, 2015.

SPEIGHT, P. et al. **Odontogenic keratocyst**. in: A.K. El-Naggar, J.K.C. Chan, J.R. Grandis, T. Takata, P.J. Slootweg (Eds.) **WHO classification of head and neck tumours**, 4th ed. IARC, Lyon; 2017: 235–236.

SHEAR, M; SPEIGHT, P. Cysts associated with the maxillary antrum. **Cys Oral Max Reg, F**, 4 th ed. p. 162-170, 2007.

TOLLER, P. Origin and growth of cysts of the jaws. **Ann Royal Coll Sur Eng**, v. 40, n. 5, p. 306, 1967

WHITE, J. C. Multiple benign cystic epitheliomata. **J Cut Dis**, v. 12, p. 477, 1894.

WOOLGAR, J. A.; PIPPIN, J. W.; BROWNE, R. M. A comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevus syndrome and control patients. **J Oral Pathol Med**, v. 16, n. 2, p. 75-80, 1987.

WRIGHT, J. M.; VERED, M. Update from the 4th edition of the world health organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumors. **Head Neck Pathol**, v. 11, n. 1, p. 68-77, 2017.

WUSHOU, A; ZHAO, Y. J; SHAO, Z. M. Marsupialization is the optimal treatment approach for keratocystic odontogenic tumour. **J Cran-Max Sur**, v. 42, n. 7, p. 1540-1544, 2014.

ZHAO, Y. F; WEI, J. X; WANG, S. P. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. **Oral Sur, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and End**, v. 94, n. 2, p. 151-156, 2002.

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO REVESTIMENTO EPITELIAL DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS SINDRÔMICOS E ISOLADOS

FERREIRA, C. R.¹; CAVALCANTE, C. B.²; NONAKA, C. F. W.³; NOGUEIRA, R. L. M.⁴; BRASIL, A. W. L.⁵; MONTEIRO, B. V. B.⁶

¹Christany Rodrigues Ferreira, Curso de Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

²Roberta Barroso Cavalcante DDS, PhD. Departamento de Patologia Oral, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brasil.

³Cassiano Francisco Weege Nonaka DDS, PhD. Departamento de Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

⁴Renato Luiz Maia Nogueira, DDS, PhD. Departamento de Patologia Oral, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brasil.

⁵Arthur Willian de Lima Brasil, DDS, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Rondônia, Rolim de Moura, RO, Brasil.

⁶Bárbara Vanessa de Brito Monteiro, DDS, PhD. Curso de Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

Autor para correspondência

Bárbara Vanessa de Brito Monteiro.

Av. Universitária, S/N. Bairro Santa Cecília, Patos-PB.

CEP 58708-110 Telefone: +55 (083) 3511 4045 / 35114068

Email: barbaravbm@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O Ceratocisto Odontogênico (CO) é uma lesão cística que tem origem em remanescentes da lâmina dentária, caracterizada por seu padrão infiltrativo, com altas taxas de recorrência. Esta lesão pode estar associada à Síndrome Gorlin-Goltz, que, dentre outros achados, pode apresentar múltiplos COs nos maxilares. O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente os aspectos histopatológicos do revestimento epitelial cístico dos Ceratocisto Odontogênico Não-Sindrômicos (CONS) e Ceratocistos Odontogênicos Síndrômicos (COS). **Metodologia:** A análise da espessura epitelial foi realizada de duas maneiras: por meio da contagem de camadas de células e utilizando o *software Image J* para realizar medições. A presença de exocitose foi avaliada e classificada de acordo com a presença de células inflamatórias nos terços epiteliais. A contagem de mitoses e *buddings* foi realizada em toda a extensão do epitélio. **Resultados:** Foram incluídos na amostra 54 casos de CO, sendo 30 de COI e 24 de COS. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quanto à espessura epitelial entre os grupos. A presença de células inflamatórias no epitélio (exocitose) foi evidenciada em grande parte da amostra, sem diferenças significativas entre os COIs e COSs. A contagem de mitoses e *buddings* não encontrou diferenças estatísticas significativas entre os grupos. **Conclusão:** As possíveis diferenças atribuídas aos COSs, encontradas na literatura, não puderam ser evidenciadas através dos critérios histopatológicos investigadas no epitélio do revestimento cístico das lesões deste estudo.

Palavras Chaves: Cisto Odontogênico; Síndrome do Nevo Basocelular; Patologia.

INTRODUÇÃO

O ceratocisto odontogênico (CO) foi descrito primeiramente por Mikulicz e apresentado por Philipsen em 1956¹. Esta lesão é caracterizada por ser infiltrativa, com altas taxas de recorrência, e se apresenta mais comumente entre a segunda e quarta década de vida, com uma predileção para o sexo masculino. É predominantemente encontrada na região posterior da mandíbula e ao exame radiográfico os achados são encontradas áreas de radiolucência unilocular ou multilocular com finas margens bem definidas e escleróticas^{2,3}.

O CO tem origem em remanescentes da lâmina dentária^{4,5}. Em exame histopatológico, é caracterizado como uma cavidade cística revestida por epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado, com uma superfície de paraqueratina ondulada e células basais colunares dispostas em paliçada, com núcleos hipercromáticos³.

Devido à sua associação com a síndrome Gorlin-goltz (SGG), o CO é uma importante lesão odontogênica^{6,7}. Jarisch⁸ (1894) e White⁹ (1894) foram os primeiros a relatar a síndrome. Mais tarde, Gorlin e Goltz¹⁰ (1960) tabularam todos os casos até 1960 e sugeriram um conjunto de parâmetros bem definidos, tais como: carcinomas de células basais nevoides múltiplas, costelas bífidas, múltiplos ceratocistos odontogênicos e outras características; podendo também ser chamada de síndrome do nevo basocelular ou até síndrome do carcinoma nevoide basocelular¹¹.

Em estudos publicados na literatura, quando os CO sindrômicos (COS) são comparados aos CO não-sindrômicos (CONS), observou-se um comportamento menos agressivo caracterizado por menores crescimentos e capacidade de infiltração nos casos não sindrômicos, bem como maior tendência à recorrência nos COS¹²⁻¹⁴. Um outro estudo mostrou uma contagem mitótica significativamente maior em COs com múltiplas aparições em relação aos COs solitários¹⁵.

Sabendo-se da importância e do perfil biológico potencialmente agressivo deste cisto odontogênico, o presente estudo tem por finalidade elencar comparativamente as características histopatológicas do revestimento epitelial cístico dos COS e CONS.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido à apreciação do comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande através da Plataforma Brasil (CAAE: 72893417.9.0000.5575), sendo aprovado sob o parecer 2.350.590. Os espécimes correspondiam a casos de CO

arquivados no Departamento de Odontologia, Setor de Patologia Oral, da Universidade Estadual da Paraíba. Os espécimes corados em HE e dispostos em lâminas de vidro, foram analisados em microscópio biológico binocular com óptica acromática N107 – Coleman. As lâminas foram avaliadas em toda sua extensão com finalidade de verificar a quantidade e qualidade do epitélio em cada caso, sendo excluídos aqueles que não continham tecido epitelial suficiente e adequado para o estudo. A amostra foi composta por dois grupos de CO, um contendo pacientes diagnosticados com a SGG (COS) e o outro composto por pacientes não síndrômicos, que foram acometidos por CO não recorrentes e com uma única aparição (CONS). Utilizou-se a câmera acoplada em um *smart phone* para realizar as fotografias do epitélio de revestimento cístico. Um adaptador de celular para microscópio/telescópio universal SP11006 – Greika que foi utilizado para manter o *smart phone* fixo durante as fotografias e padronizá-las. A espessura do epitélio foi medida com o auxílio do programa *Image J* – Java. Foram analisadas os seguintes aspectos morfológicos do revestimento epitelial dos COSs: a espessura epitelial, a contagem de mitoses, a presença de exocitose e a contagem dos brotamentos tumorais (*tumor buddings*).

Para a verificação da espessura do revestimento epitelial, foram utilizadas duas metodologias: a primeira foi baseada na metodologia descrita por Moreira (2000) e adaptada para este estudo, onde foram avaliados 5 campos consecutivos em um aumento de 400 x e classificados em atróficos ou hiperplásicos de acordo com o número de camadas de células. Os casos que apresentaram de 2 a 5 camadas de células foram classificados como atróficos, de 5 a 8 camadas como normal, e mais de 8 camadas como hiperplásicos. Para a outra análise de espessura epitelial, foram realizadas fotomicrografias de cinco campos consecutivos, no aumento 400x para cada caso. A espessura foi medida com o auxílio do programa *Image J*. Para cada fotomicrografia, foram feitas três medidas da espessura do epitélio e então calculou-se a média de cada campo e depois a média para cada caso.

Para a contagem de mitoses foi seguida a metodologia adaptada de Bello (2016). Realizou-se uma varredura em toda a lâmina com aumento de 400x, contabilizando todas as mitoses encontradas. Foram desconsideradas as mitoses da camada basal. A metodologia apresentada por Bello (2016), contabilizou as mitoses em dez campos de cada lâmina. Neste estudo, a contagem foi realizada em toda lâmina.

Para verificar a presença de exocitose foram utilizada duas abordagens: a primeira foi adaptada a partir da metodologia descrita por Tsai (2004), avaliando o grau de células inflamatórias presentes no epitélio. Utilizando-se cinco campos microscópicos consecutivos no aumento de 400x, cada espécime teve o epitélio classificado em Grau I, células inflamatórias

inferiores a 1/3 da espessura do epitélio por campo; Grau II, células entre 1/3 e 2/3 por campo; Grau III, células inflamatórias superiores a 2/3 por campo. A classificação de cada espécime foi baseada na condição inflamatória média dos cinco campos. Na segunda metodologia foi feita uma varredura em toda lâmina e registrada a presença ou ausência de exocitose no epitélio.

A partir da metodologia exposta por Cunha (2016), utilizando-se o aumento 400x, as aparições dos brotamentos tumorais foram contabilizadas.

Os resultados obtidos foram tabulados em planilha eletrônica Excel (*Microsoft Office 2011 for Mac*) e posteriormente exportados para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), onde foram utilizados os testes estatísticos adequados de acordo com a distribuição da amostra.

RESULTADOS

Após a avaliação quanto à quantidade e qualidade do material disposto nas lâminas de vidro, foram incluídos na amostra 54 casos de CO, sendo 30 de COI e 24 de COS.

A avaliação da classificação da espessura epitelial entre normal, atrófica ou hipertrófica, não encontrou diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos ($p = 0.232$). No grupo de COI 63,3% dos casos tiveram a espessura epitelial classificada como normal (Figura 1A) e no grupo de COS, 79,1%. Os dados referentes às médias do número de camadas e das medições da espessura epitelial, não exibiram diferenças estatisticamente significativas, conforme pode ser observado na Tabela 01.

Tabela 01: Espessura Epitelial dos Ceratocistos Odontogênicos Isolados (COI) e Síndromicos (COS).

Espessura Epitelial	COI	COS	<i>p</i>
Média do nº de camadas (DP)	7.15 (1.302)	6.83 (1.197)	0.367*
Mediana da espessura epitelial em µm (DP)	99.47 (75)	84.63 (57)	0.626**

DP= desvio padrão

* *Teste t de Student.*

** *Teste de Shapiro-Wilk.*

Os dados referentes à exocitose (Figura 1B) encontrada nas lesões estudadas quanto à presença ou ausência e quanto ao número de campos microscópicos em que foram identificadas exocitose Grau I, II ou III estão apresentados na Tabela 02.

Tabela 02: Presença de Exocitose nos casos de Ceratocistos Odontogênicos Isolados (COI) e Síndrômicos (COS).

Tipo de lesão	Presença de Exocitose (%)	Ausência de Exocitose (%)	*Grau I (DP)	*Grau II (DP)	*Grau III (DP)
COI	27 (90)	3 (10)	1.00 (1)	0 (1)	0 (1)
COS	24 (95,8)	1 (4,2)	1.00 (2)	0.5 (1)	0 (0)
Valor de <i>p</i>	0,620**		0.142***	0.080***	0.212***

DP = desvio padrão

*Mediana do número de campos em que foram encontrados exocitoses no respectivo grau em cada caso.

**Teste exato de fisher.

***Teste U de Mann-Whitney.

Os resultados encontrados quanto ao número de casos no qual foram detectados presença ou ausência de mitoses estão exibidos na Tabela 03. A quantidade identificada de *buddings* tumorais (Figura 1C) não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os casos de COI e COS. Os dados podem ser observados na Tabela 03.

Tabela 03: Presença de Mitoses e Buddings tumorais nos casos de Ceratocisto Odontogênico Isolados (COI) e Síndrômicos (COS).

Tipo de lesão	Presença de Mitoses (%)	Ausência de Mitoses (%)	Presença de Buddings (%)	Ausência de Buddings (%)
COI	13 (40)	17 (60)	6 (20)	24 (80)
COS	12 (50)	12 (50)	4 (17)	20 (83)
<i>p</i>	0,831*		1.000**	

*Teste de qui-quadrado.

**Teste exato de fisher.

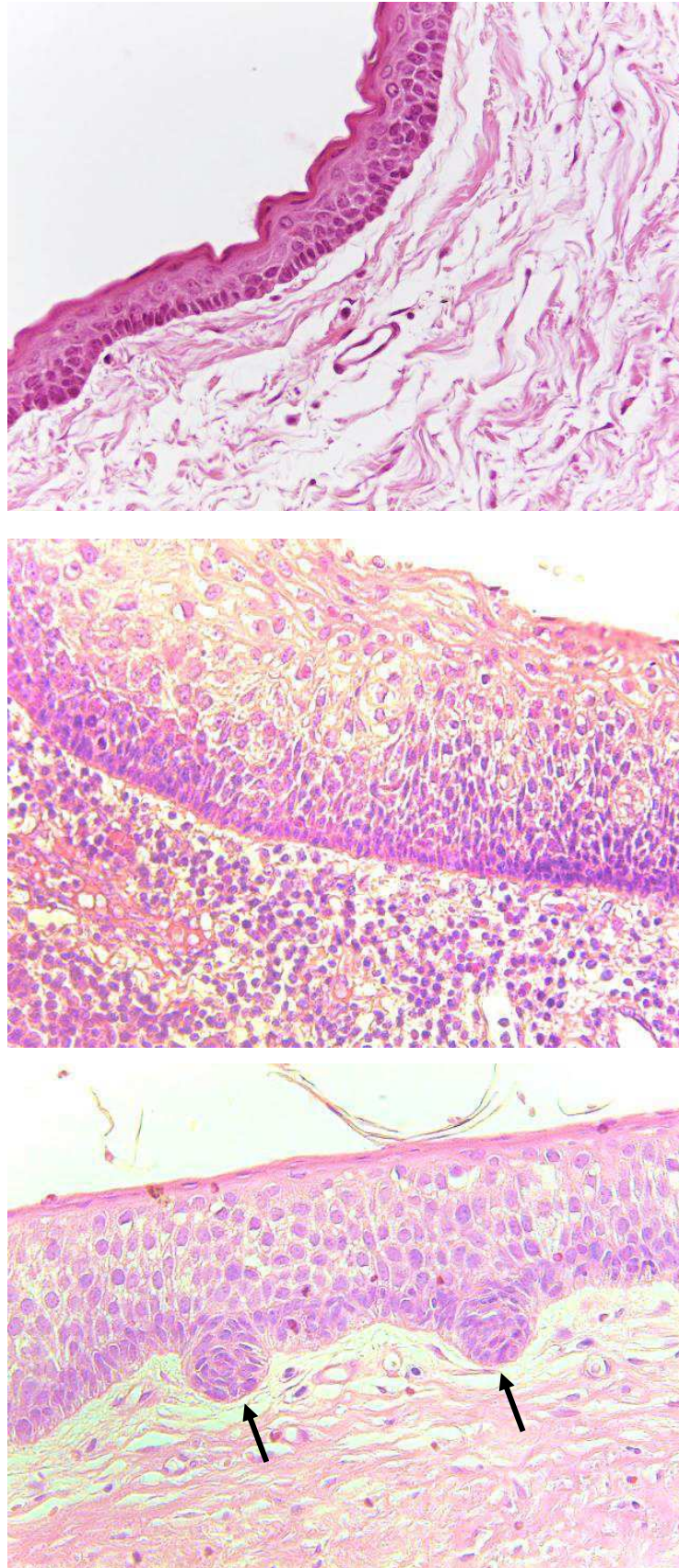


Figura 1. **A.** Ceratocisto odontogênico isolado (COI) exibindo espessura epitelial normal (HE, 40X). **B.** Ceratocisto odontogênico sindrômico (COS) apresentando exocitose (HE, 400X). **C.** *Buddings* tumorais (setas pretas) em COS (HE, 400X).

DISCUSSÃO

Estudos morfológicos vêm sendo realizados com COs para melhor entender o seu comportamento agressivo e seu potencial de recorrência¹⁵, assim como investigar possíveis características que diferenciem os COI e os COS¹⁹, porém ainda percebe-se uma escassez de estudos que relacionem aspectos histopatológicos dos COI e COS.

Quando se considera a espessura epitelial, não há uma concordância na literatura quanto ao número de camadas de células que compõem o epitélio de revestimento do CO, com valores variando entre 5 a 8 camadas^{20,21}. No presente estudo, a média da quantidade de camadas dos COs variou entre 6 e 8 camadas (COI = 7.15 e COS = 6.83), não demonstrando diferenças estatísticas significativas entre os grupos estudados, achado este que corrobora o estudo de Marques²⁰ (2006). Ainda no que concerne à espessura epitelial, observou-se que a maior parte a amostra enquadrou-se como epitélio de espessura normal. Com relação às medidas em micrômetros (μm), percebemos que a mediana dos casos de COI foi 99.47 μm e 84.63 μm nos casos de COS, sem diferenças estatísticas significativas.

A presença de células inflamatórias (exocitose) no epitélio dos COs foi encontrada em 90% dos casos de COI e 95,8% dos casos de COS, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,620$). Um estudo publicado por Woolgar¹⁹, em 1987, comparou uma série de casos de COS (164) e COI (379) e constatou que no grupo de COI a inflamação tecidual estava presente em 58% das lesões, e no grupo de COS em 71% das lesões ($p < 0,02$). A diferença entre os resultados de Woolgar¹⁹ (1987) e do presente estudo provavelmente está associada ao fato de que o autor não delimitou seu estudo ao epitélio das lesões. Neste sentido, Bello¹⁵ (2016), ao avaliar a parede cística dos COIs, considerou a inflamação significativa quando provocava uma alteração no revestimento epitelial das lesões, o que foi encontrado em 58,3% da sua amostra. No presente estudo, a distribuição de exocitose nas camadas celulares epiteliais também foi avaliada, porém percebeu-se que não ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os grupos estudados.

Com relação às mitoses, alguns estudos demonstraram que a contagem mitótica é superior no COS quando relacionados aos COI^{12,19,22}. De forma contrária, os dados deste estudo não mostraram altos índices de mitose. Uma possível explicação para esta disparidade é que neste estudo as mitoses encontradas na camada basal não foram consideradas. Em outra investigação, que estudou COI e CO múltiplos (apenas um caso com o diagnóstico de SGG), também não foram contabilizadas as mitoses na camada basal do epitélio, porém a identificação

de mitoses foi bem maior no grupo de CO múltiplos (COM), mas os valores encontrados nos COI (36,9%)¹⁵ foram semelhantes aos encontrados nesta pesquisa (40%).

Assim como as mitoses, uma maior contagem de *buddings*, que são brotamentos da camada basal do epitélio de revestimento para o tecido conjuntivo subepitelial, está relacionada à recorrência desta lesão. No estudo de Cunha¹⁸ (2016), os brotamentos epiteliais estiveram presentes em 75% das lesões recorrentes (não especificando a presença ou não da SGG nos casos das amostras) contra 16,62% das lesões não recorrentes. Em outro estudo, onde compararam-se COI e COM, a incidência dos *buddings* foi maior entre os COM (13,3% COM e 6,2% COI), sendo esta diferença estatística significativa¹⁵. No entanto, com relação aos COS, neste estudo verificamos que não houve diferença estatística significativa ao ser comparada com a contagem de *buddings* nos COIs. Uma outra investigação encontrou valores que concordaram com estes achados, nela os brotamentos epiteliais estavam presentes em 14% dos COS e 14% COI¹⁹.

Estudos prévios que correlacionem comparativamente os aspectos histopatológicos dos COS e COI, especialmente aqueles que centrem suas investigações nas características epiteliais deste cisto, são escassos. Desta forma, enfatiza-se a importância deste estudo por buscar comparar o comportamento do revestimento epitelial cístico dos COI e COS. Entende-se que esta escassez pode ter ocorrido por dificuldades em adquirir uma amostra considerável de COS, devido a se tratar de um síndrome rara com uma incidência relatada como sendo presente em 1 a cada 50.000 a 150.000 na população geral²³.

Tendo em vista todas as informações fornecidas neste estudo, percebe-se que o comportamento do epitélio do CO é semelhante em ambos os grupos. Não encontrando grandes diferenças histopatológicas entre os COS e os COI, o que corrobora o estudo de Manfredi¹⁴ (2004) que relatou não ocorrer diferenças histopatológicas entre os grupos.

CONCLUSÃO

No presente estudo, os COIs e COSs exibiram, em sua maioria, espessura epitelial normal sem apresentar grandes variações entre os grupos estudados. A exocitose esteve presente em grande parte da amostra de forma homogênea entre os COIs e COSs. A contagem de *buddings* e mitoses não exibiu diferenças estatísticas significativas entre os grupos estudados. Desta forma, as diferenças atribuídas aos COS relatadas na literatura, não podem ser evidenciadas através de critérios histopatológicos investigadas no epitélio do revestimento cístico destas lesões neste estudo.

Referências

- 1 Philipsen HP. Om Keratocyster (Kolesteaomer) I kaeberne. Tandlaegebladet. 1956; 60: 963-980.
- 2 Finkelstein MW, Hellstein JW, Lake KS, Vincent SD. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective analysis of genetic, immunohistochemical and therapeutic features. Proposal of a multicenter clinical survey tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116(1), 75-83.
- 3 Santos RSL, de Moraes RPFM, do Amaral SGK, Rocha AC, Prado JD, da Cruz PDE. Odontogenic keratocyst: The role of the orthodontist in the diagnosis of initial lesions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017; 152(4): 553-556.
- 4 Kannan KS, Sundharam SB, Manikandan R. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Indian J Dent Res.* 2006; 17(1), 50.
- 5 Shear M, Speight P. Cysts of the oral and maxillofacial regions antrum. *Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions.* 2007; 4e, 162-170.
- 6 Agaram, N P, Collins, B M, Barnes, L, Lomago, D, Aldeeb, D, Swalsky, P, et al. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128:3 313-317.
- 7 Figueroa A, Correnti M, Avila M, Andea A, DeVilliers P, Rivera H. Keratocystic odontogenic tumor associated with nevroid basal cell carcinoma syndrome: similar behavior to sporadic type?. *Otolaryngol—Head Neck Sur.* 2010; 142(2): 179-183.
- 8 Jarisch W. Zur Lehre von den Hautgeschewulsten. *Arch Fur Dermatol Syph.* 1894; 28: 163.
- 9 White JC. Multiple benign cystic epitheliomata. *J Oral Pathol Med.* 1894; 12: 477.
- 10 Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevroid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *New Engl J Med.* 1960; 262(18), 908-912.
- 11 Joshi PS, Deshmukh V, Golgire S. Gorlin-goltz syndrome. *Dent Res J.* 2012; 9(1), 100.
- 12 Díaz-Fernández JM, Infante-Cossío P, Belmonte-Caro R, Ruiz-Laza L, García-Perla-García A, Gutiérrez-Pérez JL. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015; 10: E57-66.
- 13 Kimi K, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Immunohistochemical analysis of cell-cycle- and apoptosis-related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30(7), 434-442.

- 14 Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(2), 117-124.
- 15 Bello, IO, Keratocystic odontogenic tumor: A biopsy service's experience with 104 solitary, multiple and recurrent lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal,* 2016; 21(5): e538.
- 16 Moreira PR, Santos DFM, Martins RD, Gomez RS. CD57+ cells in radicular cyst. *Int Endod J.* 2000; 33(2), 99-102.
- 17 Tsai CH, Weng SF, Yang LC, Huang FM, Chen YJ, Chang YC. Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator and type I plasminogen activator inhibitor in radicular cysts. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(3): 156-161.
- 18 Cunha, JF, Gomes, CC, Mesquita, RA, Goulart, EMA, Castro, WH, Gomez, RS. Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst: a cohort retrospective analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 121(6): 629-635.
- 19 Woolgar JA, Pippin JW, Browne RMA. Comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevus syndrome and control patients. *J Oral Pathol Med.* 1987; 16 (2) 75-80.
- 20 Marques JAF, Neves JL, Alencar DA, Lemos IM, Marques LC. Ceratocisto odontogênico: relato de caso. *Sitientibus.* 2006; 34: 59-69.
- 21 Slootweg PJ. Odontogenic tumours—an update. *Cur Diagn Pathol.* 2006; 12(1): 54-65.
- 22 Jordan RC. Histology and ultrastructural features of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxl Sur Clin North Am.* 2003; 15(3): 325.
- 23 Khaliq MIU, Shah AA, Ahmad I, Hasan S, Jangam SS. Keratocystic odontogenic tumors related to Gorlin–Goltz syndrome: A clinicopathological study. *J Oral Biol Cran Res.* 2016; 6(2), 93-100.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CO é uma lesão com padrão infiltrativo e altas taxas de recorrência, tendo estas características aguçadas quando estão relacionadas com a SGG, associadas ao fato de que nos pacientes síndrômicos há o surgimento múltiplo destas lesões. Outra característica que traz ainda mais relevância para os estudos com esta temática é que em muitos casos o CO é o primeiro sinal desta síndrome.

Tratando-se das características morfológicas, sabe-se que os COs apresentam um revestimento epitelial relativamente delgado, podendo destacar-se da cápsula cística que torna-se friável durante o procedimento cirúrgico, o que culminaria com uma maior possibilidade de recorrência desta lesão. No que concerne à espessura epitelial, os resultados obtidos nesta pesquisa identificaram que, em média, entre 6 a 8 camadas de células compõem o epitélio dos COSs, o que foi considerada como uma espessura normal, sem atrofia ou hiperplasia na maior parte da amostra, não apresentando diferenças significativas entre os grupos. Ao avaliar a espessura em micrômetros, a mediana encontrada também foi semelhante nas lesões isoladas e síndrômicas.

A presença de exocitose foi identificada na maior parte da amostra em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre os COI e COS. *Buddings* e mitoses foram contabilizados e ao comparar os números obtidos nos dois grupos estudados verificou-se que não ocorreram diferenças estatísticas significativas.

Desta forma, conclui-se que as variáveis histopatológicas estudadas não refletem as peculiaridades observadas no CO quando está relacionado com a SGG, porém entende-se a importância dos dados encontrados para uma melhor compreensão quanto o comportamento desta lesão.

ANEXO A



Forma e preparação de manuscritos

1 APRESENTAÇÃO DO MANUSCRITO

1.1 Estrutura do manuscrito

1.1.1 Página de rosto deverá ser submetida como arquivo suplementar deverá conter apenas:

- O título do manuscrito em inglês.
- Os nomes dos autores na ordem direta seguido da sua afiliação institucional. Para autores brasileiros as afiliações devem vir em português, em espanhol para latino-americanos e em inglês para as demais nacionalidades.
- Endereço completo do autor correspondente, a quem todas as correspondências devem ser endereçadas, incluindo telefone e endereço de e-mail.

1.1.2 Texto

- O artigo deverá ser previamente traduzido ou revisado por empresa ou profissional autônomo que assegurem a qualidade do texto. Autores que tenham a língua inglesa como nativa deverão apresentar declaração na qual se responsabilizam pela redação.
- Título do trabalho em inglês;
- Resumo estruturado em parágrafo único: deverá incluir o máximo de 300 palavras, ressaltando-se no texto uma pequena introdução, objetivo, material e métodos, resultados e conclusões.
- Palavras-chave: (correspondem às palavras ou expressões que identificam o conteúdo do artigo). Para determinação das palavras-chave os autores deverão consultar a lista de assuntos do [MeSh](#) e os Descritores em Ciências da Saúde - [DeCS](#). Deve-se usar ponto final para separar as palavras-chave, que devem ter a primeira letra da primeira palavra em letra maiúscula. Ex: Dental implants. Fixed prosthesis. Photoelasticity. Passive fit.
- Introdução: resumo do raciocínio e a proposta do estudo, citando somente referências pertinentes. Estabelecer a hipótese do trabalho.

- **Material e Métodos:** o material e os métodos são apresentados com detalhes suficientes para permitir a confirmação das observações. Incluir cidade, estado e país de todos os fabricantes depois da primeira menção dos produtos, reagentes ou equipamentos. Métodos publicados devem ser referenciados e discutidos brevemente, exceto se modificações tenham sido feitas. Indicar os métodos estatísticos utilizados, se aplicável. Consultar o item 3 para princípios éticos e registro de ensaios clínicos.
- **Resultados:** apresenta os resultados em uma sequência lógica no texto, com tabelas e ilustrações. Não repetir no texto todos os dados das tabelas e ilustrações, enfatizando somente as observações importantes. Utilizar o mínimo de tabelas e ilustrações possível.
- **Discussão:** enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões resultantes. Não repetir em detalhes dados ou informações citadas na introdução ou resultados. Relatar observações de outros estudos relevantes e apontar as implicações de seus achados e suas limitações.
- **Conclusão(ões):** (quando houver).
- **Agradecimentos** (quando houver) - agradeça a pessoas que tenham contribuído de maneira significativa para o estudo. Especifique auxílios financeiros citando o nome da organização de apoio de fomento e o número do processo.
- **Referências** (ver item 2.3)

2 NORMALIZAÇÃO TÉCNICA

O manuscrito deve ser digitado com: espaçamento de 1,5, fonte Arial, tamanho 11, 3 cm de margem de cada um dos lados, papel A4, perfazendo um total de, no máximo, 15 páginas, incluindo ilustrações (gráficos, fotografias, tabelas etc).

2.1 Ilustrações e Tabelas

2.1.1 As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros etc.), serão consideradas no texto como figuras, sendo limitadas ao mínimo indispensáveis e devem ser adicionadas em arquivos separados, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem no texto.

2.1.2 As ilustrações deverão ser encaminhadas em formato .tiff, ou .jpg, com no mínimo 300 dpi de resolução e 10 cm de largura. Esses arquivos deverão estar separados e não inseridos no texto do Word.

2.1.3 As tabelas deverão ser logicamente organizadas, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. A legenda será colocada na parte superior das mesmas. As tabelas deverão ser abertas nas laterais direita e esquerda. As tabelas deverão ser enviadas em formato .xls.

2.1.4 As legendas correspondentes deverão ser claras, concisas e localizadas ao final do trabalho em forma de lista separada e precedidas da numeração correspondente.

2.1.5 As notas de rodapé de ilustrações e tabelas serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

2.2 Citação de autores

A citação dos autores no texto poderá ser feita de duas maneiras:

1) Somente numérica: "... and interfere with the bacterial system and tissue system"^{3,4,7-10}. As referências devem ser citadas em ordem crescente no parágrafo.

2) ou alfanumérica:

- Um autor: Gatewood³¹ (2012)
- Dois autores: Cotti and Mercurio¹⁹ (2016)
- Três autores: Azar, Safi, Nikaein²⁷ (2012)
-
- Mais que três autores: Gealh, et al.²⁸ (2014)
- Caracteres de pontuação tal como pontos e vírgulas devem ser colocados depois da citação numérica dos autores. Ex: Ferreira³⁸ (2015).

2.3 Referências

As Referências deverão obedecer aos requisitos "Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals - Vancouver", para a submissão de manuscritos a revistas biomédicas - disponível no seguinte endereço eletrônico:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

2.3.1 Toda referência deverá ser citada no texto. Elas devem ser ordenadas de acordo com sua apresentação no texto e numeradas sequencialmente em ordem crescente. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o padrão MEDLINE

2.3.2 Não incluir comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

2.3.3 Teses, dissertações, monografias e resumos não serão aceitos como referências.

2.3.4 Listar os nomes dos 6 primeiros autores do trabalho; excedendo este número, os 6 primeiros autores do trabalho devem ser citados, seguidos pela expressão ", et al.", que deve ser seguida por ponto e não escrita em itálico.

Ex: Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, Lima VM, et al.

2.3.5 Não ultrapassar a citação de 40 referências.

Exemplos de referências:

Livro

Preedy VR, organizator. Fluorine: chemistry, analysis, function and effects. London: Royal Society of Chemistry; 2015.

Capítulo de Livro

Buzalaf CP, Leite AL, Buzalaf MA. Fluoride metabolism. In: Preedy VR, organizator. Fluorine: chemistry, analysis, function and effects. London: Royal Society of Chemistry; 2015. p. 54-72.

Artigo de periódico

Gorduysus M, Nagas E, Torun OY, Gorduysus O. A comparison of three rotary systems and hand instrumentation technique for the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal. Aust Endod J. 2011;37(3):128-33.

Artigo de periódico exclusivamente na Internet (com identificador eletrônico)

Rudolph H, Ostertag S, Ostertag M, Walter MH, Luthardt RG, Kuhn K. Reliability of light microscopy and a computer-assisted replica measurement technique for evaluating the fit of dental copings. J Appl Oral Sci [Internet]. 2018[cited 2017 Dec 12];26:e20160590. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0590>

Artigo de periódico com DOI

Wagner F, Strasz M, Traxler H, Schicho K, Seemann R. Evaluation of an experimental oblique plate for osteosynthesis of mandibular condyle fractures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017;124(6):537-41. doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.004

Artigo de periódico Epub ahead of print/In press/Forthcoming

Nair R, Chiu SE, Chua YK, Dhillon IK, Li J, Yee RT. Should short-term use of alcohol containing mouthrinse be avoided for fear of worsening xerostomia? J Oral Rehabil. Forthcoming 2017. doi: 10.1111/joor.12587

Artigos com mais de 6 autores:

Citam-se até os 6 primeiros seguidos da expressão " ,et al."

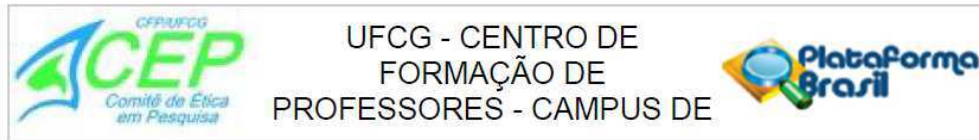
Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:711-7

Volume com suplemento e/ou Número Especial

Davidson CL. Advances in glass-ionomer cements. J Appl Oral Sci. 2006;14(sp. Issue):3-9.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

ANEXO B



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS ISOLADOS, RECORRENTES E SINDRÔMICO

Pesquisador: Bárbara Vanessa de Brito Monteiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72893417.9.0000.5575

Instituição Proponente: Universidade Federal de Campina Grande

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.350.590

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa intitulado AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS ISOLADOS, RECORRENTES E SINDRÔMICOS, 72893417.9.0000.5575 e sob responsabilidade de Bárbara Vanessa de Brito Monteiro trata de um estudo observacional e descritivo, com análise quantitativa, qualitativa e comparativa dos aspectos histopatológicos dos ceratocistos odontogênicos associados à Síndrome de Gorlin.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS ISOLADOS, RECORRENTES E SINDRÔMICOS tem por objetivo principal um estudo observacional e descritivo, com análise quantitativa, qualitativa e comparativa dos aspectos histopatológicos dos ceratocistos odontogênicos associados à Síndrome de Gorlin.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do projeto de pesquisa foram especificados adequadamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS ISOLADOS, RECORRENTES E SINDRÔMICOS é importante e os métodos especificados estão adequados à proposta do trabalho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos estão apresentados de forma adequada. O autor da pesquisa Bárbara Vanessa de Brito Monteiro redigiu e apresentou de forma correta os seguintes itens: Termo de Consentimento Livre e Espontâneo, folha de rosto, carta de anuência, cronograma, orçamento e demais documentos necessários à aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando o que foi exposto, sugerimos a APROVAÇÃO do projeto AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE CERATOCISTOS ODONTOGÊNICOS ISOLADOS, RECORRENTES E SINDRÔMICOS, número 72893417.9.0000.5575 e sob responsabilidade de Bárbara Vanessa de Brito Monteiro.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_922610.pdf	03/10/2017 11:58:55		Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/10/2017 11:58:29	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/10/2017 11:56:40	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade.pdf	17/05/2017 10:11:18	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_de_concessao.pdf	17/05/2017 10:10:55	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispena_TCLE.pdf	17/05/2017 10:07:14	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	17/05/2017 10:06:06	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	17/05/2017 09:58:10	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia.pdf	17/05/2017 09:51:26	Bárbara Vanessa de Brito Monteiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAJAZEIRAS, 26 de Outubro de 2017

Assinado por:

Paulo Roberto de Medeiros
(Coordenador)