



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**Faculdade de Odontologia de Piracicaba**

**JOSÉ LAURENTINO FERREIRA FILHO**

**AVALIAÇÃO DE DIFERENTES MODALIDADES TERAPÊUTICAS EM LESÕES  
CENTRAIS DE CÉLULAS GIGANTES**

Piracicaba-SP

2015

**JOSÉ LAURENTINO FERREIRA FILHO**

**AVALIAÇÃO DE DIFERENTES MODALIDADES TERAPÊUTICAS EM LESÕES  
CENTRAIS DE CÉLULAS GIGANTES**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Estomatopatologia, na Área de Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes

Piracicaba-SP

2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 152132/2014-7

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

F413a Ferreira Filho, José Laurentino, 1990-  
Avaliação de diferentes modalidades terapêuticas em lesões centrais de células gigantes / José Laurentino Ferreira Filho. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Marcio Ajudarte Lopes.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Corticosteróides. 2. Calcitonina. 3. Cirurgia. I. Lopes, Marcio Ajudarte, 1967-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Evaluation of different therapeutic modalities in central giant cell lesion

**Palavras-chave em inglês:**

Corticosteroids

Calcitonin

Surgery

**Área de concentração:** Estomatologia

**Titulação:** Doutor em Estomatopatologia

**Banca examinadora:**

Marcio Ajudarte Lopes [Orientador]

Vanessa Rocha Lima Shcaira

Lara Maria Alencar Ramos Innocentini

Pablo Agustin Vargas

Felipe Paiva Fonseca

**Data de defesa:** 26-10-2015

**Programa de Pós-Graduação:** Estomatopatologia

## Folha de aprovação



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 26 de Outubro de 2015, considerou o candidato JOSÉ LAURENTINO FERREIRA FILHO aprovado.

PROF. DR. MARCIO AJUDARTE LOPES

PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> VANESSA ROCHA LIMA SHCAIRA

PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> LARA MARIA ALENCAR RAMOS INNOCENTINI

PROF. DR. PABLO AGUSTIN VARGAS

PROF. DR. FELIPE PAIVA FONSECA

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

## **Dedicatória**

Dedico esta tese aos meus amados pais, José Laurentino e Magnólia Queiroz, que sempre me apoiaram, continuam mostrando o valor da luta, da perseverança, e me proporcionaram uma boa educação para que eu pudesse concretizar mais um passo importante na minha vida. Obrigado por acreditarem em mim e por serem pais maravilhosos. Espero que esta etapa, que agora termino, possa de alguma forma retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem.

## **Agradecimentos**

A Deus, por me proporcionar tantas vitórias, por ser meu Mestre, minha direção, meu amigo e por estar presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Joyce Anny, Jeyce Anny e Enoque Neto, pelo carinho, união, inabalável amizade e compreensão.

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor, Prof. Dr. José Tadeu Jorge.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques e Diretor Associado, Prof. Dr. Francisco Haiter Neto

Agradeço à CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela concessão da bolsa durante todo o período de realização deste doutorado.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cíntia Pereira Machado Tabchoury, Coordenadora Geral da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes, pela dedicação e compreensão, oportunidades cedidas, e pelo apoio em todos os momentos, minha imensa gratidão por orientar este trabalho e pelos valiosos ensinamentos durante o curso de doutorado.

Ao Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida, pela oportunidade de fazer membro da equipe de rotina histopatológica e seus valiosos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Jacks Jorge, pelas oportunidades cedidas durante o curso de mestrado, como meu orientador.

Ao Prof. Dr. Rogério da Silva Jorge, muito obrigado pelo profissionalismo, pela sincera amizade e pela total disponibilidade que sempre revelou para comigo.

À Prof<sup>a</sup> Doutora Maria Elvira Pizzigatti Corrêa, um agradecimento especial, pelas palavras doces, transmissão de confiança e conhecimento; e disponibilidade de ensino na área de odontologia hospitalar.

À Prof<sup>a</sup> Doutora Vanessa Rocha Lima Schaira pelo acolhimento, generosidade e compartilhamento de conhecimentos na área de odontologia hospitalar.

Aos demais Professores Doutores das Áreas de Semiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Alan Roger dos Santos Silva, Edgard Graner, Pablo Agustin Vargas e Ricardo Della Coletta.

A minha amiga Nathalia Caroline, um muito obrigado pela sua amizade, companheirismo e ajuda. Fatores muito importantes na minha chegada em Campinas-SP, que me permitiram encarar cada dia com particular motivação.

Aos amigos Vinicius Rabelo e Leonardo Reis, pela enorme amizade que criamos. Agradeço-lhes a partilha de bons momentos, a ajuda e os estímulos nas ocasiões de desânimo.

Aos amigos Felipe Nascimento, Andrey Justo, Bianca Wopereis, Fernando Primante, Lucas Nascimento, Mauri Júnior, Jaime Mishima, Andresa Mendoliver, Georgia Yamashita, Leonara Braz, Roberto Filho e Lucas Ismaily, obrigado pela forma como me acolheram e integraram em Campinas. Pela amizade, companhia e afeto. Muito Obrigado.

À minha turma de doutorado, César Rivera, Fernanda Moreira, Harim Tavares, Juscelino de Freitas, Priscilla Diniz e Wagner Gomes pela partilha dos bons momentos vividos.

À equipe e amigos de orocentro, Prof. Dr. Márcio Lopes, Aparecida Campion, Daniele Morelli, Dr. Rogério Elias, Marisol Galvis, Fernanda Moreira, Patrícia Fernandes, Diego Tetzner, Rodrigo Neves, Maurício Dourado e Ana Carolina Pellicoli.

À equipe e amigos de rotina histopatológica, Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida, Leonardo Reis, Débora Pereira, Marisol Galvis e Rodrigo Neves.

Aos demais colegas e amigos de pós-graduação: Alicia Rumayor, Ana Camila Messetti, Bruna Alves, Camilla Borges, Carine Oliveira, Carolina Carneiro, Caroline Mathias, Celeste Sánchez, Ciro Dantas, Elizabete Bagordakis, Felipe Paiva, Florence Juana, Gleyson Kleber, Isabel Schausltz, Jéssica Montenegro, Juliana do Nascimento, Karina Moraes, Luciana Yamamoto, Marco Aurélio, Marcondes Sena, Mariana Paglioni, Natália Palmier, Patrícia Fernandes, Raiza Vieira, Rebeca Nascimento, Rodrigo Soares, Renata Markman, Renato Assis, Suelem Chasse e Thayla Hellen.

Aos pacientes que prestaram uma contribuição fundamental para que este estudo fosse possível e para o avanço da investigação científica nesta área do conhecimento.

Ao prof Márcio de Moraes, doutoranda Clarice Alcântara e à equipe de CTBMF da FOP/UNICAMP, pela utilização de suas dependências na realização da coleta de dados e ajuda nesta pesquisa.

## RESUMO

**Introdução:** Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma lesão intraóssea benigna composta por tecido fibroso celular contendo focos de hemorragia e células gigantes multinucleadas. Acomete principalmente paciente do gênero feminino com idade inferior aos 30 anos. Mandíbula é mais afetada que a maxila e o tratamento de escolha geralmente é a cirurgia. Tratamentos conservadores com corticosteróide e calcitonina também têm sido realizados com resultados interessantes. **Objetivo:** Analisar as características clínicas, radiográficas e histopatológicas de lesões centrais de células gigantes tratadas com cirurgia, corticosteróide intralesional ou corticosteróide intralesional e calcitonina sistêmica. **Materiais e métodos:** Prontuários clínicos de 25 pacientes com diagnóstico de lesão central de células gigantes foram revisados e as informações foram coletadas. O grupo foi dividido em 3 subgrupos, de acordo com o tratamento proposto: corticosteróide (7), corticosteróide e calcitonina (8) e cirurgia (10). As lâminas histopatológicas foram revisadas. Foram realizadas correlações entre as variáveis estudadas. **Resultados:** A grande maioria dos pacientes apresentou bom resultado com ambos os tipos de tratamento, ocorrendo regressão total em 17 lesões, sendo 4 (57,1%) pacientes tratados exclusivamente por corticosteróide, 4 (50,0%) tratados por corticoterapia e calcitonina e 9 (90%) tratados por cirurgia. **Discussão:** O tratamento convencional para a Lesão Central de Células Gigantes é a curetagem ou a ressecção em bloco. Em pacientes adultos jovens e em crianças, o efeito mutilante que este tipo de tratamento pode acarretar deve ser levado em consideração, levando a uma busca por opções alternativas de tratamento. **Conclusão:** Os tratamentos medicamentosos utilizados foram eficazes, principalmente o uso de corticosteróide. O tratamento medicamentoso é indicado como primeira escolha, sendo realizada cirurgia adicional, se necessária. Estudos adicionais utilizando marcadores imunohistoquímicos para receptores de corticosteróide e calcitonina, são sugeridos para avaliar melhor a resposta terapêutica dos tratamentos com corticosteróide e/ou calcitonina.

**Palavras-chaves:** Lesão central de células gigantes. Corticosteróide. Calcitonina. Cirurgia

## ABSTRACT

**Introduction:** Central Giant Cell Lesion (CGCL) is defined by World Health Organization (WHO) as a benign intraosseous lesion consisting of cellular fibrous tissue containing focus of hemorrhage and multinucleated giant cells. Affects mainly female patients aged less than 30 years. Mandible is more affected than maxilla and treatment of choice is usually surgery. Conservative treatment with corticosteroids and calcitonin have also been conducted with interesting results. **Objective:** Analyze clinical, radiological and histopathological features of central giant cell lesion treated with surgery, intralesional corticosteroids or intralesional corticosteroids and systemic calcitonin. **Materials and methods:** Clinical Medical records of 25 patients diagnosed with central giant cell lesion were reviewed and the information was collected. Group was divided in 3 subgroups according to proposed treatment: corticosteroid (7), calcitonin and steroids (8) and surgery (10). Histopathological slides were reviewed. Correlations were made between variables. **Results:** Majority of patients had good results with both types of treatment, total regression occurring in 17 injuries, 4 (57.1%) patients treated only by corticosteroids, 4 (50.0%) treated by corticosteroids and calcitonin and 9 (90.0%) treated by surgery. **Discussion:** The classic treatment for CGCL may result in esthetic and functional defects, and thus, surgical procedures are undesirable in some cases, including in children and young adults, leading to a search for alternative treatment options. **Conclusion:** Drug treatments used were effective, mainly use of corticosteroids. Drug treatment is indicated as first choice and additional surgery if necessary. Further studies using immunohistochemical markers for corticosteroids and calcitonin receptors, are suggested to further evaluate therapeutic response of treatment by corticosteroids and/or calcitonin.

**Keywords:** Central Giant Cell Lesion. Corticosteroid. Calcitonin. Surgery

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>13</b>
2.1	ETIOLOGIA	13
2.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	14
2.3	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	15
2.4	CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS	15
2.5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	16
2.6	TRATAMENTO	17
2.6.1	Calcitonina	18
2.6.2	Corticosteróide	19
2.6.3	Interferon	25
2.6.4	Bisfosfonatos	26
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>29</b>
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	29
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	29
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
4.5	ANÁLISE MICROSCÓPICA	30
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE</b>	<b>63</b>
	<b>ANEXO</b>	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Lesão de células gigantes (LCG) pode ocorrer nos tecidos moles gengivais ou se localizar no interior dos ossos da mandíbula e maxila (Neville, Damm e White, 2001). Embora tenha sido denominada inicialmente como granuloma reparador de células gigantes, há pouca evidência de que represente uma reposta de reparo tecidual (Neville et al., 2009). Muitos autores acreditam que esta lesão seja reacional, e não-neoplásica. Porém, alguns casos podem ser microscopicamente semelhantes ao tumor de células gigantes dos ossos longos, sendo mais agressivos e recidivantes. Dessa forma, apresentam um comportamento mais semelhante ao de uma neoplasia (Neville, Damm e White, 2001; Regezi, Sciubba e Pogrel, 2002).

Atualmente o termo reparador não é mais utilizado, sendo denominada pelo termo lesão de células gigantes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) como "uma lesão intraóssea que consiste de tecido fibroso celular contendo múltiplos focos de hemorragia, agregados de células gigantes multinucleadas, e, ocasionalmente, de tecido ósseo" (Motamedi et al., 2007).

Quando ocorre dentro do osso é chamada lesão central de células gigantes (LCCG) e quando é extra-óssea é lesão periférica de células gigantes. O tratamento mais comum é a cirurgia, que varia de simples curetagem a ressecção (Kaffe et al., 1996). No entanto, este tipo de tratamento pode causar sequelas, principalmente quando se trata de LCCG. Com o passar dos anos, tratamentos não cirúrgicos para as LCCGs têm sido cada vez mais utilizados como forma alternativa à cirurgia, como o uso de calcitonina sistêmica (de Lange et al, 1999) e corticosteróide intralesional (Carlos e Sedano, 2002).

Apesar de ser uma boa alternativa de tratamento, não é possível prever qual paciente apresentará boa resposta. Aparentemente lesões menores, mais delimitadas e em mandíbula são mais prováveis de responderem melhor ao tratamento. Porém, há a necessidade de resultados mais claros para identificar quais pacientes poderão se beneficiar deste tipo mais conservador de tratamento (Kurtz, Mesa e Alberto, 2001; Carlos e Sedano, 2002; Vered et al., 2007).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ETIOLOGIA

Lesão central de células gigantes (LCCG) é uma das muitas lesões dos maxilares que apresenta na sua constituição, células gigantes multinucleadas (CGM). Mesmo não sendo uma lesão inflamatória granulomatosa verdadeira, o termo granuloma central de células gigantes (GCCG) ainda é utilizado por muitos autores (Neville et al., 2009; Stewart, 2013). Entretanto, o termo lesão central de células gigantes tem sido o mais aceitável. Há na literatura controvérsias quanto à origem desta lesão, sendo definida por alguns autores por representar uma proliferação benigna de células gigantes multinucleadas e fibroblastos ou até mesmo uma resposta reparadora à inflamação e à hemorragia intraóssea ocasionada por um trauma local (Lin et al., 2007). Estudos têm demonstrado que o comportamento clínico da lesão é contraditório a um processo reparador, e o termo lesão reparativa foi descartado (Motamedi et al., 2007). Apesar da verdadeira natureza da lesão ser desconhecida, de maneira geral a LCCG é considerada uma lesão benigna intraóssea, mesmo apresentando um comportamento agressivo (Pogrel, 2003; Houpis et al., 2010).

Sua contraparte extraóssea, conhecida como Lesão Periférica de Células Gigantes (LPCG), é considerada como uma reposta hiperplásica não usual do tecido conjuntivo diante de uma agressão ao tecido gengival (Stewart, 2013). A LPCG pode causar reabsorção óssea, em forma de taça, na crista do rebordo alveolar e têm baixa taxa de recorrência (Chaparro-Avendano et al., 2005; Motamedi et al., 2007).

## 2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A LCCG é uma lesão relativamente incomum, menos frequente que sua contraparte periférica (Stewart, 2013). Pode acometer uma ampla faixa etária, desde 2 a 80 anos de idade. No entanto, mais de 60% dos casos ocorrem em pessoas com menos de 30 anos de idade (Regezi et al., 2002; Carlos e Sedano 2002; Neville et al., 2009). Esta lesão corresponde a cerca de 7% de todas as proliferações benignas dos maxilares, com prevalência na região anterior dos maxilares (Suárez-Roa et al., 2009). É observada uma maior frequência em pacientes do gênero feminino, em uma proporção de mulher:homem de 2:1 (Vered et al., 2006a; Jadu et al., 2011), sendo a mandíbula o osso mais afetado, com aproximadamente 70% dos casos (Neville et al., 2009; Suárez-Roa et al., 2009). Esta lesão tem a tendência de envolver os maxilares desde a região anterior até os molares, com casual extensão pela linha média. A maioria dos casos envolve áreas de suporte dentário, porém podem ser observados casos no ramo ascendente e tuberosidade (Neville et al., 2001; Kruse-Lösler et al., 2006). É uma lesão que pode produzir expansão ou tumefação das corticais ósseas e ocasional perfuração com extensão para tecidos moles, podendo ser assintomática ou sintomática (Lange et al., 1999; Pogrel et al., 1999; Bataineh et al., 2002; Stewart, 2013).

Quanto ao comportamento clínico, a LCCG pode ser classificada como agressiva e não agressiva. As lesões agressivas manifestam-se por apresentar dor ou parestesia, crescimento rápido, expansão óssea, perfuração das corticais, reabsorção radicular e alta taxa de recidivas. As recidivas ocorrem com maior frequência em crianças do que em adultos (Kaban et al., 2002). As lesões não agressivas se distinguem por apresentar crescimento lento, assintomática, sem expansão óssea ou reabsorção radicular, sem extensão para tecidos moles, e com baixa frequência de recidivas (Kurtz et al., 2001). No quadro clínico de lesão não-agressiva, muitas vezes a lesão é diagnosticada através de exame clínico locorregional e intrabucal pela observação de expansão indolor do osso acometido ou por meio de exames imagiológicos de rotina, como radiografias panorâmicas e/ou periapicais (Adornato e Patcoff, 2001; Thomas et al., 2009).

## 2.3 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Os achados radiográficos não são específicos para o diagnóstico da LCCG (Bataineh et al., 2002; Neville et al., 2009), pois são características radiográficas comuns de outras lesões, como ameloblastoma, mixoma odontogênico, cisto ósseo aneurismático e tumor odontogênico queratocístico (Stewart, 2013), ou até mesmo granulomas ou cistos periapicais (Adornato e Patricoff, 2001; Neville et al., 2009). A lesão apresenta área radiolúcida multilocular ou unilocular no osso afetado. Quando esta lesão tem crescimento lento, pode-se observar uma borda radiográfica bem definida. Este achado é mais provável de ser encontrado em lesões de mandíbula (Stavropoulos e Katz, 2002; White E Pharoah, 2009). A LCCG normalmente desloca ou reabsorve dentes, evidenciando uma perda da lâmina dura dos dentes acometidos. O canal alveolar inferior pode ser deslocado inferiormente devido a grande propensão de expansão óssea que a lesão causa. A perfuração do osso cortical, que ocorre com mais frequência no osso maxilar, pode dar um aspecto radiográfico de malignidade, achado radiográfico observado principalmente nos casos de comportamento clínico/radiográficos agressivos (Bataineh et al., 2002; Stavropoulos e Katz 2002).

## 2.4 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Microscopicamente, vários padrões de apresentação são observados, comum a todos é a presença de poucas a muitas células gigantes multinucleadas. Alguns aspectos histopatológicos da LCCG sugerem que a proliferação seja uma tentativa de reparação de uma área de extravasamento dos eritrócitos e seus vasos relacionados (Ahmed et al., 2003).

Há evidências de que as células gigantes sejam derivadas de um subconjunto de fagócitos mononucleares (de Lange et al., 2007). Focos de osteóides podem estar presentes, principalmente nas margens periféricas da lesão, ou seja, a neoformação óssea pode estar presente na periferia da lesão. Pode haver várias

áreas hemorrágicas sem necrose evidente. As células gigantes variam em tamanho, forma e número, sendo positivas para CD68. Seus núcleos também podem variar de poucos a numerosos, com uma distribuição desigual ou difusa (de Lange et al., 2007). Em alguns casos, o estroma pode ser bastante celularizado. A porcentagem principal da atividade proliferativa em LCCG pode ser encontrada na sua população de células mononucleares, indicada pela expressão da proteína do ciclo celular Ki-67. Devido a este fato, uma desregulação do ciclo celular pode contribuir para a patogênese da LCCG (de Souza et al., 1999; Itonaga et al., 2003).

Tem sido proposto que a população celular em proliferação sejam as células fusiformes, responsáveis pelo recrutamento de fagócitos mononucleares, induzindo-os a se diferenciar em células gigantes pela ativação da via de sinalização do receptor ativador do fator nuclear- $\kappa\beta$  (RANK)/ligante RANK (Schreuder et al., 2014). Em outros estudos também observa-se que as células multinucleadas apresentam propriedades antigênicas e marcadores fenotípicos semelhantes às linhagens de granulócitos mononucleares e macrófagos (Atkins et al., 2000; Liu et al., 2003).

## 2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pesquisadores acreditam que o tumor das células gigantes dos ossos longos (TCG), incomum nos maxilares, seja uma lesão distinta da LCCG, porém apresentam características histopatológicas muito semelhantes, dificultando a separação dessas duas lesões, embora o TCG tenha a tendência de exibir células gigantes maiores, com mais núcleos, com distribuição difusa, alta celularidade no estroma e necrose (Resnick et al., 2010).

Para pacientes na faixa etária característica da LCCG pode ser incluído como diagnóstico diferencial clínico/radiográfico, o fibroma ameloblástico, o tumor odontogênico adenomatóide e o fibroma ossificante (Stewart, 2013).

O diagnóstico microscópico diferencial da LCCG inclui o cisto ósseo aneurismático, tumor marrom do hiperparatireoidismo, querubismo e possivelmente,

um osteossarcoma bem-diferenciado contendo células gigantes (Neville, Damm e White, 2001; Regezi, Sciubba e Pogrel, 2002; Franco et al., 2003).

A histopatologia da LCCG é idêntica ao do tumor marrom do hiperparatireoidismo. O diagnóstico sempre será feito por exame microscópico de material obtido de biópsia e avaliação clínica e bioquímica para afastar a hipótese de hiperparatireoidismo, uma vez que o hiperparatireoidismo é indicado pelo aumento dos níveis séricos de paratormônio (Yamaguchi e Dorfman, 2001).

A correlação entre aspectos microscópicos e o comportamento clínico têm sido alvo de discussão, contudo lesões que apresentam células gigantes grandes com distribuição uniforme e estroma predominantemente celular parecem ser clinicamente mais agressivas, com maior predisposição para recorrência após o tratamento cirúrgico (Neville et al., 2009).

## 2.6 TRATAMENTO

O tratamento de escolha depende principalmente do tamanho da lesão, local de ocorrência, estruturas adjacentes, idade do paciente entre outras. De um modo geral, lesões maiores e mais destrutivas são geralmente tratadas com cirurgia. A maioria das LCCGs responde bem à curetagem local seguida da remoção das margens ósseas periféricas, resultando em baixa taxa de recorrência. No entanto, existem lesões que necessitam de tratamentos cirúrgicos mais invasivos, como a ressecção em bloco (Martin et al., 1999).

Casos de recidivas foram relatados em lesões originadas em pacientes mais jovens, crianças e adolescentes. As lesões agressivas da mandíbula exibem uma maior tendência de recorrência. Essas lesões recidivantes têm respondido bem à curetagem adicional, embora algumas requeiram abordagens mais invasivas, incluindo ressecção (Neville et al., 2009).

O tratamento cirúrgico é uma certeza maior de cura, porém causa maior morbidade (Tosco et al. 2009). No entanto, há métodos não cirúrgicos utilizando medicamentos, como o uso de calcitonina exógena que mostra resultados promissores na redução das lesões extensas (Nogueira et al., 2012), injeções

intralesionais de corticosteróide (Silva et al., 2002; Rachmiel et al., 2012), uso de interferon alfa-2a (Kaban et al., 2002) e mais recentemente o uso de bisfosfonatos (Landesberg et al., 2009; Naidu et al., 2014; Schreuder et al., 2014).

Existem apenas alguns casos de regressão espontânea de LCCG descritos na literatura. De forma inusitada, Vieira et al. (2014), relataram um caso de um menino de 12 anos de idade com LCCG em que a lesão regrediu espontaneamente após a realização da biópsia para estabelecimento do diagnóstico. Nenhum tratamento foi realizado e o paciente teve acompanhamento clínico e radiográfico por 4 anos. A regressão espontânea observada neste estudo indica que mais pesquisas são necessárias para melhor avaliar as opções de tratamento para LCCGs.

#### 2.6.1 Calcitonina

A calcitonina age por inibição da atividade osteoclástica, aumentando o nível de cálcio sérico e estimulando a atividade osteoblástica (Franco, et al., 2003; Pogrel 2003). É administrada diariamente durante 12 meses como injeção intradérmica ou spray nasal.

Pogrel em 2003 realizou um estudo observando a resposta terapêutica da calcitonina como terapia alternativa de escolha não cirúrgica para casos de LCCGs. Foram analisados 10 pacientes que receberam terapia com calcitonina, 9 por injeção subcutânea e 1 via spray nasal. Dos 9 casos tratados por injeções subcutâneas, 8 apresentaram completa resolubilidade após 19 a 21 meses de tratamento. No entanto, o nono caso foi observada resolução da lesão após 26 meses, um pouco mais tardio quando comparado aos outros casos. O décimo caso, com uso de spray nasal de calcitonina, não foi avaliado, pois a forma de tratamento não foi aderida pelo paciente, sendo submetido ao tratamento cirúrgico convencional. Foi observado um número variável de receptores de calcitonina nas células gigantes da LCCG, sendo que 56% das lesões mostravam positividade imunohistoquímica para receptores de calcitonina, o que em parte pode explicar porque a terapia com calcitonina não é sempre efetiva (Vered et al., 2006b). Apesar do tempo de

tratamento com calcitonina ser longo e necessitar maior adesão e compreensão por parte do paciente, é uma opção viável para tratamento das LCCGs.

Em um estudo prospectivo, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, 14 pacientes diagnosticados com LCCGs foram estudados por mais de 2 anos. Os pacientes foram tratados com calcitonina por via intranasal (200 UI/dia) ou placebo uma vez por dia. No geral, as reduções consideráveis no tamanho do tumor foram vistas em metade dos pacientes no 6º mês de acompanhamento. Porém, a remissão completa não foi observada (de Lange et al., 2006).

Borges et al. (2008), relataram quatro casos de LCCG tratadas com calcitonina, atestando a eficácia e a segurança do seu uso como terapia para LCCG. Nesse estudo a calcitonina foi administrada durante 6 a 28 meses, onde se observou a determinação dos limites da lesão e redução de tamanho para assim realizar a cirurgia complementar. O'Regan et al., (2001) relataram que o tratamento com calcitonina pode levar a uma estabilização da lesão ao invés da cura.

### 2.6.2 Corticosteróide

As injeções de corticosteróides intralesionais permitem poupar estruturas vitais, evitando grandes defeitos ao paciente. Essa técnica terapêutica, além de ser uma técnica simples e barata, é uma alternativa à cirurgia, principalmente em lesões extensas. Acredita-se que já existam evidências suficientes para justificar esta terapia não cirúrgica como primeira escolha no tratamento de LCCG (Adornato e Particoff, 2001).

A ação das injeções de corticosteróides causa inibição da produção extracelular de proteases lisossomais (catepsina B, catpsina L, lisozima e  $\beta$  glucoronidase). Essas proteases medeiam a reabsorção óssea através da criação de um ácido extracelular médio (Kremer et al., 1995). Tem sido observado que a dose-dependente de esteróide causa uma diminuição da secreção do nível destas enzimas a um nível intracelular levando à apoptose celular, e conseqüentemente inibição da reabsorção óssea (Carlos e Sedano 2002; Hirayama et al., 2002; .Abdo et al., 2005). Além disso, glicocorticóides exercem efeitos profundos em vários

fatores de crescimento do esqueleto e citocinas. Eles diminuem o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) e receptor de transcrição (IGF-II). As ações dos glicocorticóides são mediadas via receptores específicos de glicocorticóides (RG) (de Lange, van den Akker, van den Berg, 2007).

Carlos e Sedano (2002), demonstraram uma série de 4 casos de LCCG tratadas com injeções de corticosteroides (triancinolona 10 mg/mL associado a um anestésico local com vasoconstrictor: lidocaína 2% com epinefrina), todos apresentando resolução completa da lesão. No caso 1, o paciente tinha 31 anos de idade com lesão em maxila. Foram realizadas 20 injeções de corticosteróide no prazo de 60 semanas para que houvesse regressão da lesão. No caso 2, o paciente tinha 34 anos de idade, e apresentava a lesão em mandíbula. Foram feitas 17 injeções de corticosteróide dentro de 34 semanas. No caso 3, o paciente tratado pela mesma técnica, tinha apenas 6 anos de idade, e a lesão estava localizada na maxila. Nesse caso, apenas 4 injeções foram realizadas em um período de 8 semanas, sendo o suficiente para completa resolução da lesão. No último caso, 4, o paciente tinha 2 anos e meio de idade, e a lesão estava localizada na mandíbula. Quatro injeções foram administradas em 8 semanas, assim como o caso anterior.

Dessa forma, observa-se que as lesões que ocorreram na mandíbula e em pacientes mais jovens, responderam melhor ao tratamento com corticosteróides do que os outros, pacientes mais velhos e lesão localizada na maxila.

Adicionalmente, foi visto na literatura em um relato de caso realizado por Ferretti e Muthray (2011), de um manejo de LCCG em uma menina de 16 anos de idade, através da administração intralesional de corticosteróides. Os autores afirmaram que opacificação completa foi notado após apenas 2 administrações da solução de corticosteróide. Eles também relataram que essa resposta rápida foi o único, entre os casos relatados anteriormente.

O protocolo de tratamento utilizando corticosteróide intralesional tem sido utilizado por vários autores e implementadas diversas alterações não só na dosagem e tipo de drogas, mas também da duração, intervalo entre as injeções e do número de aplicações usadas (Fonseca et al., 2013) (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos anteriores que relataram o uso de corticosteróides no tratamento de CGCG

<b>Autores</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Sexo/Idade</b>	<b>Dose e Administração</b>	<b>Duração do tratamento</b>	<b>Resultados</b>	<b>Follow-up</b>
Fonseca FP, et al. (2013)	1	1H/15 anos	Injeções intralesionais de 0,3 mL de uma solução constituída por uma mistura de 40 mg/mL de triancinolona e lidocaína a 2% que foi depois substituído por oleato de etanolamina.	Seis injeções aplicadas em intervalos diferentes por 4 meses	Remissão parcial	6 meses
Ferretti C, et al. (2011)	1	1M/16 anos	Injeção intralesional de 6 mL de anestésico local e solução de esteróide (0,5% de acetonida de triancinolona bupivacaína mais 40 mg/5 mL diluído para 5 mg/mL).	Injeções dadas a cada duas semanas durante 4 semanas.	Remissão Completa	4 anos
Nogueira RLM, et al. (2010)	21	11H:10M/15 anos	Injeção intralesional de 20 mg/mL hexacetonida de triancinolona diluído em uma solução anestésica de lidocaína 2%; 1,0 ml da solução foi infiltrada por cada 1 cm <sup>3</sup> de área radiolúcida da lesão.	Injeções dadas a cada duas semanas durante 12 semanas.	2 pacientes sem resposta; 4 pacientes com resposta parcial; 15 pacientes com boa resposta.	3 a 8 anos
Shirani G, et al (2010)	1	1M/13 anos	Injeção intralesional 40 mg/mL de acetonida triancinolona/lidocaína 1 %	Injeções dadas por semana durante 6 semanas	Resposta mínima e a presença de efeitos secundários.	10 meses

Mohanty S, et al. (2009)	2	1M:1H/10 anos e 20 anos.	Injeções intralesionais de 4 mL (caso 1) ou 6 mL (caso 2) mistura de acetato de triancinolona além de lidocaína 2% (epinefrina 1: 200.000).	Caso1: Injeções dadas semanalment e durante 5 weeksCase 2: injeções dadas semanalment e durante 9 semanas	Caso 1: Remissão completa Caso 2: Boa resposta, com recidiva após 10 meses e remissão completa, em seguida.	18 meses/ 13 meses
Wendt FP, et al. (2008)	1	1M/8 anos	Injeção intralesional de 2 ml de solução que consiste em partes iguais de acetonido de triancinolona (10 mg/mL) e 0,5% de bupivacaína.	Injeções dadas semanalment e durante 11 semanas	Remissão completa	6 anos
Grahan RM, et al. (2008)	1	1H/ 6 anos	Injeções intralesionais de uma mistura em partes iguais de uma solução de anestésico local (levobupivacaína) e solução de esteróide (25 mg de acetonido de triancinolona).	Injeções dadas a cada duas semanas durante 12 semanas	Remissão parcial	4 meses
Vargas PA, et al. (2006)	1	1H/4 anos	Injeções intralesionais de 60 mg de prednisolona, 40 mg de lidocaína e adrenalina 0,025 mg mais 30 mg fluocortone oral.	Injeções dadas a cada 6 semanas	Completa remissão	5 anos

Comert E, et al. (2006)	1	1H/4 anos	Injeções intralesionais de 60 mg de prednisolona, 40 mg de lidocaína e adrenalina 0,025 mg mais 30 mg fluocortone oral.	Injeções dadas semanalment e por 2 meses	Aumento de plaquetas e remissão parcial	3 anos
Sezer B, et al. (2005)	1	1H/11 anos	Injeção intralesional de 5 ml de solução consistindo de partes iguais de acetonido de triancinolona (10 mg/mL) e 2% de lidocaína (epinefrina 1: 200.000).	Injeções dadas mensalmente por 6 meses	Resolução completa	3 anos
Abdo EN, et al. (2005)	1	1M/14 anos	Injeções intralesionais de corticosteróide.	Injeções dadas a cada 3 semanas	Remissão completa	18 meses
Carlos R, et al. (2002)	4	1M:3H/ 34,5 anos	Injeções intralesionais de 10 mg/mL de triancinolona e qualquer lidocaína a 2% (epinefrina 1: 200.000) ou Bupivacaína 0,5%. A dose média foi de 6 mL para adultos e 5 ml para crianças.	Caso 1: injeções dadas a cada 3 semanas por 60 semanas; Caso 2: injeções dadas a cada 2 semanas por 34 semanas; Caso 3: injeções dadas a cada 2 semanas por 8 semanas; Caso 4: injeções dadas a cada 2 semanas durante 8 semanas.	Caso 1: Remissão completa Caso 2: Remissão completa Caso 3: Remissão parcial Caso 4: Remissão completa	Caso 1: 7 anos; Caso 2: 6 anos; Caso 3: 6 anos; Caso 4: 2 anos

Adornato MC, et al. (2001)	1	1M/10 anos	Injeções intralesionais de uma mistura de 7 cm <sup>3</sup> de acetato de triancinolona e bupivacaína 0,5% (epinefrina 1:200.000) no primeiro e segundo. Nas outras designações, foi utilizada 6 cm <sup>3</sup> da mistura.	Injeções dadas semanalment e por 6 semanas	Remissão parcial	7 meses
Kurtz M, et al. (2001)	1	1M/10 anos	Injeções intralesionais de 15 cm <sup>3</sup> de 10 mg/cm <sup>3</sup> de acetona de triancinolona	Injeções dadas semanalment e durante 12 semanas	Remissão completa	1 ano
Khafif A, et al. (2000)	1	1M/36 anos	40 mg triancinolona e bupivacaína 0,5%.	Injeções dadas semanalment e durante 6 semanas	Remissão completa	2 anos
Rajeevan NS, et al. (1998)	1	1M/17 anos	Injeções intralesionais de 2 mL de uma mistura de 10 mg de acetona de triancinolona e 0,5% de lidocaína em cada 2 cm da lesão.	Injeções dadas semanalment e durante 6 semanas	Remissão completa	10 meses
Terry BC, et al. (1994)	4	Não especificado	Injeções intralesionais de triancinolona 10 mg/mL e 0,5% de bupivacaína.	Injeções dadas semanalment e durante 6 semanas	Remissão completa	16 a 36 meses
Kermer C, et al. (1994)	1	1H/40 anos	Injeções intralesionais de 3 mL de uma mistura de 10 mg de acetona de triancinolona e 0,5% de lidocaína.	Injeções dadas semanalment e durante 6 semanas	Remissão completa	3 anos

Platt JC, et al (1993)	1	1M/14 anos	Injeções intralesionais de 20 mL de uma solução de 10 mg/mL de triancinolona e 0,5% de bupivacaína (epinefrina 1: 200.000) por 2 cm de radiolucidez.	Injeções dadas semanalment e durante 2 semanas	Sem resposta	Não especificado
Jacoway JR, et al. (1988)	3	Não especificado	Injeções intralesionais de 20 mL de uma solução de 10 mg/mL de triancinolona e 0,5% de bupivacaína (epinefrina 1: 200.000) por 2 cm de radiolucidez.	Injeções dadas semanalment e até a regeneração óssea ser observada radiografica mente	Remissão completa	2 anos
Body JJ, et al. (1981)	1	1H/37 anos	A administração sistêmica de dexametasona, 20 mg/dia durante 21 dias; 15 mg durante 10 dias; 15 mg/dia todos os outros durante 10 dias; 5 mg/dia sim, dia não, durante 15 dias e 10 mg/dia sim, dia não, durante 21 dias.		Remissão parcial seguido de recaída e efeitos colaterais devido ao uso de esteróides	6 semanas

Fonte: Fonseca et al., 2013.

### 2.6.3 Interferon

A Terapia com interferon é usada em algumas condições, incluindo infecções virais, neoplásicas, e processos de proliferações vasculares. A eficácia de interferon é relacionada com a sua supressão de fatores de crescimento de fibroblastos, o que pode retardar a angiogênese em tumores.

A ideia de que as lesões de células gigantes dos maxilares são lesões vasculares proliferativas respondendo dessa forma às terapias anti-angiogênicas foi proposto por Kaban et al. (2002). Neste estudo, o interferon foi administrado, por via subcutânea, em pacientes com LCCG agressivos tratados cirurgicamente. Sete dos oito pacientes não apresentaram recorrência após um acompanhamento médio de 2 anos. Em um estudo realizado por Peacock et al. (2012b), observou-se que a vascularização e nível de angiogênese dentro das LCCGs agressivas são mais elevados do que aqueles em lesões não agressivas.

Kaban et al. (2007), estudaram uma série de casos de pacientes com Lesão de células gigantes agressiva. Esses pacientes foram tratados com administração diária, por via subcutânea, de interferon alfa após ser realizado a enucleação das lesões preservando estruturas vitais. O tratamento com interferon continuou com o acompanhamento clínico e radiográfico até os defeitos cirúrgicos serem preenchidos com osso. Após a conclusão do tratamento, com 2 anos de acompanhamento, não foram observadas evidências de recidiva, sendo esses pacientes considerados como curados da doença. A partir deste estudo foi sugerido que a enucleação das lesões de células gigantes e a utilização do interferon alfa como forma de tratamento complementar, é uma excelente estratégia terapêutica para casos de comportamento biológico agressivo.

#### 2.6.4 Bisfosfonatos

Nos últimos anos, o tratamento das LCCGs tornou-se focado na inibição da diferenciação e proliferação dos osteoclastos. Medicamentos que foram desenvolvidos para doenças que promovem reabsorção óssea têm demonstrado algum sucesso no tratamento de LCCG (Landesberg et al., 2009). Os bisfosfonatos são conhecidos por inibir a reabsorção óssea pelo seu efeito direto nos osteoclastos. Eles têm sido bastante eficazes em retardar o crescimento de LCCGs e tumor de células gigantes de osso, diminuindo consideravelmente a morbidade que pode resultar do tratamento cirúrgico. Porém deve-se levar em consideração sua indicação, sendo avaliado o risco benefício dos efeitos colaterais (Silva et al., 2012).

Recentemente dois ensaios clínicos demonstraram que o denosumab (agente antirreabsortivo que não pertence à classe dos bisfosfonatos) diminuiu a necessidade de cirurgia mórbida em pacientes com tumor de células gigantes e pode representar uma alternativa viável como nova opção de tratamento (Thomas et al., 2010; Chawla et al., 2013). Naidu et al. (2014), avaliaram dois casos de LCCG da mandíbula que foram tratados com denosumab subcutânea e discutiram os benefícios e possíveis complicações deste agente terapêutico recentemente reconhecido. Concluíram através de achados clínicos, radiográficos e histológicos que as respostas observadas nestes dois casos sugerem que denosumab pode representar um procedimento alternativo ou adjuvante viável para eliminar ou diminuir a extensão de intervenção cirúrgica e morbidade no tratamento de LCCG.

As abordagens terapêuticas discutidas são alternativas de tratamento de lesões grandes que resultariam em deformidade significativa. É necessária avaliação de um maior número de pacientes com controle adequado para comparar essas abordagens terapêuticas com a cirurgia (Lange et al. 2007).

### **3 PROPOSIÇÃO**

Analisar as características clínicas, radiográficas e microscópicas de lesões centrais de células gigantes de pacientes tratados com corticosteróide intralesional e/ou calcitonina sistêmica e cirurgia.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/UNICAMP). Protocolo nº 025/2015 (Anexo 1).

### 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para o presente estudo, foram selecionados 25 casos de LCCGs, diagnosticados no período de 1992 a 2015 tratados com corticosteróide e calcitonina, corticosteróide e cirurgia, da clínica de cirurgia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

As informações referentes a idade, gênero, localização da lesão, tamanho da lesão, protocolo de tratamento, resposta ao tratamento e tempo de seguimento foram coletadas dos prontuários clínicos. As radiografias e tomografias computadorizadas quando disponíveis foram também analisadas. Os casos foram classificados de acordo com suas características clínicas, excluindo querubismo, conforme sintomatologia dolorosa, taxa de crescimento, perfuração cortical óssea e história de recidiva. Foram realizadas dosagens séricas de paratormônio, excluindo casos de hiperparatireoidismo.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

As lâminas das biópsias foram revisadas sendo incluídos no estudo somente os casos com diagnóstico confirmado histologicamente como Lesão de

Células Gigantes. Além disso, foram incluídos no estudo somente os casos que continham quantidade suficiente de material disponível nos blocos de parafina. Os casos selecionados apresentaram também os prontuários clínicos devidamente preenchidos para observação de dados clínicos de interesse para realização deste estudo.

#### 4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos deste estudo, os casos que o diagnóstico de LCCG não foi confirmado, que não apresentaram os seus respectivos prontuários completos ou que não tinham quantidade suficiente de material nos blocos de parafina.

#### 4.5 ANÁLISE MICROSCÓPICA

Lâminas coradas com Hematoxilina/Eosina foram revisadas e foram observadas diversas características microscópicas em microscopia de luz. Quando houve necessidade, novos cortes histológicos de 5 µm de espessura foram realizados. As lâminas e os blocos de parafina foram obtidos dos arquivos dos laboratórios de Patologia Oral do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

As lesões foram avaliadas quanto ao número de células gigantes e tamanho das células gigantes, no momento inicial de biópsia para diagnóstico e no momento após o uso da terapia medicamentosa. As lâminas foram scaneadas e analisadas utilizando o programa Aperio ImageScope®. Cinco cortes aleatórios foram selecionados dentro da lesão. Foram utilizadas ferramentas do programa para realizar a contagem das células gigantes, que foram categorizadas de acordo com seu tamanho em: células gigantes grandes (mais de 20 núcleos) e células gigantes pequenas (menos de 20 núcleos).

## 5 RESULTADOS

Da amostra analisada, as lesões centrais de células gigantes procederam de pacientes com idade média de  $25,72 \pm 17,79$  anos, tendo como idade mínima 7 anos e máxima, 64 anos. Na amostra geral, houve uma predominância da lesão central de células gigantes no gênero masculino (56%) e de pacientes de cor de pele branca (68%).

Para a avaliação clínica, foram analisados dados coletados dos prontuários clínicos contendo informações referentes a idade, gênero, cor de pele, tipo e tempo de queixa, sintomatologia dolorosa, localização da lesão, perfuração da cortical óssea, protocolo de tratamento, resposta ao tratamento e tempo de seguimento.

A amostra foi dividida em 3 grupos de acordo com o tratamento proposto: uso de corticoterapia, corticoterapia associada ao uso de calcitonina e um terceiro grupo tratado com cirurgia convencional. Foi observado que em 28% da amostra foi realizado o tratamento com corticosteróide; 32% fez uso de corticoterapia associada a calcitonina; e 40% foi realizado o tratamento convencional por meio de cirurgia (tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de tratamento

		<i>n</i>	%
<b>Tipo de Tratamento</b>	Corticosteróide	7	28%
	Corticosteróide e Calcitonina	8	32%
	Cirurgia	10	40%
<b>Total</b>		25	100,0%

A faixa etária mais acometida pelas lesões tratadas por corticosteróide foi bimodal, sendo observada predominância na faixa etária de 11 a 20 anos, correspondente a 2 pacientes (28,5%) e de pacientes entre 31 a 40 anos (2 pacientes, 28,5%). Não foi observado acometimento da lesão na faixa etária de 41 a 60 anos.

A faixa etária mais acometida pelas lesões tratadas por corticosteróide associado a calcitonina foi de 11 a 20 anos, com 3 pacientes (37,5%), seguida por pacientes entre 21 e 30 anos (2 pacientes, 25%). Não foi observado acometimento pela lesão na faixa etária de 31 a 50 anos.

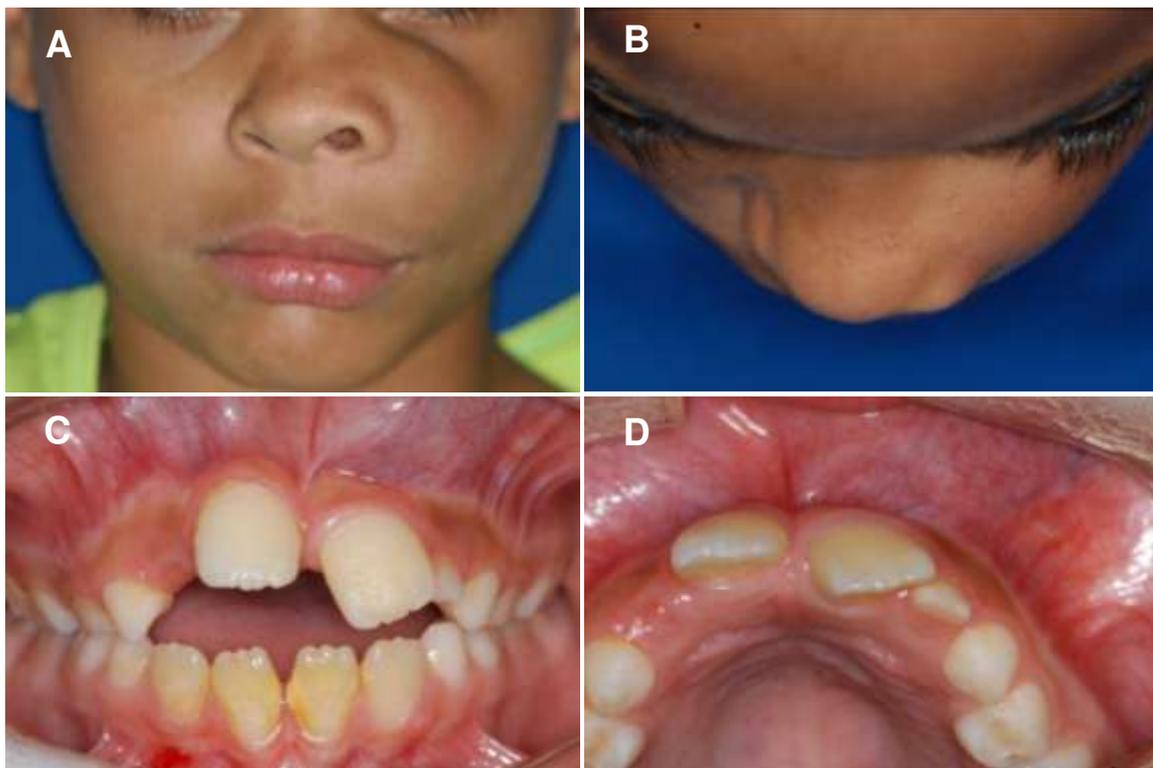
De forma aproximada, a faixa etária mais acometida pelas lesões tratadas por cirurgia convencional foi de 11 a 20 anos (4 pacientes, 40,0%), seguida por pacientes entre 31 e 40 anos (2 pacientes, 20,0%). Nesta amostra a faixa etária de 41 a 50 anos não apresentou acometimento da lesão.

Quanto ao gênero, 4 pacientes tratados por corticoterapia eram do gênero masculino (57,2%) e 3 do gênero feminino (42,8%). Por outro lado, 5 pacientes tratados por corticosteróide e calcitonina eram do gênero masculino (62,5%) e 3 do gênero feminino (37,5%). Nos pacientes tratados por cirurgia, foi observado um acometimento equiparado quanto ao gênero, 5 pacientes do gênero masculino (50%) e 5 pacientes do gênero feminino (50%). Com relação à cor de pele, os pacientes brancos foram os mais frequentes nas três formas de tratamento: corticosteróide, 5 pacientes (71,5%); corticosteróide e calcitonina 5 pacientes (62,5%); e cirurgia 7 pacientes (70%) (Tabela 3).

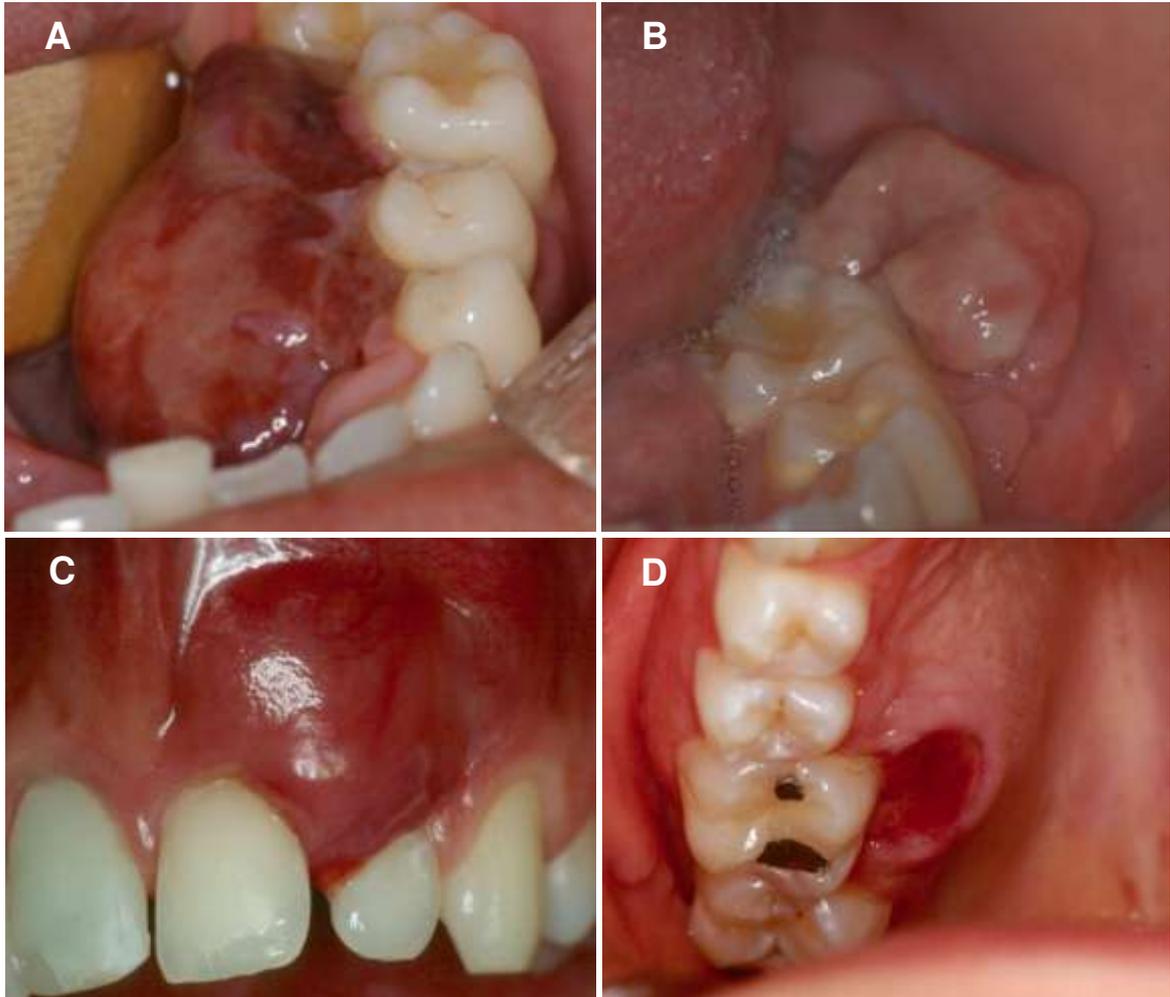
Tabela 3: Distribuição dos pacientes tratados por corticosteróide, corticosteróide e calcitonina e cirurgia de acordo com a idade (no momento do diagnóstico), gênero e cor de pele.

		Corticosteróide		Corticosteróide e Calcitonina		Cirurgia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Idade</b>	<10	1	14,3%	1	12,5%	2	20,0%
	11 a 20	2	28,5%	3	37,5%	4	40,0%
	21 a 30	1	14,3%	2	25,0%	1	10,0%
	31 a 40	2	28,5%	0	0,0%	2	20,0%
	41 a 50	0	0%	0	0,0%	0	0,0%
	51 a 60	0	0%	1	12,5%	1	10,0%
	61 a 70	1	14,3%	1	12,5%	0	0,0%
<b>Gênero</b>	Masculino	4	57,2%	5	62,5%	5	50,0%
	Feminino	3	42,8%	3	37,5%	5	50,0%
<b>Cor de Pele</b>	Branco	5	71,5%	5	62,5%	7	70,0%
	Outros	2	28,5%	3	37,5%	3	30,0%
<b>Total</b>		7	100,0%	8	100,0%	10	100%

Aumento de volume foi a queixa mais comum relatada pelos pacientes nas três formas de tratamento, sendo relatada por 17 pacientes (57,2% dos pacientes tratados por corticoterapia, 62,5% dos tratados por corticoterapia e calcitonina e 80,0% dos tratados por cirurgia) (Figura 1). A segunda queixa mais comum foi a apresentação de lesão exóftica (4 pacientes, 42,8% dos pacientes tratados por corticoterapia, 0% dos tratados por corticosteróide e calcitonina e 10% dos tratados por cirurgia) (Figura 2). Dos pacientes tratados por corticosteróide, não houve queixa de dor por nenhum paciente. Dos pacientes tratados por corticosteróide e calcitonina, 37,5% queixaram-se de dor e dos tratados por cirurgia 10% tiveram a mesma queixa dolorosa (Tabela 4).



**Figura 1:** Paciente diagnosticado com lesão central de células gigantes. **A.** Foto clínica mostrando aumento de volume na face, lado esquerdo, com apagamento do sulco nasolabial. **B.** Foto clínica súpero-inferior mostrando a elevação da asa do nariz lado esquerdo. **C.** Imagem intraoral evidenciando a maloclusão com importante deslocamento do dente 21, presença do dente 62 e elevação do fundo de sulco lado esquerdo. **D.** Imagem intraoral demonstrando aumento de fundo de sulco do lado esquerdo.



**Figura 2:** Diferentes padrões de apresentação clínica de lesão central de células gigantes. **A.** Lesão nodular eritematosa associada a região dos dentes 36, 35 e 34. **B.** Imagem clínica mostrando nódulo róseo localizado na vestibular do dente 36. **C.** Nódulo na gengiva interpapilar dos dentes 21 e 22 com extensão para fundo de sulco da maxila esquerda. **D.** Lesão ulcerada na palatina do dente 16 associada ao aumento de volume da região.

Tabela 4: Distribuição dos pacientes tratados por corticosteróide, corticosteróide e calcitonina e cirurgia de acordo com o tipo de queixa.

		Corticosteróide		Corticosteróide e Calcitonina		Cirurgia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Tipo de Queixa</b>	Aumento de volume	4	57,2%	5	62,5%	8	80,0%
	Lesão exofítica	3	42,8%	0	0,0%	1	10,0%
	Dor	0	0,0%	3	37,5%	1	10,0%
<b>Total</b>		7	100,0%	8	100,0%	10	100,0%

O tempo de queixa para os pacientes tratados por corticosteróide foi distribuído de maneira igualitária dentre o período de menor que 1 mês até 12 meses, com 6 pacientes (85,5%). Não havia descrito no prontuário essa informação em 1 paciente (14,5%). O tempo de queixa para os pacientes tratados por corticoterapia e calcitonina foi de menos de 1 mês para 1 paciente (12,5%) e tempo desconhecido para 7 pacientes (87,5%). Dos pacientes tratados por cirurgia, 1 (10,0%) tiveram tempo de queixa de até 1 mês; 2 (20,0%) tiveram o período de maior que 1 mês até 6 meses de tempo de queixa; e 7 (70,0%) deles tiveram um tempo de queixa desconhecido (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição dos pacientes tratados por corticosteróide, corticosteróide e calcitonina e cirurgia de acordo com o tempo de queixa.

		Corticosteróide		Corticosteróide e Calcitonina		Cirurgia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Tempo de queixa</b>	≤1 mês	2	28,5%	1	12,5%	1	10,0%
	>1 a ≤6 meses	2	28,5%	0	0,0%	2	20,0%
	>6 a ≤12 meses	2	28,5%	0	0,0%	0	0,0%
	Desconhecido	1	14,5%	7	87,5%	7	70,0%
<b>Total</b>		7	100,0%	8	100,0%	10	100,0%

Quanto a localização da lesão, observou-se maior ocorrência na mandíbula. A mandíbula do lado esquerdo foi a região mais acometida pela lesão nos pacientes tratados por corticoterapia, com 4 (57,3%) pacientes. Nos pacientes tratados por corticoterapia e calcitonina, a localização mais comum foi a mandíbula

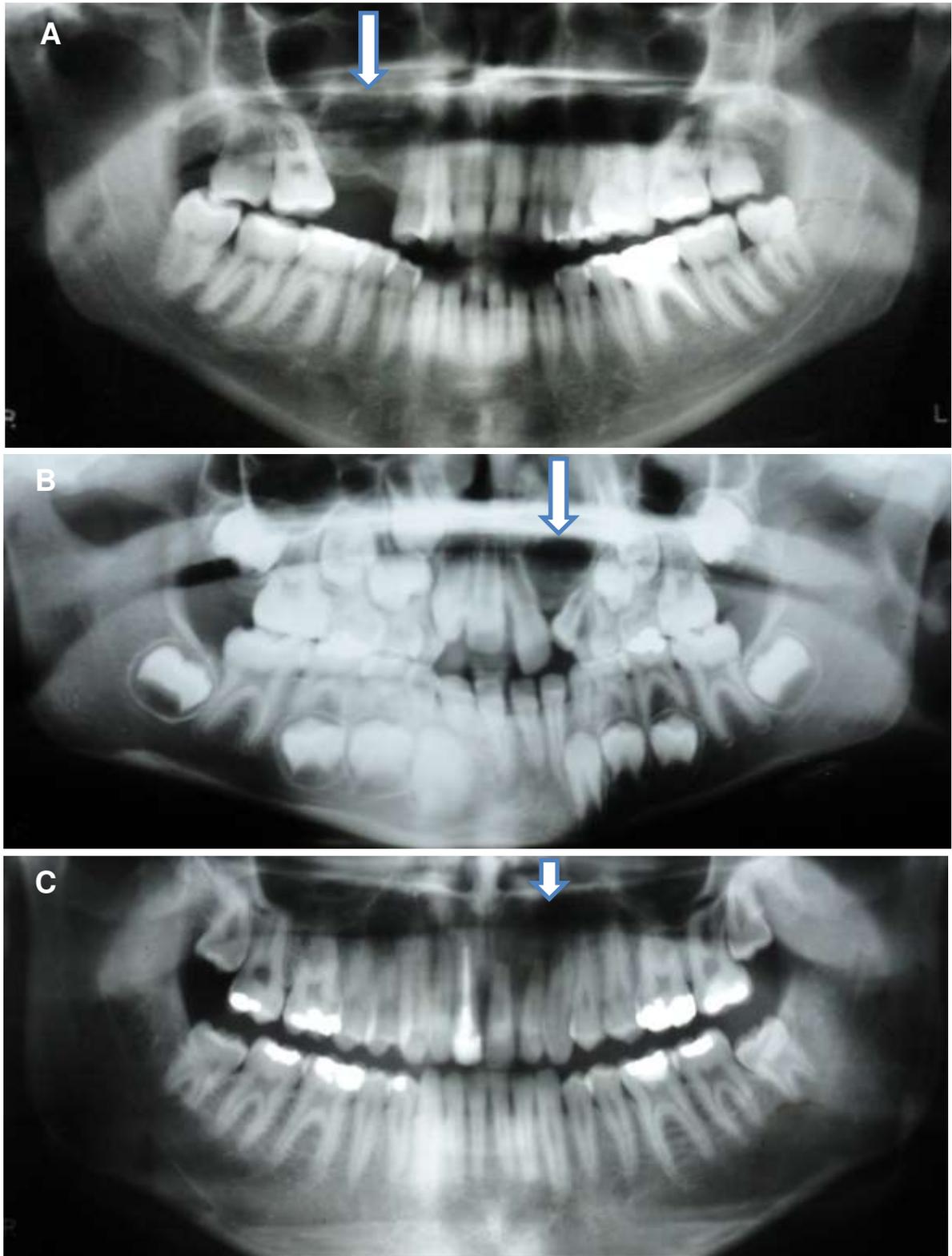
do lado esquerdo com 3 (37,5%) pacientes. Já os pacientes tratados por cirurgia a predominância da localização foi igual para a maxila direita, 3 (30%) pacientes e mandíbula lado esquerdo, 3 (30%) pacientes (Tabela 6).

Foi observado que houve uma maior predominância de rompimento da cortical óssea nos três padrões de tratamento. Dos pacientes tratados por corticoterapia, 5 (71,5%) apresentaram rompimento da cortical óssea, enquanto que somente 2 (28,5%) não apresentaram rompimento da cortical óssea. Dos pacientes tratados por corticosteróide e calcitonina, 5 (62,5%) apresentaram rompimento da cortical óssea e em 3 (37,5%) não foi observado rompimento da cortical óssea (Tabela 6). Do mesmo modo, dos pacientes tratados por cirurgia, 6 (60%) tinham rompimento da cortical óssea, enquanto que 4 (40%) não demonstraram esse padrão.

Tabela 6: Distribuição dos pacientes tratados por corticosteróide, corticosteróide e calcitonina e cirurgia de acordo a localização da lesão e rompimento da cortical óssea.

		Corticosteróide		Corticosteróide e Calcitonina		Cirurgia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Localização</b>	Max Dir	1	14,2%	2	25,0%	3	30,0%
	Max Esq	2	28,5%	1	12,5%	2	20,0%
	Mand Dir	0	0,0%	3	37,5%	3	30,0%
	Mand Esq	4	57,3%	2	25,0%	2	20,0%
<b>Romp. Cortical óssea</b>	Sim	5	71,5%	5	62,5%	6	60,0%
	Não	2	28,5%	3	37,5%	4	40,0%
<b>Total</b>		7	100%	8	100%	10	100%

Para a avaliação radiográfica, foram analisadas radiografias no momento do diagnóstico, sendo observado os aspectos radiográficos quanto a radiolucidez unilocular e multilocular (Figura 3). Quando disponíveis, tomografias computadorizadas também foram analisadas para um diagnóstico imaginológico mais preciso (Figura 4).



**Figura 3.** Radiografias panorâmicas mostrando diferentes padrões de apresentação radiográfica das lesões centrais de células gigantes. **A.** Radiografia apresentando imagem radiolúcida multilocular na região do dente 16. **B.** Observa-se imagem radiolúcida unilocular causando divergência dos dentes 21 e 62. **C.** Radiografia evidenciando imagem radiolúcida multilocular em maxila esquerda, região dos dentes 21, 22, 23, 24 e 25.



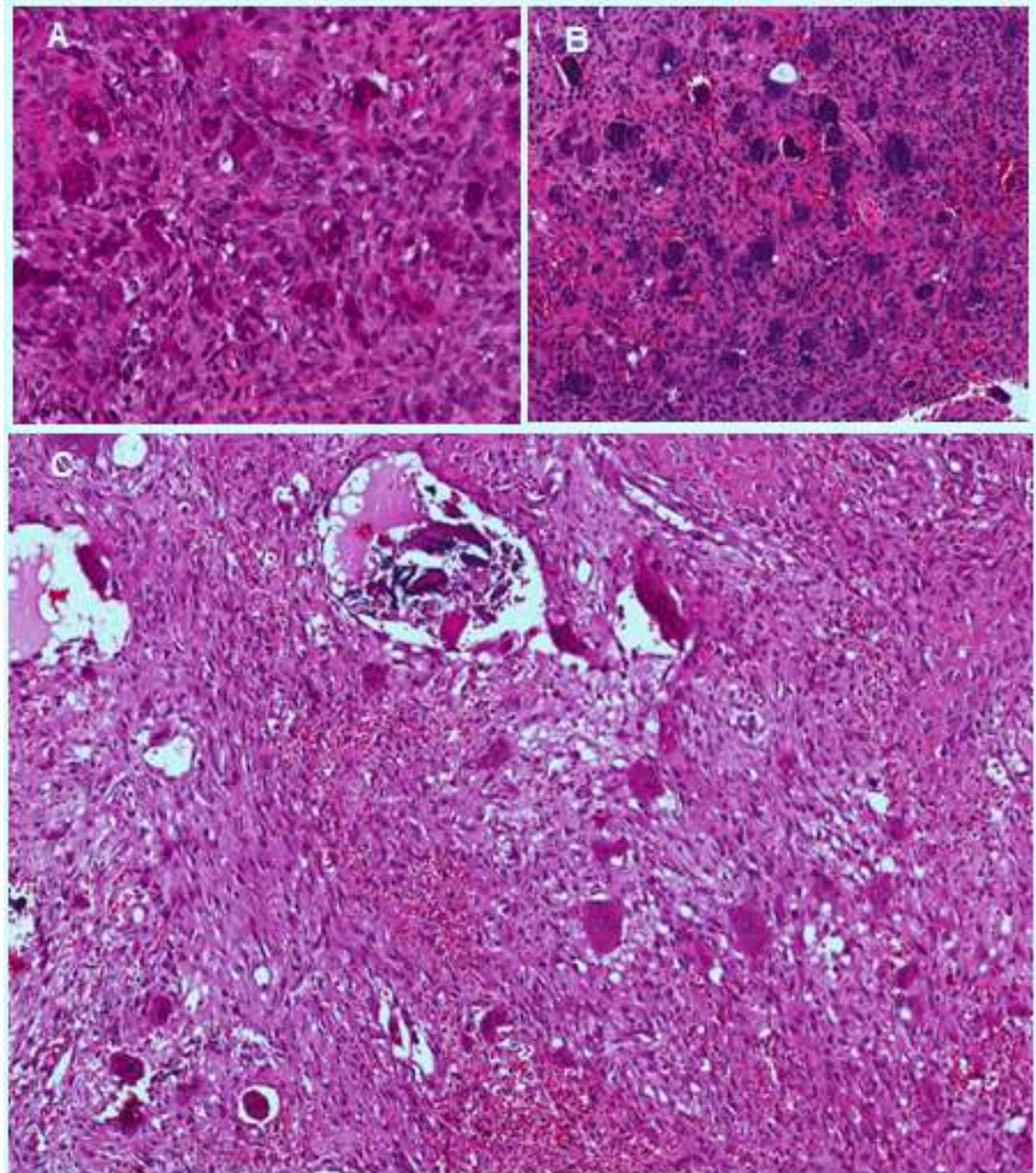
Figura 4: Imagem de tomografia computadorizada, em uma reconstrução panorâmica, mostrando imagem hipodensa unilocular em mandíbula lado esquerdo.

Foi observado que dos pacientes tratados por corticoterapia, 4 (57,1%) demonstraram uma radiolucidez unilocular e 3(42,8%) uma radiolucidez multilocular. Nos pacientes tratados por corticoterapia e calcitonina, o aspecto radiográfico foi visto de forma igualitária: 4 (50,0%) com aspecto radiolúcido multilocular e 4 (50,0%) com aspecto radiolúcido unilocular. Da mesma forma, foi observado um padrão de igualdade na apresentação do aspecto radiográfico nos pacientes tratados por cirurgia: 5 (50,0%) mostraram imagem radiolúcida multilocular e 5 (50,0%) imagem radiolúcida unilocular (Tabela 7).

Tabela 7: Distribuição dos pacientes tratados por corticosteróide, corticosteróide e calcitonina e cirurgia de acordo os aspectos radiográficos da lesão.

Aspecto Radiográfico		Corticosteróides		Corticosteróides e Calcitonina		Cirurgia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Radiolúcido Multilocular	Radiolúcido Multilocular	3	42,8%	4	50,0%	5	50,0%
	Radiolúcido Unilocular	4	57,2%	4	50,0%	5	50,0%
<b>Total</b>		7	100,0%	8	100,0%	10	100,0%

Na análise microscópica de todos os grupos, foi observado diferentes padrões de apresentação das lesões de células gigantes. Algumas lesões apresentaram células gigantes grandes, outras células gigantes pequenas (Figura 5).



**Figura 5.** Fotomicrografias pré tratamento. **A.** Fotomicrografia mostrando fragmento de tecido conjuntivo fibroso denso. Observam-se abundantes células mesenquimatosas ovóides e células gigantes multinucleadas (pequenas) difusas (H.E. 400x). **B.** Fotomicrografia mostrando tecido conjuntivo fibroso denso com células gigantes multinucleadas predominantemente grandes. Observam-se pequenas áreas com extravasamento de eritrócitos (H.E. 100x). **C.** Fragmento de tecido conjuntivo fibroso denso entremeado com áreas frouxas e edematosas. Nas áreas densas observam-se abundantes células mesenquimatosas ovóides e fusiformes e células gigantes multinucleadas difusas. Algumas áreas apresentam extravasamento de eritrócitos. Observa-se também presença de vasos sanguíneos (H.E. 400x).

Os pacientes que receberam tratamento medicamentoso, foram divididos em 2 grupos: um que recebeu tratamento com corticosteróide e um outro grupo que além do uso de corticosteróide foi realizado também calcitonina.

Em mais da metade dos pacientes (5 pacientes, 71,4%) tratados por corticosteróide, foi administrada de 3 a 6 doses de corticosteróide intralesional. Em 6 (85,7%) pacientes tratados desta mesma forma, foram realizadas aplicações de 2 mL de triancinolona associada a 2ml de lidocaína 2% com vasoconstrictor e em 1 (14,3%) paciente somente, foi realizada a dose de 1 mL de triancinolona sem anestésico (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição dos pacientes de acordo com número de aplicações e doses de corticosteróide.

		<i>n</i>	%
<b>Número de aplicações</b>	3 a 6	5	71,4%
	7 a 9	1	14,3%
	10 a 12	1	14,3%
	>12	0	0,0%
<b>Doses das aplicações</b>	2 mL de triancinolona + 2ml de lidocaína 2% c/ vasoconstrictor.	6	85,7%
	1 mL de triancinolona sem anestésico.	1	14,3%
<b>Total</b>		7	100,0%

Dos pacientes tratados por corticosteróide e calcitonina, 3 (37,5%) receberam de 3 a 6 aplicações de corticosteróide, assim como também 3 (37,5%) receberam mais de 12 aplicações de corticosteróide. Dos pacientes do grupo, 1 (12,5%) a informação da dose realizada não foi encontrada no prontuário clínico. Nesse paciente, em um primeiro momento, foi realizado o tratamento cirúrgico convencional, porém houve recidiva da lesão, sendo optado por realizar corticoterapia associada a calcitonina (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição dos pacientes de acordo com número de aplicações e doses de corticosteróide e calcitonina.

		<i>n</i>	%
<b>Número de aplicações</b>	3 a 6	3	37,5%
	7 a 9	0	0,0%
	10 a 12	1	12,5%
	>12	3	37,5%
	Desconhecida	1	12,5%
<b>Total</b>		8	100,0%

Com relação à análise microscópica das lesões tratadas com corticosteróide foi observado, antes do tratamento, uma média de 68 células gigantes multinucleadas, sendo que dessas, em média 3,8 células eram grandes (apresentavam mais de 20 núcleos) e 64,2 células eram pequenas (apresentavam menos de 20 núcleos). Depois do tratamento com corticoterapia, foi observado uma diminuição no número de células gigantes, com uma média de 11 células gigantes. Quanto ao tamanho das células gigantes, após a terapia foi visto uma diminuição no número de células gigantes (média de 11 células gigantes pequenas), sem a presença de células gigantes grandes (Tabela 10).

Tabela 10: Descrição da quantidade e do tamanho médios de células gigantes multinucleadas nos casos submetidos ao tratamento com corticoterapia.

	Antes	Depois		Antes	Depois
<b>Número de células gigantes</b>	-	-	<b>Tamanho das células gigantes</b>	-	-
	26	22		5G e 21P	0G e 22P
	-	-		-	-
	68	0		0G e 68P	0G e 0P
	86	-		6G e 80P	-
	109	-		7G e 102P	-
51	-	1G e 50P	-		
<b>Total/Média</b>	340/68	22/11	<b>Total/Média</b>	19G/3,8G; 321P/64,2P	0G/0G; 22P/11P

G: Células Grandes e P: Células Pequenas

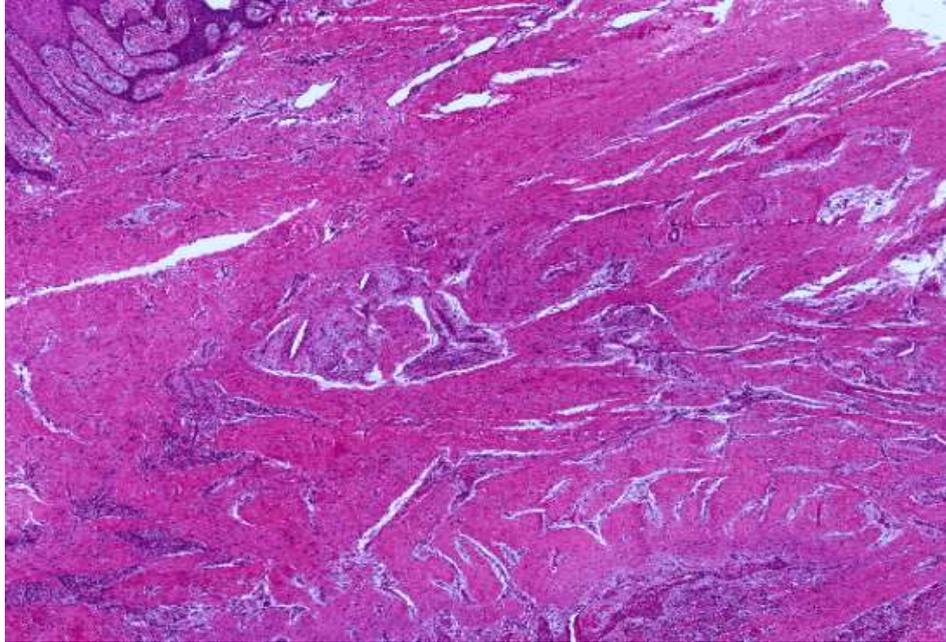
Com relação à análise microscópica das lesões tratadas com corticosteróide e calcitonina foi observado, antes do tratamento, uma média de 39 células gigantes multinucleadas, sendo que dessas, em média 9,5 células eram grandes e 29,4 células eram pequenas. Após a corticoterapia associada a calcitona, foi observado uma diminuição no número de células gigantes, com uma média de 12,6 células gigantes. Quanto ao tamanho das células gigantes, após a terapia foi visto uma diminuição no número de células gigantes, apresentando uma média de 0,3 células gigantes grandes e média de 12,2 células gigantes pequenas (Tabela 11).

Tabela 11: Descrição da quantidade e do tamanho médios de células gigantes multinucleadas nos casos submetidos ao tratamento com calcitonina e corticoterapia.

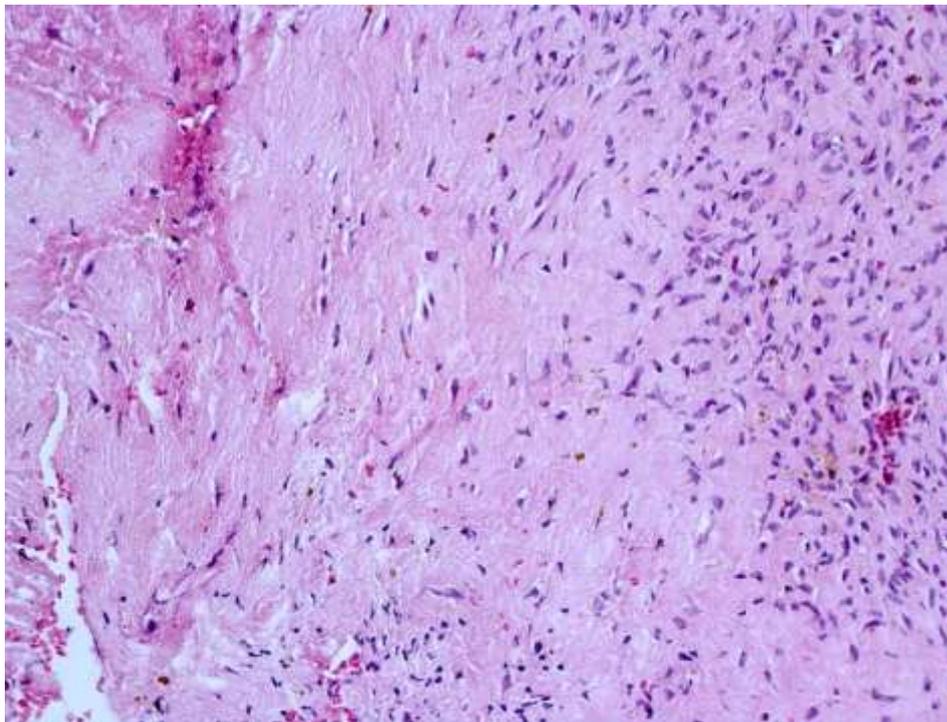
	Antes	Depois		Antes	Depois
<b>Número de células gigantes</b>	40	0	<b>Tamanho das células gigantes</b>	5G e 35P	0G e 0P
	7	46		0G e 7P	0G e 46P
	-	-		-	-
	67	-		20G e 47P	-
	58	13		7G e 51P	0G e 13P
	50	17		32G e 18P	2G e 15P
	13	0		0G e 13P	0G e 0P
38	0	3G e 35P	0G e 0P		
<b>Total/Média</b>	273/39	76/12,6	<b>Total/Média</b>	67G/9,5G; 206P/29,4P	2G/0,3G; 74P/12,2P

G: Células Grandes e P: Células Pequenas

A grande maioria dos pacientes apresentou bom resultado com ambos os tipos de tratamento, ocorrendo regressão total das lesões em 4 (57,2%) pacientes tratados por corticosteróide, 4 (50,0%) tratados por corticoterapia e calcitonina e 9 (90%) tratados por cirurgia (Figuras 6 e 7).



**Figura 6.** Fotomicrografia pós tratamento com corticosteróide, mostrando tecido conjuntivo fibroso denso hialinizado e ausência de células gigantes (H.E. 100x).

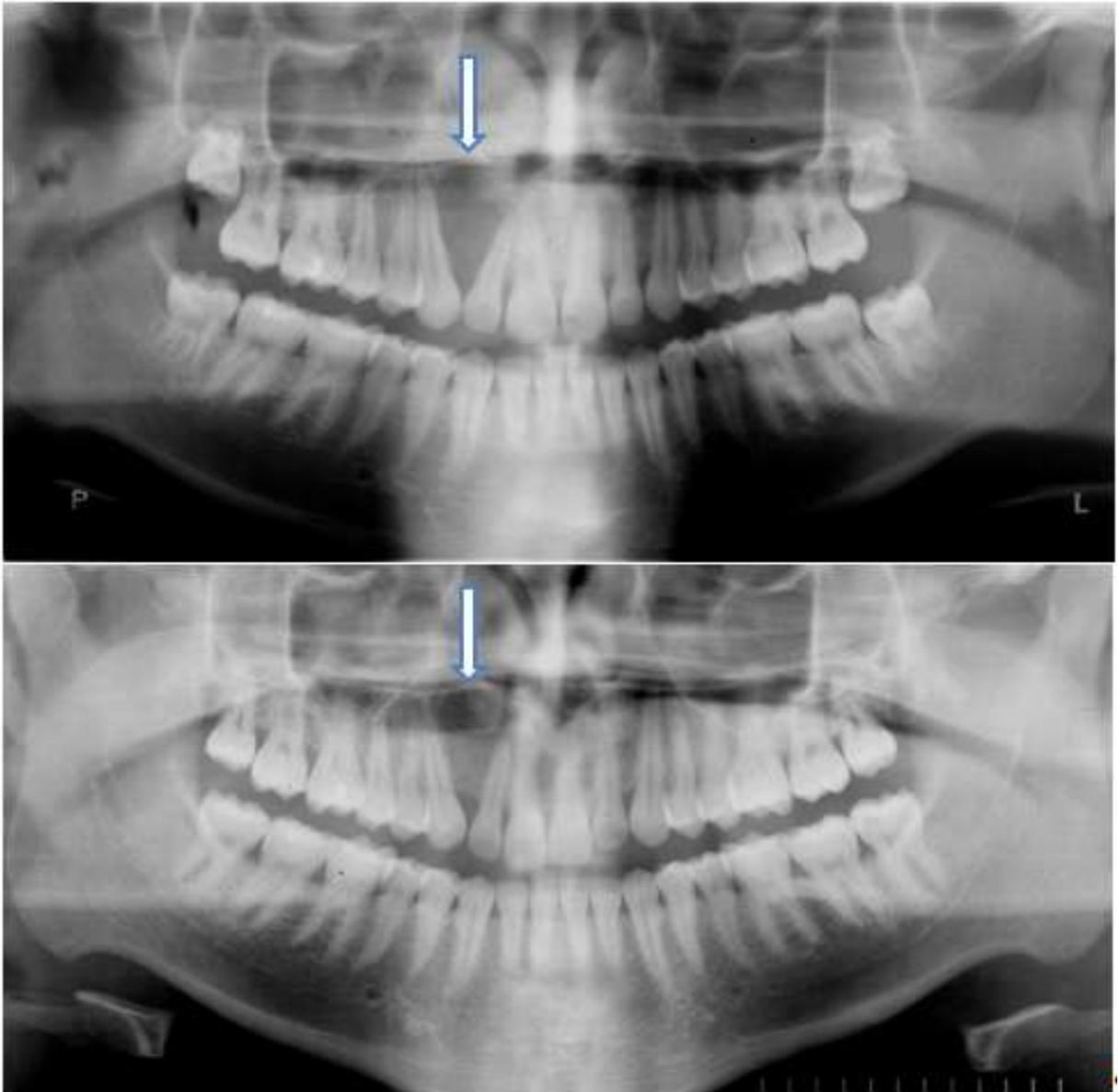


**Figura 7.** Fotomicrografia pós tratamento com corticosteróide e calcitonina mostrando tecido conjuntivo fibroso denso altamente hialinizado entremeado por células ovóides e fusiformes e ausência de células gigantes multinucleadas. (H.E. 100x).

Dos pacientes tratados por corticosteróide e calcitonina, 3 (37,5%) ainda estão em tratamento. Do grupo de pacientes tratados por corticosteróide, mais da metade (4 pacientes, 57,2%) está em acompanhamento de até 18 meses, 2 (28,5%) pacientes estão em acompanhamento de até 12 anos e 1 (14,3%) paciente está com até 1 ano de acompanhamento. Dos pacientes tratados por corticosteróide e calcitonina, 5 (62,5%) estão em acompanhamento de até 12 anos, 2 (25,0%) estão em acompanhamento de até 18 anos e 1 (12,5%) está em acompanhamento de até 1 ano. Foi observado no grupo dos pacientes tratados por cirurgia, que a metade (5 pacientes, 50,0%) está em acompanhamento de até 18 anos, 2 (20,0%) estão em acompanhamento de até 12 anos, 2 (20,0%) estão em acompanhamento de até 6 anos e 1 (10,0%) paciente está em acompanhamento de até 1 ano (Figura 8, 9 e Tabela 12).



**Figura 8.** Mesmo paciente da figura 1 em pós tratamento com corticosteróide e calcitonina. **A.** Mostrando a diminuição do aumento de face do lado esquerdo. **B.** Lado direito da face sem aumento de volume. **C.** Lado esquerdo da face com diminuição significativa do aumento de volume.



**Figura 9.** Radiografias panorâmicas de um caso tratado com corticosteróide e calcitonina em acompanhamento de 12 anos. **A.** Radiografia inicial mostrando lesão radiolúcida unilocular entre os dentes 12 e 13. **B.** Radiografia pós tratamento mostrando região entre os dentes 12 e 13 com área radiopaca.

Tabela 12: Distribuição dos pacientes tratados por corticosteróide, corticosteróide e calcitonina e cirurgia de acordo com resultados apresentados e tempo de acompanhamento.

		Corticosteróide		Corticosteróide e Calcitonina		Cirurgia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Recorrência</b>	Regressão Total	4	57,2%	4	50,0%	9	90,0%
	Em tratamento	0	0,0%	3	37,5%	0	0,0%
	Não disponível	3	42,8,%	1	12,5%	1	10,0%
<b>Acomp.</b>	≤1ano	1	14,3%	0	0,0%	1	10,0%
	>1 a ≤6 anos	0	0,0%	1	12,5%	2	20,0%
	>6 anos a ≤12 anos	2	28,5%	5	62,5%	2	20,0%
	>12 anos a ≤18 anos	4	57,2%	2	25,0%	5	50,0%
<b>Total</b>		7	100,0%	8	100,0%	10	100,0%

## 6 DISCUSSÃO

As células gigantes multinucleadas comumente são encontradas em lesões dos maxilares, incluindo a ocorrência comum de lesões reativas tipo corpo-estranho e em lesões associadas com inflamação granulomatosa, como consequência de infecção. No entanto, nos casos de LCCGs, as células gigantes não representam a patologia primária (Flanagan e Speight, 2014).

A classificação de lesões que apresentam células gigantes continua a ser problemática, uma vez que a etiopatogênese dessas lesões ainda não foi estabelecida (Kauzman et al., 2004; Kruse-Lösler et al., 2006; Flanagan e Speight, 2014). Alguns pesquisadores acreditam que a LCCG seja uma lesão reacional, embora casos mais agressivos possam ser considerados verdadeiros neoplasmas (Pogrel, 2003; Vered et al., 2006a). Na busca por respostas, têm-se destacado estudos moleculares para desvendar a patogênese dessas lesões e também suas relações entre si (Liu et al., 2003; Teixeira et al., 2011; Nogueira et al., 2013).

A LCCG é uma lesão óssea intramedular que envolve os maxilares, sendo a mandíbula afetada com mais frequência, assim como visto nos achados de Resnick et al. (2010), que observaram dentre uma amostra de 45 pacientes, que 10 (22,2%) apresentaram lesões na maxila e 35 (77,8%) na mandíbula, corroborando com os nossos achados, que observou-se que dos 25 pacientes, 11 (44,0%) apresentaram lesões na maxila e 14 (56,0%) na mandíbula.

A lesão em questão apresenta uma ampla faixa etária de acometimento. Ocorre com mais frequência em pessoas com menos de 30 anos de idade (Peacock et al., 2012a; Vieira et al., 2014), como observado nos nossos achados, uma idade mínima de 7 anos e máxima de 64 anos, apresentando uma média de 25 anos de idade. Pacientes do gênero feminino são mais afetadas pela lesão do que os pacientes do gênero masculino, como visto no trabalho de Vered et al. (2006a), que constataram que de 41 pacientes com a lesão, 18 eram homens e 23 mulheres. No entanto, nossa pesquisa evidenciou uma predominância da lesão central de células gigantes no gênero masculino, sendo observado o acometimento de 14 (56,0%) pacientes.

Stewart em 2013 relatou que a LCCG produz tipicamente uma expansão ou tumefação indolor do osso afetado e que as corticais ficam adelgaçadas, no entanto, a perfuração com expansão para os tecidos moles é pouco frequente. Nossa pesquisa encontrou nos pacientes avaliados, que 4 (16,0%) apresentaram lesão exofítica. Sobre estas características clínicas os autores divergem um pouco sobre a sintomatologia apresentada pelo paciente, mas todas levam a crer que em processos iniciais não há incidência de dor, corroborando como os achados do nosso estudo, que revelou que somente 4 (16,0%) dos pacientes apresentaram dor como queixa principal.

A LCCG é normalmente assintomática, sendo diagnosticada através de exames imaginológicos de rotina ou de sinais como expansão indolor do osso acometido (Adornato e Patcoff, 2001; Neville et al., 2009; Naidu et al., 2014). No nosso estudo foi observado que da amostra dos pacientes, 17 (68,0%) apresentaram como queixa principal, aumento de volume na região de acometimento.

Os achados radiográficos da LCCG mostram-se como radioludidez unilocular ou multilocular bem definida, fazendo com que o diagnóstico diferencial radiográfico com outras lesões seja difícil (Bataineh et al., 2002). Na nossa avaliação radiográfica, foi observado que 12 (48,0%) dos casos apresentaram radioludidez multilocular enquanto que 13 (52,0%) dos pacientes apresentaram radioludidez unilocular. Stewart (2013) evidenciou a importância de incluir no diagnóstico diferencial o ameloblastoma, mixoma odontogênico, queratocisto odontogênico e o cisto ósseo aneurismático por tratar-se de radiotransparências solitárias ou multiloculares.

Quanto à agressividade da LCCG, não há características microscópicas que distinguem as LCCGs agressivas das não agressivas (Peacock et al., 2012a). Há na literatura um estudo que mostra que a frequência da presença de células canibais nas LCCGs e LPCGs, seja uma forma de prever o comportamento biológico dessas entidades patológicas (Sarode e Sarode, 2014). O canibalismo celular é definido como uma célula grande que engloba uma menor com seu citoplasma, é uma característica morfológica vista exclusivamente em tumores agressivos, sendo utilizada para diferenciar tumores benignos de malignos, mas recentemente o fenômeno foi observado em tumores de células gigantes da bainha do tendão, um

tumor que microscopicamente e patogenicamente é bastante semelhante à LCCG e à LPCG da cavidade oral (Fernandez-Flores, 2012).

O estudo clinicopatológico realizado por Sarode e Sarode (2014) com objetivo de quantificar a presença de células gigantes canibais, observou 16 casos de LCCGs e 23 casos de LPCGs. A quantificação celular foi realizada utilizando coloração em hematoxilina e eosina (HE). Foram observadas 100 células canibais em cada seção. Dez casos foram aleatoriamente selecionados para realizar análise imunohistoquímica. A partir desta análise, as células canibais foram encontradas em 100% dos casos. A frequência de ocorrência variou de 20% a 56%. O grupo LCCG apresentou uma maior média de frequência das células gigantes canibais (38,06%) quando comparado ao grupo LPCG (30,04%). Na LCCG agressiva, a média de frequência das células gigantes canibais foi significativamente maior (42,2%) do que visto na LCCG não-agressiva (31,17%). Do mesmo modo, casos recorrentes apresentaram significativamente maior média de frequência de células canibais (43%) do que casos não-recorrentes (30,81%). Os resultados imunohistoquímicos mostraram natureza histiocítica das células gigantes canibais, assim como as células mononucleares. As células internalizadas não expressaram Bcl-2, o que sugere que a internalização induz a morte celular por apoptose.

A partir desses achados, acredita-se que a frequência das células canibais (CC) esteja correlacionada com o comportamento biológico das LCCG e LPCG. Porém nossa pesquisa não realizou análise imunohistoquímica, por conseguinte sugere-se estudos adicionais utilizando marcadores imunohistoquímicos para obtenção de resultados mais aprimorados.

Quanto ao tratamento convencional para este tipo de lesão, é destacado a curetagem e a ressecção em bloco, porém causa falhas estéticas e funcionais, necessitando de reconstrução anatômica e reabilitação, que na maioria dos casos, tem um resultado funcional pobre. Em pacientes adultos jovens e em crianças, o efeito mutilante que este tipo de tratamento pode acarretar deve ser levado em consideração, levando a uma busca por opções alternativas de tratamento (Suárez-Roa et al., 2009).

Bataineh et al., 2002 compreendem que para lesões recorrentes ou extensas em pacientes jovens, a indicação de terapias alternativas, como injeções intralesionais de corticosteróides, interferon alfa e calcitonina, evita procedimentos

mais invasivos e mutilantes. Acredita-se que o corticosteróide inibe a reabsorção óssea através da indução de apoptose dos osteoclastos, reduzindo assim a produção de protease e diminuindo o processo inflamatório e angiogênico na lesão (de Lange et al., 2007; Nogueira et al., 2010). Já a calcitonina pode inibir a motilidade de células gigantes multinucleadas e a síntese de DNA. No entanto, seus resultados terapêuticos para LCCG são variáveis e difícil de prever (Allon et al., 2009; da Silva et al., 2003). No entanto, Franco et al., 2003 afirmam que a inconveniência da administração diária de calcitonina, somado ao longo tratamento e à ocorrência de efeitos colaterais, restringem sua indicação.

Nosso estudo avaliou, de forma microscópica descritiva, os casos tratados com formas de tratamento medicamentoso utilizando corticosteróide e/ou calcitonina. A análise microscópica foi feita a partir da quantificação e do tamanho das células gigantes multinucleadas, utilizando a coloração em hematoxilina e eosina (HE). Foram observados 5 campos aleatórios dos casos tratados com corticosteróide e dos casos tratados com a combinação dos medicamentos, corticosteróide e calcitonina.

A partir desta análise, foi observado que o tratamento com corticoterapia, assim como o tratamento com corticosteróide associado à calcitonina, apresentou microscopicamente uma diminuição no número de células gigantes e diminuição no tamanho das células gigantes. Esse é um achado de grande importância para estudos adicionais que busquem formas alternativas de tratamento para a LCCG.

No nosso estudo, as doses de aplicação de calcitonina não foram padronizadas, uma vez que seu uso foi indicado nos casos que a lesão não apresentava uma significativa regressão no decorrer do tratamento com corticosteróide ou nos casos que houve recidiva da lesão tratada somente pela corticoterapia. No entanto, a grande maioria dos pacientes responderam bem ao tratamento proposto, ocorrendo regressão total das lesões em 4 (57,1%) pacientes tratados por corticosteróide, 4 (50,0%) tratados por corticoterapia e calcitonina e 9 (90%) tratados por cirurgia.

O bom prognóstico encontrado na nossa pesquisa, corrobora com as afirmações de Dahlkemper et al., 2000; Bataineh et al., 2002; Kaban et al., 2002; Neville et al., 2009. Dos 25 casos estudados, 11 (44,0%) pacientes estão em acompanhamento por até 18 anos e 14 (56%) em acompanhamento por até 12

anos. Da amostra, ainda estão em tratamento 3 (12,0%) pacientes, fazendo uso de corticosteróide e calcitonina.

## 7 CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos e de acordo com a metodologia utilizada, podemos concluir que:

Os tratamentos medicamentosos utilizados foram eficazes, principalmente o uso de corticosteróide.

Houve casos que somente o uso de corticosteróide não foi o suficiente para resolução da lesão, sendo indicado o uso associado deste com a calcitonina.

O tratamento medicamentoso é indicado como primeira escolha, sendo realizada a cirurgia adicional, se houver necessidade.

Estudos adicionais utilizando marcadores imunohistoquímicos para receptores de corticosteróide e calcitonina, são sugeridos para avaliar melhor a resposta terapêutica dos tratamentos com corticosteróide e/ou calcitonina.

**REFERÊNCIAS\***

Abdo EN, Alves LC, Rodrigues AS, Mesquita RA, Gomez RS. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 43(1): 74-6.

Adornato MC, Paticoff KA. Intralesional corticosteroid injection for treatment of central giant-cell granuloma. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132(2): 186-90.

Ahmed S, Babu I, Priya SP: Central giant cell granuloma - A case report. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2003; 7(1): 11-4.

Allon DM, Anavi Y, Calderon S. Central giant cell lesion of the jaw: nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107(6): 811-8.

Atkins GJ, Haynes DR, Graves SE, Evdokiou A, Hay S, Bouralexis S, Findlay DM. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(4): 640-9.

Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(7): 756-61.

Borges HO, Machado RA, Vidor MM, Beltrão RG, Heitz C, Filho MS. Calcitonin: a non-invasive giant cells therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72(7): 959-63.

Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93(2): 161-6.

\*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos de acordo com o Medline.

Chaparro-Avendano AV, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Peripheral giant cell granuloma. A report of five cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10(1): 53-7.

Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, Kroep J, Grimer R, Reichardt P, Rutkowski P, Schuetze S, Skubitz K, Staddon A, Thomas D, Qian Y, Jacobs I. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(9): 901-8.

Dahlkemper P, Wolcott JF, Pringle GA, Hicks ML. Periapical central giant cell granuloma: a potential endodontic misdiagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90(6): 739-45.

da Silva NG, Carreira AS, Pedreira EN, Tuji FM, Ortega KL, de Jesus Viana Pinheiro J. Treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. *Head Face Med*. 2012; 22; 8(1): 23.

da Silva Sampieri MB, Yaedú RY, Santos PS, Gonçalves ES, Santa'ana E, Consolaro A, Cardoso LB. Central giant cell granuloma: treatment with calcitonin, triamcinolone acetonide, and a cystic finding 3 years and 6 months after the primary treatment. *Oral Maxillofac Surg*. 2013; 17(3): 229-34.

de Lange J, Rosenberg JWP, van den Akker, Koole R, Wirlds JJ, van den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999; 28(1): 372-6.

de Lange J, van den Akker HP, Veldhuijzen van Zanten GO, Engelshove HA, van den Berg H, Klip H. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(9): 791-5.

de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(5): 603-15.

de Souza PE, Paim JF, Carvalhais JN, Gomez RS. Immunohistochemical expression of p53, MDM2, Ki-67 and PCNA in central giant cell granuloma and giant cell tumor. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28(2): 54-8.

Fernandez-Flores A. Cannibalism in a benign soft tissue tumor (giant-cell tumor of the tendon sheath, localized type): a study of 66 cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2012; 53(1): 15-22.

Ferretti C, Muthray E. Management of central giant cell granuloma of mandible using intralesional corticosteroids: case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(11): 2824-9.

Flanagan AM, Speight PM. Giant cell lesions of the craniofacial bones. *Head Neck Pathol.* 2014; 8(4): 445-53.

Fonseca FP, Ribeiro AC, Santos-Silva AR, Vargas PA, Lopes MA. Fine needle aspiration cytology and intralesional steroid injection in a central giant cell granuloma affecting the gingiva: a new clinical approach. *Braz Dent J.* 2013; 24(4): 420-7.

Franco RL, Tavares MG, Bezerril DD, Lacerdas SA, Xavier SP. Granuloma central de células gigantes: revisão de literatura. *RBPO.* 2003; 4(2): 10-16.

Hirayama T, Sabokbar A, Athanasou NA. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. *J Endocrinol.* 2002; 175(1): 155-63.

Houpis CH, Tosios KI, Papavasileiou D, Christopoulos PG, Koutlas IG, Sklavounou A, Alexandridis C. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor 1 (PTHrP1), and MSX1

protein are expressed in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(3): 415-24.

Itonaga I, Hussein I, Kudo O, Sabokbar A, Watt-Smith S, Ferguson D, Athanasou NA. Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(4): 224-31.

Jadu FM, Pharoah MJ, Lee L, Baker GI, Allidina A. Central giant cell granuloma of the mandibular condyle: a case report and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011; 40(1): 60-4.

Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB.: Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(10): 1103-11.

Kaban LB, Troulis MJ, Wilkinson MS, Ebb D, Dodson TB. Adjuvant antiangiogenic therapy for giant cell tumors of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(10): 2018-24.

Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81(6): 720-6.

Kauzman A, Li SQ, Bradley G, Bell RS, Wunder JS, Kandel R. Central giant cell granuloma of the jaws: assessment of cell cycle proteins. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(3): 170-6.

Kremer M, Judd J, Rifkin B, Auszmann J, Oursler MJ. Estrogen modulation of osteoclast lysosomal enzyme secretion. *J Cell Biochem.* 1995; 57(2): 271-9.

Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, Kleinheinz J. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): 346-54.

Kurtz M, Mesa M, Alberto P. Treatment of a central giant cell lesion of the mandible with intralesional glucocorticosteroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(6): 636-7.

Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5): 27-34.

Lin YJ, Chen HS, Chen HR, Wang WC, Chen YK, Lin LM. Central giant cell granuloma of the mandible in a 7-year-old boy: a case report. *Quintessence Int.* 2007; 38(3): 253-9.

Liu B, Yu SF, Li TJ. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(6): 367-75.

Martin JP, Unkel JH, Fordjour I. Preservation of the dentition following removal of a central giant cell granuloma: a case presentation. *J Clin Pediatr Dent.* 1999; 24(1): 35-7.

Motamedi MH, Eshghyar N, Jafari SM, Lassemi E, Navi F, Abbas FM, Khalifeh S, Eshkevari PS. Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: a demographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(6): 39-43.

Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(12): 2469-84.

Neville BW, Damm DD, White DK. Distúrbios do osso. In: Neville BW, Damm DD, White DK. *Atlas colorido de patologia oral clínica.* 2<sup>a</sup>ed. Guanabara Koogan; 2001. pp. 333-80.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia óssea. In Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxillofacial. 3ªed. Saunders Elsevier; 2009. pp 615-78.

Nogueira RL, Teixeira RC, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhorst SH. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(12): 1204-10.

Nogueira RL, Faria MH, Osterne RL, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhorst SH. Glucocorticoid and calcitonin receptor expression in central giant cell lesions: implications for therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41(8): 994-1000.

Nogueira RL, Faria MH, Osterne RL, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Nonaka CF, Rabenhorst SH. Central giant cell lesion of the jaws: study of CCND1 gene amplification and p16INK4a protein levels. *J Mol Histol.* 2013; 44(5): 527-34.

O'regan EM, Gibb DH, Odell EW. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92(5): 532-8.

Peacock ZS, Resnick CM, Susarla SM, Faquin WC, Rosenberg AE, Nielsen GP, Schwab JH, Hornicek F, Ebb DH, Dodson TB, Kaban LB. Do histologic criteria predict biologic behavior of giant cell lesions? *J Oral Maxillofac Surg.* 2012a; 70(11): 2573-80.

Peacock ZS, Jordan RC, Schmidt BL. Giant cell lesions of the jaws: does the level of vascularity and angiogenesis correlate with behavior? *J Oral Maxillofac Surg.* 2012b; 70(8): 1860-6.

Pogrel MA. Calcitonin Therapy for Central Giant Cell Granuloma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(6): 649-653.

Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40(3): 292-7.

Regezi JA, Sciubba JJ e Pogrel MA. Lesões das células gigantes dos maxilares. In: Regezi JA, Sciubba JJ e Pogrel MA. *Atlas de patologia oral e maxilofacial.* 1ªed. Guanabara Koogan; 2002. pp. 113-20.

Resnick CM, Margolis J, Susarla SM, Schwab JH, Hornicek FJ, Dodson TB, Kaban LB. Maxillofacial and axial/appendicular giant cell lesions: unique tumors or variants of the same disease? - A comparison of phenotypic, clinical, and radiographic characteristics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(1): 130-7.

Sarode SC, Sarode GS. Cellular cannibalism in central and peripheral giant cell granuloma of the oral cavity can predict biological behavior of the lesion. *J Oral Pathol Med.* 2014; 43(6): 459-63.

Schreuder WH, Coumou AW, Kessler PA, de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma: denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(7): 1301-9.

Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002; 31(4): 213-7.

Stewart JCB. Tumores não Odontogênicos Benignos. In: Regezi JA, Sciubba JJ e Jordan RCK. *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas.* 6ªed. Saunders: Elsevier; 2013. pp. 293-313.

Suárez-Roa Mde L, Reveiz L, Ruíz-Godoy Rivera LM, Asbun-Bojalil J, Dávila-Serapio JE, Menjívar-Rubio AH, Meneses-García A. Interventions for central giant cell granuloma (CGCG) of the jaws. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7: (4): CD007404.

Teixeira RC, Horz HP, Damante JH, Garlet GP, Santos CF, Nogueira RLM, et al. SH3BP2-encoding exons involved in cherubism are not associated with central giant cell granuloma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011; 40(8): 851–5.

Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(4): 338-44.

Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, Roudier M, Smith J, Ye Z, Sohn W, Dansey R, Jun S. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(3): 275-80.

Tosco P, Tanteri G, Iaquinata C, Fasolis M, Roccia F, Berrone S, Garzino-Demo P. Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009; 37(7): 380-7.

Vered M, Buchner A, Dayan D. Giant cell granuloma of the jawbones - a proliferative vascular lesion? Immunohistochemical study with vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *J Oral Pathol Med.* 2006a; 35(10): 613-9.

Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical expression of glucocorticoid and calcitonin receptors as a tool for selecting therapeutic approach in central giant cell granuloma of the jawbones. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006b; 35(8): 756-60.

Vered M, Shohat I, Buchner A, Dayan D, Taicher S. Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(2): 226-39.

Vieira R da R, Biasoli ER, Crivelini MM, Miyahara GI. Total spontaneous regression of a central giant cell granuloma after incisional biopsy: a four-year follow-up case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(4): 730-6.

White SA and Pharoah MJ. Diseases of bone manifested in the Jaws. In: White SA e Pharoah MJ. Oral Radiology: Principles and Interpretation. 6th. Mosby: Elsevier; 2009. pp. 429-53.

Yamaguchi T, Dorfman HD. Giant cell reparative granuloma: a comparative clinicopathologic study of lesions in gnathic and extragnathic sites. Int J Surg Pathol. 2001; 9(3): 189-200.

## APÊNDICE



### FOP/UNICAMP - OROCENTRO Questionário - LCCG

- 1- Nº do prontuário: \_\_\_\_\_
- 2- Idade: \_\_\_\_\_
- 3- Gênero: M( ) F( )
- 4- Cor da pele: Branco( ) Negro( ) Pardo( )
- 5- Sinais e sintomas: Aumento de volume( ) Dor( ) Achado de rotina( ) Outros( ) \_\_\_\_\_
- 6- Tempo de queixa: \_\_\_\_\_
- 7- Local da lesão: \_\_\_\_\_
- 8- Rompimento da cortical: S( ) N( )
- 9- Aspecto radiográfico: Radiolúcido unilocular( ) Radiolúcido multilocular( ) Outros( ) \_\_\_\_\_
- 10- Tamanho da lesão: \_\_\_x\_\_\_x\_\_\_cm
- 11- Hipótese de diagnóstico: Clínico( ) Histopatológico( ) Ambos( ): \_\_\_\_\_
- 12- Dosagem de paratormônio? S( ) \_\_\_\_\_ N( )
- 13- Tipo de tratamento: Cirurgia( ) Medicamentoso: Corticosteróide( ) Calcitonina( )
- 14- Se medicamentoso: Doses das aplicações (ml): 1ª \_\_\_\_\_ 2ª \_\_\_\_\_ 3ª \_\_\_\_\_ 4ª \_\_\_\_\_ 5ª \_\_\_\_\_ 6ª \_\_\_\_\_ 7ª \_\_\_\_\_
- 15- Nº de aplicações: \_\_\_\_\_ 16- Dose total do tratamento: \_\_\_\_\_ 17- Tempo total do tratamento: \_\_\_\_\_
- 18- Resultado final: Regressão total( ) Regressão parcial( ) Sem regressão( )
- 19- Seguimento após o término do tratamento: \_\_\_\_\_ Perdido de Seguimento ( )

Observações:

---



---



---

## ANEXO

## Anexo 1

## Certificado Comitê de Ética em Pesquisa FOP-UNICAMP

	<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> <b>FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA</b> <b>UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS</b>	
<b>CERTIFICADO</b>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa <b>"Avaliação clinicopatológica e imunohistoquímica de lesões centrais de células gigantes tratadas com corticosteróide ou calcitonina"</b>, protocolo nº 025/2015, dos pesquisadores Jose Laurentino Ferreira Filho, Marcio Ajudarte Lopes, Marcio de Moraes e Pablo Agustin Vargas, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 22/04/2015.</p>		
<p>The Ethics Committee in Research of the Piracicaba Dental School - University of Campinas, certify that the project <b>"Clinicopathological and immunohistochemistry evaluation of central giant cell granuloma treated with corticosteroid or calcitonin"</b>, register number 025/2015, of Jose Laurentino Ferreira Filho, Marcio Ajudarte Lopes, Marcio de Moraes and Pablo Agustin Vargas, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee on Apr 22, 2015.</p>		
		
<b>Prof. Dr. Jacks Jorge Junior</b> Secretário CEP/FOP/UNICAMP	<b>Prof. Dr. Felipe Bevilacqua Prado</b> Coordenador CEP/FOP/UNICAMP	
<small>Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.          Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.</small>		