

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**  
**CURSO DE DOUTORADO EM CIRURGIA**

**RENATO LUIZ MAIA NOGUEIRA**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CORTICOTERAPIA INTRALESIONAL EM LESÃO  
CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES DOS MAXILARES – RELEVÂNCIA DA EX-  
PRESSÃO DOS RECEPTORES DE CORTICÓIDE E CALCITONINA, COX-2, p16 E  
AMPLIFICAÇÃO DA CICLINA D1**

**FORTALEZA**  
**2010**

RENATO LUIZ MAIA NOGUEIRA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CORTICOTERAPIA INTRALESIONAL EM LESÃO  
CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES DOS MAXILARES – RELEVÂNCIA DA EX-  
PRESSÃO DOS RECEPTORES DE CORTICÓIDE E CALCITONINA, COX-2, p16 E  
AMPLIFICAÇÃO DA CICLINA D1**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro.

Co-Orientadora: Profa. Dra. Silvia Helena Barrem Rabenhorst.

FORTALEZA  
2010

N715a Nogueira, Renato Luiz Maia

Avaliação clínica da corticoterapia intralesional em lesão central de células gigantes dos maxilares : relevância da expressão dos receptores de corticóide e calcitonina, Cox-2, p16 e amplificação da ciclina D1 / Renato Luiz Maia Nogueira. – Fortaleza, 2010.

116 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza-Ce, 2010

1. Granuloma de Células Gigantes 2. Proteína Supressora de Tumor p14ARF 3. Ciclina D1 4. Recptores de Glucocorticóides 5. Receptores de Calcitonina I. Ribeiro, Ronaldo Albuquerque (orient.) II. Título

CDD: 616.99431

RENATO LUIZ MAIA NOGUEIRA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CORTICOTERAPIA INTRALESIONAL EM LESÃO CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES DOS MAXILARES – RELEVÂNCIA DA EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DE CORTICÓIDE E CALCITONINA, COX-2, p16 E AMPLIFICAÇÃO DA CICLINA D1**

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Cirurgia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará.

Data da aprovação: 30/07/2010

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Profa. Dra. Silvia Helena Barem Rabenhorst  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Prof. Dr. Eduardo Sant'Anna  
Universidade de São Paulo-USP

---

Profa. Dra. Roberta Barroso Cavalcante  
Universidade de Fortaleza-UNIFOR

---

Prof. Dr. Fabrício Bitu Sousa  
Universidade Federal do Ceará-UFC

...a simplicidade é complexidade resolvida!  
Constantin Brancusi - Escultor Romeno

Á Erica, Arthur e Luca... a essência da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Aos PACIENTES portadores de Lesões Centrais de Células Gigantes, pessoas que na angústia da doença e na busca da cura, nos permitiram fazer um pouco de Ciência.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro, pela confiança em mim depositada, e pelo exemplo de construção da Pesquisa e da Ciência no estado do Ceará.

A Profa. Dra. Silvia Helena Barem Rabenhorst, pela paciência e pelo carinho durante todos esses anos, como minha orientadora de mestrado e co-orientadora de Doutorado, mas antes de tudo, como uma grande amiga e incentivadora, principalmente nas horas que suspeitei de minha capacidade.

Ao Prof. Dr. Eduardo Sant'Ana, pela sua contribuição na minha formação e na formação de toda nossa equipe de Cirurgiões Buco-maxilo-facial do Ceará, pela amizade e pelo exemplo de profissionalismo na nossa especialidade.

A Profa. Dra. Roberta Barroso Cavalcante, pelo exemplo de profissional, dedicada, metódica e responsável, obrigado pela contribuição e pela sua amizade por todos esses anos.

A Dra. Renata Cordeiro Teixeira, pela inestimável contribuição ao longo de todo esse trabalho, desde aluna de graduação, pós-graduação e hoje, professora colega e amiga, sem sua contribuição grande parte desse trabalho não chegaria aonde chegou.

Ao Dr. Mario Henrique Girão Faria, pela inestimável contribuição na formatação desse estudo, por suas idéias brilhantes e pelo exemplo de dedicação e empenho, meu caro você certamente será uma grande referência da neurocirurgia no Brasil.

Ao Dr. Cassiano Nonaka, pela crítica construtiva ao trabalho e pela inestimável colaboração na análise estatística desse estudo

Ao Dr. João Antonio de Carvalho Furtado, pela influência exercida, sobre minha formação como cirurgião, por toda a ajuda e colaboração ao longo desses anos desde minha época de acadêmico até hoje quando finalizo essa fase formal de aprendizado, bem como, por me tratar com o respeito e a preocupação de quem trata um filho.

A Todo o corpo de Staff do Serviço de Cirurgia e Traumatologia do Hospital Batista Memorial de Fortaleza- Drs Francisco de Assis Silva Lima, Jose Maria Sampaio, Jose Bonifácio Neto, Jose Carlos Filho, Lécio Pitombeira, Manuel de Jesus Rodrigues Melo, Jose Ferreira Filho, Roberto Rego, Eliardo Silveira Santos, Raimundo Nonato Maia, Abraão Cavalcante, Raimundo Tompson, Luisa de Marillac, Fabíola Vasconcelos, Lincoln Parente, Ricardo Franklin, pela inestimável colaboração, pela amizade e por partilharem de um mesmo sonho, construir nossa especialidade com competência, Ética, exemplo e antes de tudo, pondo a satisfação e a cura de nossos pacientes como meta principal de nosso trabalho.

Ao corpo de Residentes do Hospital Batista Memorial sem os quais a construção desses sonhos não haveria sentido.

Aos meus colegas do Departamento de Clínica Odontológica da FFOE-UFC, especialmente o Prof. Dr. Fabrício Bitu e Dra. Ana Paula Negreiros Alves pela amizade e colaboração em nosso espaço de trabalho, bem como pela disponibilidade como avaliadores desse trabalho.

Ao Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC, pelo fornecimento de tecidos para os experimentos, pelo custeio de parte do material de consumo em histologia e pelo carinho sempre dispensado por parte de professores, residentes e funcionários.

Aos amigos do Laboratório de Genética Molecular (LABGEM), pelo apoio, pela logística na execução dos experimentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, representado pelos eminentes docentes e pelos estimados colegas discentes, pelo acolhimento e pela dedicação na formação científica de seus pós-graduandos.

As Secretárias Luciene e Magda, pelos incontáveis e prestimosos auxílios durante todos esses anos na pós-graduação.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento e o incentivo a criação e construção da pós-graduação no Brasil.

A minha Mãe Luiza Mendes e Meus Irmãos; Rômulo, Ricardo, Luana e Lana, pelo exemplo de sobreviventes, por não se abaterem com a adversidade e fazerem das dificuldades um caminho na construção de um futuro melhor.

A Erica Amaral Medeiros, o amor da minha vida, Mãe de Arhur e Luca as melhores “publicações” que um homem pode desejar, a essência da minha vida, obrigado por tornarem toda essa felicidade uma realidade cotidiana, e desculpe-me pelos dias ausentes e pelos rotineiros autismos”

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

A DEUS, por tornar tudo possível, ainda que não palpável.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	a) Punção infiltrativa intralesional, b) Triancil®.....	43
FIGURA 2	Sequência de radiografias oclusais a), b) e c).....	44
FIGURA 3	Paciente 06 – Caso Clínico.....	55
FIGURA 4	Paciente 06 – Caso Clínico (Continuação).....	56
FIGURA 5	Paciente 11 – Caso Clínico.....	57
FIGURA 6	Paciente 10 – Caso Clínico.....	58
FIGURA 7	Paciente 09 – Caso Clínico.....	59
FIGURA 8	Paciente 20 – Caso Clínico.....	60
FIGURA 9	Paciente 08 – Caso Clínico.....	61
FIGURA 10	Paciente 18 – Caso Clínico.....	62
FIGURA 11	Paciente 18 – Caso Clínico (Continuação 1).....	63
FIGURA 12	Paciente 18 – Caso Clínico (Continuação 2).....	64
FIGURA 13	Paciente 12 – Caso Clínico.....	65
FIGURA 14	Paciente 12 – Caso Clínico (Continuação 1).....	66
FIGURA 15	Paciente 12 – Caso Clínico (Continuação 2).....	67
FIGURA 16	Expressão imunohistoquímica de p16.....	75
FIGURA 17	Expressão imunohistoquímica de COX-2 .....	77
FIGURA 18	Padrão de amplificação do gene da ciclina D1- CISH.....	79
FIGURA 19	Expressão imunohistoquímica do CTR.....	84
FIGURA 20	Expressão imunohistoquímica do GCR.....	87

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Classificação das lesões agressivas e não-agressivas.....	19
TABELA 2	Sítios celulares de localização onde ocorre a expressão das proteínas p16, COX-2, receptor de glicocorticóide e de calcitonina detectado nas reações de imunohistoquímica.....	46
TABELA 3	Critérios para classificação do tipo clínico das lesões em agressiva e não agressiva da amostra estudada.....	51
TABELA 4	Dados clínicos demográficos da amostra de 21 pacientes do estudo.....	52
TABELA 5	Demonstra os parâmetros clínicos definidos, para classificar a resposta clínica ao tratamento realizado com corticóide intra-lesional e o tipo de lesão.....	53
TABELA 6	Dados quanto a localização, tratamento, acompanhamento, tempo para a 2ª cirurgia, agressividade e resposta ao tratamento.....	54
TABELA 7	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	70
TABELA 8	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	70
TABELA 9	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	70
TABELA 10	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	71
TABELA 11	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	72
TABELA 12	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células mononucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	72
TABELA 13	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	72
TABELA 14	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação ( <i>h-score</i> ) para receptor de glicocorticóide	

	em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	73
TABELA 15	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação ( <i>h-score</i> ) para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	73
TABELA 16	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação ( <i>h-score</i> ) para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	74
TABELA 17	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação ( <i>h-score</i> ) para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	74
TABELA 18	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística do status de amplificação da ciclina D em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.....	78
TABELA 19	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da resposta ao tratamento em relação ao status de amplificação da ciclina D.....	78
TABELA 20	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	80
TABELA 21	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	81
TABELA 22	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do <i>H-score</i> para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	81
TABELA 23	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do <i>H-score</i> para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	81
TABELA 24	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células mononucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	82
TABELA 25	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	83
TABELA 26	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do <i>H-score</i> para receptor de calcitonina em células mononucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	83

TABELA 27	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do <i>H-score</i> para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	83
TABELA 28	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	85
TABELA 29	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.....	85
TABELA 30	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento	86
TABELA 31	Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento	86

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ACTH - Hormônio adreno-córtico-trófico  
AgNOR- Região organizadora do nucléolo argirófila  
CAII - Anidrase carbônica II  
CCND1 – Gene da Ciclina D1  
CDKs - Quinases-dependentes de ciclinas  
CGM - Célula gigante multinucleada  
CISH - Hibridação in situ cromógena  
COX – Ciclo-Oxigenase  
CRH - Corticotrofina hipotalâmica  
DNA- Ácido desoxirribonucleico  
GC - Glicocorticóides  
GCCG- Granuloma Central de Células Gigantes  
GCR - Receptor de glicocorticóide  
GRE - Elementos de reposta de glicocorticóides  
IL - Interleucina  
LABGEN - Laboratório de genética  
LCCG - Lesão central de células gigantes  
LI - Labelling index  
LPCG - Lesões periféricas de células gigantes  
MDM2 - Murine double minute 2  
MMP9- Matriz metaloproteinase 9  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
OPG - Osteoprotegerina  
PCNA- Antígeno Nuclear de proliferação Celular  
PGE2- Prostaglandina E2  
PTH - Paratormônio  
RANK - Receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B  
RANKL - Ligante do receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B  
RB - Proteína retinoblastoma  
RAS - Sistema Renina Angiotensina  
TCG - Tumor de células gigantes  
TNF - Fator de necrose tumoral  
TRAP - Fosfatase ácida resistente a tartarato  
UNIFOR - Universidade de Fortaleza  
V-ATPase - ATPase  $H^+$  vacuolar

## RESUMO

Universidade Federal do Ceará – Tese de Doutorado em Cirurgia

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CORTICOTERAPIA INTRALESIONAL EM LESÃO CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES DOS MAXILARES – RELEVÂNCIA DA EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DE CORTICÓIDE E CALCITONINA, COX-2, p16 E AMPLIFICAÇÃO DA CICLINA D1. Autor: Ranato Luiz Maia Nogueira. Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro**

A Lesão Central de Células Gigantes dos maxilares (LCCG) é intra-óssea, não tem predileção por sexo, classifica-se em agressivas e não-agressivas, histologicamente consistem tecido fibroso e celularizado fusiforme associado a células gigantes multinucleadas (CGM), focos de hemorragia e neovascularização, tendo na cirurgia seu habitual tratamento. Novas abordagens terapêuticas foram propostas, sendo a principal delas o uso de corticóides intralesionais. Este trabalho analisa retrospectivamente 21 pacientes portadores de LCCG que foram tratados por hexacetonido de triancinolona intralesional, através do seguinte protocolo: injeção de hexacetonido de triancinolona 20mg/ml diluído na solução anestésica de lidocaína 2%/epinefrina 1:200.000 numa proporção de 1:1; infiltrando 1ml de solução para cada 1cm<sup>3</sup> de lesão, totalizando 06 aplicações em intervalos quinzenais. Estabeleceu-se 04 critérios clínicos para classificar a resposta ao tratamento: 1- estabilização ou regressão clínica da lesão 2- ausência de sintomas 3- aumento da densidade nos controles radiográficos 4- aumento da resistência a infiltração intralesional da droga, bem como, fez-se uma análise imunohistoquímica quanto à expressão dos Receptores de corticóides (GCR) e Calcitonina (CTR), Cox-2, proteína p16 e amplificação gênica da Ciclina D1 por CISH, comparando quanto a agressividade e a resposta terapêutica a corticoterapia intralesional. Dos 21 pacientes incluídos neste estudo, 11 eram homens e 10 mulheres, 09 tinham lesão em maxila, 12 em mandíbula. Dez eram lesões agressivas e 11 não-agressivas, 15 (71,4%) apresentaram uma boa resposta ao tratamento, 04(19%) moderada e 02(9,1%) negativa. Das 11 não agressivas, 10(90,9%) apresentaram boa resposta e 01 (9,1%) resposta moderada, das 10 agressivas 05(50%), 03(30%) e 02(20%) apresentaram boa, moderada e negativa resposta respectivamente, nenhuma apresentou recidiva após o tratamento, com preservação que variou entre 04 a 08 anos. Os achados histopatológicos mostraram uma redução da densidade e do tamanho das CG, e um estroma fibro-colagenoso das lesões. Dentre os marcadores pesquisados, apenas GCR em CG antes do tratamento mostrou significância estatística ( $p < 0,004$ ) com relação a uma boa resposta terapêutica. O CTR expressou-se em células gigantes e mononucleares de forma variada. A p16 apresentou-se expressa em 30% da amostra, COX2 não apresentou expressão na lesão e 33% da amostra apresentou amplificação gênica da ciclina D1. Não mostraram significância estatística nem quanto à agressividade, nem quanto resposta ao tratamento, nenhum dos marcadores, exceto o GCR. O estudo mostrou que a corticoterapia intralesional é efetiva e segura para o tratamento das LCCG, com tendência a melhor resposta nas lesões não-agressivas do que nas agressivas. Mostrou ainda que a marcação para GCR em CG demonstrou ser um parâmetro confiável para prever a resposta à terapêutica com a corticoterapia intralesional e que 33% das LCCG têm comportamento neoplásico pela amplificação gênica da ciclina D1.

**Palavras-chave:** Lesão central de células gigantes. Receptor de corticóide; Receptor de calcitonina. Cox-2. p16. Ciclina D1. Glicocorticóides. Tratamento.

## ABSTRACT

Federal University of Ceará – Doctoral thesis in Surgery

**CLINICAL ASSESSMENT OF INTRALESIONAL CORTICOTHERAPY FOR CENTRAL GIANT CELLS LESION OF THE JAWS – THE RELEVANCE OF STEROID RECEPTOR EXPRESSION AND CALCITONIN, COX-2, P16 AND AMPLIFICATION OF CYCLIN D1. Author: Ranato Luiz Maia Nogueira. Leader: Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro.**

Central Giant Cells Lesion (CGCL) of the jaws is an intra-bone lesion with no predilection for sex and clinically divided into aggressive and non-aggressive subtypes. Histological, it shows as fibrous tissue with fusiform cells, as well as multinucleated giant cells (GC) clusters, hemorrhagic foci and neovascularization. Surgery is the regular treatment option. As new therapeutic approaches have been proposed, intralesional glucocorticoid injection is the main option. This paper assesses retrospectively 21 patients presenting CGCL, treated with intralesional triamcinolone hexacetonide by using the following protocol: intralesional injection of triamcinolone hexacetonide 20mg/mL, diluted in a solution of lidocain 2% plus epinephrine 1:200000, at a 1:1 proportion; 1mL of this final solution for each 1cm<sup>3</sup> of lesion volume was the injected, with a total of 06 injections, one in every 15 days. Four clinical criteria were established to evaluate treatment outcome: 1- Clinical regression or stabilization of the lesion; 2- Absence of symptoms; 3- Raising in density on radiographic controls; 4-Increased resistance when injecting the drug intralesionally. It was also performed immunohistochemical assessment for glucocorticoid receptor (GCR) expression, calcitonin receptor (CTR) expression, COX-2 expression, p16 expression and Ciclin D1 gene amplification by CISH, making comparisons related to aggressivity and to therapeutic outcome. Eleven out of 21 patients of this study were women, and 10 were men. Nine of the patients had lesion located in the maxilla, 12 in the mandible. Ten patients showed aggressive lesions and 11 non-aggressive lesions. Fifteen patients showed good treatment outcome, four patients showed moderate outcome, and two patients showed negative answer to the treatment. Among the 11 patients with non-aggressive lesions, ten showed good outcome and the other, moderate outcome. Among the ten aggressive lesions, five patients showed good outcome, three patients showed moderate outcome and the remaining two patients showed negative answer to the treatment. None of them showed reicidive in a four to eight years follow-up period. Morphologic analysis found positive correlation between volume density of GC/mm<sup>2</sup> and lesion aggressiveness, as well as significant reduction in number of GC/mm<sup>2</sup> after treatment. Among the markers, only GCR in GC showed statistical relevance associated to the treatment. CTR was esprese in GC and in mononuclear cells in a varying way; p16 was expressed in 30% of the sample; COX-2 was not expressed at all in lesion samples and 33% of the sample showed gene amplification in Ciclin D1. None of the markers showed any statistical significant difference related to aggressiveness nor to treatment outcome, except for GCR. The study showed the feasibility of the adopted treatment, with tendency to better outcomes in non-aggressive lesion, if compared to the aggressive ones. It also showed evidence pointing to GCR expression in GC as a reliable parameter to predict therapeutic responsiveness to glucocorticoids; and it showed that 33% of CGCL have neoplastic behaviour by Ciclin D1 gene amplification.

**Key words:** Central giant cell lesion. Corticosteroid receptor. Calcitonin receptor. Cox-2. p16. Cyclin D1. Glucocorticoids. Treatment.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1	Histórico.....	18
2.2	Classificação da lesão.....	18
2.3	Etiologia.....	19
2.4	Incidência.....	21
2.5	Aspectos clínicos.....	22
2.6	Aspectos radiográficos.....	23
2.7	Aspectos histológicos e moleculares.....	24
2.8	Diagnóstico diferencial.....	32
2.9	Tratamento.....	33
2.9.1	Cirúrgico.....	34
2.9.2	Corticoesteróides.....	35
2.9.3	Calcitonina.....	38
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
3.1	Geral.....	41
3.2	Específicos.....	41
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>42</b>
4.1	Sujeitos envolvidos.....	42
4.2	Análise morfológica.....	45
4.3	Análise imunohistoquímica.....	45
4.3.1	Técnica de imunohistoquímica.....	45
4.4	Hibridação in situ cromógena (CISH) para ciclina D1.....	47
4.5	Aspectos éticos da pesquisa.....	48
4.6	Análise estatística.....	48
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
5.1	Análise clínica.....	49
5.2	Resultados morfológicos.....	68
5.3	Resultados imunohistoquímicos.....	69
5.3.1	Tipo de lesão central de células gigantes.....	69
5.3.2	Resposta ao tratamento.....	80
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>102</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>103</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>115</b>
	<b>ANEXO.....</b>	<b>116</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O estudo das lesões patológicas da cavidade bucal representa um importante capítulo na área Médica, em particular na Odontologia. Embora os tumores dos maxilares representem uma pequena parcela da rotina clínica de um cirurgião-dentista, eles têm grande importância pela forma que se manifestam. Em muitos casos, os tumores podem ser agressivos, causando assimetrias, destruição tecidual, tendência à recidiva, causando, tanto no seu desenvolvimento, como no tratamento, conseqüências multiladoras da face.

A lesão central de células gigantes (LCCG) é responsável por, aproximadamente, 7% de todos os tumores benignos dos maxilares (KAFFE et al., 1996). São mais prevalentes em crianças e adultos jovens, 60% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 30 anos de idade. Tendo leve prevalência em indivíduos do sexo feminino, perfazendo 65% dos casos (WHITAKER; WALDRON, 1993). A sínfise mandíbula é a localização mais freqüente, sendo relatada na proporção mandíbulo/maxilar de 2:1 (KAFFE et al., 1996) e 3:1 (WHITAKER; WALDRON, 1993).

Radiograficamente, a maioria das LCCGs se apresenta como uma radiolucidez expansiva uni ou multilocular, geralmente contendo septos ósseos. As bordas da lesão normalmente são mal definidas e deslocamento ou reabsorção de raízes dentárias são possíveis achados radiográficos (KAFFE et al., 1996).

Com base nas características clínicas e radiográficas, Chuong et al. (1986), classificou as LCCGs como agressivas ou não agressivas e considerou como parâmetros da agressividade a sintomatologia dolorosa, expansão e/ou perfuração da cortical óssea, reabsorção radicular e uma alta tendência à recorrência, mais freqüente na agressivas, já nas lesões consideradas não agressivas relatou crescimento lento e quase assintomático, não destruição da cortical óssea e nem reabsorção de raízes dentárias.

As lesões centrais de células gigantes são constituídas por três populações celulares: duas mononucleares, uma de padrão fusiforme – fibroblasto *like* e outra de arredondada, macrófago *like* – e uma célula gigante multinucleada (CGM). Esta última é semelhante a um osteoclasto, visto a sua positividade a diversos marcadores específicos do fenótipo osteoclástico (LIU; YU; LI, 2003).

Um dos tipos celulares mononucleares tem morfologia arredondada, núcleo ovalado e nucléolo proeminente, lembrando um macrófago. Essas células também expressam os mesmos marcadores que as CGM, apenas em menor intensidade (LIU; YU; LI, 2003). O segundo tipo celular mononuclear compõe o estroma e é fusiforme com núcleo em charuto, sendo se-

melhante a um fibroblasto. Estudo de O'Malley et al. (1997), corroborando com os achados morfológicos, identificou na totalidade dessas células a expressão do antígeno associado a fibroblasto (prolil-4-hidroxilase) e, em parte delas, actina de músculo liso, confirmando sua origem fibroblástica com alguma diferenciação miofibroblástica. Tem sido demonstrado, através de marcadores específicos, que a célula fusiforme fibroblasto *like* é o componente proliferante da lesão (O'MALLEY et al., 1997; SOUZA et al., 1999; LIU; YU; LI, 2003).

Além dos constituintes celulares, as características histológicas da LCCG incluem ainda grande número de vasos, exsudato hemorrágico, estroma fibroso e focos de osteóide (NEVILLE et al., 1995).

A LCCG tem sido convencionalmente tratada através de cirurgia. O emprego da técnica cirúrgicas que variam da curetagem óssea simples até a ressecção em bloco, incluindo osso sadio, são manobras de eleição no tratamento, a agressividade do tratamento varia com a recorrência e a agressividade das lesões. Estas intervenções resultam em grandes defeitos cirúrgicos, que podem variar de perdas dentárias desnecessária até grandes mutilações faciais, o que é, particularmente, indesejável em crianças ou adultos jovens (NEVILLE et al., 1995; CHUONG et al., 1986).

Dentre as opções terapêuticas não cirúrgicas, a injeção intralesional de corticosteroides é a que parece ser a mais viável. A técnica é simples, de baixo custo, relativamente rápida e evita grandes mutilações trazendo benefícios e não causando dano, uma vez que, não se obtendo sucesso, pode ser realizado o tratamento convencional (NOGUEIRA et al., 2010). O primeiro relato da utilização deste medicamento em LCCG foi realizado por Jacoway, Howell e Terry (1988). Nos últimos anos, Adornato e Patcoff (2001), Kurtz, Mesa e Alberto (2001) e Carlos e Sedano (2002), Nogueira et al., (2010), dentre outros, relataram a utilização desta técnica, com alterações do tipo específico de corticosteróide, obtendo regressão significativa da maioria das lesões entre três a cinco meses, sendo necessário a ampliação de estudos para oferecer melhor suporte a esse tratamento.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Histórico**

O tumor de células gigantes (TCG) foi inicialmente descrito por Cooper e Travers, (1818), como uma das lesões que apresentavam células gigantes. Previamente à década de cinquenta, qualquer lesão que apresentasse células gigantes em seu interior era genericamente denominada como TCG. Assim, a LCCG também foi inserida nesta classificação, por apresentar os mesmos tipos celulares. Por se enquadrar nesta categoria, a LCCG foi considerada, inicialmente, uma lesão maligna. Em 1953, Jaffe, diferenciou a LCCG dos TCG e sugeriu o termo granuloma de células gigantes reparador, pois acreditava que a lesão era reativa e auto-limitada e também pelo fato da lesão apresentar diferenças clínicas e histológicas do TCG (AUSTIN; DAHLIN; ROYER, 1959). Também salientaram algumas diferenças histológicas entre essas lesões e reafirmaram que as duas representavam entidades distintas. Segundo os autores, o TCG raramente acometia os maxilares.

Em 1966, Waldron e Shafer avaliaram as LCCG, sugeriram a não utilização do termo reparativo, pois acreditavam que o comportamento clínico da lesão não era compatível com tal designação, para os mesmos, não havia evidências de que esta lesão apresentasse uma resposta reparadora e também pelo fato de ser comumente uma lesão destrutiva e agressiva, além de não apresentar cura espontânea. O conceito “reparativo” dado por Jaffe (1953) foi então entrando em desuso e foi se estabelecendo a nomenclatura proposta por Chuong et al. (1986), que a chamou de Lesão Central de Células Gigantes.

### **2.2 Classificação da lesão**

Em 1986, Chuong et al. observaram a presença de filamentos de actina na lesão agressiva e ausência nas não agressivas, propôs então que essa evidência seria uma possível ferramenta para a prever a agressividade da lesão. Entretanto, não se conseguiu estabelecer uma correlação clara que permita prever o comportamento clínico baseado nas imagens histológicas, o autor e seus colaboradores propuseram o termo “Lesão Central de Células Gigantes”, e a classificaram em agressivas e não agressivas de acordo com as manifestações clínicas e radiográficas. A agressividade foi definida de acordo com os critérios definidos na tabela 1.

As lesões não agressivas representam a maioria dos casos e apresentam pouco ou nenhum sintoma, são frequentemente descobertas em exames radiográficos de rotina, apresentam pequeno tamanho (<5cm) (CHUONG et al., 1986).

Tabela 1 – Classificação das lesões agressivas e não-agressivas

<b>Crítérios</b>	<b>Não-agressivas</b>	<b>Agressivas</b>
Dor	Não	Sim
Velocidade de crescimento	Lenta	Rápida
Aumento de volume	Variável	Grande
Reabsorção de raízes	Não	Frequente
Perfuração de cortical	Não	Frequente
Recorrência	Não	Sim

Fonte: Choung et al., (1986)

### 2.3 Etiologia

A gênese das LCCGs dos maxilares é controversa e continuam os debates sobre a possibilidade de representarem um processo reacional, inflamatório, infeccioso ou neoplásico (SOUZA et al., 2005).

Há uma hipótese vascular sugerindo que as LCCGs pertencem a um espectro de lesões proliferativas vasculares dos maxilares (KABAN et al., 2002). Tem sido ainda proposto que representem uma resposta reparadora à hemorragia intraóssea (ITONAGA et al., 2003), embora uma outra hipótese afirme que as lesões possam representar uma anomalia de desenvolvimento relacionada ao cisto ósseo aneurismático (CHUONG et al, 1986; KABAN et al., 2002; ITONAGA et al., 2003).

É questionável se as lesões agressivas de crianças são as mesmas que as não agressivas, observadas mais frequentemente em pacientes mais velhos. A única característica comum a ambas são os achados histopatológicos, já que os aspectos, clínico e radiográfico, bem como os sintomas e taxas de recorrência, diferem enormemente, podendo representar, na verdade, uma etiologia distinta. O tipo mais indolente de LCCG pode ser apenas reacional na sua origem, considerando o aparecimento de alguns casos após exodontias, ou mesmo, circundando um implante dentário (DE LANGE; VAN DEN AKKER, 2005). A verdadeira patogênese da doença está por ser esclarecida (REGEZI; SCIUBBA, 2000; BATAINEH; AL-KHATEEB; RAWASHDEH, 2002; FRANCO et al., 2003).

Para Regezi (1997) a natureza da lesão estaria relacionada aos fibroblastos, eles induziriam a transformação das células mononucleares em células multinucleares, independentemente de origem osteoclástica ou macrofágica. Pogrel et al. (1999) acreditaram que há similaridade histológica da LCCG com o tumor marrom do hiperparatireoidismo e sugeriram a influência de um hormônio semelhante ao paratormônio. Kaban, Guralnick e Dodson (2003)

apresentaram a hipótese de que a LCCG é fruto de uma proliferação vascular intraóssea. Regezi e Sciubba (2000) relataram que o processo representa uma resposta reparadora a uma hemorragia e inflamação intraóssea.

Regezi (2003) relatou que, baseado nas diferenças do comportamento clínico e da resposta ao tratamento, a LCCG se daria, parcialmente, devido à reatividade local e parcialmente devido a um processo neoplásico. Itonaga et al. (2002) afirmaram que a principal porcentagem da atividade proliferativa na LCCG pode ser encontrada na população de células fusiformes, indicada pela expressão de Ki-67, uma proteína específica do ciclo celular. Isso indica uma falta de regulação do ciclo celular e pode contribuir para a gênese da LCCG. Para Liu, Yu e Li (2003) outra dificuldade acerca da etiologia da LCCG é a carência de um entendimento maior da célula de origem e do seu mecanismo molecular, o que seria muito importante para o desenvolvimento de uma terapêutica específica para o tratamento da doença.

Pogrel (2003) relatou que há indícios de que alterações genéticas podem estar implicadas na etiologia da LCCG. Ele sugeriu que os tumores que se comportam como neoplasmas, desenvolvem-se a partir de uma lesão reativa, por meio de um evento epigenético que ocorre com as células mesenquimais do osso resultando em perda de controle do ciclo celular, bem como, na expressão das proteínas capazes de recrutar monócitos e também de promoverem diferenciação em osteoclastos. Segundo esse autor, estudos moleculares dariam informações significantes sobre esse evento desconhecido, que seria responsável pela iniciação do processo pelo qual se dá o surgimento da LCCG. Teoricamente obtendo-se o controle sobre a proliferação das células mononucleares, que parecem ser as responsáveis em conduzir esse tumor, poderia então se obter a terapia mais benéfica para o paciente (POGREL et al., 1999).

Franco et al. (2003) acreditam que o mecanismo de formação da LCCG possa estar relacionado com causas locais ou sistêmicas. Como causas locais, teríamos o trauma e os insultos vasculares, os quais produziriam hemorragia intramedular. Abul-el-Naaj et al. (2002) e Rosenberg e Nielsen (2001) afirmaram que estas lesões representam tentativas exageradas do tecido conjuntivo no sentido de substituir um hematoma na medula óssea. Como causas sistêmicas, encontram-se na literatura relatos de casos que relacionam o desenvolvimento de LCCG a síndromes raras, como por exemplo, a neurofibromatose tipo I (RUGGIERI et al., 1999), a síndrome de Noonan (VAN DAMME; MOOREN, 1994) e a distúrbios hormonais, como o hiperparatireoidismo (WHITAKER; WALDRON, 1993; FRANCHE et al., 1999) e gravidez (WHITAKER; WALDRON, 1993).

## 2.4 Incidência

Foi relatado na literatura que a LCCG representa aproximadamente 7% de todos os tumores benignos dos maxilares (AUSTIN; DAHLIN; ROYER, 1959). Segundo De Lange, Van Den Akker e Klip (2004) a taxa de incidência da lesão é de 1.1/milhão/ano. LCCGs podem ocorrer em ampla faixa etária. Têm-se relatos de casos clínicos em que o acometimento pode-se dar dos dois aos oitenta anos de idade, embora essa lesão seja mais comumente encontrada em pacientes jovens (REGEZI; SCIUBBA, 2000). Mais de 60% dos casos acometem indivíduos com menos de 30 anos (NEVILLE et al., 2004).

Há uma distinta predileção por gênero, ocorrendo a maioria dos casos em mulheres (AUCLAIR et al., 1988; KRAMER; PINDBORG; SHEAR 1991; NEVILLE et al., 2004). Segundo Regezi e Sciubba (2000) a proporção entre mulheres e homens é de 2:1. De Lange e Van Den Akker (2005) relatando o resultado de tratamento de uma amostra de 83 pacientes encontraram um total de 36 pacientes do sexo masculino e 47 do feminino. Vered, Buchner e Dayan (2006) estudaram a LCCG, numa amostra de 41 pacientes acometidos, sendo 23 mulheres e 18 homens. Güngörmüs e Akgül (2003) avaliaram 27 casos de LCCG, destes, 21 eram do sexo feminino e 6 do masculino. Os achados dos três estudos acima citados corroboram com a literatura estudada, que confirma essa maior prevalência no sexo feminino (AUSTIN; DAHLIN; ROYER, 1959; ANDERSEN; FEJERSKOV; PHILIPSEN, 1973; COHEN; HERTZANU, 1988).

A afecção acomete duas vezes mais a mandíbula do que a maxila (WALDRON; SHAFER, 1966; ANDERSEN; FEJERSKOV; PHILIPSEN, 1973; CHUONG et al., 1986; EISENBUD et al., 1988; COHEN; HERTZANU, 1988; HORNER, 1989; WHITAKER; WALDRON, 1993; KAFFE et al., 1996).

Recentemente, o trabalho de Osterne (2009) mostrou em um levantamento epidemiológico, de 2001 a 2005, em laboratórios de histopatologia de Fortaleza, em um total 6231 exames histopatológicos na região de cabeça e pescoço, 78 casos eram de LCCG (1,25% do total). Nestes a proporção homem/mulher foi de 1/1.6, sendo 36 homens 42 mulheres, das 78 LCCG, 61 estavam na faixa etária abaixo dos 30 anos, quanto a localização, 44 eram na mandíbula, 24 maxila e 10 eram lesão intra óssea, sem especificação anatômica.

## 2.5 Aspectos Clínicos

Os achados clínicos mostram um amplo espectro de comportamento, as lesões não-agressivas são caracterizadas pelo comportamento assintomático, crescimento lento, ausência de perfuração cortical e baixa recorrência. Já as lesões agressivas, menos comuns, estão associadas à dor, crescimento rápido, perfuração cortical, reabsorção radicular e altas taxas de recorrência (AUCLAIR et al., 1988; WHITAKER; WALDRON 1993; GÜRGÖRMUS; AKGÜL, 2003; STAVROPOULOS; KATZ, 2002).

Para Losler et al. (2006) o comportamento da LCCG varia de um inchaço com crescimento lento e assintomático a um processo agressivo associado a dor, destruição da cortical óssea, reabsorção radicular e deslocamento dentário. Chuong et al. (1986) acreditaram que uma perda total da sensibilidade do local afetado não é comum e a mucosa de recobrimento geralmente se apresenta normal.

Uma minoria dos casos pode estar associada à dor e parestesia ou perfuração das corticais ósseas, ocasionalmente resultando em ulceração na superfície da mucosa bucal pela lesão subjacente (NEVILE et al., 2004).

As evidências clínicas são variáveis. De Lange e Van Den Akker (2005) avaliaram 83 pacientes com LCCG e relataram que o aspecto mais comum era de inchaço indolor da região afetada. Bataineh, Al-Khateeb e Rawashdeh (2002) avaliaram 18 casos de LCCG mandibulares, em que todos os pacientes apresentaram dor, mobilidade dentária e crescimento acelerado da lesão.

Segundo Losler et al. (2006), não está totalmente esclarecido se há uma associação das características clínicas listadas com o quadro histológico do curso clínico da lesão. Para Stavropoulos e Katz (2002) lesões agressivas são caracterizadas pela habilidade de provocar destruição óssea, reabsorção radicular e deslocamento de estruturas anatômicas, como o canal mandibular e o assoalho do seio maxilar. Losler et al. (2006), avaliando 26 pacientes, concluíram que há alta porcentagem de lesões agressivas na maxila, devido as suas características anatômicas específicas, bem como a qualidade do osso maxilar, sua fina cortical permite que a lesão se expanda mais facilmente.

Stavropoulos e Katz (2002), avaliando 20 pacientes, constataram que o tamanho da lesão era maior em jovens. Para eles, isso pode ser explicado devido ao aumento metabólico e associação hormonal em adolescentes.

## 2.6 Aspectos Radiográficos

A LCCG é, usualmente, unifocal. Lesões multifocais podem alertar o clínico para a possibilidade de hiperparatireoidismo, que deve ser descartado através de exames laboratoriais, ou, se bilateral, o diagnóstico de querubismo deve ser aventado (EISENBUD et al., 1988).

Os achados radiográficos da LCCG não são bem definidos, a lesão pode aparecer como uma radiolucência uni ou multilocular, de margens bem ou mal definidas e variados graus de expansão de cortical, podendo ser confundida com outras afecções dos maxilares, como tumor marrom do hiperparatireoidismo, displasia fibrosa, cisto ósseo aneurismático e outras lesões fibroósseas (WALDRON; SHAFER, 1966; COHEN; HERTZANU, 1988; WHITAKER; WALDRON, 1993).

Cohen e Hertzanu (1988) relataram que 50% dos 16 casos por eles revisados eram uniloculares e 50% multiloculares. Whitaker e Waldron (1993) reportaram que 61% de 69 casos avaliados radiograficamente eram multiloculares. O estudo de Kaffe et al. (1996) mostrou que, de 80 casos analisados, 51% eram multiloculares, 44% uniloculares e 5% não puderam ser classificados como uni ou multiloculares, sendo classificados como “sem loculações”.

De acordo com a literatura (AUSTIN; DAHLIN; ROYER, 1959; WALDRON; SHAFER, 1966; COHEN; HERTZANU, 1988; WHITAKER; WALDRON, 1993) quando a LCCG apresenta crescimento lento, usualmente produz bordas bem definidas, quando tem crescimento rápido, apresenta bordas indefinidas (COHEN; HERTZANU, 1988).

O trabalho de Kaffe et al. (1996) está em acordo com Cohen e Hertzanu (1988) onde 56% das lesões descritas tinham bordas bem definidas. Além disso, este trabalho mostrou que existe uma correlação entre a localização da afecção e a definição das bordas.

Muitos pesquisadores relataram que as LCCGs causam deslocamento dentário mais frequentemente que reabsorção radicular (AUSTIN; DAHLIN; ROYER, 1959; WALDRON; SHAFER, 1966; COHEN; HERTZANU, 1988; KAFFE et al., 1996).

Após revisão sistemática das características radiográficas da LCCG, feita por Stravropoulos e Katz (2002). Os mesmos evidenciaram radiograficamente expansão óssea; perfuração das tabuas ósseas; festonamento, deslocamento de estruturas anatômicas; desaparecimento da lâmina dura e reabsorção radicular. Para Güngörmüs e Akgül (2003) as características radiográficas mudavam de acordo com o tamanho da lesão. Lesões pequenas usualmente apresentavam-se como uma radiolucência unilocular desprovida de septos ósseos no seu interior (FRANCO et al., 2003).

Losler et al. (2006) afirmaram que os graus de expansão das corticais variam de a-

cordo com o comportamento clínico e o tamanho da lesão. Güngörmüs e Akgül (2003) também ressaltaram a correlação direta da locularidade, deslocamento dentário e expansão óssea com o tamanho das LCCG dos maxilares.

## **2.7 Aspectos Histológicos e Moleculares**

Os achados histológicos da LCCG têm sido exaustivamente discutidos (WALDRON; SHAFER, 1966; ABRAMS; SHEAR, 1974; EL-LABBAN; LEE, 1983; CHUONG et al, 1986), sendo definida pela organização mundial de saúde como: afecção intraóssea com tecido fibroso celular que contém múltiplos focos de hemorragia, agregados de células gigantes multinucleadas e células fusiformes e, ocasionalmente, trabeculado de tecido ósseo (FLANAGAN et al., 1988, BARNES et al, 2005).

Lesões onde predominam as estruturas fibrosas e células gigantes esparsas são consideradas mais maduras (ITONAGA et al., 2003; LIU; YU; LI, 2003). As formas agressivas e não agressivas das LCCGs exibem achados histopatológicos similares, sendo a forma agressiva associada a um maior número de células gigantes em estudos morfométricos (O'MALLEY et al., 1999; LOSLER et al., 2006).

Para Neville et al. (2004) tais células podem estar agregadas focalmente no tecido lesional ou podem estar difusas na lesão. As células gigantes podem ter o tamanho e o número de núcleos variados, não necessariamente abundantes (FRANCO et al., 2003).

Neville et al. (2004) afirmou haver evidências de que as células gigantes representem osteoclastos. Regezi e Sciubba (2000) crêem que em LCCGs mais agressivas têm populações mais densas de células gigantes uni ou multinucleares e um tecido fibrovascular menos denso. Segundo Eckaedt et al. (1989) as formas agressivas e não-agressivas exibem quadros histológicos muito similares, entretanto as lesões agressivas apresentam células gigantes maiores.

Para Losler et al. (2006) a maioria das lesões agressivas mostram numerosas células gigantes uniformemente espalhadas pela lesão, tais células podem possuir em seu interior de 3 a mais de 100 núcleos. O mesmo estudo mostrou, através de análise morfométrica, que as lesões agressivas apresentam um maior número de células gigantes em relação as não agressivas, estando os mesmo de acordo com os achados de Chuong et al. (1986), em que as LCCGs agressivas recorrentes apresentam um número maior de células gigantes quando comparados com lesões não-recorrentes.

Segundo Dahlkemper et al. (2000) são frequentes focos de tecido osteóide e trabéculas recém formadas, particularmente na periferia da lesão. Áreas de extravasamento de eritró-

citos e deposição de hemossiderina são proeminentes (NEVILLE et al., 2004). Numerosos canais vasculares pequenos estão evidentes no interior da lesão (REGEZI; SCIUBBA, 2000).

Para Chuong et al. (1986) não há diferenças histológicas entre os tipos agressivos e não agressivos. Farrier et al. (2006) acreditaram que o padrão histológico da LCCG não é patognomônico, e por isso eles afirmam a importância da realização de exames complementares como a análise dos níveis de cálcio e fósforo, hormônio da paratireóide e o nível da fosfatase alcalina. Histologicamente a LCCG tem muita similaridade com outras patologias, como o cisto ósseo aneurismático, o querubismo, o fibroma ossificante e o tumor marrom do hiperparatireoidismo (FRANCO et al., 2003).

Numerosos trabalhos histoquímicos, imunohistoquímicos e de ultra-estrutura têm sido realizados com o objetivo de analisar a histogênese das LCCGs. Matsumura et al. (1971), realizaram um estudo histoquímico comparando as células gigantes com osteoclastos de outra localização. Os resultados mostraram características histoquímicas semelhantes nos dois tipos de células pela atividade negativa da fosfatase alcalina e atividade positiva para a fosfatase ácida.

Flanagan et al. (1988) realizaram estudo imunohistoquímico e de cultivo celular para determinar a origem das células gigantes e encontraram uma intensa marcação para osteoclastos utilizando anticorpos específicos para estes. Na cultura celular, foi observada inibição da reabsorção óssea na presença de calcitonina, ou seja, diminuição da atividade osteoclástica. Frente a estes resultados, os autores sugeriram que as células gigantes seriam osteoclastos *like*.

O'malley et al. (1997), desenvolveram um estudo para determinar o perfil imunohistoquímico das células mononucleares que parecem ser responsáveis pelo comportamento biológico das LCCGs. Seus resultados mostraram positividade para os antígenos associados a fibroblastos (prolyl 4-hydroxylase) em 80,0% dos casos. A marcação para actina de músculo liso foi positiva na metade dos casos. O CD34 foi positivo para vasos, sendo raramente observado nas células mononucleares. A marcação para a proteína p53 foi escassa, enquanto a marcação do Ki-67 mostrou que somente as células mononucleares estavam em proliferação, não se observando diferenças entre lesões agressivas e não agressivas. Os autores concluíram que a histogênese das LCCGs é principalmente ligada aos fibroblastos e miofibroblastos e que os macrófagos representam um papel secundário. Os macrófagos, por diferenciação das células mononucleares, podem dar origem às células gigantes multinucleadas. Entretanto, a origem osteoclástica não deve ser descartada. Os autores relatam, ainda, a impossibilidade de deter-

minar o comportamento biológico das LCCGs, pelas características histológicas, imunohistoquímicas e marcadores de proliferação.

Estudos para a quantificação de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias têm sido estimulados. A citocina IL-10 é capaz de inibir a produção de citocinas inflamatórias, que, por sua vez, induzem à produção de quimiocinas (DONNELLY et al., 1990; FIORENTINO et al., 1991; COCCIA et al., 2000; SHANLEY; VASI; DENENBERG, 2000).

As propriedades regulatórias de IL-10 também incluem a inibição da produção de fatores osteoclastogênicos, além de estimular a produção de osteoprotegerina (OPG) (MERTZ et al., 1994; BESSIS; BOISSIER, 2001). Tem sido mostrado um aumento de IL-10 nos linfócitos dos pacientes com LCCG (SOUZA et al., 2005).

O fator de necrose tumoral (TNF) é o principal mediador da resposta inflamatória aguda por bactérias gram-negativas e outros microorganismos infecciosos e é responsável por muitas das complicações sistêmicas das infecções graves, sendo que a principal fonte celular do TNF são os fagócitos mononucleares ativados. Souza et al. (2005), encontraram maior expressão de TNF- $\alpha$  em células CD4<sup>+</sup> de pacientes com LCCG, em comparação a pacientes sem esta afecção.

Marcadores de reabsorção óssea também tem sido foco destes estudos, visando elucidar a origem e o processo de osteoclastogênese. Os efeitos de RANKL (ligante do receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B) são regulados pela osteoprotegerina (OPG), que inibe a reabsorção óssea, impedindo a interação entre RANK (receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B) e RANKL (TEITELBAUM, 2000). Alterações no balanço da expressão de RANKL e OPG estão relacionadas como componentes chaves na patogênese de diversas afecções ósseas, sendo que RANKL está claramente associado à reabsorção óssea, e o bloqueio de RANKL por OPG inibe de forma efetiva tal processo (TEITELBAUM, 2000; TENG et al., 2000; RITCHLIN et al., 2003).

Estudos anteriores demonstraram que as células gigantes da LCCG exibem as características fenotípicas dos osteoclastos, incluindo expressão da TRAP e RANK (ROUX et al., 2002; WANG et al., 2006). Liu, Yu e Li (2003), afirmam ainda que as células estromais mononucleares, positivas para TRAP, são provavelmente precursoras de células gigantes, ressaltando a importância da expressão de RANK, RANKL e OPG na formação destas células multinucleadas. Roux et al. (2002), fizeram um ensaio usando marcação imunohistoquímica para estudar a expressão de RANKL e RANK em 5 LCCGs. Células multinucleadas e algumas células mononucleadas mostraram uma forte marcação positiva para anticorpos anti-RANK; Os resultados do estudo sugeriram que a expressão de RANKL pode ter uma impor-

tância significativa na patogênese das LCCGs e na formação da população de osteoclastos presentes nestes tumores.

Além destes marcadores antiinflamatórios, próinflamatórios e de reabsorção, outros tem sido avaliados. A COX tem sido foco de estudos relacionados a neoplasias de diversos sítios anatômicos, esta é a enzima responsável pela conversão do ácido aracdônico em prostanoídes (VAN REES et al., 2002; KISMET et al., 2004; HILMI; GOH, 2006; KERN et al., 2006).

A COX-1 é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos e é considerado um gene guardião responsável pela citoproteção do estômago, vasodilatação do pâncreas e controle da agregação plaquetária. A COX-2 pode ser induzida por vários estímulos, como hormônios, citocinas, fatores de crescimento e promotores tumorais (VAN REES et al., 2002; ALTORKI et al., 2003; YE et al., 2004; DVORY-SOBOL et al., 2006).

A expressão da COX-2 é regulada por mediadores envolvidos na inflamação. Lipopolissacarídeos, citocinas próinflamatórias (interleucina-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral (TNF) e fatores de crescimento) podem induzir a COX-2. Glucocorticóides, interleucina-4, interleucina-13 e a citocina antiinflamatória interleucina-10 podem inibir a expressão da enzima COX-2 (LEE et al., 1992; ONOE et al., 1996; NIRO et al., 1997).

Recentemente, um grande número de pesquisas centrou seu foco na relação da COX-2 com neoplasias em humanos. A elevada expressão da COX-2 tem sido relacionada com diferentes tipos de neoplasias (endométrio, ovário, estômago e esôfago). O estudo de Möbius et al. (2005) mostrou que a expressão elevada de COX-2 está associada a metástases em região de linfonodo e diminuição da sobrevida dos pacientes com câncer de Barret. Seu potencial de malignização parece estar relacionado a angiogênese e proliferação. Singh et al. (2008) mostraram um importante papel da COX-2 no câncer de mama com receptor de estrogênio positivo.

O prognóstico dessas neoplasias parece estar diretamente relacionado com a expressão da COX-2, o que leva alguns autores a acreditarem no efeito terapêutico das drogas anti COX-2 no tratamento do câncer (VAN REES, 2002; O'CONNOR et al., 2004; SEO et al., 2004; TATSUGUCHI et al., 2004; YU et al., 2004).

Shibata et al. (2005) estudando lesões em boca, analisaram a correlação da expressão da COX-2 com amostras de mucosa oral, lesões com atipias e carcinoma epidermóide. Mostraram que a mucosa normal apresentou baixos índices de atipia e que a expressão de COX-2 foi maior nas displasias do que nos casos de carcinoma epidermóide, havendo correlação estatística entre os índices de expressão e a severidade da atipia, sendo maior nas atipias intensas.

Na tentativa de compreender e identificar a forma como a COX-2 atua nas neoplasias malignas, pesquisas encontraram uma importante correlação entre a expressão da COX-2 e a inibição da apoptose, associando o aumento nos níveis de PGE2 à modulação de fatores anti e pró apoptóticos, como o Bcl-2 e o Bax, respectivamente (SHENG et al., 1998; ALTORKI et al., 2003).

Há outras evidências que sugerem participação da COX-2 na carcinogênese. Por exemplo, estudos experimentais sugerem que as PGs derivadas da COX-2 promovem invasão e metástases e que o aumento da invasão tumoral está associada à ativação das metaloproteinas 1 e 2, responsáveis pela degradação da matriz do colágeno da membrana basal (TSUJII; KAWANO; DUBOIS, 1997), na literatura indexada nenhuma publicação relaciona as LCCG a expressão da COX-2.

Na busca do esclarecimento do potencial oncogênico da LCCG, pesquisas sobre o controle e progressão do ciclo celular foram realizadas. Em outros tumores, o gene supressor de tumor p53, além de outros como o p27, p21, p16 e proto-oncogenes, o c-myc e ras, têm sido exaustivamente estudados.

Souza et al. (1999, 2000), publicaram dois estudos importantes sobre o perfil imunohistoquímico das LCCG, no primeiro comparou a expressão imunohistoquímica das proteínas p53, MDM2, Ki67 e PCNA em GCCGs e em TCCGs, onde demonstraram ausência de imunoreatividade para p53 e ampla expressão para MDM2, em ambas as lesões. A percentagem de células positivas para Ki67 e PCNA foi estatisticamente maior para a LCCG que para o TCCG; o segundo estudo, compara lesões periféricas de células gigantes (LPCG) e LCCG identificando a expressão p53, MDM2, Ki-67, PCNA e AgNOR. A imunoreatividade de Ki-67 foi maior nas células mononucleares das LPCGs que nas LCCGs, enquanto que a coloração para PCNA e AgNOR foi semelhante em ambas as lesões. A positividade para o Ki-67 e PCNA evidenciaram a atividade proliferativa das células fibroblasto *like*, porém não elucidam o comportamento oncogênico da lesão.

Estudos recentes têm demonstrado a presença de atividade proliferativa nas células fusiformes, isso sugere a possibilidade de desregulação do ciclo celular na patogênese da LCCG. Anormalidades no ciclo celular em tumores são frequentemente manifestadas pela expressão aberrante de várias ciclinas, o que substitui o controle regulatório normal e direciona a progressão do ciclo celular (KAUZMAN et al., 2004).

O ciclo celular é um processo altamente ordenado que resulta na duplicação e transmissão de informação genética de uma geração celular para outra, dividido nas seguintes fases: G1 (gap1) que é o intervalo que precede a fase S, Fase S, a fase de síntese do DNA. Du-

rante G1 a célula é sujeita aos estímulos mitogênicos extracelulares e a fatores de crescimento. Em resposta a esses estímulos, a célula passa da fase G1 e procede à síntese do DNA na fase S a regulação do ciclo celular precisa assegurar que os eventos em cada fase estejam completos antes de passar para a próxima fase. Portanto, pontos de checagem para monitoramento da integridade do DNA estão estrategicamente localizados no final da G1 e na interface G2/M para prevenir a progressão e propagação de células com mutações ou danificadas (ISRAELS; ISRAELS, 2000; CZAJKOWSKI et al., 2002; CHAMMAS et al., 2003).

A célula normal depende de estímulos externos (mitógenos e fatores de crescimento) para sair da fase G0 e entrar no início da fase G1. Em resposta aos estímulos externos, inicia-se uma cascata de reações de fosforilação e desfosforilação de proteínas relevantes, com regulação da expressão de ciclinas. Estas se associam com as quinases-dependentes de ciclinas (CDKs), esses complexos CDKs com suas respectivas ciclinas, são subsequentemente fosforiladas por uma quinase ativadora dando progressão ao ciclo celular. A periodicidade das ciclinas, mediada pela sua síntese e degradação proteolítica, garante a transição bem delineada dos estágios do ciclo celular (ISRAELS; ISRAELS, 2000; CZAJKOWSKI et al., 2002; CHAMMAS et al., 2003).

Erros na codificação genômica resultam na formação de clones celulares defeituosos. O sítio mais importante como ponto de checagem é o ponto de restrição (R), no final da fase G1, alterações no ciclo celular de proteínas regulatórias, especialmente aquelas que regulam a transição de G1 e S, tem sido implicadas na patogênese de uma grande variedade de tumores humanos incluindo os tumores de células gigantes do osso. Neste contexto a ciclina D1 tem mostrado comumente uma superexpressão em tumores de células gigantes (GOLIAS; CHARALABOPOULOS; CHARALABOPOULOS, 2004).

Existem diferentes tipos de ciclinas que estão presentes em diferentes fases do ciclo celular. Uma das mais importantes é conhecida como ciclina D. As células dos mamíferos contêm genes responsáveis por codificar três tipos de ciclinas D muito parecidas entre si (D1, D2, D3), que se associam de forma específica com CDK4 ou CDK6. Entre os três tipos de ciclinas, a ciclina D1 apresenta maior importância e correlação com o câncer (DIEHL, 2002).

O gene da ciclina D1, chamado *CCND1*, localizado no cromossomo 11q13, codifica uma proteína de 295 aminoácidos com seqüência similar às outras ciclinas. A amplificação deste gene também foi descrita em muitas outras neoplasias, incluindo o tumor de pequenas células do pulmão, carcinoma epidermóide, neoplasias de mama e de esôfago (PESTELL et al., 1999).

A consequência da superexpressão da ciclina D1 é um encurtamento da fase G1 e do ciclo celular que confere uma vantagem proliferativa às células e talvez limite a capacidade de reparação aos danos genômicos causados pela exposição à carcinógenos (PETTY; DRAGNEV; DMITROVSKY, 2003).

A ciclina D1 age como um oncogene e sua superexpressão podem ser fundamentais no processo de tumorigênese (XIONG; ZHANG; BEACH, 1993; DONNELLAN; CHETTY, 1998).

Parker et al. (2003), demonstraram que a superexpressão de ciclina D1 regula a síntese de proteína CDK4. Quando há aumento de ciclina D1, também há aumento de CDK4 e quando há diminuição de ciclina D1 os níveis de CDK4 decrescem. Assim, haverá profundo impacto na proliferação celular quando existe alteração da ciclina D1. A superexpressão da proteína ciclina D1 parece estar relacionada à formação de células gigantes e multinucleação (PALAZON; DAVIES; GARDNER, 1998). É comumente encontrada em tumores de células gigantes. Estes parecem ser semelhantes ao granuloma de células gigantes, apresentando as mesmas alterações moleculares (KANDEL et al., 2006).

Foi sugerido que a superexpressão da ciclina D1, por si só, não seria capaz de desenvolver um câncer, sendo necessário que houvesse, em conjunto, alterações de outros genes. Porém no câncer de mama, a expressão aumentada da ciclina D1 pode agir como um oncogene de baixa potência ou que baixa expressão da ciclina D1 pode resultar em morte celular por apoptose (SAUTER et al., 2002; KANDEL et al., 2006).

Kauzman et al. (2004), descreveram alterações no gene da ciclina D1 e nas expressão nos níveis de proteína da ciclina D1 no tumor de células gigantes dos ossos longos sugerindo que tal gene pudesse estar envolvido na patogênese do tumor de células gigantes. Pelas similaridades histológicas entre essas duas lesões, tais autores estudaram a lesão central de células gigantes dos maxilares em busca de alterações semelhantes. A superexpressão da proteína ciclina D1 esteve presente em 96,5% das lesões centrais de células gigantes. Mais interessante, a superexpressão das proteínas se deu nas células gigantes primariamente e o gene da ciclina D1 apresentou-se amplificado em 30% das lesões estudadas.

Isto sugere que os mecanismos que regulam a formação de células gigantes em lesões reativas podem diferir daqueles em lesões centrais de células gigantes. Com o objetivo de determinar se a superexpressão de ciclina D1 em células gigantes estava associada à proliferação celular, Kauzman et al. (2004) também examinaram a expressão de ciclina B1, que indicaria a transição da fase G2 para a fase M do ciclo celular, e a presença da proteína Ki-67, que está expressa em todas as fases do ciclo, mas não em células quiescentes.

Nenhuma das células gigantes expressou estas proteínas, indicando que não estavam proliferando

O gene *CDKN2*, também referido como *INK4A*, *CDK4I* e *MTS1*, é um gene supressor de tumor, localizado no cromossomo humano 9p21, codifica uma proteína de 156 aminoácidos, designada p16, que especificamente liga-se às quinases-dependentes de ciclinas (CDKs) CDK4 e CDK6. Estas quinases são os principais parceiros catalíticos para as ciclinas D. Colaboram com a ciclina E-CDK2 na progressão da transição da fase G1 para S do ciclo celular (HARA et al., 1996; GRAY-SCHOPFER et al., 2006). Deleções ou mutações do gene *CDKN2* têm sido demonstradas em melanomas e linhagens celulares de melanoma, indicando a importância desse gene no desenvolvimento dessa neoplasia (HAYWARD, 2003).

No ciclo de divisão celular, a superexpressão da p16 selvagem inibe a progressão pela fase G1 do ciclo celular, através da sua ligação ao complexo CDK4/ciclina D. Desse modo, ocorre o bloqueio da atividade quinase da enzima. A perda funcional do p16 resulta na proliferação celular anormal pela remoção da chave do ponto de checagem do ciclo celular, o que permite que as células progridam, irrestritamente, para a fase S. As mutações do *CDKN2* geram variantes de p16 que têm suas habilidades de inibir a atividade catalítica do complexo CDK4/ciclina D prejudicadas, não permitindo a formação de um complexo estável com a quinase (CASTELLANO et al., 1997; CZAJKOWSKI et al., 2002). Impedindo a união desta com a ciclina D1. Assim, não haverá fosforilação de pRb (ASP et al., 2001).

Parry et al. (1995) acharam correlação inversa entre p16 e RB, ou seja, quanto maiores os níveis de p16, menores seriam os níveis de RB e vice-versa.

Shinohara et al. (2002) através de análise imunohistoquímica, detectaram a existência de correlação negativa entre os níveis de Ciclina D1 e p16 e sugerem que p16 pode atuar diretamente sobre a regulação da transcrição da ciclina D1. Assim a proteína p16, bloqueia a progressão do ciclo celular tanto pela ligação a uma CDK, quanto inibição da ação da ciclina D (LIGGETT JR; SIDRANSKY, 1998).

Considerando a escassa literatura sobre o tema e frente à indeterminação da natureza reativa ou neoplásica da LCCG, faz-se necessário a investigação da expressão de proteínas relacionadas ao ciclo celular desta lesão.

## 2.8 Diagnóstico Diferencial

As características radiográficas típicas de uma radiotransparência multilocular ou unilocular indicam que a LCCG pode ser considerada diferencialmente como uma de ameloblastoma, mixoma odontogênico, tumor odontogenico queratocistico ou um cisto ósseo aneurismático (REGEZI; SCIUBBA, 2000; BATAINEH et al., 2002). Em fases mais precoces pode aparentar imagem sugestiva de um cisto periapical em regiões dentadas ou cistos ósseos em áreas desdentadas (NEVILLE et al. 2004).

De acordo com Franco et al. (2003) a LCCG clinicamente pode sugerir desde cisto à uma lesão maligna, dependendo do grau de agressividade e rapidez do desenvolvimento, presença de características inflamatórias, dor e mobilidade dental.

A partir do exame histopatológico, outras afecções podem apresentar características indistinguíveis das LCCGs, como cisto ósseo aneurismático, tumor marrom do hiperparatireoidismo, TCG e querubismo (DE LANGE; VAN DEN AKKER, 2005).

O cisto ósseo aneurismático é caracteristicamente composto por espaços sinusoidais preenchidos por hemácias, fibroblastos, células gigantes e trabéculas de osteóide distribuídos num estroma muito parecido com a LCCG (CIORBA et al., 2004). Para diagnosticá-lo deve-se saber que sua etiologia está ligada a história pregressa de trauma ou alterações hemodinâmicas locais em crianças e adolescentes. De acordo com Losler et al. (2006) a diferenciação da LCCG e do querubismo deve ser realizada baseada em evidências clínicas e radiográficas. O querubismo se caracteriza por uma expansão bilateral de maxila e/ou mandíbula e torna-se evidente nos primeiros anos de vida. Segundo De Lange e Van Den Akker (2005) as LCCGs e o querubismo não são distinguíveis histologicamente, para eles o diagnóstico deve ser auxiliado pelos achados clínicos e radiográficos.

Enquanto a histopatologia da LCCG e do TCG se assemelham, o comportamento biológico da LCCG difere do TCG, uma vez que este, além da clara tendência a recidiva, apresenta possibilidade de disseminação metastática. Para Bertioni et al. (2003) a taxa de transformação maligna é de 1,8%. Há uma controvérsia na literatura se o TCG realmente acomete os maxilares. Whitaker e Waldron (1993) defendem que o TCG é raro nos ossos gnáticos. Para outros, como Auclair et al. (1988), o TCG e a LCCG representam um processo contínuo de uma única lesão. O TCG também apresenta similaridade histológica com a LCCG, mas de acordo com Auclair et al. (1988), o TCG apresenta células gigantes maiores e com núcleos mais numerosos.

Ciorba et al. (2004) afirmaram que histologicamente a LCCG e o tumor marrom do

hiperparatiroidismo são muito similares. Segundo estes autores, deve-se avaliar as taxas de cálcio, fosfato e fosfatase alcalina, para excluir a possibilidade de hiperparatiroidismo. Para Van Damme e Mooren (1994) todo diagnóstico histopatológico de LCCG deve ser considerado como um possível tumor marrom até que exames de sangue exibam concentrações normais de cálcio, fosfato e paratormônio (PTH). Na LCCG, TCG e no cisto ósseo aneurismático os níveis de cálcio, fosfato e PTH estão normais, sendo que, alterações desses parâmetros podem indicar o tumor marrom, que é acompanhado de hiperparatiroidismo.

## 2.9 Tratamento

Apesar dos avanços nos estudos das formas conservadoras no tratamento das LCCGs, a terapia mais comumente utilizada continua sendo a curetagem (HARRIS, 1994; DE LANGE et al., 1999, POGREL et al., 1999, O'REGAN; GIBB; ODELL, 2001; POGREL, 2003), que pode ser associada à criocirurgia em alguns casos (WEBB; BROCKBANK, 1986) e à ostectomia periférica em outros (EISENBUD et al., 1988). As recorrências são mais comuns na maxila, onde o acesso cirúrgico é mais difícil (GLICKMAN, 1988), embora o estudo de De Lange e Van Den Akker (2005) tenham mostrado não haver diferença na taxa de recorrência entre mandíbula e maxila.

Embora o tratamento através da curetagem cirúrgica ainda seja amplamente preconizado, métodos não cirúrgicos como a radioterapia (EISENBUD et al., 1988), doses sistêmicas diárias de calcitonina (HARRIS, 1994; DE LANGE et al., 1999) e injeções intralesionais de corticoesteróides (KERMER; MILLESI; WATZKE, 1994) têm sido cada vez mais estudados.

Para Kurtz, Mesa e Alberto (2001) a abordagem não cirúrgica é muito importante para pacientes jovens com a dentição em desenvolvimento, o que minimiza a chance de perda dentária. Segundo Kaban et al. (2002) a curetagem é o tratamento mais indicado. No entanto, em pacientes jovens que apresentem uma lesão extensa, as terapias alternativas são indicadas para que haja regressão da lesão ou eliminação da doença, o que pode evitar procedimentos cirúrgicos mais invasivos e mutilantes (POGREL et al., 1999; KABAN et al., 2002; FRANCO et al., 2003).

Para Kaban (2002) e Pogrel (2003) os fatores que devem ser levados em conta para a escolha do tratamento são: comportamento agressivo versus não-agressivo, localização, tamanho da lesão e aparência radiográfica. Avaliando a relação risco/benefício, Vasconcelos et al. (2004), afirmam que nenhum tratamento, cirúrgico ou não, pode dar um resultado totalmente previsível.

### 2.9.1 Cirúrgico

A abordagem cirúrgica tem sido o procedimento mais usado no tratamento da LCCG. Adornato e Paticoff (2001) afirmaram que o tratamento tradicional é a remoção cirúrgica da lesão. Segundo Regezi e Sciubba (2000) a curetagem da massa tumoral, seguida da remoção das margens ósseas da periferia, resulta em um prognóstico bom e uma baixa taxa de recidiva. Num estudo realizado por De Lange e Van Den Akker (2005), após examinar 83 pacientes, concluíram que, em jovens, a curetagem numa lesão ampla que exibe sinais e sintomas de agressividade não apresentava terapia efetiva.

A extensão da intervenção cirúrgica varia de simples curetagem à ressecção em bloco (Losler et al., 2006). Segundo Pogrel et al. (1999), Eisenbud et al. (1988) e Bataineh, Al-Khateeb e Rawashdeh (2002). O tratamento cirúrgico da LCCG pode ser realizado com ou sem tratamentos complementares (solução de Carnoy, nitrogênio líquido, crioterapia ou ostectomia periférica), mas em lesões agressivas deve-se realizar ressecção em bloco com margem de segurança.

De acordo com Adornato e Paticoff (2001) a ressecção em bloco é indicada para casos de recorrência e variantes agressivas. Nestes casos são necessários procedimentos para restaurar e reabilitar a forma e a função da face.

Segundo Adornato e Paticoff (2001) a abordagem cirúrgica torna-se mais difícil em pacientes com múltiplas lesões. As vantagens do tratamento cirúrgico conservador, associado a cuidadoso acompanhamento dão ao paciente morbidade mínima, máxima preservação tecidual e rápida identificação de recorrência (Losler et al., 2006). Para Bataineh, Al-Khateeb e Rawashdeh (2002), o tratamento de sucesso para lesões que se apresentem amplas, dolorosas e com crescimento acelerado é mais provável de ser obtido pelo tratamento cirúrgico.

A recorrência normalmente ocorre quando a lesão perfura as corticais e envolve o tecido mole (MINIC; STAJCIC, 1996) e as taxas variam de 45 a 50% para alguns autores (KAFFE et al., 1996), sendo mais comumente considerada entre 10 e 20% (MARTIN, 1982; WHITAKER; WALDRON, 1993), ou ainda de 11 a 49% (WALDRON; SHAFER, 1966; ANDERSEN; FEJERSKOV; PHILIPSEN, 1973; DE LANGE; VAN DEN AKKER, 2005; LOSLER et al., 2006; RAWASHDEH; BATAINEH; AL-KHATEEB, 2006).

Num estudo realizado por De Lange e Van Den Akker (2005) com 83 pacientes submetidos a taxa de recorrência da mandíbula e da maxila foi de 23,2% e 28,6%, respectivamente. Para os autores, tais números não são encorajadores para o tratamento de uma lesão benigna.

### 2.9.2 Corticoesteróides

O tratamento destas lesões com injeções intralesionais de corticóides tem mostrado resultados satisfatórios (KERMER; MILLESI; WATZKE, 1994; RAJEEVAN; SOUMITHRAN, 1998). A injeção intralesional de corticoesteróide resulta em diminuição da lesão e, até, resolução do caso, sendo um tratamento simples e econômico, que pode evitar a necessidade de cirurgia. A corticoterapia foi primeiramente reportada por Jacoway, Howell e Terry (1988). Já Terry e Jacoway (1994) apresentaram 04 pacientes tratados com corticoesteróides intralesional, o protocolo utilizado foi injeções intralesionais de uma solução de partes iguais de triancinolona acetinado (Kenalog,<sup>®</sup> 10mg/ml) e anestésico local (marcaína<sup>®</sup> 0,5ml com epinefrina 1: 200.000). A dose sugerida é 1 ml/1 cm<sup>2</sup> de radioluscência. A injeção é administrada em locais distintos por toda a lesão, num regime semanal por, no mínimo, seis semanas. Resolução da lesão em três pacientes e apenas um paciente necessitou de cirurgia adicional. Após esse primeiro relato, alguns outros autores publicaram resultados favoráveis com o uso desta terapia (KERMER; MILLESI; WATZKE, 1994; RAJEEVAN; SOUMITHRAN, 1998; KHAFIF; KREMPL; MEDINA, 2000; KURTZ; MESA; ALBERTO, 2001; CARLOS; SEDANO, 2002; ABDO et al., 2005).

O uso da infiltração de corticóide está fundamentado em outros sítios anatômicos, principalmente em articulações, para o tratamento de artrite reumatóide, diversos trabalhos relatam a segurança e a efetividade do uso do acetinado ou do hexacetinado de triancinolona intraarticular para esse fim, com elevada segurança e efetividade e baixo risco e efeitos colaterais (PADEH; PASSWELL, 1998, NEIDEL; BOEHNKE; KÜSTER, 2002, EBERHARD et al., 2004)

Os glicocorticóides (GC) pertencem à classe dos hormônios esteróides, seu representante natural é o cortisol ou hidrocortisona. Os GC apresentam como característica atravessarem a membrana lipoprotéica das células, ligando-se a receptores citosólicos e exercendo sua ação no interior do núcleo, onde interagem com o DNA (ação genômica) ou com outras proteínas implicadas no processo de transcrição (ação não genômica, específica ou inespecífica). O cortisol é produzido na glândula supra-renal e sua secreção apresenta um ritmo circadiano. Em situações de estresse, exemplificada por um procedimento cirúrgico, elevam-se em 84% os níveis de cortisol em comparação aos níveis pré-cirúrgicos (WADE et al., 1988; BAXTER, 1990; BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999).

No mecanismo de ação tipo 1, os glicocorticóides ligam-se a um receptor (GCR) localizado no citoplasma das células-alvo, após a ligação entre o GCR e o glicocorticóide, ocor-

re a dissociação, expondo dois sinais de localização nuclear, e permitindo ao complexo ativado mover-se rapidamente ao núcleo e ligar-se ao DNA. Dentro do núcleo os receptores de glicocorticóides formam um dímero que se liga a sítios de ligação do DNA chamados "elementos de resposta de glicocorticóides" (GRE) (WADE et al, 1988; BAXTER, 1990; BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999).

A ligação do esteróide ao GRE costuma levar, mais freqüentemente, a uma indução na transcrição de vários genes, dentre eles, os que codificam lipocortina, vasocortina, endonuclease, ribonucleases, endopeptidases, somatostatina, fator inibidor de migração, receptores para hormônios e citoquinas. No entanto, pode ocorrer também uma inibição da transcrição gênica. Ocorre que a maioria das interleucinas e citoquinas, que são induzidas no processo inflamatório e que são bloqueadas pelos GC, não apresenta, nas regiões promotoras de seus genes, os "elementos de resposta aos glicocorticóides", que são os locais onde o complexo GC-Receptor se liga (WADE et al, 1988; BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999).

Verificou-se que, ao lado da ação genômica dos GC, pode haver ação por interação proteína/proteína, sem interação com o DNA. Neste mecanismo de ação (tipo 2), não há ligação com os GREs. Os glicocorticóides ativam a proteína ativadora-1 (AP-1), um fator de transcrição composto de dímeros da família de proteínas Jun e Fos (poderia haver interação com outros fatores nucleares, como por exemplo, Kapa/B). Isto leva mais freqüentemente, à inibição da transcrição de vários genes envolvidos nas respostas inflamatória e/ou imune como citoquinas, sintetase do óxido nítrico, COX, fosfolipase A-2, elastase, colagenase, ativador de plasminogênio. Quando os níveis dos glicocorticóides caem, ocorre uma dissociação rápida destes com os receptores intranucleares, com parada da resposta transcricional. Como os glicocorticóides são responsáveis pela síntese de macromoléculas, pode levar algumas horas a dias para que os seus efeitos se façam presentes. Por outro lado, a duração das ações dos glicocorticóides pode prolongar-se até algum tempo após a queda de seus níveis. A ligação do GC com receptores de diferentes capacidades de interação quer com proteínas, quer com o próprio DNA, responde pelas diferentes potências das várias preparações esteróides (WADE et al., 1988; BAXTER, 1990; BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999).

O emprego de corticoesteróides no tratamento da LCCG foi relatado por vários autores. Segundo Terry e Hill (2003), o mecanismo de ação dos esteróides nessas lesões não é bem conhecido, porém, estes parecem inibir a atividade osteoclástica, resultando em rápida resolução, incluindo regeneração óssea e retorno das funções normais. O tratamento com esteróides está baseado na semelhança microscópica existente entre o LCCG e a sarcoidose. Hirayama, Sabokbar e Athanasou (2002), baseados em um estudo sobre o efeito da dexametasona

nos osteoclastos, afirmou ter ela um efeito direto na formação e na atividade dos osteoclastos, estimulando a proliferação e diferenciação dos precursores dessas células e inibindo a atividade dos osteoclastos maduros.

Segundo Kurtz, Mesa e Alberto (2001), a injeção intralesional de corticóides é preferível à administração sistêmica, por alcançar uma concentração mais elevada do medicamento no tecido. Os mesmos autores analisaram o efeito dessa droga em uma paciente portadora de LCCG recidivante, segundo o protocolo de Terry e Jacoway (1994). Com dois meses de terapia, diminuição da mobilidade dental foi notada, embora o tamanho da lesão tenha permanecido inalterado. Um ano depois, o exame radiográfico revelou diminuição no tamanho da lesão com aumento na radiodensidade, porém uma área radiolúcida foi observada. Diante disso, os autores optaram por repetir o protocolo instituído, obtendo como resultado ausência de mobilidade dental após seis meses e completa reossificação da área e erupção dos dentes permanentes após um ano. Segundo os autores, a terapia com esteróides deve ser reservada a casos selecionados, especialmente para lesões grandes, nas quais a cirurgia pode causar defeitos funcionais e estéticos ao paciente.

Kermer, Millesi e Watzke (1994) relataram um caso de um paciente portador de LCCG tratado com injeções intralesionais de corticóide, segundo o protocolo de Terry e Jacoway (1994), por seis semanas. A regeneração óssea foi detectada radiograficamente, três semanas após a última injeção, porém, com quatorze meses de proervação, foi detectado recidiva da lesão, e o protocolo, novamente instituído. A consolidação óssea foi observada dentro de semanas e recidiva da lesão não foi detectada em três anos de acompanhamento.

Carlos e Sedano (2002) analisaram o efeito de injeções intralesionais de corticóide em quatro pacientes, e, dos pacientes analisados, três apresentaram lesão residual, proservadas por uma média de cinco anos e quatro meses, sem apresentar recidiva ou efeitos colaterais associados à terapia com esteróides. Para eles as injeções de corticoesteróides podem fazer cessar a reabsorção óssea através da inibição da produção extracelular de proteases lisossomais e da ação apoptótica de células semelhantes à osteoclastos.

Ainda segundo Carlos e Sedano (2002), a posologia empregada não compromete a função da glândula adrenal, pois doses maiores administradas diariamente seriam necessárias para produzir supressão glandular, a segurança e efetividade e o baixo risco de efeitos colaterais do uso de corticóides infiltrado, já está bem fundamentado, nas articulações, principalmente em crianças, com artrite reumatóide (PADEH; PASSWELL, 1998, NEIDEL; BOEHNKE; KÜSTER, 2002, EBERHARD et al., 2004)

Adornato e Patcoff (2001) relataram um caso clínico de um paciente do sexo femi-

nino de 10 anos de idade submetida à terapia com corticoesteróides, segundo o protocolo de Terry e Jacoway (1994). Exames radiográficos de controle mostravam um aumento na consolidação óssea, sendo observado um preenchimento quase completo da área osteolítica por osso neoformado, após 7 meses.

Existem evidências suficientes que garantam esse tratamento como primeira escolha no manejo de LCCG, para Jacoway, Howell e Terry (1988), grupo que descreveu tal abordagem, a terapia baseia-se no fato dos corticoesteróides possuírem um efeito direto na formação, inibindo a atividade dos osteoclastos maduros.

Em estudos clínicos dirigidos por Kermer, Millesi e Watzke (1994) e Sezer et al. (2005), houve evidência de formação óssea após três meses, mas para O'Reagan, Gibb e Odell (2001) há relatos de tratamentos não efetivos e casos nos quais houve aumento na lesão. Segundo Pogrel (2003) o tratamento com esteróides é incerto, pois ele se baseia no fato da LCCG ser histologicamente parecida com sarcoidose e o tratamento indicado para essa doença é a administração de esteróides. Para o autor essa semelhança não justifica seu uso para casos de LCCG, pois não há similaridades etiológicas entre as duas lesões.

Funakoshi et al. (2005) obtiveram uma positividade para receptores de glicocorticóide em células neoplásicas do timoma, assim como nos timocitos não neoplásicos da mesma lesão, justificando a corticoterapia neste tipo de neoplasia. Os autores afirmam ainda que, *in vitro*, os glicocorticóides suprimem a proliferação das células neoplásicas do timoma.

Para Bataineh, Al-Khateeb e Rawashideh (2002) e Kurtz, Mesa e Alberto (2001) este tipo de abordagem é muito atraente em relação a outros tratamentos medicamentosos, particularmente para crianças e adultos jovens, os pacientes relatam não haver desconforto significativo, além de ser um tratamento curto, ressalta ainda que a terapia é contra-indicada para pacientes com infecção, diabete mellitus, úlcera péptica e imunocomprometidos.

### 2.9.3 Calcitonina

O tratamento com calcitonina tem sido recomendado desde 1993, quando foi indicado pela primeira vez por Harris (1994). O autor responsável pelo emprego dessa droga, administrou calcitonina em 4 pacientes portadores de LCCG por um período de 12 a 34 meses. Três deles mostraram resolução completa da lesão sem nenhuma recidiva após 5 anos de acompanhamento, o outro caso, depois de um ano, mostrou uma redução significativa de tama-

nho.

De acordo com Pogrel et al. (1999) a razão original do uso da calcitonina foi baseada no fato de que a lesão era histologicamente idêntica ao tumor marrom do hiperparatireoidismo, e que provavelmente a semelhança do paratormônio, deveria existir um homônio, mesmo que ainda não identificado, que induziria a lesão. Não há evidência até o momento para a existência desse hormônio, mas o autor ressalta que mesmo ainda não tendo sido completamente esclarecida a forma de atuação da calcitonina, ela parece funcionar.

Regezi (2003), afirma que um dos agentes responsáveis pela inibição da gênese dos osteoclastos é a calcitonina. Os osteoclastos expressam receptores da calcitonina e podem ser inibidos por ela. Para o autor, estudos clínicos têm mostrado resultados positivos com o uso da calcitonina, provavelmente no controle da gênese dos osteoclastos.

Uma questão no uso da calcitonina é que o seu uso prolongado causa uma significativa queda na expressão dos genes dos receptores da calcitonina, logo a calcitonina não inibe por muito tempo a ação dos osteoclastos. O mecanismo responsável por esse processo ainda é desconhecido (PONDEL, 2000).

Em humanos, o efeito da calcitonina de salmão é superior à calcitonina humana; 50 UI de calcitonina de salmão parece ser equipotente a 75-90 UI de calcitonina humana. As formas de administração comumente utilizadas são injeções subcutâneas diárias de 100 UI de calcitonina e spray nasal, sendo que neste caso uma dose mais elevada é necessária devido à diferença quanto à disponibilidade entre o spray nasal e injeções subcutâneas (DE LANGE et al., 1999).

Pogrel (2003) analisou o efeito da calcitonina de salmão em dez pacientes portadores de LCCG, classificados clínico-radiograficamente como lesões do tipo agressivas. Os pacientes receberam diariamente 100 UI de calcitonina de salmão, pela via subcutânea e spray nasal. A terapia foi concluída até se observar resolução total da lesão radiograficamente, e os pacientes foram preservados por uma média de trinta e três meses. Todos os pacientes que receberam a droga pela via subcutânea apresentaram resolução da lesão em 19-21 meses, e em apenas 1 caso foi detectado recidiva após vinte e seis meses. Diante dos resultados obtidos, o autor conclui que o emprego da calcitonina de salmão parece ser uma opção viável para o tratamento dessas lesões, particularmente nas agressivas.

Uma revisão da literatura na língua inglesa, feita por Vered et al. (2007), mostra que cerca de 22 casos de LCCG foram descritos onde a calcitonina foi usada. Em dois casos a calcitonina foi administrada isoladamente, como spray nasal e em outros 2 associada a injeções de calcitonina. Nos 18 casos restantes, calcitonina foi administrada em injeções subcutâ-

neas usualmente com uma dose de 100UI (variando em torno de 50-100UI). O tratamento durava de 4 a 27 meses e usualmente era interrompido após resolução clínica, radiográfica e/ou histopatológica.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

1 - Estabelecer critérios clínicos e avaliar retrospectivamente a resposta terapêutica da corticoterapia intralesional em uma amostra de 21 pacientes portadores de Lesão Central de Células Gigantes dos Maxilares (LCCG) e descrever a participação de marcadores celulares correlacionando-os com o tipo e a resposta terapêutica das mesmas.

#### **3.2 Específicos**

1 – Avaliar a expressão dos receptores de corticóide e calcitonina, no material biológico das biopsias realizadas antes e após o tratamento com corticóide intralesional, e correlacionar com o padrão de agressividade das LCCG e da resposta terapêutica obtida pelos pacientes.

2 - Avaliar a expressão das proteínas COX-2 e p16, correlacionando com o padrão de agressividade e da resposta terapêutica na amostra.

3 - Avaliar a amplificação do gene da ciclina D1 correlacionando com o padrão de agressividade e da resposta terapêutica na amostra.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Sujeitos Envolvidos

Os critérios de inclusão para compor a amostra populacional do presente estudo foram de pacientes com diagnóstico microscópico de LCCG cadastrados no Hospital Batista Memorial (Fortaleza-CE) onde estes pacientes foram tratados, operados e acompanhados, sendo um total de 21 pacientes. O material biológico utilizado nas análises histopatológicas e imunohistoquímicas dos casos fazem parte do arquivo do Laboratório de patologia bucal do Curso de Odontologia da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), onde as biópsias do Hospital Batista foram analisadas. As reações imunohistoquímicas e CISH foram realizadas do Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LABGEM) do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFC.

Todos os pacientes desta pesquisa foram submetidos ao tratamento da LCCG através do seguinte protocolo:

- 1 - Injeção intralesional de hexacetonido de triancinolona 20mg/mL diluído na solução anestésica de lidocaína a 2%/epinefrina 1:200.000 numa proporção de 1:1; infiltrando 1mL de solução para cada 1cm<sup>3</sup> de lesão, totalizando seis aplicações em intervalos quinzenais (Figura 1).

- 2 - Todos os pacientes apresentavam: identificação completa, informações clínicas sobre a existência ou não de sintomatologia, descrição de sinais clínicos e exames imaginológicos contendo radiografias panorâmicas e oclusais, iniciais e de acompanhamento do tratamento a cada três aplicações intralesionais de corticóides.

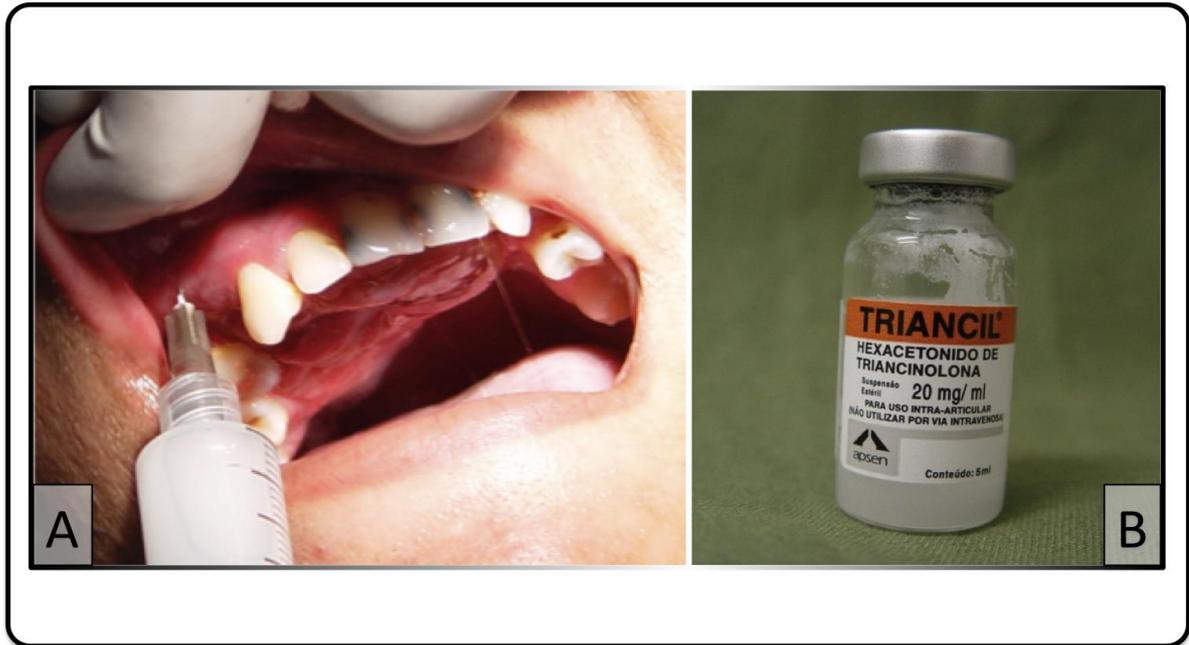


Figura 01 – A) Punção infiltrativa intralesional do corticoesteróide, na maxila de paciente portador de LCCG. B) Apresentação da solução de hexacetonido de triacinelona, 20mg/ml utilizado nas infiltrações, Triancil®.

Os critérios de exclusão adotados foram: descartar querubismo e hiperparatireoidismo através de análises da história familiar, clínica, radiográfica e exames laboratoriais (nível sérico de paratormônio, fosfatase alcalina, cálcio e potássio) e ter garantia de que dados suficientes estariam disponíveis para classificar tais lesões em agressivas e não agressivas (sintomatologia, expansão e destruição de cortical, presença de imagens uni e multiloculares, deslocamento dentário e reabsorção dentária), bem como pacientes alérgicos, grávidas ou com doenças de base que comprometessem a análise.

Em fichas especiais, foram tabulados os dados clínicos, radiográficos e morfológicos para posterior análise. Os critérios morfológicos seguiram pesquisas anteriores (CHUONG et al., 1986; FICARRA; KABAN; HANSEN, 1987; O'MALLEY et al., 1999; LOSLER et al., 2006; VERED et al., 2007). Os portadores de lesões agressivas e não agressivas foram separados em grupos 1 e 2, respectivamente, respeitando os seguintes critérios de agressividade: referência a dor, referência a evolução rápida, perfuração de cortical radiograficamente, precisão de limites e reabsorções radiculares e histórico de recidiva após tratamento anterior por curetagem ou ressecção (CHUONG et al., 1986).

A avaliação pós-tratamento foi realizada através da análise das informações dos prontuários, dos exames clínicos e das imagens radiográficas de acompanhamento e controle. As radiografias haviam sido tomadas em intervalos de 30 a 60 dias após o tratamento. Foram

adotados parâmetros clínicos radiográficos para estabelecer a resposta terapêutica em boa, moderada ou negativa, baseada nos quatro seguintes critérios:

- 1) Estabilização ou regressão do tamanho da lesão, avaliados pelos aspectos clínicos da lesão e pelo acompanhamento através das radiografias;
- 2) Ausência de sintomatologia; relatado pelo paciente;
- 3) Aumento da radiopacidade observado nas radiografias, apresentando calcificação periférica e/ou central da lesão e;
- 4) Aumento da dificuldade da punção infiltrativa da solução na lesão no decorrer das aplicações, relatado pelo operador no prontuário ou por redução da dosagem aplicada durante o tratamento, uma vez que: pelo aumento da resistência não se consegue realizar a aplicação da dose inicial no transcurso das outras aplicações durante o tratamento. As aplicações foram realizadas por um mesmo operador.

Assim, quando um caso apresentou os 4 escores supracitados a resposta foi estabelecida como boa, dois ou três escores, a resposta foi tida como moderada e, quando apenas um ou nenhum dos escores puderam ser estabelecidos, a resposta foi determinada negativa ao tratamento adotado (Figura 2).

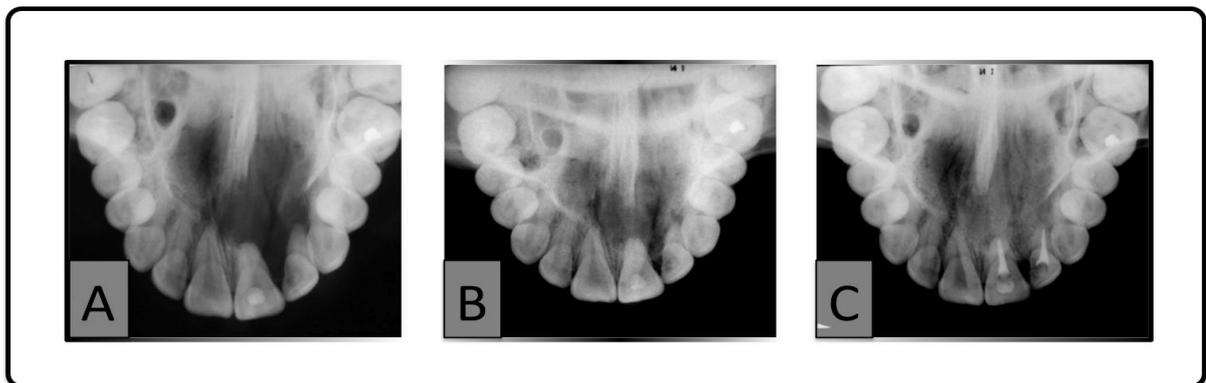


Figura 02 – Sequência de radiografias oclusais de maxila evidenciando o aumento da radiopacidade na região afetada pela lesão no decorrer das aplicações intralésionais, em A) a lesão não-agressiva na maxila, os dentes 21 e 22 foram aberto por suspeita de lesão periapical, B) aspecto radiográfico ao final das aplicações, observa-se aumento da radiopacidade em relação a inicial. C) dois anos após o tratamento, os dentes 21 e 22 já obturados e a área da maxila totalmente radiopaca, sem sinais radiográficos de resquício da lesão.

Pacientes com resposta moderada ou boa à terapia, que apresentassem um aumento da radiopacidade em toda a extensão da lesão, não foram submetidos a nenhum tratamento adicional, excetuando-se a osteoplastia em alguns casos onde a estética havia ficado comprometida. Pacientes com resposta moderada ou boa à terapia, que apresentassem uma área ra-

diolúcida persistente, foram submetidos a curetagem da área. Pacientes com resposta negativa à terapia foram submetidos à ressecção cirúrgica.

## **4.2 Análise Morfológica**

O processamento do material foi realizado no laboratório de patologia do curso de Odontologia da UNIFOR e o exame morfológico das lesões foi realizado por um patologista bucal experiente para confirmação microscópica do diagnóstico de LCCG de acordo com os critérios estabelecidos e validados em estudos anteriores (CHUONG et al., 1986; FICARRA, KABAN; HANSEN, 1987; O'MALLEY et al., 1999; LOSLER et al., 2006; VERED et al., 2007). A análise morfológica foi realizada a fim de dar uma contribuição qualitativa dos achados histopatológicos a as alterações teciduais nas lesões antes e após o tratamento com corticóides.

## **4.3 Análise Imunohistoquímica**

Da amostra de 21 pacientes avaliados, 18 estavam com material biológico parafinado suficientes e em condições satisfatórias, para realizarmos as reações iminohistoquímicas de detecção para a proteína p16, receptor de calcitonina, receptor de corticóide e COX-2, e a amplificação gênica por CISH para ciclina D1.

Dos 18 pacientes avaliados nas reações laboratoriais, 12 deles apresentaram material biológico antes e após o tratamento com corticoterapia, uma vez que haviam submetido-se a uma segunda intervenção cirúrgica. Nestes 12 foram realizados reações imunohistoquímicas para os receptores de calcitonina e de corticóide nas biópsias antes e após o tratamento

### **4.3.1 Técnica de imunohistoquímica**

A detecção da proteína p16 foi realizada utilizando o kit comercial CINtec Histology<sup>®</sup>, segundo recomendações do fabricante, receptor de glicocorticóide e receptor de calcitonina foram realizadas utilizando respectivamente os seguintes kits comerciais: CINtec Histology<sup>®</sup>, Glucocorticoid Receptor NCL-GCR- visiobiosystems novocastra e anti-Calcitonin receptor precursor antibody – Novus/Biologicals segundo recomendações do fabricante. Para o receptor de COX-2, foi utilizado o método imunohistoquímico da estreptoavidina peroxidase, de acordo com a descrição a seguir.

- As lâminas foram limpas em acetona e tratadas com silano a 4% e cortes histológicos a 5µm foram realizados nas referidas lâminas, a partir de blocos previamente selecionados;

- As lâminas foram colocadas em estufa pré-aquecida a 70°C por 120 minutos, para retirada da parafina e posteriormente submetidas a passagens em gradientes de xilol para completa desparafinização e em gradientes de álcool-água para hidratação do tecido;
- Incubação das lâminas por 10 minutos com peróxido de hidrogênio a 3% para bloqueio da peroxidase endógena,
- Recuperação antigênica em forno de microondas utilizando tampão citrato 10mM pH=6,0 (± 99°C) por 15 minutos;
- Incubação com o anticorpo primário, diluição para 1:100 (SC-581, Santa Cruz Biotechnology®) e COX-2 (SC-1746; Santa Cruz Biotechnology®) 1:50 ] na geladeira (± 4°C) por 16 horas;
- Detecção pelo sistema LSAB+® (DakoCytomation), conforme instruções do fabricante;
- Revelação da reação através do sistema DAB+® (3,3'- diaminobenzidina) (DakoCytomation), segundo orientações do fabricante;
- Contracoloração com hematoxilina de Carrazi a 40%;
- Desidratação em gradiente de água-álcool-xileno e;
- Montagem com lamínula e bálsamo do Canadá.

Para cada reação realizada foram incluídos controles positivos e negativos, recomendados pelo fabricante e previamente testados, todos os casos foram realizados em uma única sessão para minimizar o risco de colorações de intensidades diferentes na revelação.

Considerou-se marcação a coloração distinta em marrom (castanho), em contraposição ao azul/violeta da contracoloração (hematoxilina), no(s) local(is) previsto(s) para a detecção do antígeno estudado.

Tabela 2 – Sítios celulares de localização onde ocorre a expressão das proteínas p16, COX-2, receptor de glicocorticóide e de calcitonina detectado nas reações de imunohistoquímica.

<b>Proteína</b>	<b>Sítio celular de marcação</b>
p16 <sup>INK4A</sup>	Núcleo
CTR	Núcleo e citoplasma
COX-2	Citoplasma
GCR	Núcleo

A contagem de células imuno-marcadas foi realizada de forma manual, em microscópio ótico, conforme o sitio de marcação de cada anticorpo, se nuclear ou citoplasmático (tabela 2), foi realizado a contagem diferencial para células mononucleares e células gigantes

multinucleadas em todos os ensaios, nos que marcavam núcleo e citoplasma, como o receptor de calcitonina, por exemplo, foi contado tanto no núcleo como no citoplasma, em células mononucleares e em células gigantes.

A expressão imunohistoquímica dos marcadores de p16, COX-2, receptor de corticóide e de calcitonina, foi quantificada pela contagem de pelo menos 1000 células fusiformes ou mononucleares em 10 diferentes campos, no aumento de 400x. Nos mesmos 10 campos, todas as células multinucleadas foram contadas no máximo em um total de 1000 células. O índice de contagem foi expresso como a porcentagem de células positivas por coloração nuclear em cada amostra pelo cálculo do índice de marcação LI (de *labelling index*) (LANDBERG; ROSS, 1993), segundo a fórmula:

$$LI (\%) = (\text{número de cél. imuno-positivas}) / (\text{número total de cél. contadas}) \times 100.$$

A positividade foi considerada quando existiam no mínimo 5% de células tumorais marcadas ( $LI \geq 5$ ). A intensidade de marcação também foi considerada, nas marcações. Para isto, foram atribuídos os valores 0 (ausente), 1+ (fraca), 2+ (moderada) e 3+ (intensa) de acordo com a intensidade observada e esses valores foram multiplicados pelos valores percentuais (%) da fração de células que representam a respectiva categoria de intensidade, sendo calculado o H-Score, segundo previamente descrito por McCarty et al. (1985):

$$H = (\% 0) \times 0 + (\% 1+) \times 1 + (\% 2+) \times 2 + (\% 3+) \times 3.$$

#### **4.4 Hibridação *in situ* cromógena (CISH) para ciclina D1**

CISH para *CCND1* foi realizada usando a sonda de amplificação pronta-para-uso digoxigeninlabelled SpotLight ciclina D1 (Zymed®, South San Francisco, CA). O pré-tratamento térmico das secções desparafinizadas consistiram de incubação por 15 minutos a 98°C na solução tampão de pré-tratamento CISH (kit de pré-tratamento de tecidos SPOT-Light, Zymed) e digerido com pepsina por 07 minutos, a temperatura ambiente, de acordo com as instruções do fabricante. Um apropriado controle com gene *CCND1* amplificado de tumor de mama foi incluído na execução. Somente sinais inequívocos foram contados. Os sinais foram avaliados no aumento de 400x. Células morfológicamente inequívocas foram contadas pela presença dos sinais dos genes-sonda. A amplificação foi definida quando se observava mais 05 sinais por núcleo celular, ou quando grandes quantidades de genes copiados eram vistos em forma de grumos. Considerou-se sem amplificação até 0s spots, com baixa amplificação de 05 a 06 spots, moderada amplificação 06 a 10 spots e intensa amplificação acima de 10 spots.

#### **4.5 Aspectos éticos da pesquisa**

O protocolo de pesquisa previu a utilização de material biológico, espécimes de tecido humano, colhido em situações clínicas de rotina e de informações presentes nas fichas clínicas de seus respectivos prontuários, independentemente de projeto de pesquisa. Portanto, este estudo não introduziu riscos a seres humanos.

Ainda como garantia dos preceitos éticos da autonomia e justiça da pesquisa em seres humanos, conforme consta na Resolução 196/96 do CNS (Brasil, 1996), o fiel depositário dos materiais arquivados (tecido emblocado) autorizou o acesso ao arquivo e a conseguinte coleta das informações necessárias. Previamente, ao início do experimento, o presente projeto de pesquisa foi submetido à análise do Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos da Faculdade de Medicina da UFC, o qual recebeu parecer favorável conforme protocolo CO-MEPE 13/08, de 04 de março de 2008.

#### **4.6 Análise estatística**

O Desenho desse estudo foi retrospectivo, longitudinal observacional, e os dados obtidos foram submetidos e a análise estatística, os dados referentes aos escores clínicos e imunohistoquímicos foram tabulados utilizando-se tabelas do programa Microsoft Excel<sup>®</sup> 2000 sem distribuição normal das variáveis foram realizados testes paramétricos e não-paramétricos de significância e correlação estatística no programa estatístico SPSS<sup>®</sup> versão 13.0. Considerou-se o nível de significância de 95% ( $p \leq 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análise Clínica

Da amostra dos 21 pacientes incluídos neste estudo, 11 (52,4%) pacientes eram do sexo masculino e 10 (47,6%) do sexo feminino, sem predileção evidente por nenhum dos sexos, 9 (42,9%) apresentaram lesão em maxila e 12 (57,1%) em mandíbula. A região posterior da mandíbula mostrou maior prevalência, com 7 casos afetando esta região. Em relação à agressividade, 10 (47,6%) pacientes apresentaram lesões agressivas e 11 (52,4%) tiveram suas lesões classificadas como não agressivas, de acordo com os critérios estabelecidos por Chung et al. (1986) (Tabelas 3 e 4). Utilizando os escores previamente determinados, 15 (71,4%) apresentaram uma boa resposta ao tratamento, 4 (19%) uma resposta moderada e 2 (9,6%) resposta negativa, essa resposta ao tratamento foi melhor dentre as lesões não agressivas (11), 10 (90,9%) tiveram uma boa resposta a corticoterapia, e 01 (9,1%) teve resposta moderada, dentre as 10 agressivas, 05 (50%) tiveram uma boa resposta, 03 (30%) moderada e 02 (20%) responderam negativamente ao tratamento, Nenhum caso apresentou recidiva após o tratamento em um controle pós-tratamento que variou de 4 a 8 anos. (Figuras 3 a 15 e tabelas 5 e 6).

Os 02 pacientes com resposta negativa eram do sexo feminino com idade de 20 (caso 12- figuras 13, 14 e 15) e 23 (caso 18-figuras 10, 11 e 12) anos no momento do diagnóstico. Todos os 15 pacientes com resposta boa mostraram estabilização ou regressão do tamanho da lesão (avaliados pelos aspectos clínicos da lesão e acompanhamento radiográfico), ausência de sintomas, aumento da radiopacidade nas radiografias representando calcificação periférica ou central da lesão e aumento na dificuldade da infiltração intralesional da solução durante a seqüência de aplicações. Dois pacientes com resposta moderada mostraram estabilização do tamanho da lesão, pequeno aumento da radiopacidade observado radiograficamente e aumento da dificuldade da infiltração da solução durante as aplicações. Os dois outros pacientes com resposta moderada ao tratamento mostraram estabilização da lesão em tamanho e aumento da radiopacidade nas radiografias de controle. Uma das pacientes que apresentou resposta negativa ao tratamento mostrou apenas aumento da radiopacidade nas radiografias e a outra paciente apresentou ausência dos quatro critérios avaliados.

Treze dos 19 pacientes com resposta boa/moderada ao uso da droga foram submetidos a osteoplastia ou curetagem após o tratamento medicamentoso, nove destes apenas com o intuito de reestabelecer a estética facial. Nestes casos, o exame histopatológico mostrou osso

maduro ou displásico (Figuras 6 e 7). Quatro pacientes, três com resposta moderada e um com resposta considerada boa mostraram áreas radiolúcidas residuais persistentes nas radiografias de controle após o tratamento com o corticosteróide. Por este motivo, tais pacientes foram submetidos à curetagem destas áreas. Nestes, a análise histopatológica não mostrou o mesmo padrão observado inicialmente na biópsia incisional, mas apenas tecido fibroso rico em fibras colágenas e a presença de raras células gigantes multinucleadas e fibroblastos (Figura 5).

Tabela 3 – Critérios para classificação do tipo clínico das lesões em agressiva e não agressiva da amostra estudada.

<b>Paciente</b>	<b>Idade</b>	<b>Dor</b>	<b>Velocidade crescimento</b>	<b>Tamanho da Lesao (cm)</b>	<b>Deslocamento dentário</b>	<b>Reabsorção radicular</b>	<b>Perfuração da cortical</b>	<b>Tipo de Lesao</b>	<b>Resposta a Corticoterapia</b>
1	20	Sim	Rápido	5,0	Não	Não	Sim	Agressivo	Boa
2	07	Não	Lento	3,0	Sim	Não	Não	Não Agressivo	Boa
3	23	Não	Rápido	5,0	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
4	20	Não	Lento	4,0	Nao	Não	Não	Não Agressivo	Boa
5	19	Não	Lento	4,0	Sim	Não	Não	Não Agressivo	Boa
6	08	Não	Rápido	8,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Boa
7	05	Não	Rápido	4,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Moderada
8	15	Sim	Rápido	8,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Moderada
9	11	Não	Lento	3,0	Sim	Não	Não	Não Agressivo	Boa
10	24	Nao	Lento	4,0	Não	Não	Não	Não Agressivo	Boa
11	25	Não	Lento	4,0	nao	Não	Não	Não Agressivo	Boa
12	20	Sim	Rápido	12,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Negativa
13	07	Não	Rápido	5,0	Sim	Não	Não	Não Agressivo	Moderada
14	09	Não	Lento	4,0	Não	Não	Não	Não Agressivo	Boa
15	25	Não	Rápido	6,0	Nao	Não	Sim	Não Agressivo	Boa
16	10	Não	Lento	4,0	Sim	Não	Não	Não Agressivo	Boa
17	18	Não	Rapido	3,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Moderada
18	23	Sim	Rápido	10,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Negativa
19	06	Sim	Rápido	2,0	Sim	Não	Sim	Agressivo	Boa
20	13	Não	Rapido	3,0	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
21	17	Não	Lento	5,0	Não	Não	Não	Não Agressivo	Boa

Critérios de Chuong et al. (1986)

Tabela 4 – Dados Clínicos demográficos da amostra de 21 pacientes do estudo.

<b>Caso</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Localização</b>	<b>Tipo clínico</b>	<b>Resposta a droga</b>
1	20	M	Pardo	Maxila	Agressivo	Boa
2	07	M	Pardo	Mandibula	Não agressivo	Boa
3	23	F	Branca	Mandibula	Agressivo	Boa
4	20	M	Pardo	Maxila	Não agressivo	Boa
5	19	F	Branca	Mandibula	Não agressivo	Boa
6	08	M	Pardo	Mandibula	Agressivo	Boa
7	05	M	Pardo	Maxila	Agressivo	Moderada
8	15	F	Branca	Mandibula	Agressivo	Moderada
9	11	M	Branco	Mandibula	Não agressivo	Boa
10	24	F	Branca	Maxila	Não agressivo	Boa
11	25	M	Branca	Mandibula	Não agressivo	Boa
12	20	F	Branca	Mandibula	Agressivo	Negativa
13	07	M	Branco	Maxila	Não agressivo	Moderada
14	09	F	Negra	Maxila	Não agressivo	Boa
15	25	M	Branco	Mandibula	Não agressivo	Boa
16	10	F	Negra	Mandibula	Não agressivo	Boa
17	18	F	Branca	Mandibula	Agressivo	Moderada
18	23	F	Pardo	Maxila	Agressivo	Negativa
19	06	M	Branco	Maxila	Agressivo	Boa
20	13	M	Pardo	Maxila	Agressivo	Boa
21	17	F	Branca	Mandibula	Não agressivo	Boa

Tabela 5 – Parâmetros clínicos definidos, para classificar a resposta clinica ao tratamento realizado com corticóide intralesional e o tipo de lesão.

<b>Paciente</b>	<b>Idade</b>	<b>Ausência de sintomas</b>	<b>Parada /redução crescimento</b>	<b>Radiopacidade-radiografias de controle</b>	<b>Aumento da resistência a infiltração</b>	<b>Tipo de lesão</b>	<b>Resposta à corticoterapia</b>
1	20	Sim	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
2	07	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
3	23	Sim	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
4	20	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
5	19	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
6	08	Sim	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
7	05	Sim	Sim	Não	Sim	Agressivo	Moderada
8	15	Não	Sim	Não	Sim	Agressivo	Moderada
9	11	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
10	24	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
11	25	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
12	20	Não	Não	Não	Não	Agressivo	Negativa
13	07	Sim	Não	Sim	Não	Não Agressivo	Moderada
14	09	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
15	25	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
16	10	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa
17	18	Sim	Sim	Não	Não	Agressivo	Moderada
18	23	Não	Não	Sim	Não	Agressivo	Negativa
19	06	Sim	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
20	13	Sim	Sim	Sim	Sim	Agressivo	Boa
21	17	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Agressivo	Boa

Tabela 6 – Dados quanto a localização, tratamento, acompanhamento, tempo para a 2ª cirurgia, agressividade e resposta ao tratamento

<b>Caso</b>	<b>Localização</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Tempo* (meses)</b>	<b>Acompanhamento</b>	<b>Tipo clínico</b>	<b>Resposta ao TTO</b>
1	Maxila	Corticosteroide + osteoplastia	03	07 anos	Agressivo	Boa
2	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	06	05	Não agressivo	Boa
3	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	08	06	Agressivo	Boa
4	Maxila	Corticosteroide + osteoplastia	12	04	Não agressivo	Boa
5	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	14	07	Não agressivo	Boa
6	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	06	08	Agressivo	Boa
7	Maxila	Corticosteroide + osteoplastia	04	04	Agressivo	Moderada
8	Mandibula	Corticosteroide + curetagem	06	04	Agressivo	Moderada
9	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	24	07	Não agressivo	Boa
10	Maxila	Corticosteroide	-	04	Não agressivo	Boa
11	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	25	07	Não agressivo	Boa
12	Mandibula	Corticosteroide + ressecção cirúrgica	-	06	Agressivo	Negativa
13	Maxila	Corticosteroide + curetagem	08	05	Não agressivo	Moderada
14	Maxila	Corticosteroide	-	06	Não agressivo	Boa
15	Mandibula	Corticosteroide + osteoplastia	12	04	Não agressivo	Boa
16	Mandibula	Corticosteroide	-	06	Não agressivo	Boa
17	Mandibula	Corticosteroide + curetagem	06	04	Agressivo	Moderada
18	Maxila	Corticosteroide + ressecção cirúrgica	-	06	Agressivo	Negativa
19	Maxila	Corticosteroide	-	04	Agressivo	Boa
20	Maxila	Corticosteroide	-	04	Agressivo	Boa
21	Mandibula	Corticosteroide	-	04	Não agressivo	Boa

\* Tempo entre o final das aplicações e a curetagem/osteoplastia

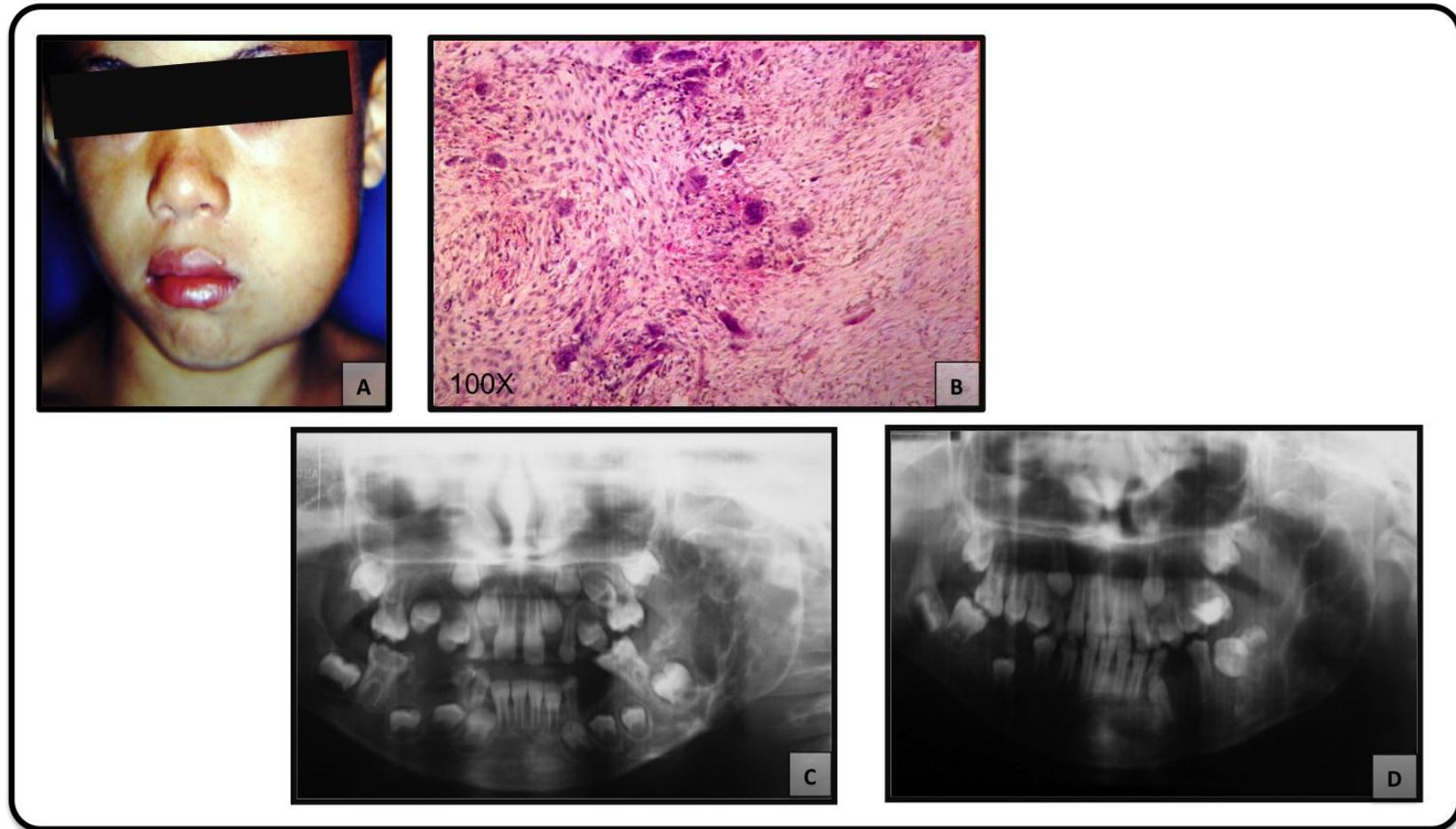


Figura 3 - Paciente 06 - Caso clínico agressivo que apresentou uma boa resposta ao tratamento. A) Imagem Inicial, vista extra-bucal frontal apresentando extenso aumento de volume na hemi-face esquerda. B) Aspecto histopatológico inicial da lesão, aumento de 100x. C) Radiografia panorâmica inicial, onde se observa extensa área radiolúcida multiloculada, a lesão se estende desde o coronóide até os dentes 37 e 36, provocando seu deslocamento. D) Radiografia panorâmica 02 anos após as aplicações onde observa-se uma maior radiopacidade na região correspondente a lesão, bem como a ausência do 36, removido por seqüelas da cárie.

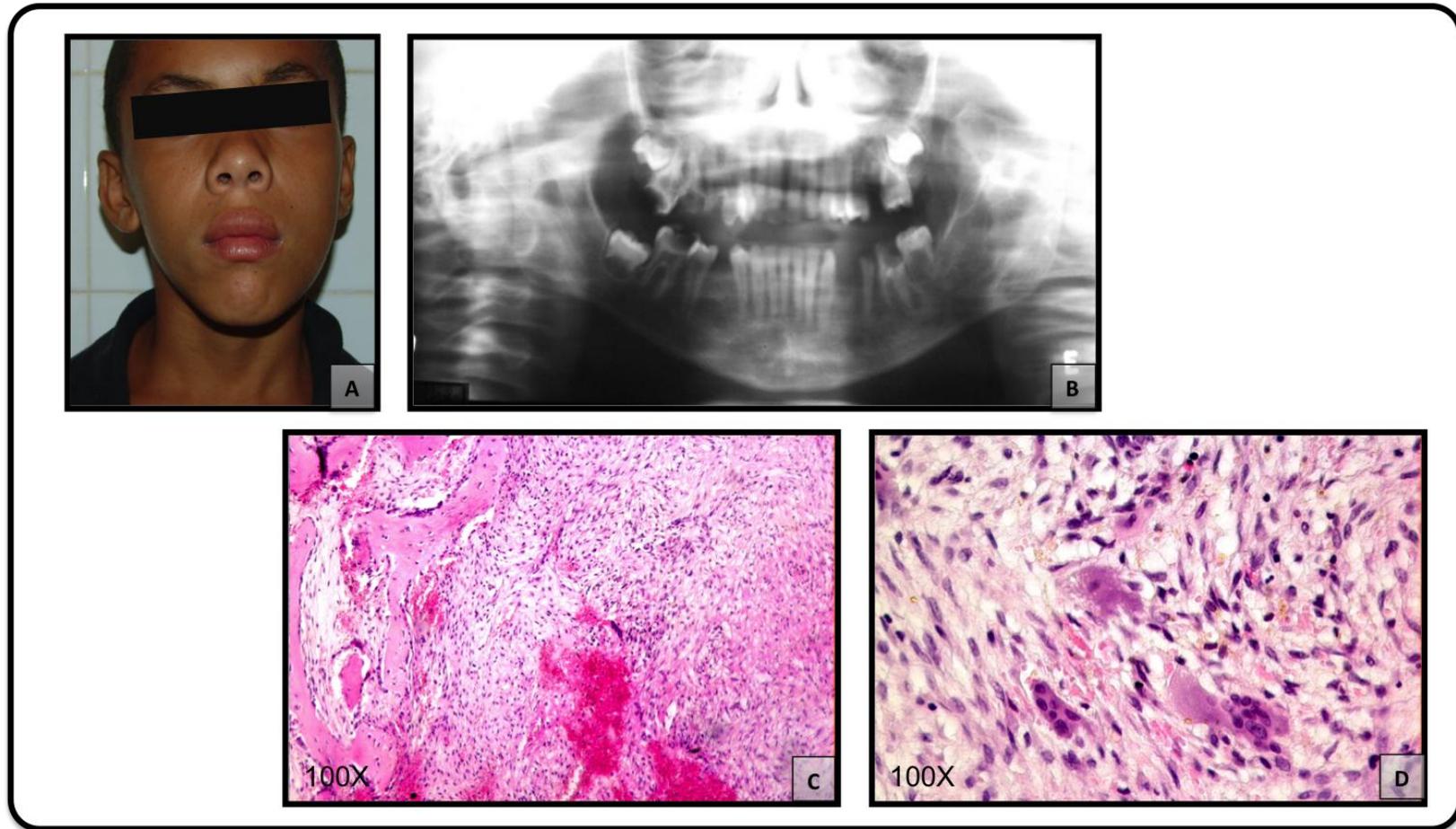


Figura 4 – Paciente 06 - A) Vista frontal – pós-tratamento e osteoplastia. B) Radiografia panorâmica: observa-se a total radiopacificação da região, devolvendo o contorno normal da mandíbula, após a cirurgia de osteoplastia e curetagem e remoção dos dentes envolvidos na lesão, 08 anos após o tratamento. C e D) aumento de 100x e de 400x do aspecto histopatológico final, mostrando redução significativa do número de células gigantes, e maior densidade fibrosa do estroma e ossificação neo-formada.

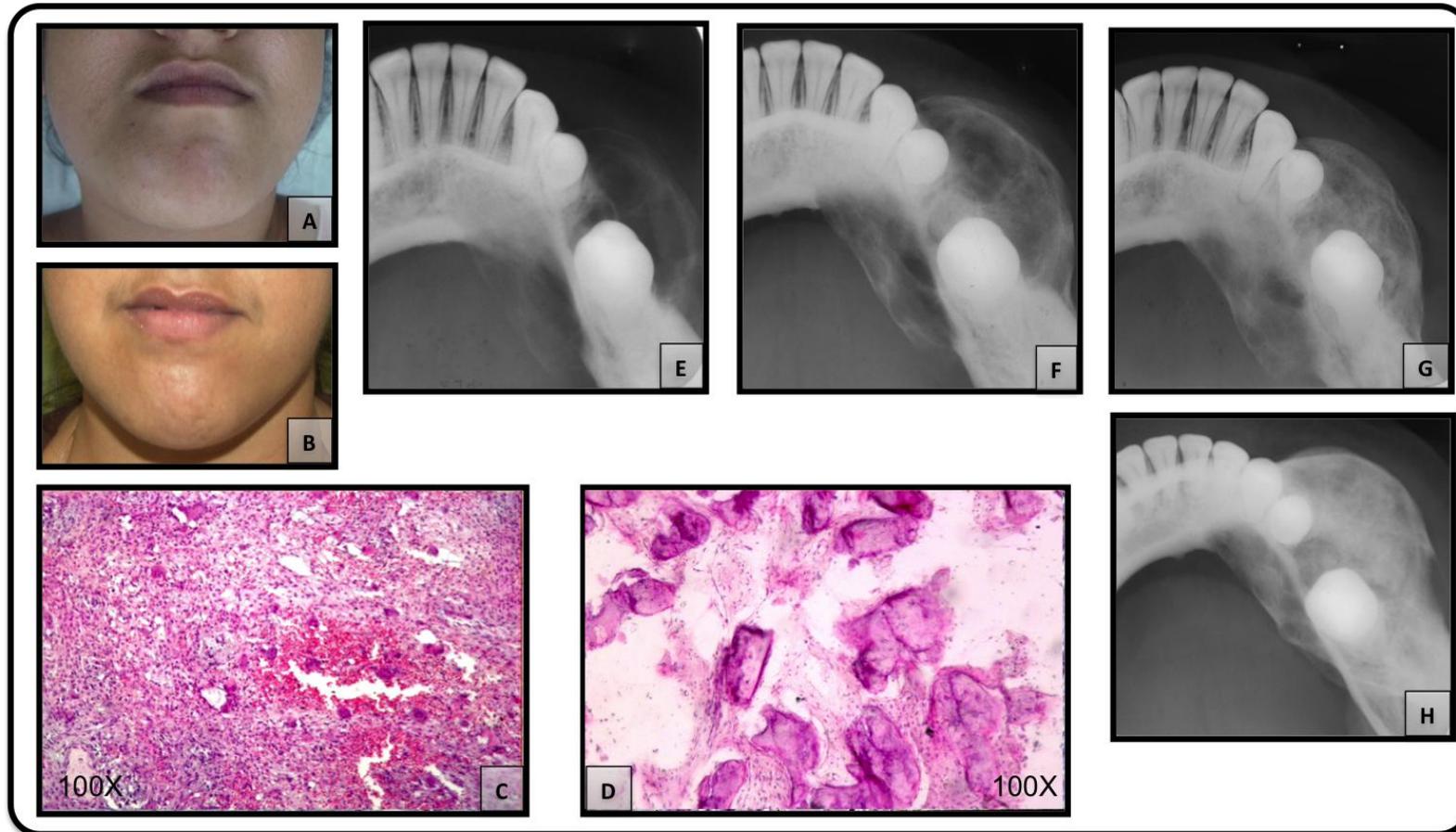


Figura 5- Paciente 11 - Caso clínico não agressivo que apresentou uma boa resposta ao tratamento. A) Imagem Inicial, vista extra-bucal frontal apresentando pequeno aumento de volume na região dos pré-molares inferiores do lado direito. B) A mesma vista extra-bucal dois anos após as infiltrações, onde o abaulamento não se apresenta mais. C) Aspecto histopatológico inicial, aumento de 100x, evidenciando a presença de CGM e extravasamento de hemácias. D) Aspecto histopatológico final, aumento de 100x, pós osteoplastia, 25 meses após o término das infiltrações, mostrando tecido osseo mineralizado com ausência de CGM. E, F, G e H) Vista das radiografias oclusais; Iniciais (E), mostrando o aumento de volume das corticais ósseas sem perfurá-las, nem provocar grandes deslocamentos dentários, e as mesmas vistas pós-tratamento, (F) seis meses, após o tratamento, (G) dez meses, após o tratamento, (H) dois anos de controle, pós-tratamento, mostrando o aumento progressivo da radiopacidade da lesão.

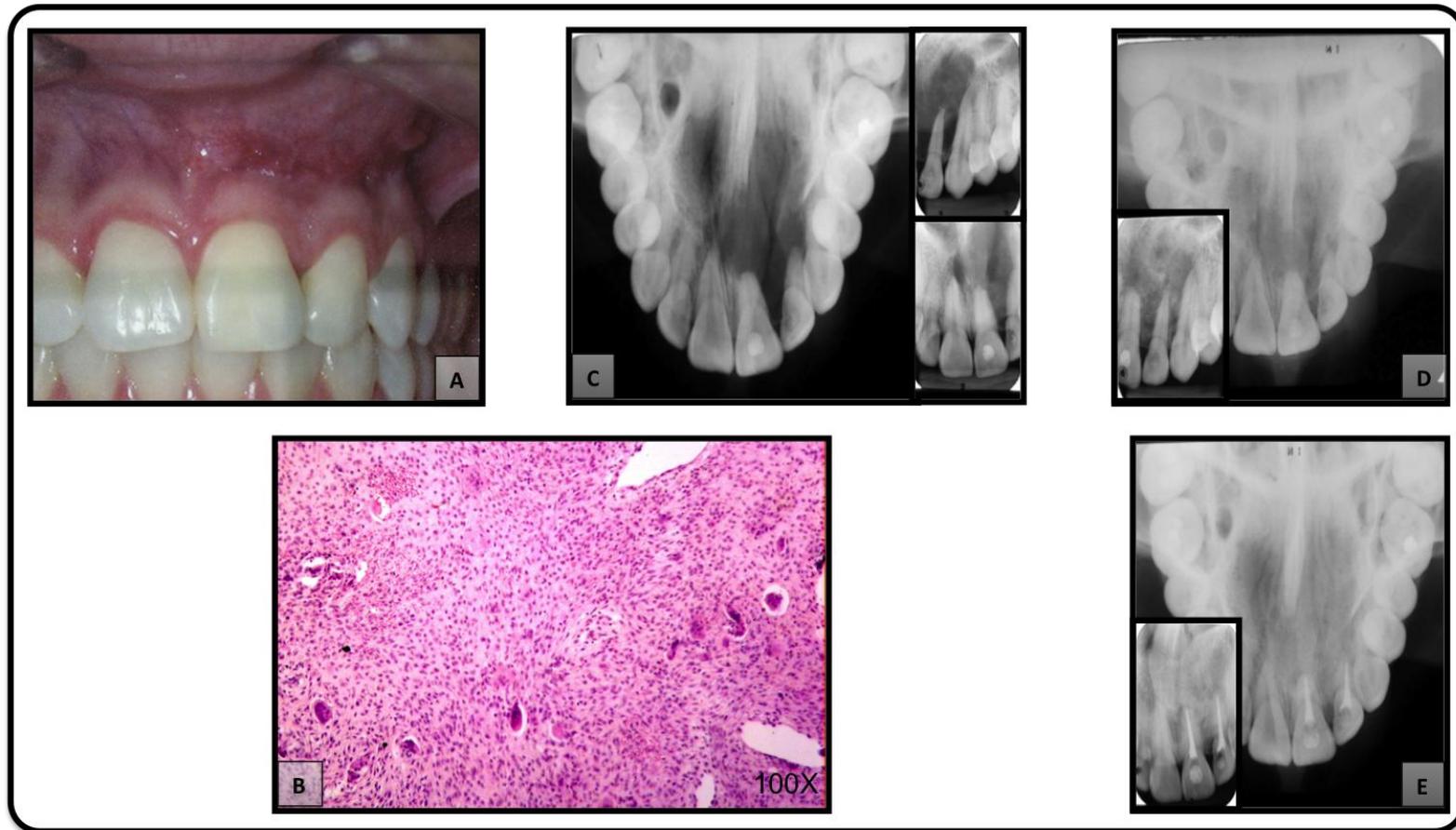


Figura 6- Paciente 10 - Caso clínico não agressivo que apresentou uma boa resposta ao tratamento. A) Imagem Inicial, vista intra-bucal frontal. Aspecto clínico em pequeno aumento intra-bucal no sulco vestibular na região do canino superior esquerdo em que a mucosa apresenta-se com coloração normal, sugerindo que não houve perfuração da cortical óssea vestibular. B) Aspecto histopatológico inicial. aumento de 100x mostrando células gigantes dispersas no estroma. C, D e E) Vista das radiografias oclusais e periapicais de uma lesão não agressiva na maxila, onde se observa em C) Lesão Inicial, uma lesão unilocular, sem limites radiográficos precisos, lesão que pode comumente se confundida com cisto periapical, como neste caso, em que os dentes 21 e 22 foram abertos endodonticamente e apresentavam vitalidade pulpar . D) 02 meses após as infiltrações. E) Vista oclusal e periapical 02 anos e meio após o tratamento, mostrando claramente o aumento progressivo da radiopacidade da lesão.

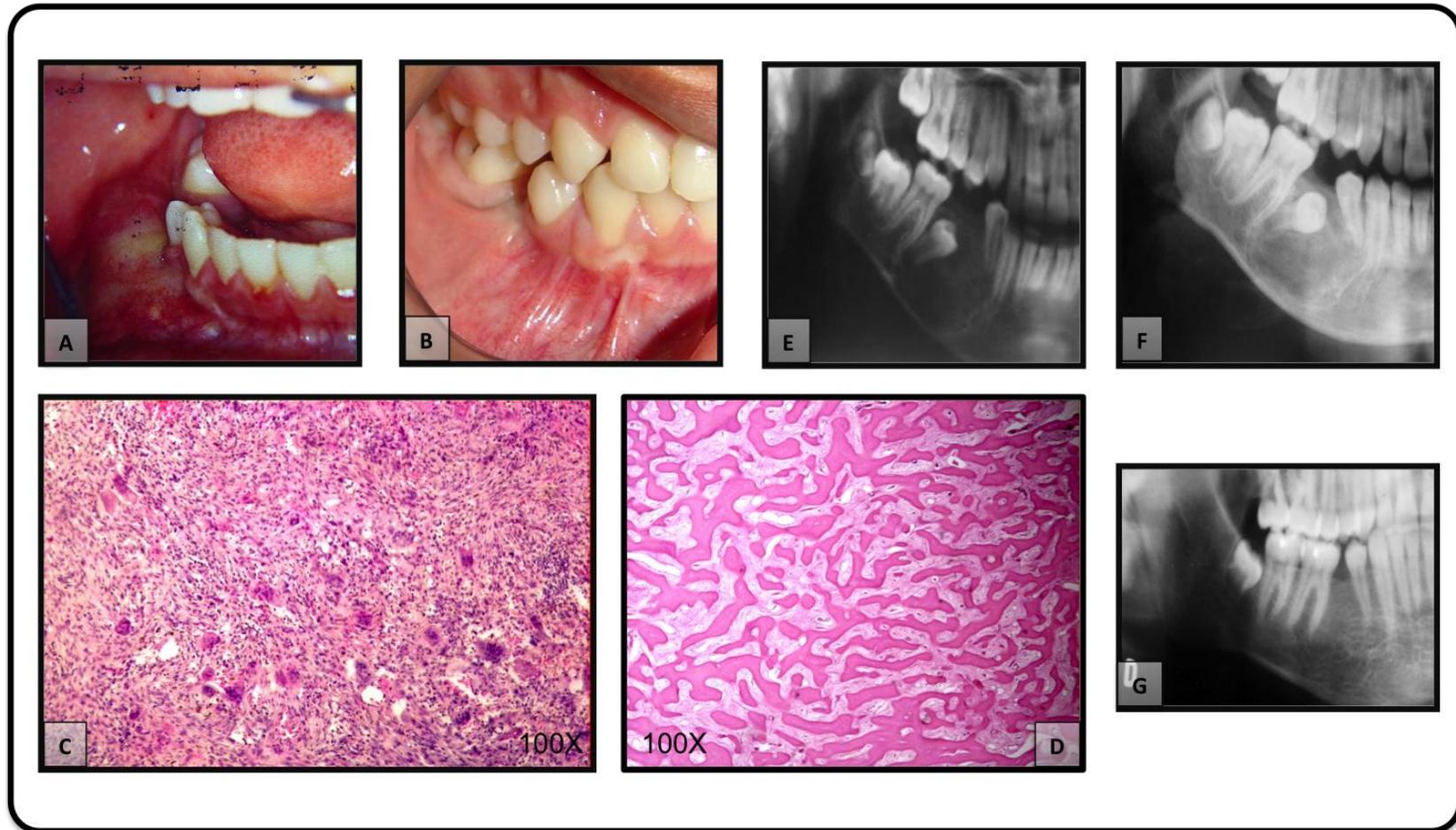


Figura 7- Paciente 09 – Caso clínico não agressivo que apresentou uma boa resposta ao tratamento. A) Imagem Inicial: vista intra-bucal apresentando pequeno aumento de volume na região dos pré-molares inferiores do lado direito. B) A mesma vista intra-bucal seis anos após as infiltrações. C) Aspecto histopatológico inicial, CGM dispersas aumento de 100x. D) Aspecto histopatológico final (pós osteoplastia), aumento de 100x, mostrando osso neoformado. em E) vista panorâmica inicial, mostrando o aumento de volume das corticais ósseas sem perfurá-las, nem provocar grandes deslocamentos dentários, impedindo apenas a erupção de um pré-molar no interior da lesão radiolúcida unilocular. Em F) Panorâmica 03 meses pós-tratamento, em(G) panorâmica com seis anos de controle, mostrando claramente o aumento progressivo da radiopacidade da lesão. Observar radiografias de controle pós-tratamento, tendo sido removido o dente incluso e houve o fechamento do espaço.

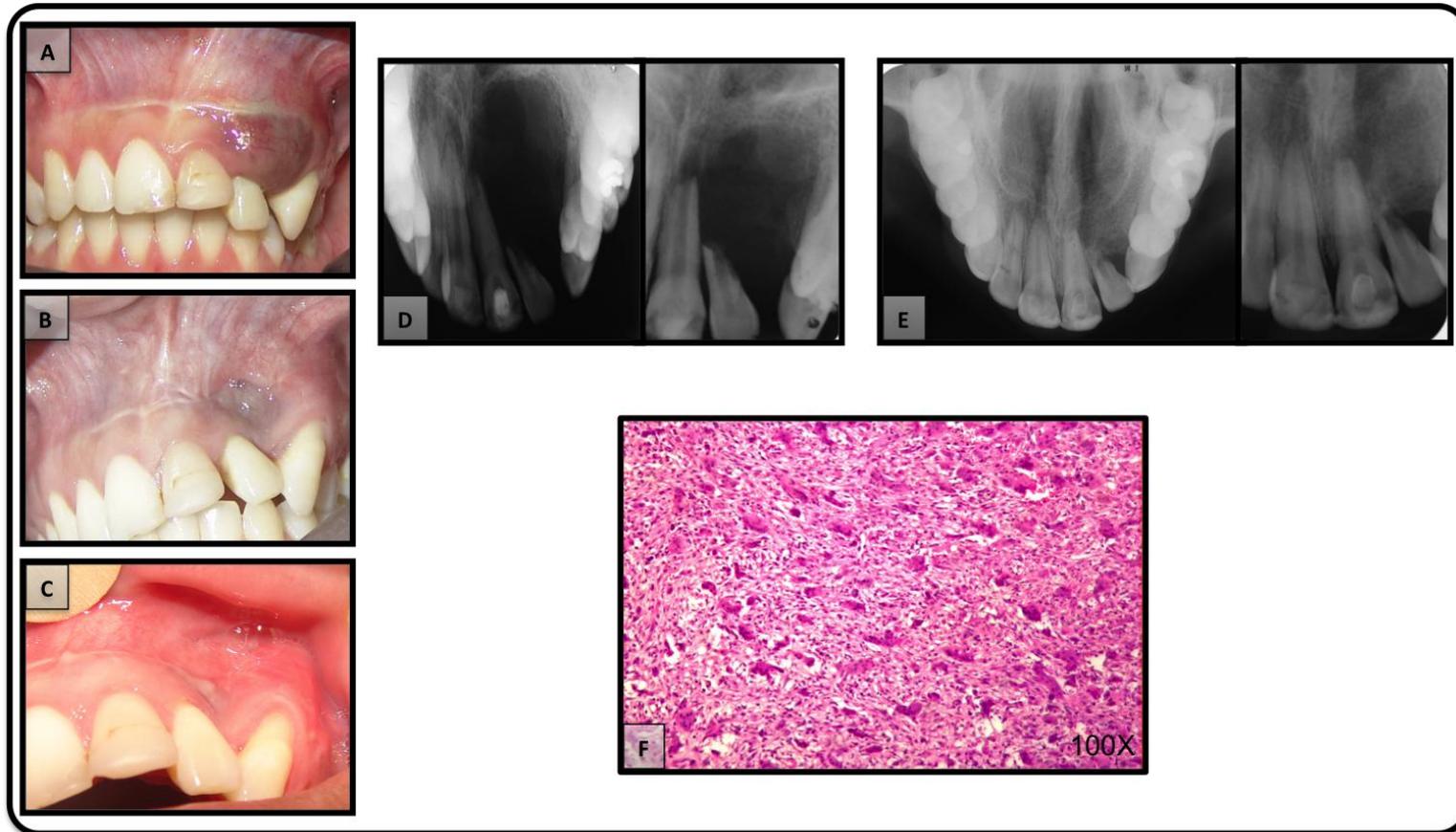


Figura 8 - Paciente 20 – Caso clínico agressivo que apresentou uma boa resposta ao tratamento. A, B e C) Imagem Inicial, vista intra-bucal frontal apresentando aspecto clínico apresentando aumento intra-bucal no sulco vestibular na região do canino e laterais superiores do lado esquerdo em que a mucosa apresenta-se na coloração violácea, sugerindo que houve perfuração da cortical óssea vestibular e que a consistência é fibrosa. Em B) vista frontal cinco meses após o tratamento, e em C) vista frontal, três anos de controle, mostrando a evolução clínica da lesão durante o tratamento, em D) Vista inicial, das radiografias oclusal e periapical da lesão agressiva na maxila, onde se observa lesão unilocular, sem limites radiográficos precisos, provocando deslocamento dos dentes e reabsorção radicular do dente 22, lesão que pode comumente se confundir com cisto periapical, embora os dentes apresentem vitalidade pulpar, em E), vista oclusal e periapical três anos após o tratamento, mostrando claramente a radiopacidade da lesão. F) Aspecto histopatológico, aumento de 100x, inicial evidenciando a presença das grande quantidade de células gigantes multinucleadas.

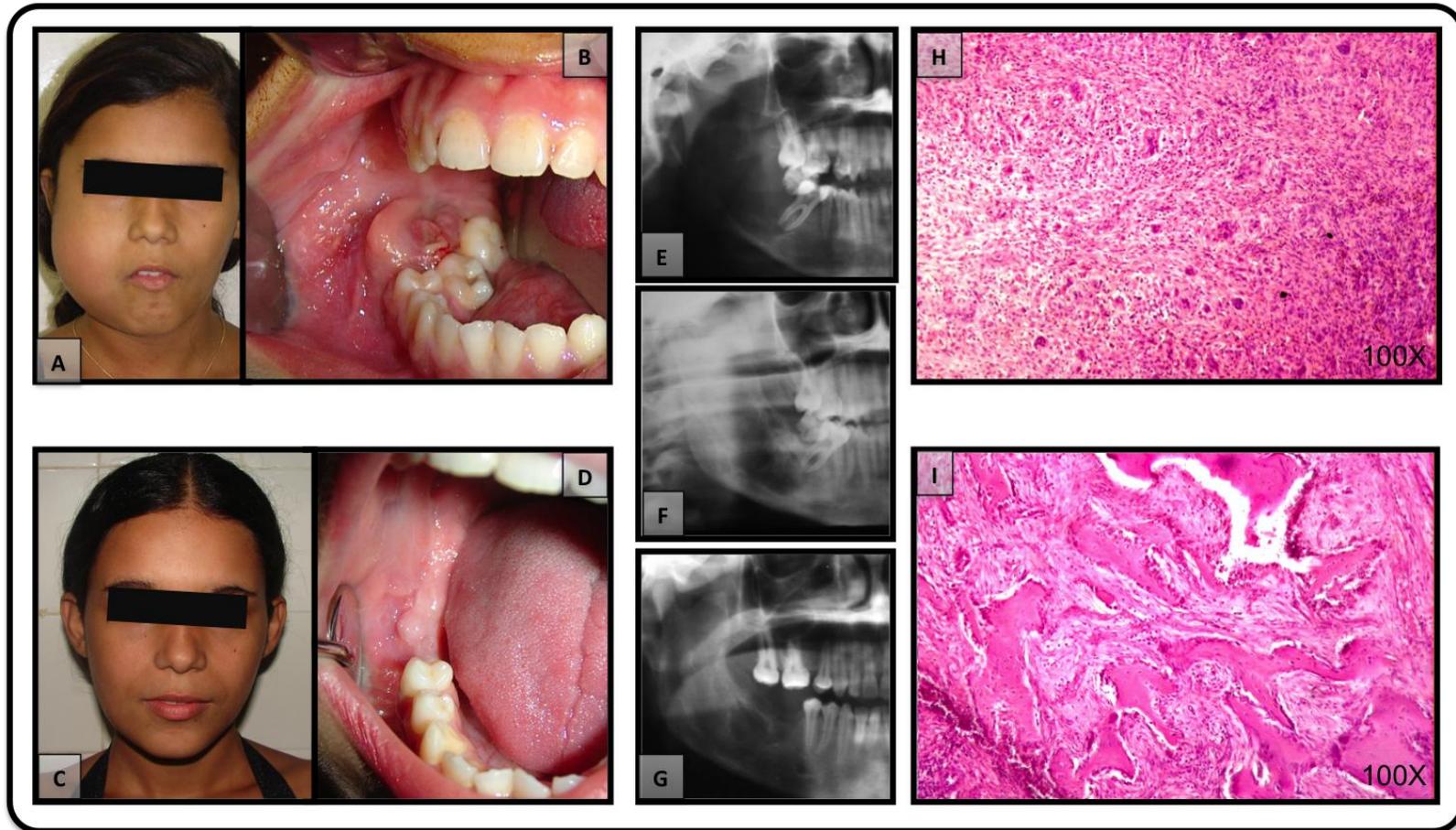


Figura 9 - Paciente 08 – Caso clínico agressivo que apresentou uma moderada resposta ao tratamento. A) Imagem inicial: vista extra-bucal frontal apresentando aumento de volume extenso na hemi-face direita. B) Vista intra bucal inicial apresentando proliferação ulcerada com deslocamento dentário. C) Vista frontal – pós-tratamento e pós-osteoplastia, foram removidos os dois dentes deslocados. D) Vista intra bucal cinco anos de controle pós-tratamento, 04 anos após o tratamento, E) panorâmica inicial, onde se observa extensa área radiolúcida. A lesão se estende desde o coronóide até os dentes 47 e 46, provocando seu deslocamento, F) Vista da panorâmica 03 meses após as aplicações, onde observa-se uma maior densidade radiográfica na lesão. G) Vista panorâmica, onde observa-se a total ossificação da região, devolvendo o contorno normal da mandíbula, após a cirurgia de osteoplastia e curetagem e remoção dos dentes envolvidos na lesão, 04 anos após o tratamento. H) Aspecto histopatológico, aumento de 100x, inicial. I) Aspecto histopatológico, aumento de 100x, final mostrando a persistência da lesão associado a uma mineralização óssea neo-formada.

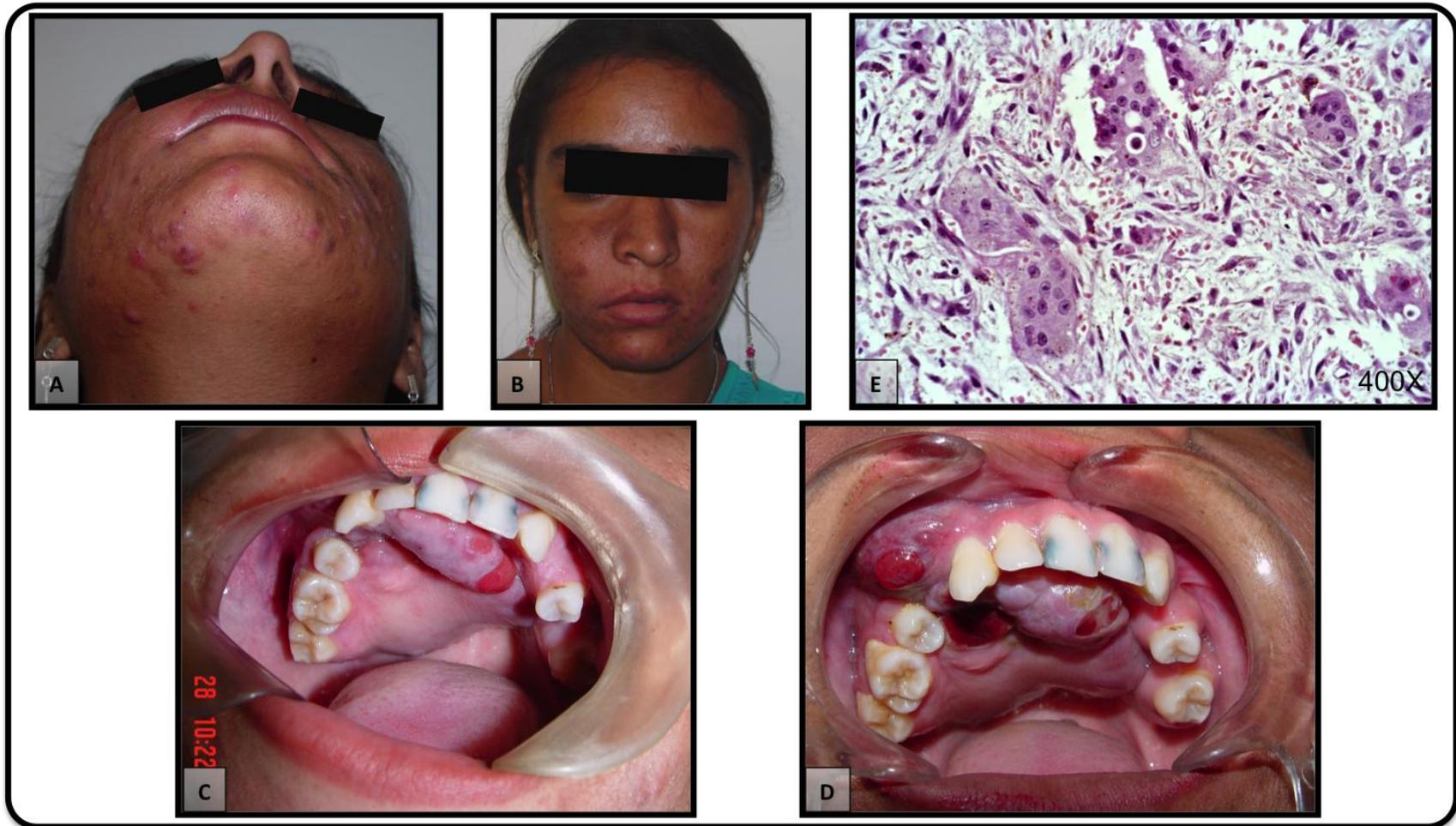


Figura 10 - Paciente 18 – Caso clínico agressivo que apresentou uma resposta negativa ao tratamento. A e B) Imagem Inicial, vista extra-bucal sub-mento-occipital e frontal mostrando o extenso aumento de volume de uma lesão agressiva que não respondeu ao tratamento. C) Vista intra bucal no inicio das aplicações, D) vista intra-bucal três meses após a corticoterapia, mostrando o aumento volumétrico da lesão , bem como a ulceração da mucosa bucal quando foi decidido pela ressecção cirúrgica da lesão que não respondeu ao tratamento. E) Aspecto histopatológico inicial, aumento de 400x.

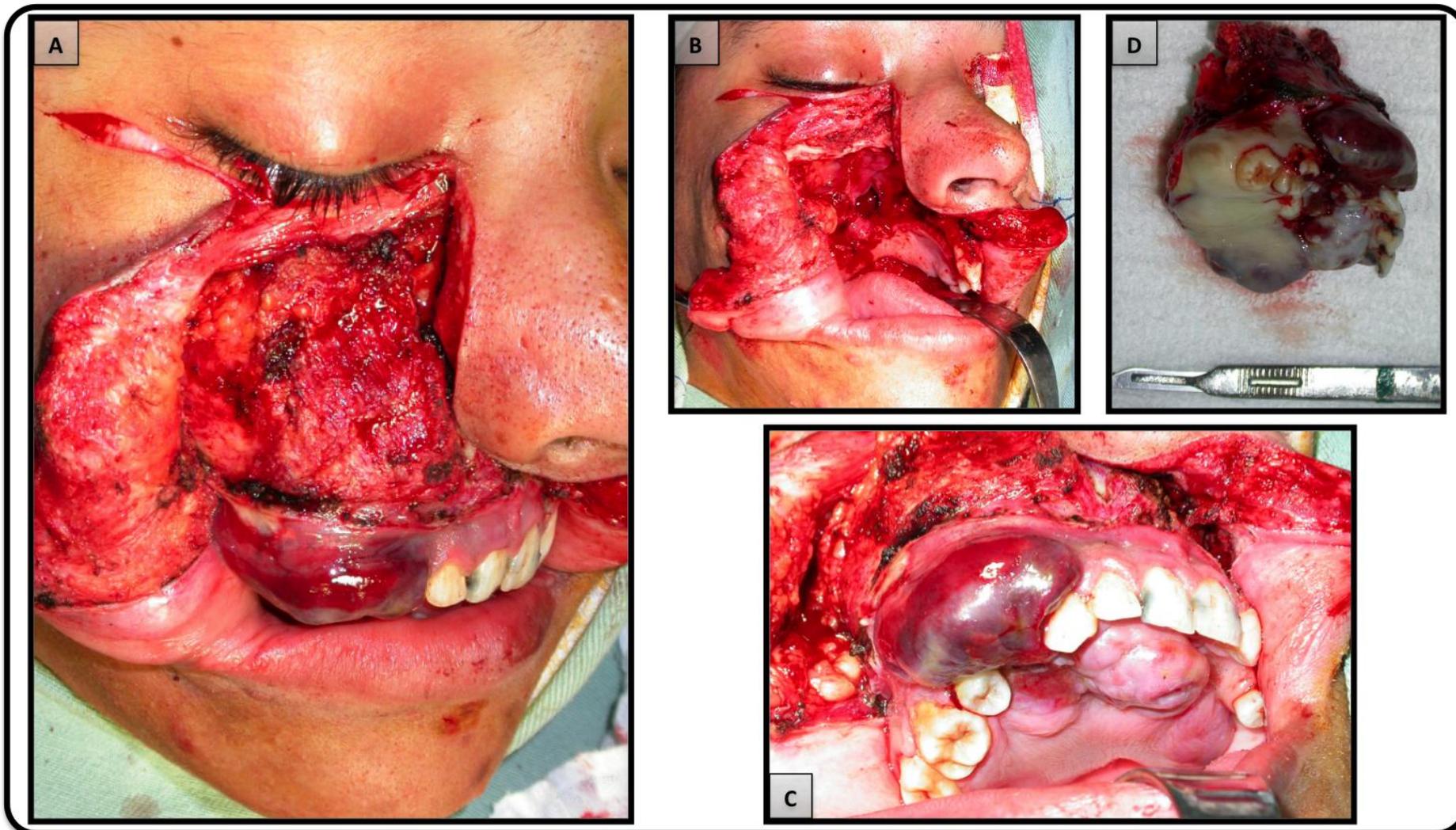


Figura 11 - Paciente 18 - A, B, C e D - Vista trans-cirúrgica do acesso de Webber-Ferguson para ressecção da hemi-maxila esquerda da paciente demonstrando a extensa mutilação provocada na paciente pela lesão e pelo tratamento cirúrgico.

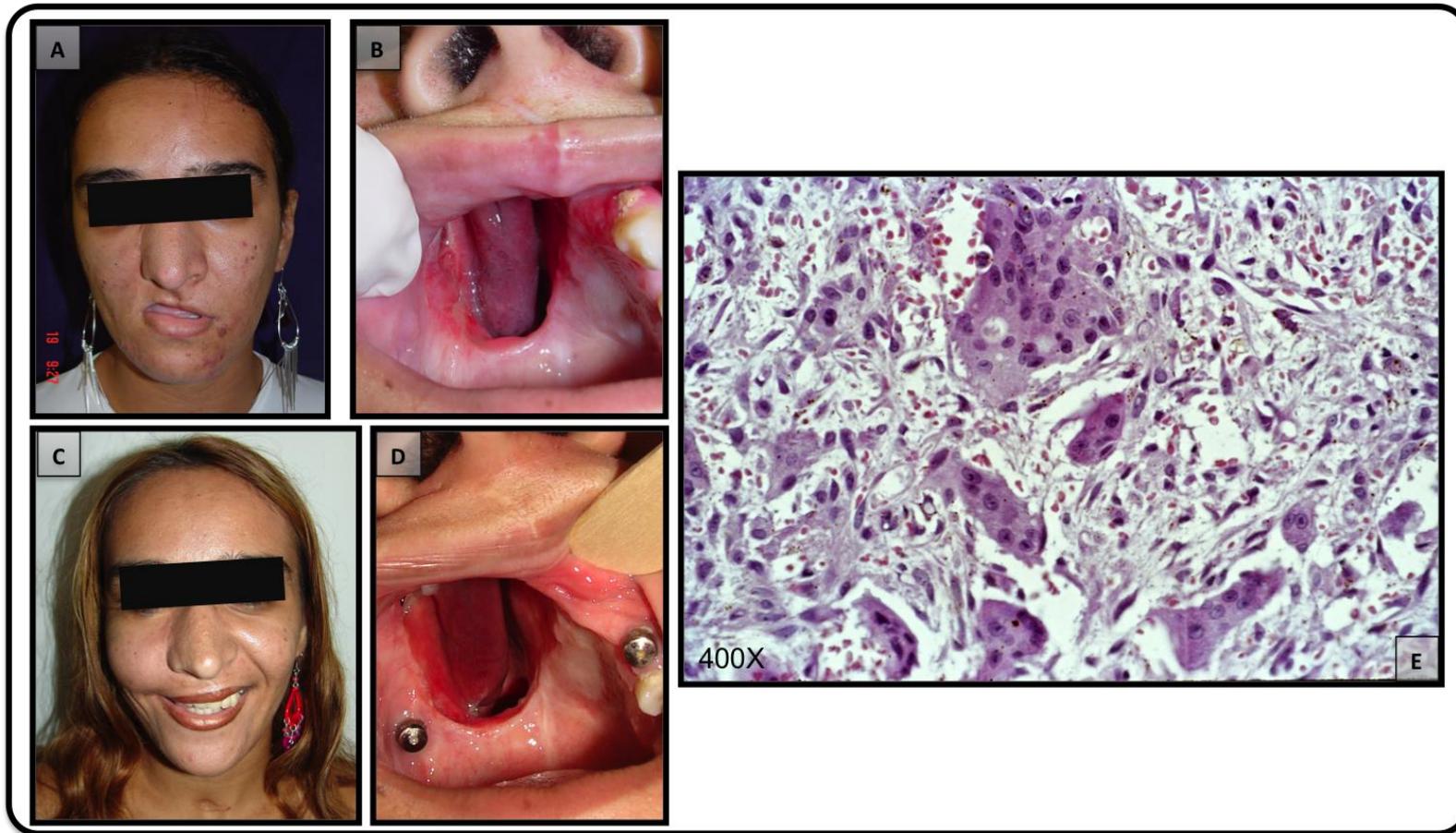


Figura 12- Paciente 18 – A e D ) Vista frontal e intra bucal quatro meses após a cirurgia, onde observa-se o afundamento do tecido facial e a extensa comunicação buco-nasal. B e C) Um anos após a ressecção cirúrgica a mesma foi submetida a tratamento cirúrgico para reabilitação com próteses e implantes. E) Aspecto histopatológico, aumento de 400x, final mostrando a abundância e grande volume das células gigantes.

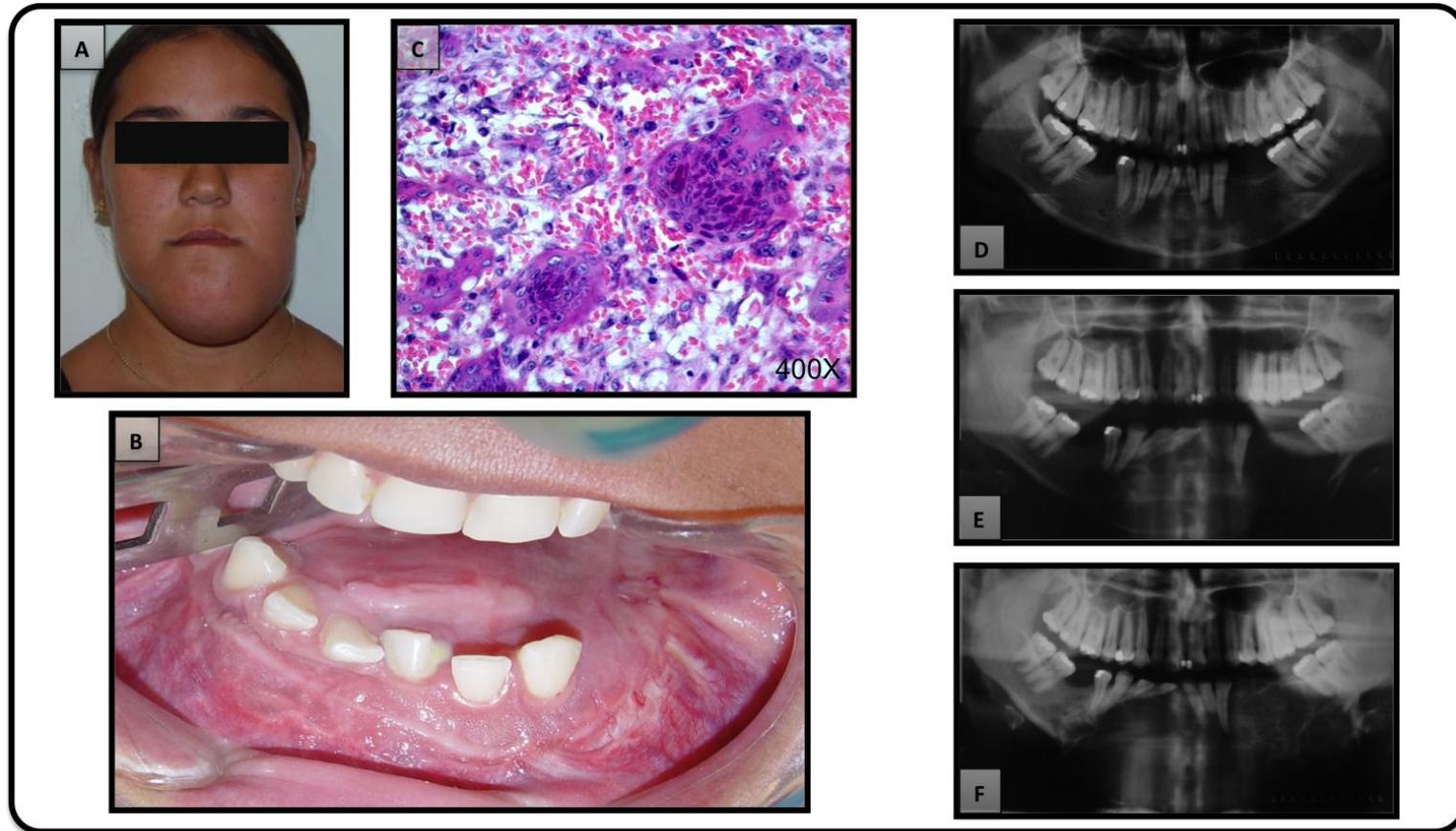


Figura 13 - Paciente 12 – Caso clínico agressivo que apresentou uma resposta negativa ao tratamento. A) Vista frontal mostrando extensa assimetria facial na região mediana da mandíbula. Histórico de cirurgia anterior com recidiva. B) Intra-bucal: aumento de volume com expansão, deslocamento dentário e perfuração das corticais. C) Aspecto histopatológico, aumento de 400x, inicial evidenciando a abundancia de Células gigantes, de grande volume com grande quantidade de núcleos.. D) Radiografia panorâmica seis meses antes do início do tratamento, em E) Radiografia panorâmica, seis meses após a anterior, no início do tratamento com corticoide, mostrando que a lesão quase duplicou em seis, sem tratamento F) Radiografia três meses após o tratamnto, mostrando que a lesão continuou crescendo e se expandindo, quando se decidiu tentar o tratamento com calcitonina, que também não apresentou bom resultado, e decidiu-se pela ressecção cirúrgica e reconstrução mandibular.

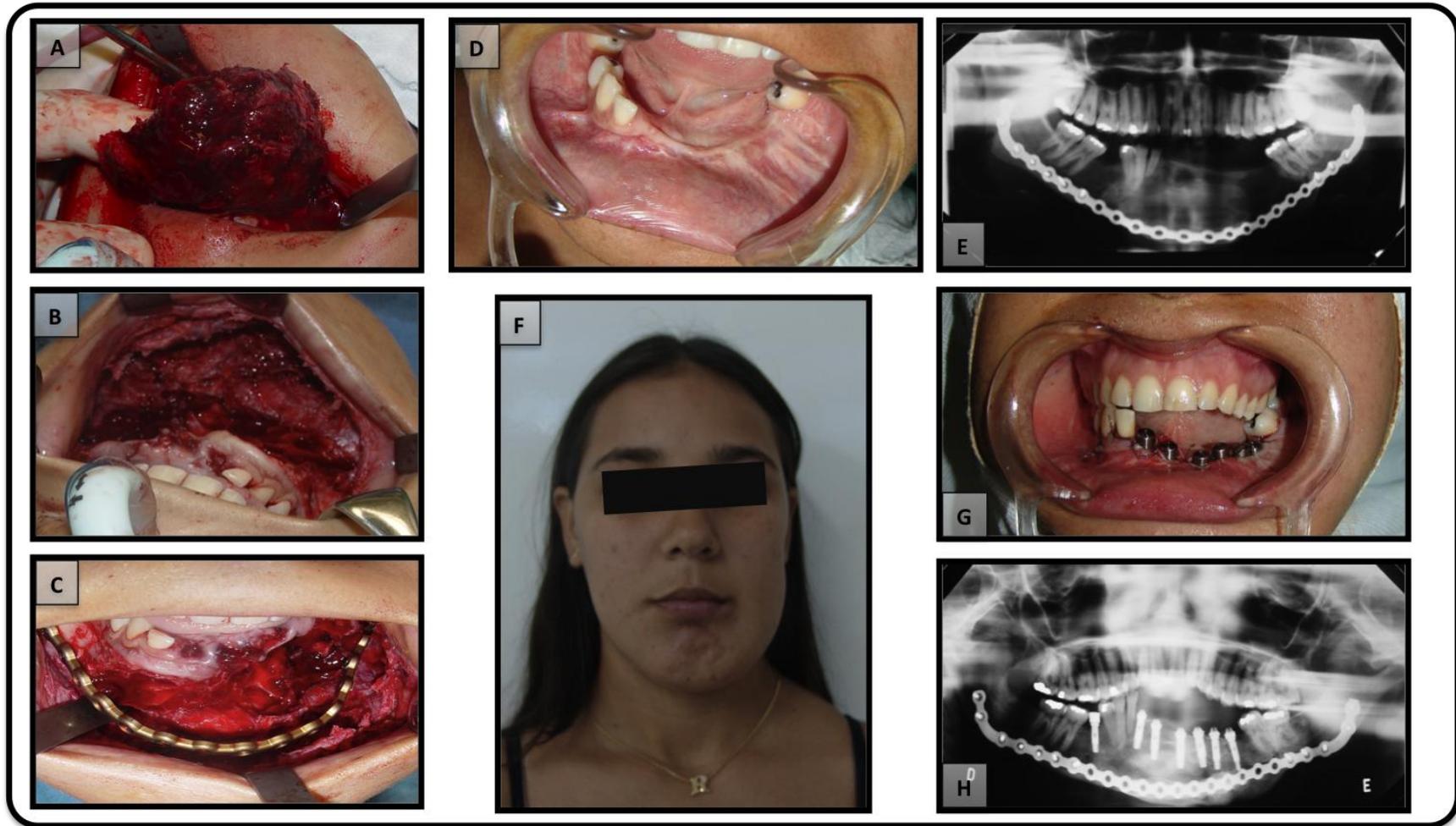


Figura 14- Paciente 12 - A, B, C) cirurgia para ressecção cirúrgica com reconstrução mandibular com placas em titânio sendo removido vários dentes que estavam envolvidos pela lesão. Em D, E, F, G e H. Um ano após a ressecção, sem recidivas, a paciente foi submetida a reabilitação com enxertos ósseos, implantes e próteses dentárias.



Figura 15- Paciente 12 – A, C e D) Cinco anos de controle pós-operatório mostrando a paciente já reabilitada. Em D) Histopatológico, aumento 100x, evidenciando a presença de células gigantes no tecido submetido à ressecção cirúrgica.

## 5.2 Resultados Morfológicos

Foi realizada avaliação histopatológica qualitativa nas biópsias iniciais dos 21 casos, de modo em geral foi observada intensa proliferação de células fusiformes e ovaladas caracterizando a população de células fibroblastos-*like* entremeadas por células gigantes multinucleadas de amplo citoplasma eosinofílico com ampla variação quantitativa de núcleos. Além disso, observou-se uma terceira população celular constituída por células arredondadas de núcleos riniformes compatíveis com células da linhagem macrofágica. Os tipos celulares encontraram-se dispostos num estroma de tecido conjuntivo predominantemente frouxo, nutrido por uma rica rede de vasos sanguíneos neoformados e, eventualmente por vasos de maior calibre. Frequentemente observou-se extravasamentos de hemácias e pigmentos de hemossiderina dispersos no espécime. A deposição de tecido osteóide, arranjado em trabéculas irregulares ou esférulas foi um achado ocasional. Destacam-se a disposição uniforme das células gigantes por todo o estroma na maior parte dos casos, chamando atenção que eventualmente em alguns casos a disposição das mesmas apresentaram-se em agregados na proximidade de vasos sanguíneos. Infiltrado inflamatório crônico de variadas intensidades, pode se observar na maior parte dos casos.

Nas lesões classificadas clinicamente como agressivas, observou-se, de modo geral, uma maior densidade populacional de células gigantes multinucleadas, além de maior volume e número de núcleos nas mesmas, em comparação com as lesões não agressivas. O estroma apresentou-se mais frouxo, vascularizado, e com extravasamento de hemácias mais evidente, nas lesões agressivas que nas variantes não-agressivas.

Posteriormente ao tratamento, dos 21 casos iniciais, somente 15 pacientes submeteram-se há um segundo tempo cirúrgico, para plastia óssea ou curetagem, sendo que 09 haviam apresentado boa resposta, 04 respostas moderada e 02 resposta negativa, tais espécimes, pós-tratamento também foram analisados, apresentando quadros histopatológicos distintos, ao quadro inicial. Vale ressaltar que quanto mais tempo decorreu entre o tratamento e a segunda intervenção cirúrgica, houve uma tendência a mudar os achados, distanciando-se mais ainda dos achados iniciais.

Nos casos onde houve uma boa resposta ao tratamento, e a segunda intervenção cirúrgica foi realizada com menos de seis meses após a última infiltração, observou-se uma redução significativa das células gigantes multinucleadas, em número e em volume, o estroma apresentou-se com maior deposição de fibras colágenas e menor vascularização, quando comparada com a morfologia da biópsia inicial, no mesmo paciente. Nos casos em que a segunda

biópsia foi realizada posterior aos seis meses, observou-se estroma constituído por tecido conjuntivo denso, com ou sem deposição de tecido osteoide ou apenas tecido ósseo maduro, por tal aspecto histopatológico, vários pacientes que apresentavam boa resposta ao tratamento e sem aspecto radiográfico que justificasse, não realizaram biópsia pós-tratamento.

Nas lesões com moderada resposta, observou-se uma discreta redução da densidade de células gigantes multinucleadas, densificação do estroma fibroso e eventual redução da vascularização, não sendo observada ossificação.

Nos dois casos em que a resposta foi negativa ao tratamento medicamentoso intralesional, o quadro histopatológico inicialmente descrito, não apresentou modificação.

### **5.3 Resultados Imunohistoquímicos**

Dos 21 casos de LCCG que estavam disponíveis, apenas 18, nas biópsias iniciais, e 12 que se submeteram a curetagem e/ou osteoplastia pós tratamento, apresentaram material suficiente para a análise imunohistoquímicas para a proteína p16, a ciclooxigenase 2 (COX-2), receptor de corticóide (GCR), receptor de Calcitonina (CTR) e amplificação gênica pela técnica de CISH para ciclina D1.

Os resultados estão demonstrados para cada marcador, divididos por agressividade da lesão e pela resposta ao tratamento antes e após a terapêutica com hexacetonido de triacilonona intralesional.

#### 5.3.1 Tipo de lesão central de células gigantes

##### ***- Expressão do receptor calcitonina antes do tratamento***

Nas LCCG agressivas, a análise da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (LI) que variou de 0 a 55 células, com uma média de 21,0 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 0 a 36 células, com uma média de 15,67 células. Por sua vez, a análise do H-score para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 13 a 149, com um H-score médio de 57,0. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do H-score revelou valores que variaram de 20 a 187, com um H-score médio de 62,78.

Em LCCG não-agressivas, a avaliação da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (LI) que variou de 0 a 51 células, com uma média de 28,44 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 4 a 56 células, com uma média de 25,78 células. Por sua vez, a análise do H-score para a expres-

são citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 4 a 104, com um H-score médio de 49,89. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do H-score revelou valores que variaram de 16 a 159, com um H-score médio de 86,78 (Tabelas 7, 8, 9 e 10).

Tabela 7 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	9	18	12-29	8,61	77,50	32,50	0,479
Não agressiva	9	27	13-46,5	10,39	93,50		

Tabela 8 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	9	12	6-24,5	8,11	73,00	28,00	0,269
Não agressiva	9	27	8,5-43	10,89	98,00		

Tabela 9 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	9	40	30-82,5	9,89	89,00	37,00	0,757
Não agressiva	9	36	28,5-87	9,11	82,00		

Tabela 10 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	p
Agressiva	9	42	23,5-93	7,89	71,00	26,00	0,200
Não agressiva	9	87	53,5-121,5	11,11	100,00		

**- Expressão do receptor calcitonina após o tratamento**

Em LCCG agressivas, a análise da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (LI) que variou de 0 a 26 células, com uma média de 11,83 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 0 a 38 células, com uma média de 19,17 células. Por sua vez, a análise do H-score para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 0 a 107, com um H-score médio de 60,83. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do H-score revelou valores que variaram de 0 a 175, com um H-score médio de 83,17.

Em LCCG não-agressivas, a avaliação da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (LI) que variou de 5 a 100 células, com uma média de 27,83 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 17 a 100 células, com uma média de 33,50 células. Por sua vez, a análise do H-score para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 38 a 300, com um H-score médio de 106,17. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do H-score revelou valores que variaram de 26 a 187, com um H-score médio de 117,33 (Tabelas 11, 12 e 13)

Tabela 11 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	p
Agressiva	6	19,5	1,5-36,5	6,00	36,00	15,00	0,631
Não agressiva	6	19,5	17,75-45,25	7,00	42,00		

Tabela 12 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células mononucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	p
Agressiva	6	61	35,25-93,5	5,92	35,50	14,50	0,575
Não agressiva	6	73,5	44,75-153,75	7,08	42,50		

Tabela 13 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do H-score para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	p
Agressiva	6	75	42,75-131,50	5,33	32,00	11,00	0,262
Não agressiva	6	137,5	55,25-160,0	7,67	46,00		

***- Expressão do receptor de glicocorticóide antes do tratamento***

Em LCCG agressivas, a análise da expressão do receptor de glicocorticóide em células mononucleadas revelou valores de Índice de Marcação (H-score) que variaram de 27 a 190, com um H-score médio de 109,0. Em células gigantes multinucleadas, o H-score variou de 3 a 117, com uma média de 42,11.

Em LCCG não-agressivas, a avaliação do *H-score* em células mononucleadas revelou valores que variaram de 38 a 186, com um *H-score* médio de 106,89. Em células gigantes multinucleadas, o *H-score* variou de 18 a 133, com uma média de 55,44 (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	9	102	58,5-152,5	9,72	87,50	38,50	0,860
Não agressiva	9	89	56,5-156	9,28	83,50		

Tabela 15 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	9	29	23-55,5	8,50	76,50	31,50	0,427
Não agressiva	9	48	23,5-83	10,50	94,50		

#### ***- Expressão do receptor de glicocorticóide após o tratamento***

Em LCCG agressivas, a análise da expressão do receptor de glicocorticóide em células mononucleadas revelou valores de *H-score* que variaram de 0 a 173, com um *H-score* médio de 51,17. Em células gigantes multinucleadas, o *Li* variou de 0 a 47, com uma média de 9,83.

Em LCCG não-agressivas, a avaliação do *H-score* em células mononucleadas revelou valores que variaram de 3 a 166, com um *H-score* médio de 87,83. Em células gigantes multinucleadas, o *H-score* variou de 0 a 17, com uma média de 6,5 (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	6	9	0-130,25	5,33	32,00	11,00	0,259
Não agressiva	6	82	51-136,75	7,67	46,00		

Tabela 17 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, após o tratamento, em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Agressiva	6	1	0-19,25	6,25	37,50	16,50	0,797
Não agressiva	6	5,5	0-12,50	6,75	40,50		

#### **- Expressão da proteína P16**

Em células mononucleadas das LCCG agressivas, foi identificada expressão da proteína p16 em apenas 03 casos, com índices de marcação variando de 11 a 52, com média de 26,67. Por sua vez, apenas 01 caso revelou expressão de p16 em células gigantes multinucleadas, com índice de marcação igual a 8.

Em células mononucleadas de LCCG não-agressivas, foi constatada expressão da proteína p16 em 06 casos, com índices de marcação variando de 11 a 49, com média de 30,17. Apenas 02 casos apresentaram expressão de p16 em células gigantes multinucleadas, com índices que variaram de 8 a 13, com média de 10,5 (Figura 16).

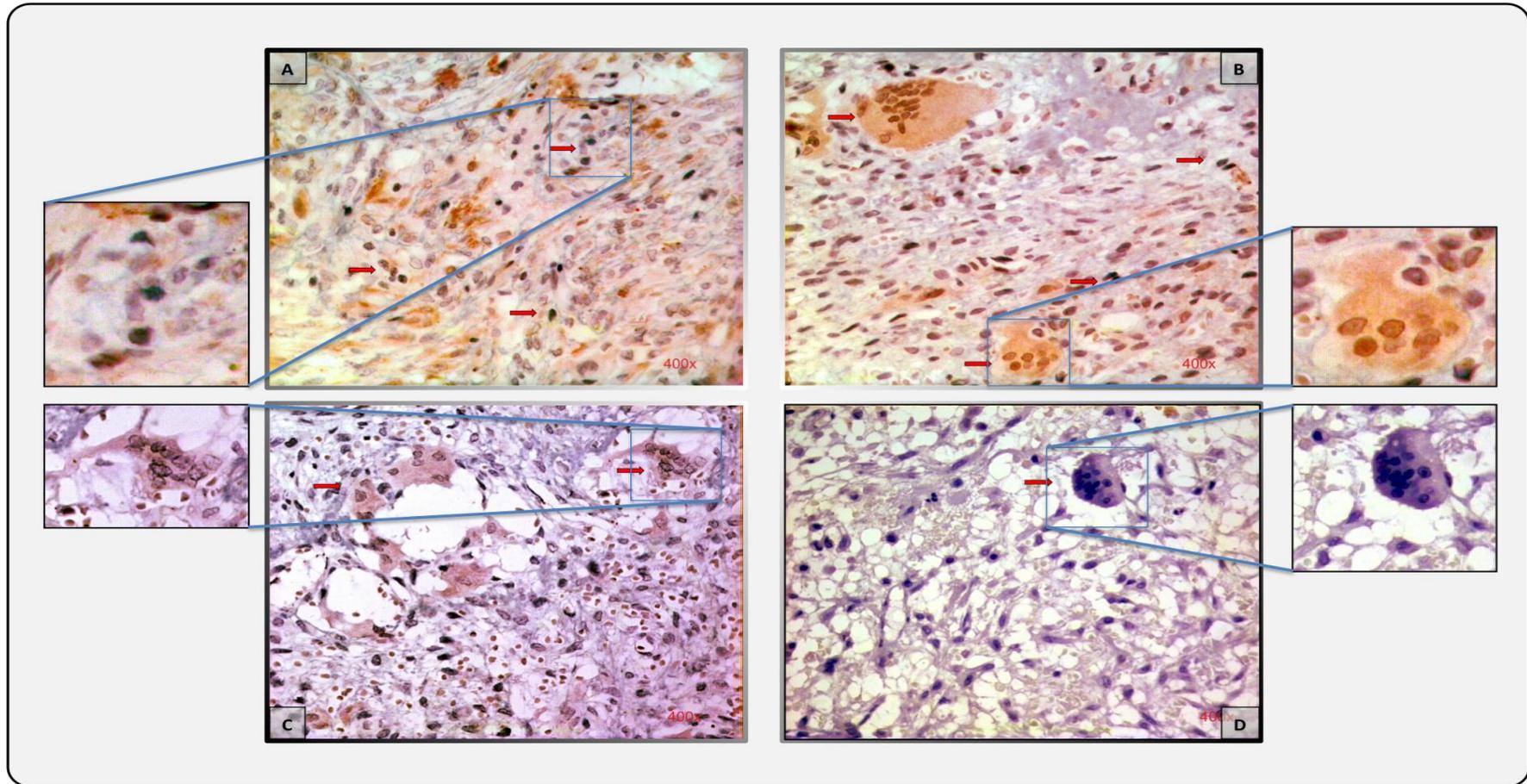


Figura 16 - Expressão imunohistoquímica de p16 (biópsias prévias ao tratamento) - 400x. [a] LCCG não agressiva considerada com boa resposta ao tratamento com triancinolona intra-lesional: marcação nuclear de células mononucleadas, padrão de distribuição focal (setas e destaque). [b] LCCG agressivo com resposta negativa: ausência de marcação em células mononucleadas e positividade nuclear e citoplasmática em células multinucleadas (seta e destaque). [c] Mesmo caso anterior evidenciando discreta marcação citoplasmática em células gigantes e ausência de marcação nuclear (destaque). [d] LCCG agressivo com boa resposta ao tratamento: ausência de marcação (destaque).

**- Expressão da Ciclooxigenase-2 (COX-2)**

Nas LCCG avaliadas, foi observado que não houve de uma forma em geral expressão da COX-2, em apenas 03 casos, nas células mononucleares, com *h-score* variando de 58 a 192, com média de 108. Por sua vez, Em células gigantes multinucleadas, com índices que variaram de 7 a 58, com média de 24, no entanto é importante ressaltar que essa marcação não se deu na homogeneidade desses três casos, a marcação foi periférica, sendo que os três casos apresentavam ulceração da mucosa de revestimento da lesão, por trauma dentário, o que claramente justifica a marcação da COX-2 pelo infiltrado inflamatório da área traumatizada, desta forma também não foi realizado marcação para as lesões pós-tratamento (Figura 17).

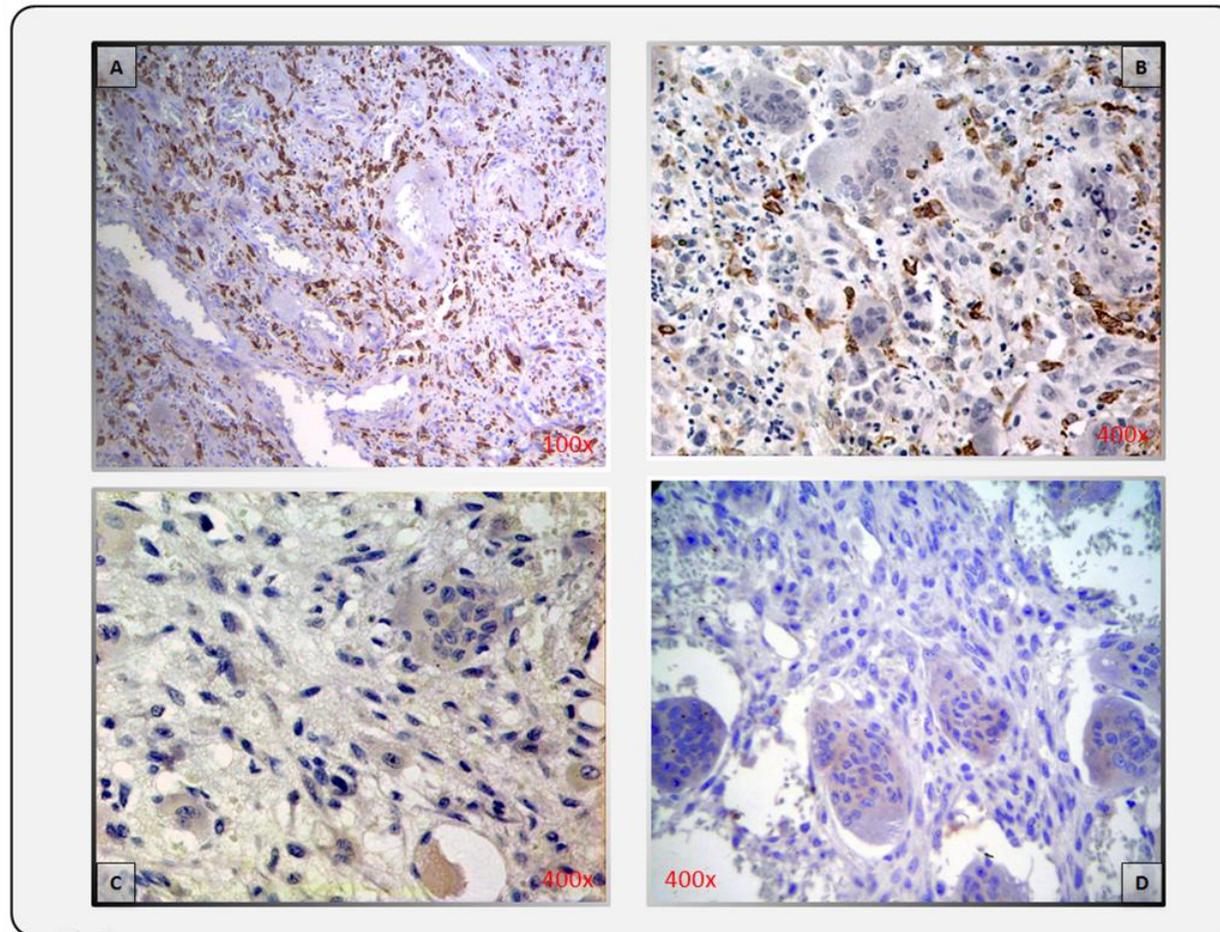


Figura 17 - Expressão imunohistoquímica de cox-2 (biópsias prévias ao tratamento). [a] LCCG agressiva com resposta negativa: discreta expressão da proteína cox-2 em citoplasma de células gigantes (100x). [b] Mesmo caso anterior demonstrando intensa marcação citoplasmática. Notar ausência de marcação em células gigantes, assim como negatividade em núcleo (400x). [c] LCCG agressiva considerada com moderada resposta ao tratamento com triancinolona intra-lesional: intensa positividade citoplasmática em células mononucleadas, padrão difuso de distribuição (400x). [d] LCCG não agressiva com boa resposta: ausência de marcação (400x).

**- Amplificação da ciclina D**

A análise da amplificação da ciclina D em LCCG agressivas revelou 04 casos (44,4%) sem amplificação, 02 casos (22,2%) com baixa amplificação, 02 casos (22,2%) com moderada amplificação e 01 caso (11,1%) com alta amplificação. Por sua vez, no grupo das LCCG não-agressivas, 02 casos (22,2%) não apresentaram amplificação, 04 casos (44,4%) revelaram baixa amplificação, 01 caso (11,1%) exibiu moderada amplificação e 02 casos (22,2%) demonstraram alta amplificação (Tabela 18 e 19) (Figura 18).

Tabela 18 – Distribuição absoluta e relativa e significância estatística do status de amplificação da ciclina D em relação ao tipo de lesão central de células gigantes.

Lesão	Amplificação da ciclina D		Total n (%)	<i>p</i>
	Sem/ Baixa amplificação n (%)	Moderada/ Alta amplificação n (%)		
Agressiva	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100,0)	1,000
Não agressiva	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100,0)	

Tabela 19 – Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da resposta ao tratamento em relação ao status de amplificação da ciclina D.

Resposta ao tratamento	Amplificação da ciclina D		Total n (%)	<i>p</i>
	Sem/ Baixa amplificação n (%)	Moderada/ Alta amplificação n (%)		
Boa	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100,0)	0,615
Moderada/ Negativa	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (100,0)	

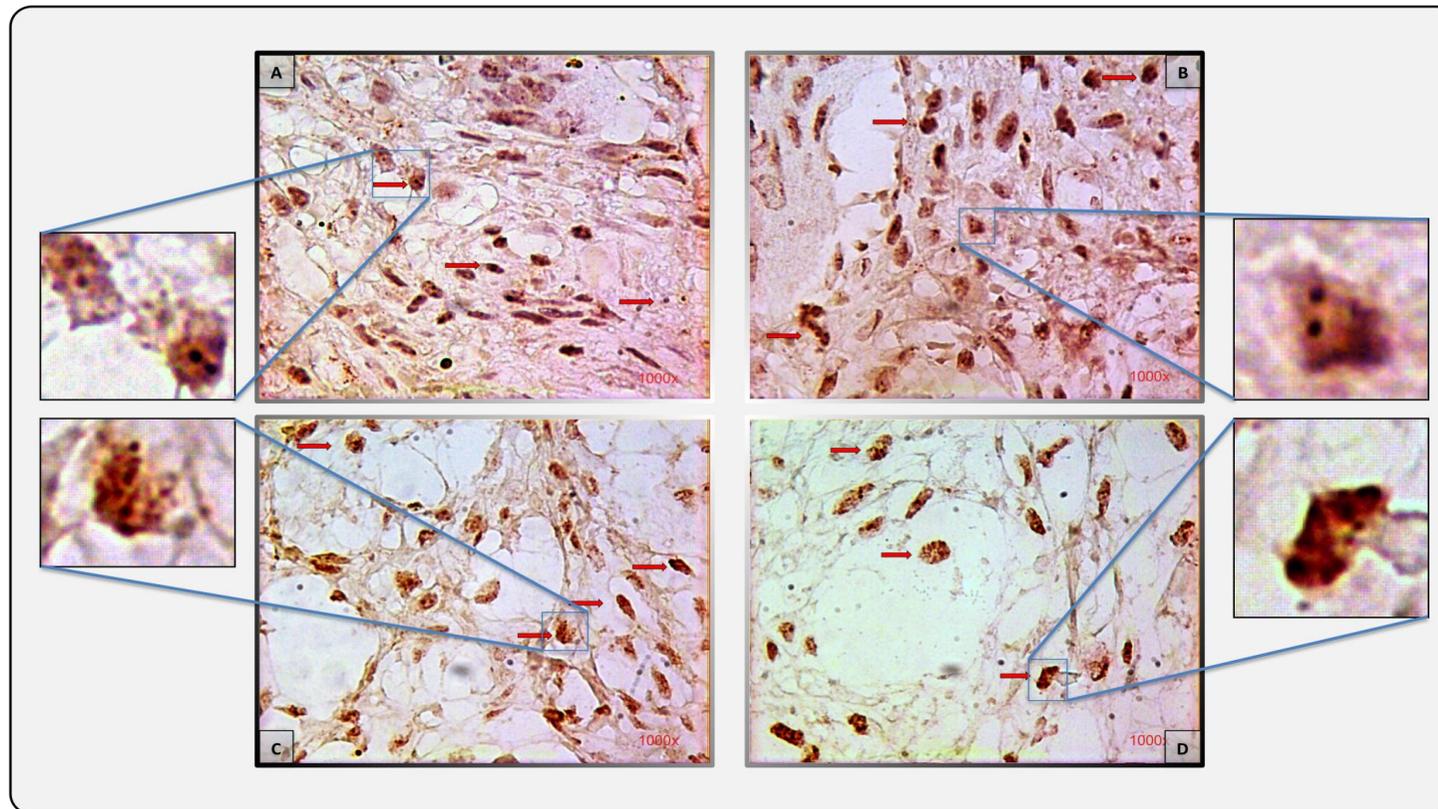


Figura 18. Padrão de amplificação do gene da ciclina D1 reveladas pela técnica CISH (biópsias prévias ao tratamento) – todas em 1000x. [a] LCCG não-agressiva considerada com boa resposta ao tratamento com triancinolona intra-lesional: ausência de amplificação. Notar apenas duas cópias por núcleo (setas e destaque) [b] LCCG agressiva com resposta negativa ao tratamento: presença de 4 a 6 *spots* por núcleo em mais de 50% do espécime caracterizando baixa amplificação (setas), comparar com células normal (destaque). [c] LCCG agressiva considerada com moderada resposta ao tratamento com triancinolona intra-lesional: alta amplificação; mais de dez *spots* ou *clusters* em mais de 50% das células (setas e destaque). [d] LCCG não agressiva com boa resposta ao tratamento: alta amplificação (setas e destaque).

### 5.3.2 Resposta ao tratamento

#### - *Expressão do receptor de calcitonina antes do tratamento*

Em lesões com boa resposta ao tratamento (n = 13), a análise da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (Li) que variou de 9 a 55 células, com uma média de 26,85 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 3 a 56 células, com uma média de 21,92 células. Por sua vez, a análise do *H-score* para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 13 a 149, com um *H-score* médio de 55,85. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do *H-score* revelou valores que variaram de 20 a 187, com um *H-score* médio de 79,0.

Em lesões com resposta moderada/negativa ao tratamento (n = 5), a avaliação da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (LI) que variou de 0 a 49 células, com uma média de 19,20 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 0 a 37 células, com uma média de 17,6 células. Por sua vez, a análise do *H-score* para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 4 a 99, com um *H-score* médio de 47,2. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do *H-score* revelou valores que variaram de 16 a 147, com um *H-score* médio de 63,8 (Tabela 20, 21, 22 e 23).

Tabela 20 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	p
Boa	13	19	16-43	10,38	135,00	21,00	0,256
Moderada/ Negativa	5	10	0-43	7,20	36,00		

Tabela 21 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	13	12	9-33,5	9,92	129,00	27,00	0,587
Moderada/ Negativa	5	21	2-31,5	8,40	42,00		

Tabela 22 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do *H-score* para receptor de calcitonina em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	13	40	32-83,5	10,04	130,50	25,50	0,490
Moderada/ Negativa	5	35	14,5-86	8,10	40,50		

Tabela 23 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do *H-score* para receptor de calcitonina em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	13	81	45,5-92	10,12	131,50	24,50	0,430
Moderada/ Negativa	5	34	18-124,5	7,90	39,50		

**- Expressão do receptor de calcitonina após o tratamento**

Em lesões com boa resposta ao tratamento ( $n = 7$ ), a análise da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (Li) que variou de 3 a 100 células, com uma média de 24,29 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 2 a 100 células, com uma média de 30,14 células. Por sua vez, a análise do *H-score* para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 38 a 300, com um *H-score* médio de 97,29. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do *H-score* revelou valores que variaram de 26 a 187, com um *H-score* médio de 112,71.

Em lesões com resposta moderada/ negativa ao tratamento ( $n = 5$ ), a avaliação da expressão nuclear em células mononucleadas revelou um índice de marcação (Li) que variou de 0 a 26 células, com uma média de 13,6 células. Em células gigantes multinucleadas, o índice de marcação nuclear variou de 0 a 36 células, com uma média de 21,0 células. Por sua vez, a análise do *H-score* para a expressão citoplasmática em células mononucleares revelou valores que variaram de 0 a 107, com um *H-score* médio de 64. Para as células gigantes multinucleadas, a análise do *H-score* revelou valores que variaram de 0 a 141, com um *H-score* médio de 82,8 (Tabelas 24, 25, 26 e 27).

Tabela 24 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células mononucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	7	13	4-24	6,57	46,00	17,00	0,935
Moderada/ Negativa	5	14	5,5-21,5	6,40	32,00		

Tabela 25 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação nuclear para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	7	18	9-38	6,43	45,00	17,00	0,935
Moderada/ Negativa	5	20	9,5-33	6,60	33,00		

Tabela 26 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do *H-score* para receptor de calcitonina em células mononucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	7	63	47-89	6,64	46,50	16,50	0,871
Moderada/ Negativa	5	62	23,5-106	6,30	31,50		

Tabela 27 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do *H-score* para receptor de calcitonina em células multinucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Lesão	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	7	134	57-175	7,14	50,00	13,00	0,465
Moderada/ Negativa	5	91	32,5-129	5,60	28,00		

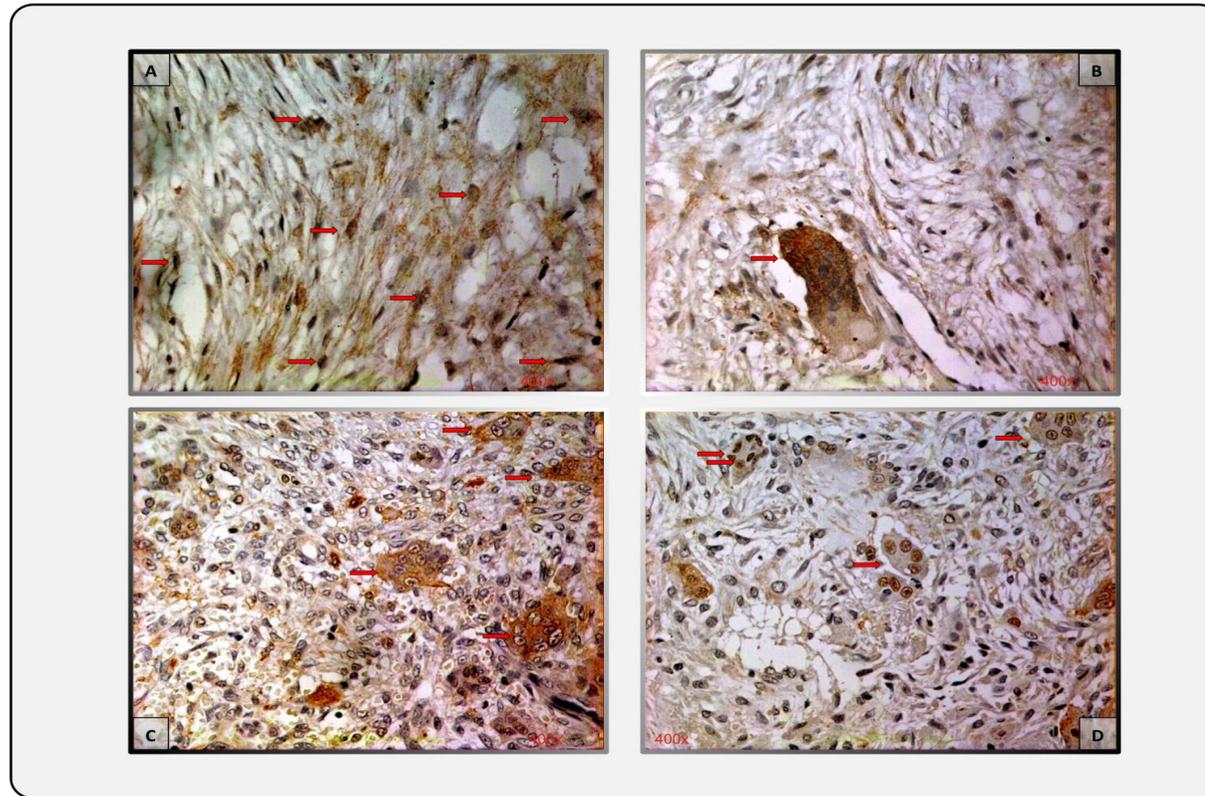


Figura 19 - Expressão imunohistoquímica do receptor de calcitonina todas em 400x. [a] LCCG agressiva considerada com boa resposta ao tratamento com triancinolona intralesional, fragmento tecidual de biópsia prévia ao tratamento: intensa marcação nuclear em célula mononuclear (setas). [b] mesmo caso anterior evidenciando intensa marcação citoplasmática em célula multinucleada (setas). [c] LCCG agressiva com resposta negativa ao tratamento, fragmento tecidual de biópsia após o tratamento: marcação difusa citoplasmática tanto em células mononucleadas quanto em células multinucleadas (setas). [d] Mesmo caso anterior exibindo intensa marcação nuclear em células gigantes (setas).

**- Expressão do receptor de glicocorticóide antes do tratamento**

Em lesões com boa resposta ao tratamento (n = 13), a análise da expressão do receptor de glicocorticóide em células mononucleadas revelou valores de *H-score* que variaram de 38 a 190, com um *H-score* médio de 121,69. Em células gigantes multinucleadas, o *H-score* variou de 20 a 133, com uma média de 60,31.

Em lesões com resposta moderada/ negativa ao tratamento (n = 5), a avaliação do *H-score* em células mononucleadas revelou valores que variaram de 27 a 159, com um *H-score* médio de 72,2. Em células gigantes multinucleadas, o *H-score* variou de 3 a 27, com uma média de 18,8 (Tabelas 28 e 29).

Tabela 28 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	13	142	86-156	10,92	142,00	14,00	0,068
Moderada/ Negativa	5	59	30,5-120,5	5,80	29,00		

Tabela 29 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, antes do tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	13	48	31,5-83	11,73	152,50	3,50	0,004
Moderada/ Negativa	5	22	10,5-22,5	3,70	18,50		

**- Expressão do receptor de glicocorticóide após o tratamento**

Em lesões com boa resposta ao tratamento ( $n = 7$ ), a análise da expressão do receptor de glicocorticóide em células mononucleadas revelou valores de *H-score* que variaram de 0 a 116, com um *H-score* médio de 50,0. Em células gigantes multinucleadas, o *H-score* variou de 0 a 17, com uma média de 5,43.

Em lesões com resposta moderada/ negativa ao tratamento ( $n = 5$ ), a avaliação do *H-score* em células mononucleadas revelou valores que variaram de 0 a 173, com um *H-score* médio de 96,8. Em células gigantes multinucleadas, o *H-score* variou de 0 a 47, com uma média de 12,0. (Tabela 30 e 31), (Figura 20).

Tabela 30 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células mononucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	7	67	0-91	5,43	38,00	10,00	0,220
Moderada/ Negativa	5	127	9-169,5	8,00	40,00		

Tabela 31 – Parâmetros utilizados no cálculo do teste de Mann-Whitney para avaliação do índice de marcação (*H-score*) para receptor de glicocorticóide em células multinucleadas, após o tratamento, em relação à resposta ao tratamento.

Resposta	n	Mediana	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Média dos postos	Soma dos postos	U	<i>p</i>
Boa	7	0	0-11	6,07	42,50	14,50	0,602
Moderada/ Negativa	5	2	0-29	7,10	35,50		

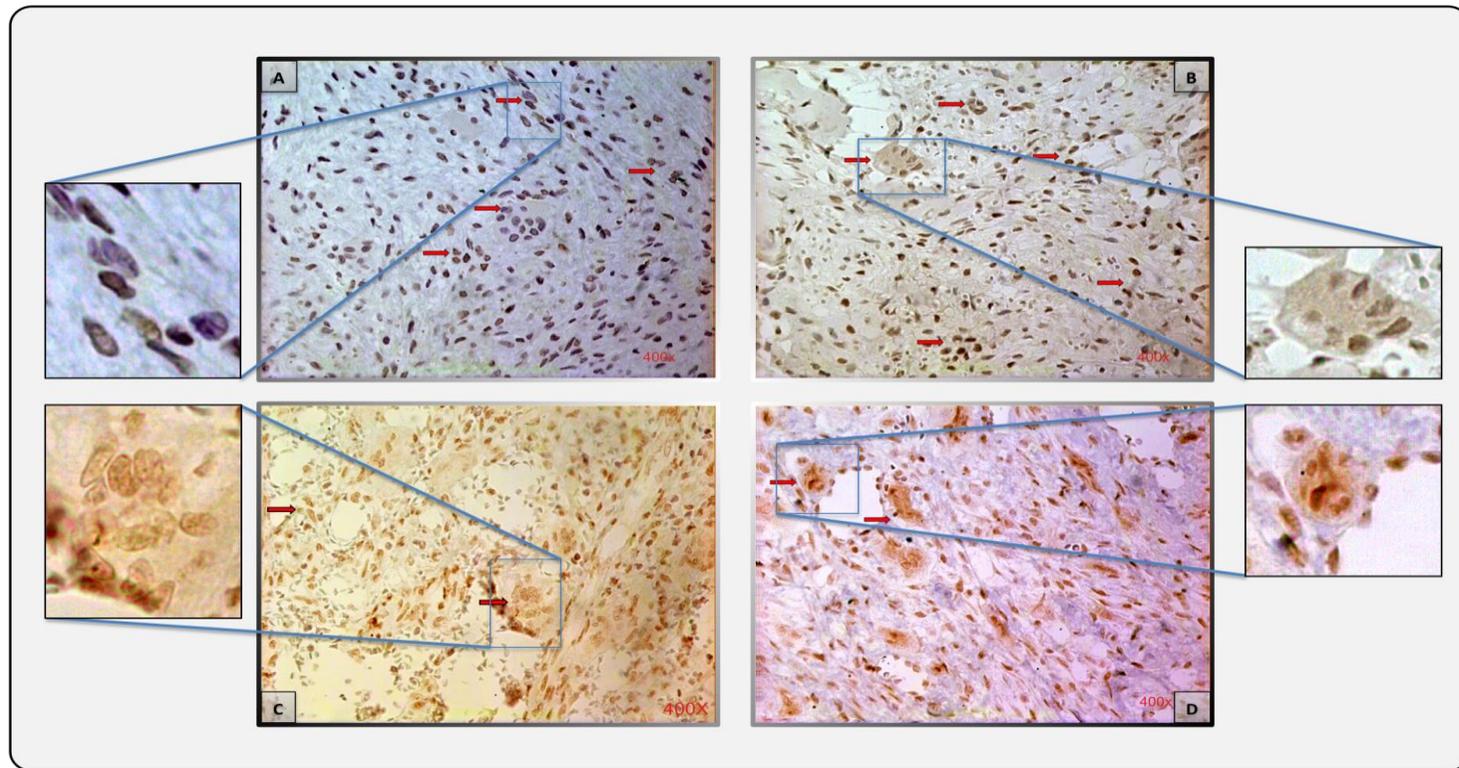


Figura 20 - Expressão imunohistoquímica do receptor de glicocorticóide, todas 400x. [a] LCCG não agressiva considerada com boa resposta ao tratamento com triancinolona intra-lesional, fragmento tecidual de biópsia prévia ao tratamento: moderada e intensa marcação nuclear em células mononucleadas (setas e destaque). [b] LCCG agressiva com resposta negativa ao tratamento, fragmento tecidual de biópsia prévia ao tratamento: Positividade difusa para o receptor de glicocorticóide evidenciada em núcleos de células mononucleadas e gigantes (setas e destaque). [c] LCCG agressiva considerada com moderada resposta ao tratamento, fragmento tecidual de curetagem pós-tratamento: moderada marcação nuclear nas duas populações celulares observadas (setas e destaque). [d] LCCG não agressiva com remissão completa após tratamento medicamentoso: marcação moderada a intensa nuclear com padrão de distribuição difusa (setas e destaque).

## 6 DISCUSSÃO

Esse trabalho trata-se de um estudo retrospectivo, e, como tal, uma vez que a temporalidade do observador é posterior ao acontecimento do fato estudado, sempre haverá limitações, principalmente quanto à clareza e a confiabilidade das informações nos prontuários, o rigor dos controles, e aos limites mais amplos da metodologia. No entanto, em lesões raras como a LCCG e na ausência de estudos prospectivos e controlados, estes são os passos iniciais do processo de construção de conhecimento dessas lesões e podem nos dar informações preciosas acerca de sua etiologia e plano de tratamento.

A amostra estudada, 21 pacientes portadores de LCCG tratados com injeções intralesionais de hexacetonido de triancinolona, é a maior série publicada na literatura indexada. Essa maior casuística permitiu uma melhor análise do ponto de vista clínico-radiográfico sobre a efetividade do tratamento. Uma das limitações encontrada pelo caráter *in vivo* e retrospectivo do estudo é que o material biológico dos pacientes poderia ter sido coletado ao longo do tratamento. A avaliação morfológica desse material nos daria importantes informações do comportamento celular da lesão ao longo da evolução do tratamento. Neste estudo o material biológico foi colhido no início do tratamento e, em parte dos casos, ao final do tratamento, ou seja, em um estudo prospectivo, o planejamento da coleta do material teria sido melhor.

Coletas em diferentes momentos da evolução clínica dariam informações importantes tanto para a expressividade de receptores de corticóides, de calcitonina, como também para os demais marcadores, bem como, sobre o comportamento morfológico dos tecidos, conforme sugeriu Vered et al. (2007).

Por outro lado, em um estudo *in vivo* retrospectivo, o sucesso clínico do tratamento fica mais evidente, já que se passou um importante tempo de controle pós-tratamento de todos os pacientes envolvidos no estudo. Neste caso, os pacientes avaliados tinham entre 04 e 08 anos de preservação, essa avaliação torna-se mais confiável pela ausência clínica-radiográfica de recidiva das lesões.

Embora pareça que o número de 21 pacientes não represente um número elevado de casos para muitas lesões que afetam os ossos gnáticos, a baixa incidência das LCCG descrita na literatura evidencia a importância do presente estudo. Segundo Austin et al. (1959) a LCCG representa menos de 7% de todos os tumores benignos dos maxilares, mas dados relativos à sua ocorrência são escassos na literatura. De Lange et al. (2005) em um estudo epidemiológico realizado com a população da Holanda encontrou uma incidência de 0,00011%,

como não há estudos similares em outras populações, estima-se que esse número represente uma incidência aproximada da LCCG em outros locais do mundo.

No entanto, em Fortaleza, no levantamento epidemiológico de Osterne, (2009), mostrou que de 6231 exames histopatológicos da região de cabeça e pescoço avaliados pelo autor pelo período de cinco anos, 78 casos eram de LCCG (1,25% do total). Os 21 casos desse estudo estão nesse estudo epidemiológico, portanto podemos inferir que a presente amostra representa 27% dos casos totais de Fortaleza no mesmo período, deixando claro que para LCCG trata-se de um numero relevante.

Um grande problema da baixa incidência da LCCG é a impossibilidade de estudos mais amplos, dificultando o entendimento dos tipos agressivo e não-agressivos separadamente, bem como a comprovação da real eficácia deste tratamento não cirúrgico, como ressaltam Adornato e Patricoff (2001).

Os relatos existentes na literatura apresentam uma casuística pequena (relatos que variam de 01 a, no máximo, de 4 pacientes), e, diferentemente do presente estudo, todos os pacientes foram submetidos a infiltrações do acetonido de triacilonona 10 mg/ml (Theracort® ou Kenalog®). Os pacientes do presente estudo fizeram uso de Hexacetono de Triacilonona 20 mg/ml (Triancil®), droga com maior concentração e de ação mais prolongada. O protocolo utilizado neste estudo foi de infiltrações quinzenais, diferente dos publicados na literatura, onde todos foram semanais, isso justifica-se pelo fato do acetonido de triacilonona 10mg/ml, ter uma concentração menor e ter um tempo de atuação menor também. Neste trabalho ficou claro que o hexacetono mostrou ter uma ação melhor, com maior intervalos entre as aplicações.

O número de aplicações adotadas como protocolo foi mantido (6 aplicações), porém, o intervalo quinzenal torna o período entre as aplicações mais longo, aumentando, conseqüentemente, o tempo de tratamento proposto.

Hipoteticamente, como os tecidos ósseos têm reatividade mais lenta, acredita-se que esse intervalo entre as aplicações permitiu uma melhor percepção radiográfica desta reatividade, constatada pelo aumento da radiopacidade nas radiografias de controle, as quais foram feitas a cada três aplicações.

No caso dos pacientes tratados neste estudo, a grande maioria era de baixa renda, residentes no interior do estado do Ceará, sendo, por este motivo, uma vantagem as aplicações quinzenais, evitando que estes pacientes precisassem se deslocar para a capital do estado toda semana, o que acarretaria um maior custo mensal para os mesmos.

Todos os pacientes submetidos a este estudo apresentaram radiografias panorâmicas, periapicais e oclusais. Devido ao difícil acesso à tomografia computadorizada no sistema público no estado do Ceará e à condição financeira da maior parte dos pacientes, a tomografia não pôde ser realizada na maioria dos casos.

Importante ressaltar que, neste trabalho, foi proposto, de acordo com a literatura, uma metodologia objetiva para avaliar a resposta ao tratamento, Carlos e Sedano (2002) já relataram que as infiltrações ficavam mais difíceis no decorrer do tratamento e que aos exames radiográficos observava-se aumento da radiopacidade das lesões, foi proposto quatro critérios a serem avaliados no decorrer do tratamento:

- 1) Estabilização ou regressão do crescimento clínico-radiográfico da lesão;
- 2) Ausência de sintomatologia;
- 3) Mineralização periférica e/ou central da lesão, observadas nas radiografias de acompanhamento; e
- 4) Aumento da densidade dos tecidos, observados pela dificuldade de punção da agulha nas aplicações e pela resistência a infiltração da medicação, o que leva muitas vezes a necessidade de redução do volume da dose aplicada no paciente.

Uma limitação desse quarto critério é que, idealmente, a punção infiltrativa deve ser realizada sempre pelo mesmo profissional, e descrita no prontuário, o grau de resistência.

Dos 21 casos tratados neste estudo, 15 mostraram uma resposta considerada boa ao tratamento, destes, dez estavam classificados como lesões não-agressivas, mostrando uma maior tendência das lesões não agressivas a responderem positivamente aos tratamentos conservadores, o que está de acordo a literatura (CARLOS; SEDANO, 2002; ABDO et al., 2005; COMERT; TURANLI; ULU, 2006). Quatro pacientes apresentaram resposta moderada e dois responderam negativamente ao tratamento. Destes, apenas um paciente com resposta moderada apresentou comportamento não agressivo, nos cinco casos restantes as lesões haviam sido previamente classificadas como agressivas, na literatura não encontramos nenhum relato de pacientes que não tenham respondido a terapia, apenas Carlos e Sedano (2002), relataram que uma paciente teria necessitado de terapia complementar por curetagem dos resquícios de lesão.

As duas pacientes que apresentaram lesões agressivas e resposta negativa ao tratamento adotado foram submetidas à ressecção cirúrgica das lesões após as infiltrações de corticoesteróides. O real motivo para isso ainda não está claro, e parece que algumas poucas lesões agressivas não respondem positivamente ao tratamento com corticoesteróides intralesionais, e

podem responder ao tratamento com calcitonina, mesmo que apenas após um longo período de uso de calcitonina sistêmica (VERED et al., 2007).

Em ambas as pacientes, a calcitonina sistêmica, na forma de spray, foi utilizada por um período de 12 e 2 meses, respectivamente, para as pacientes 12 e 18 da tabela 4, porém, em nenhum dos dois casos, houve um resultado positivo ao tratamento medicamentoso a base de calcitonina e ambas as lesões continuaram progredindo clinicamente, levando inclusive uma paciente a desistir precocemente do tratamento com a calcitonina e optar pela ressecção cirúrgica, como visto nas fotografias dos casos negativos.

Os dados clínicos epidemiológicos dos pacientes desta série de casos estão de acordo com os relatados na literatura, por Kaffe et al (1996) e De Lange e Van Den Akker (2002), quanto a sexo, raça, localização e aspectos clínicos radiográficos e estão também em similaridade com os descritos por Osterne (2009) para o Ceará.

O cruzamento da agressividade da lesão e da resposta terapêutica com os dados clínico-epidemiológicos dos pacientes não mostrou relevância estatística, seja em relação ao sexo, raça ou localização da lesão, o que é concordante com a literatura, que também não encontra relevância nessas informações (KAFFE et al., 1996; CARLOS; SEDANO, 2002).

Todos os pacientes deste estudo tinham tomadas radiográficas iniciais. Após o início do tratamento foram realizadas radiografias com intervalos de 30 a 60 dias e de controle ao final do tratamento a casa seis meses, para possibilitar o acompanhamento e controle clínico-radiográfico de cada caso, certificando-se do aumento periférico e central da radiopacidade naquelas lesões com resposta positiva ao tratamento. Este intervalo parece ser conveniente para um detalhado acompanhamento radiográfico, sendo que, embora a literatura não especifique o intervalo adequado para realizar o acompanhamento radiográfico durante tal tratamento, foi observado, no presente estudo, que, intervalos menores que 30 dias não evidenciavam um aumento de radiopacidade significativo, o que poderia levar a um diagnóstico precoce e inadequado de resposta negativa ao tratamento realizado.

Este aumento da radiopacidade é o fator determinante para que o tratamento possa ser classificado como responsivo ou não às infiltrações, como tais radiografias foram tomadas em clínicas radiológicas e em aparelhos diferentes, não houve uma padronização das variáveis radiográficas, sendo esta, outra limitação deste tipo de estudo. Para minimizar tais variáveis as radiografias foram avaliadas por um único radiologista experiente.

Dentre os quatro critérios adotados o aumento da radiopacidade é um indicador objetivo, e que, para a maioria dos profissionais é um critério comparativo irrefutável, ao qual a maioria dos cirurgiões estão acostumados na sua prática cotidiana, sendo o melhor indicador

de sucesso do tratamento. O aumento da resistência à punção infiltrativa pode nos dar informações valiosas da evolução da terapêutica, mas tem um limite claro, por ser um parâmetro subjetivo, depende da experiência e sensibilidade táctil do operador, bem como necessita que todas as aplicações sejam realizadas pelo mesmo operador e que seja anotado no prontuário tais informações, isso vai inclusive orientar uma redução no volume da dose da droga, uma vez que ela não consegue mais infiltrar o tecido a medida que ele ganha resistência, havendo essa indicação de reduzir a dosagem.

O manejo da LCCG tem sido tradicionalmente realizado através da remoção cirúrgica da lesão. Alguns autores recomendam ressecção em bloco incluindo o osso adjacente a lesão; outros, preferem um tratamento cirúrgico conservador através da curetagem associada ou não a terapias complementares ao osso adjacente (BATAINEH; AL-KHATEEB; RAWASHDEH, 2002). A ressecção cirúrgica implica em um maior dano estético/funcional para o paciente e isto é de grande importância, especialmente em crianças e adultos jovens, ainda em crescimento facial, com grande dano estético e funcional a face (KAFFE et al.; 1996; CARLOS; SEDANO, 2002). O tratamento cirúrgico é ainda mais difícil em pacientes com lesões extensas ou múltiplas. Nestes casos, a cirurgia pode levar a ressecções extensas bem como as reabilitações complexas e onerosas.

Jacoway, Howell e Terry (1988) introduziram este método de tratamento não cirúrgico que resulta, na grande maioria dos casos, em resolução, ou ao menos, redução do tamanho da lesão, permitindo, em um segundo momento, uma cirurgia mais conservadora, preservando estruturas adjacentes. Esta terapia é uma opção bastante atrativa, especialmente em jovens e em lesões na maxila, onde mais estruturas nobres podem ser prejudicadas com uma ressecção cirúrgica e de baixíssimo custo quando comparado com o tratamento cirúrgico.

Nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos relacionados ao uso do corticosteroide. A supressão da produção do hormônio adrenal ocorre quando uma quantidade suficiente de corticosteróides é administrada diariamente; entretanto, os pacientes receberam uma dose quinzenal baixa de esteróide que não é capaz de alterar a função da glândula adrenal (CARLOS; SEDANO, 2002). Muito embora este tema não tenha sido foco desse estudo, tal afirmativa parece ser verdadeira, uma vez que os pacientes não relataram queixas clínicas associados ao tratamento. Estudos em pacientes que fazem terapia similar, com uso de corticóides infiltrado nas articulações de pacientes com artrite reumatóide, em grande séries, relatam eventualmente alguns efeitos colaterais, como erupções cutâneas, infecções secundárias, equisematoses, dentre outros (PADEH; PASSWELL, 1998, NEIDEL; BOEFNKE; KÜSTER, 2002, EBERHARD et al., 2004).

Usualmente, a LCCG causa uma expansão significativa e, desta forma, uma agulha fina pode facilmente perfurar o osso cortical que circunscreve esta lesão. Tais injeções intralesionais são preferíveis à administração sistêmica da droga por levar a uma elevada concentração da medicação no tecido, bem como serve de parâmetro para avaliar a resistência que os tecidos ganham na medida em que respondem positivamente a terapia (ADORNATO; PATICOFF, 2001).

Com base nos estudos realizados, para esta e outras lesões, pode ser hipotetizado que os resultados obtidos pela infiltração intralesional do corticosteróide no tratamento das LCCG dos maxilares é possivelmente devido a:

1. Inibição da produção extracelular de proteases lisossomais.
2. Ação apoptótica esteroideal em células semelhantes à osteoclastos e monócitos.
3. Inibição dos fatores de transcrição para proliferação intracelular.

Esses três mecanismos causam redução da reabsorção óssea, inibição da proliferação celular, redução da vascularização e inibição de fatores pro-inflamatórios, bem como esta descrita a atividade anti-neoplásica dos corticóides pela indução apoptótica de diversas células humanas (Yasunobu et al., 2005). É provável que todos os três mecanismos estejam envolvidos na resposta das LCCG a corticoterapia empregada.

A proposta do uso desta terapia foi inicialmente adotada baseado na semelhança da lesão com a sarcoidose, principalmente baseado na hipótese de origem macrófagica das células gigantes, o que pôde ser confirmado principalmente pela positividade aos marcadores GCR (VERED; BUCHNER; DAYAN, 2006), mas também para CD-68, HLA-DR, alfa-1-antiquimotripsina. Ainda existe muita controvérsia quanto a real origem das células gigantes que compõem esta afecção, desde que outros estudos mostraram expressividade para o receptor de calcitonina (CTR), Fosfatase Ácida Tartarato Resistente (TRAP), responsividade a calcitonina e ligação a anticorpos monoclonais, marcadores específicos para osteoclastos, sugerindo uma origem osteoclastogênica para estas células (LIU; YU; LI, 2003; VERED; BUCHNER; DAYAN, 2006). A resposta positiva ao tratamento por corticóide e calcitonina dessas LCCG, apontam que estas células tem similaridade com ambos os tipos celulares, e que tem receptores para ambas as drogas.

Estudos recentes enfatizaram o papel dos miofibroblastos nesta afecção, sugerindo ser estas células as inicializadoras da doença (VERED et al., 2007). Alguns autores defendem a origem a partir de células da medula óssea ou da transdiferenciação dos macrófagos presentes na lesão (VERED; BUCHNER; DAYAN, 2006). Os autores ressaltam o potencial de transdiferenciação entre os tipos celulares nesta lesão, com um potencial de mudanças fenotípicas

entre fibroblastos, osteoclastos e macrófagos de tempos em tempos, e por isso, sugerem que várias biópsias no decorrer do tratamento seriam interessantes para avaliar a expressividade de cada receptor em cada momento de evolução terapêutica (VERED; BUCHNE; DAYAN, 2006), o que não foi possível avaliar nesse estudo, uma vez que as biópsias já haviam sido realizadas no início e no final quando havia indicação. Talvez, por esse motivo, alguns pacientes não respondam, ou respondam pobremente a esta terapia, como foi o caso das pacientes de número 12 e 18 deste estudo e os quatro que tiveram resposta moderada.

Em relação aos resultados obtidos do ponto de vista clínico, a corticoterapia como uma alternativa terapêutica no tratamento da LCCG mostrou excelentes resultados em nosso estudo e um reparo total das estruturas ósseas envolvidas foi observado em muitos casos, com um procedimento que envolvia uma pequena invasão tecidual, evitando intervenções cirúrgicas onerosas e mutiladoras, muitas vezes desnecessárias para estes pacientes. Esta terapêutica parece ainda ter um papel importante nas recidivas das lesões, uma vez que, nenhum paciente, mesmo os que responderam negativa ou moderadamente ao tratamento, apresentou recidiva das lesões durante o tempo de acompanhamento e controle.

Nesse estudo, assim como estudos prévios na literatura, indicam que o tratamento corticoterápico das LCCG tem bom prognóstico. No entanto, parece ser importante uma combinação de esforços para a realização de pesquisas clínicas e laboratoriais, principalmente estudos prospectivos controlados, envolvendo uma amostra representativa de casos, bem como estudos multicêntricos empregando os mesmos protocolos. Uma vez que a incidência das LCCG é baixa, isso poderia trazer mais entendimento acerca desta lesão, especialmente quando complementados por estudos laboratoriais que respondam muitas questões em aberto sobre essa lesão.

As principais desvantagens estariam relacionadas ao tempo necessário para a conclusão do tratamento que inclui no mínimo seis visitas para a realização das aplicações, sendo este período ainda considerado curto quando comparado ao intervalo de tempo necessário para obter responsividade com outros tratamentos medicamentosos como a calcitonina (POGREL, 2003).

Quanto aos aspectos morfológicos observados, a contagem do número de células gigantes, seu volume e até o número de núcleos presente nestas já foi reportada por vários autores como critério histopatológico para diferenciar LCCG agressivas das não agressivas. Neste estudo, a avaliação morfológica das LCCG, mostrou essa diferença entre as lesões, onde, de forma geral, os casos de lesões agressivas apresentavam maior presença populacional de células gigantes, por campo observado, que nas lesões não agressivas. Este achado fica mais claro

quando é feita a comparação dos dois tipos de lesões antes e após o tratamento, o que mostrou uma redução considerável na presença de células gigantes, bem como no tamanho das mesmas, tanto para lesões agressivas quanto não agressivas. Após a corticoterapia, tais afirmações tem um caráter qualitativo, pela análise morfológica dos tecidos, no entanto, uma avaliação morfométrica do material biológico da amostra poderia nos dar essa informação de forma mais confiável.

Adicionalmente essa análise qualitativa pode ser um importante referencial para o seguimento do tratamento desses pacientes, uma vez que os achados ficaram mais evidentes nas lesões não agressivas, que apresentaram um melhor resultado ao tratamento estipulado, que nas que apresentaram resultados moderados ou negativos.

Nos dois casos de LCCG agressivas que não responderam a corticoterapia, as lesões ressecadas mostraram um mesmo aspecto, aparentando até uma maior presença de células gigantes. Nas lesões com resposta moderada, os tecidos coletados após as infiltrações mostraram estromas menos povoados por células gigantes que nas amostras das mesmas lesões antes do tratamento.

Vale ressaltar que, mesmo nos casos em que houve boa resposta, quando a intervenção cirúrgica para plastia óssea pós-tratamento foi realizada em menos de seis meses após as infiltrações, o exame histopatológico revelava uma quantidade de células gigantes maior que em casos que responderam bem, onde optou-se por um maior intervalo de tempo entre o término das infiltrações e a osteoplastia. O estroma dessas lesões operadas mais tardiamente, apresentava-se mais fibro-colagenoso ou um maior grau de mineralização de tecido ósseo neoformado podia ser constatado, esses achados são compatíveis com os relatados outros autores (KERMER; MILLESI; WATZKE, 1994; RAJEEVAN; SOUMITHRAN, 1998; KHAFIF; KREMPL; MEDINA, 2000; KURTZ; MESA; ALBERTO, 2001; CARLOS; SEDANO, 2002; ABDO et al., 2005).

Este achado corroborou com os achados clínicos e radiográficos observados no acompanhamento de tais pacientes, em que se observa maior resistência a punção infiltrativa e maior densidade radiográfica quando o paciente responde bem ao tratamento. Da mesma forma, os pacientes com resposta negativa ao tratamento apresentaram aumento ou manutenção dos achados iniciais quanto à celularidade, bem como ao estroma, e, nos achados clínico-radiográficos, não apresentaram ganho de resistência às aplicações, nem radiopacificação nas radiografias de controle. Tais achados confirmam que, a quantidade e o tamanho das células gigantes, já descrito por Chuong et al. (1986), é um referencial confiável aos patologistas e aos cirurgiões que conduzem tratamentos clínicos ou cirúrgicos destes pacientes.

Vários casos submetidos à curetagem ou osteoplastia (após a terapia) mostraram que o padrão histológico clássico da LCCG foi substituído por um estroma fibrocolagenoso com um menor número de células gigantes semelhantes às osteoclastos. Estes pacientes apresentaram uma resposta positiva ao uso do corticosteroide, mostrando uma regressão rápida e boa regeneração óssea. Alguns casos reportados por Terry e Jacoway (1994) também mostraram áreas radiolúcidas residuais após o tratamento com corticosteróides. Tais radioluscências foram cirurgicamente curetadas e o histopatológico mostrou “tecido conjuntivo fibroso moderadamente diferenciado com ou sem a presença de raras células gigantes multinucleadas”. Tais afirmações vão ao encontro dos achados histopatológicos deste estudo, sendo importante ressaltar que essa amostra é bem maior que a destes autores. Pode-se observar a grande importância do período de acompanhamento pós-tratamento, visto que, nos pacientes em que a plastia ou curetagem foi feita com menos de 06 meses após o protocolo de infiltração, foi possível observar transcirurgicamente e microscopicamente a presença de tecido lesional, rico em fibras e osteóide, mas ainda amolecido e de cor violácea, característico da lesão. Foi ainda possível perceber, cirurgicamente, que o padrão de ossificação é centrípeto. Por estes motivos, foi adotado, nos demais pacientes, um maior intervalo de tempo entre o final do protocolo de infiltração e a plastia final (quando necessária), o que permitiu que fosse observada uma maior ossificação dos tecidos, comprovada tanto cirúrgica como microscopicamente.

Seria importante que estudos prospectivos fossem realizados com coleta de material biológico a cada aplicação, bem como em períodos posteriores ao final das aplicações. Tais condutas poderiam nos apontar o comportamento desta lesão no transcurso do tratamento, tanto em relação à densidade e ao tamanho das células gigantes, quanto ao comportamento das células mononucleares. A caracterização do estroma das LCCG poderia ainda ajudar na quantificação da dose terapêutica, uma vez que a mesma é determinada empiricamente, o que ajudaria também a determinar o intervalo de tempo mais adequado para a realização da osteoplastia ou curetagem pós-tratamento.

Estudo da expressão proteica de receptor de corticóides, receptor de calcitonina, COX-2 e p16, através da imunohistoquímica foi realizado com o intuito de avaliar suas funções nas LCCG, bem como avaliar a possível correlação de suas expressões com a agressividade das lesões e/ou a resposta terapêutica ao corticóide, dos pacientes tratados da amostra.

Neste estudo não foi observada diferença estatística quanto ao número de células marcadas (LI) para o receptor da calcitonina considerando as lesões antes e após o tratamento, para qualquer dos componentes celulares da lesão, permanecendo a contagem nos mesmos níveis após a corticoterapia. A marcação para o receptor de calcitonina foi relatada por Vered

et al. (2007), que afirmaram haver uma diminuição destes receptores quando realizado tratamento com injeções de calcitonina sistêmica, o que não foi observado no presente estudo, permanecendo a contagem nos mesmos níveis após a corticoterapia intralesional.

Importante ressaltar que todos os tipos celulares mononucleares ou CG marcaram amplamente para receptor de calcitonina, reforçando a hipótese que essas células têm uma correlação importante com os osteoclastos residentes, os quais são amplamente marcados por receptor de calcitonina.

A marcação para receptor de corticóide é ampla e em todas as células. Talvez por isso uma resposta mais significativa dessas LCCG à corticoterapia, tais achados apontam para uma primeira escolha terapêutica pela infiltração com triacinaolona, e o uso da calcitonina, com opção secundária, ou como terapia adjuvante, utilizada conjuntamente com o corticóide, no entanto não existem relatos do uso concomitante das duas drogas em pacientes com LCCG.

No estudo em questão, a contagem da positividade imunohistoquímica foi realizada considerando cada tipo celular componente da lesão de forma independente, essa contagem diferencial é importante porque vários estudos apontam as células mononucleares tipo fibroblastos *like* como as responsáveis pela proliferação da lesão, e que as CGM teriam um papel secundário no comportamento da lesão.

Neste estudo observou-se que número de células gigantes com marcação nuclear do receptor de corticóide foi significativamente maior nos pacientes com boa resposta dos que os com resposta moderada/negativa

Ficou evidenciada a importância da presença de receptores de glicocorticóides, nas CGM para uma boa resposta à corticoterapia. Esse dado concorda com os dados de Vered et al. (2007), podendo essa avaliação ser um predictor em relação à resposta ao tratamento com corticóides. Como os exames imunohistoquímicos são mais acessíveis na atualidade, avaliar a expressividade de receptores de glicocorticóides da lesão na biópsia inicial parece ser um parâmetro confiável para prever a resposta ao tratamento, no estudo em questão o ponto de corte parece ser a mediana do *H-score* das células gigantes, que foi de 48.

Funakoshi et al. (2005) observaram que a positividade para receptores de glicocorticóide em células neoplásicas do timo é um fator decisivo na adoção da corticoterapia neste tipo de neoplasia. Os autores afirmam ainda que, *in vitro*, os glicocorticóides suprimem a proliferação das células neoplásicas do timo. Três hipóteses para a ação dos corticóides nas LCCG, 1- são Inibição da produção extracelular de proteases lisossomais; 2- Ação apoptótica esteroide em células semelhantes à osteoclastos e monócitos; 3- Inibição dos fatores de trans-

crição para proliferação intracelular, tais mecanismos causam redução da reabsorção óssea, inibição da proliferação celular, redução da vascularização e inibição de fatores pro - inflamatórios, bem como esta descrita a atividade anti-neoplásica dos corticóides pela indução apoptótica de diversas células humanas (YASUNOBU et al., 2005).

Nesse estudo, essa afirmação pareceu se confirmar, uma vez que nos pacientes que obtiveram resposta negativa à corticoterapia apresentaram uma baixa marcação para receptor de corticosteróide, tanto antes como após a corticoterapia, sugerindo que a presença dos receptores de corticóide em grande quantidade nas LCCG é determinante para a resposta ao tratamento, independente da agressividade da lesão.

Nas LCCG avaliadas, foi observado que não houve de uma forma em geral expressão da COX2. Marcação positiva foi observada em apenas 3 casos, sendo marcada restritas às células mononucleares, é importante ressaltar que, nesses três casos, a marcação não se deu de forma homogênea, a marcação foi na periferia da lesão, e, pelo histórico clínico, todos apresentavam ulceração da mucosa de revestimento da lesão, por trauma dentário, o que claramente justifica a marcação da COX2 pelo infiltrado inflamatório da área traumatizada. Desta forma, nas LCCG, diferente de outras lesões e neoplasias, essa proteína parece não ter papel relevante na etiopatogenese. Apesar da importância da inflamação e dos inúmeros estudos com COX2 em diversas lesões, é importante ressaltar que não há na literatura nenhum trabalho relacionando COX-2 e LCCG. Pelos achados desse estudo podemos afirmar que na fase inicial da etiopatogênese das LCCG a via da COX-2 parece não estar envolvida nesta lesão.

Dos casos analisadas para a imuno-expressão da proteína p16 não houve diferença estaticamente significativa quanto à agressividade da lesão ou quanto a resposta ao tratamento realizado. No entanto, 9 casos no total apresentaram expressão nuclear elevada da p16, sendo destes 03 em lesões agressivas e 6 em lesões não-agressivas. Por ser este supressor um importante controlador da proliferação e indutor da apoptose, a presença da positividade pode significar uma tentativa de um controle maior da proliferação celular nessas lesões não-agressivas em relação as agressivas, que tenderam a não expressar p16.

A marcação nuclear da p16 foi predominante em células mononucleares, em nove casos ela marcou células mononucleares, somente em 3 casos houve também marcação de CGM. Todos os três casos que marcaram células gigantes marcaram também as células mononucleares, sendo todos os casos classificados como lesões não agressivas, indicando um caminho importante de controle da proliferação celular nas lesões não agressivas.

Uma possibilidade a ser investigada é o papel que a expressão de p16 tem em relação ao controle da hiper-expressão da Ciclina D1, uma vez que, embora sem significância estatís-

tica, observou-se uma tendência à maior marcação de p16 nos casos que havia amplificação gênica da ciclina D1 (*CCND1*), seis casos que apresentaram amplificação moderada ou elevada para a *CCND1*, também foram bem marcados para p16. Esses dados indicam que pode haver uma tentativa da célula de aumentar a síntese de p16 para controlar a proliferação celular pelo excesso de expressão de ciclina D1.

É interessante notar que esse é o primeiro estudo da proteína p16 em LCCG. Entretanto, os achados indicam a importância de se avaliar uma amostra maior, bem como sua relação com a amplificação gênica da ciclina D1.

Na amostra estudada, dos 18 pacientes, 06 (33%) apresentaram amplificação moderada ou elevada, 05 (27,8%) apresentaram baixa amplificação e 07 mostraram ausência de amplificação, sendo que, em 03, a reação não apresentou boa qualidade. Desta forma, o estudo demonstra que a Ciclina D1 tem um papel importante na patogênese da LCCG, o que já foi apontado por Kauzman et al. (2004), reforçando a hipótese de origem neoplásica para as LCCG, ou, pelo menos, reforçando a teoria de que tais lesões apresentam etiopatogenias distintas, sendo algumas de origem neoplásica e outras reacionais.

Alternativamente, pode-se supor que o grupo de lesões que se comportam como neoplasmas pode-se originar de lesões com algum defeito epigenético ocorrendo nas células fusiformes mononucleares modificando o seu ciclo celular, como, por exemplo, lesões que apresentem amplificação de ciclina D1 tendam a ser mais proliferativas e agressivas, mas, se apresentar um controle negativo da proliferação pela p16 ou por outro supressor tumoral, tenderiam a ter uma proliferação e um crescimento mais indolente. A pesquisa por novos supressores tumorais deve ser encorajada, Souza et al (1999) já demonstraram que a p53 parece não está envolvida na patogênese das LCCG.

No entanto, este grupo de lesões continua a não representar exatamente o conceito de neoplasma ou lesão reacionais. Em virtude das diferenças de comportamento clínico e resposta ao tratamento, seria mais coerente assumir que ambas as proposições são verdadeiras, ou seja, que estas lesões são parcialmente reacionais e parcialmente neoplásicas – sendo esta a opinião mais recente proposta acerca de sua natureza (REGEZI; POGREL, 2004). Isso porque, nesta amostra, seis casos apresentaram moderada ou alta amplificação gênica para a ciclina D1. Isto é uma prova irrefutável que temos lesões neoplásicas, se não todas, ao menos uma parte delas, é neoplásica, como mostra este estudo. Essa amplificação da ciclina D não mostrou correlação nem com a agressividade da lesão, nem com a resposta ao corticóide, uma vez que 38% (05 casos) com amplificação moderada/alta, responderam bem ao tratamento, e um caso com elevada amplificação não respondeu ao tratamento.

Além disso, quatro casos que responderam moderadamente ao tratamento não apresentavam ou apresentavam baixa amplificação da ciclina D, essa amplificação gênica da ciclina D já foi reportada por Kauzman et al. (2004) o qual foi o único estudo em LCCG a avaliar a amplificação da ciclina D1 através da técnica de PCR e a super-expressão por imunohistoquímica, e encontrou amplificação em 31% da amostra para ciclina D1 e 96,8% de super-expressão, para a proteína ciclina D1, marcando principalmente o núcleo das células gigantes. Esses achados corroboram com a idéia de neoplasia da LCCG e reforça a importância de avaliar uma amostra maior para ver a expressividade da ciclina D1, associada à amplificação e sua associação com a p16 e outros supressores tumorais como pRb, do retinoblastoma, um importante gene supressor tumoral que regula a via da ciclina D1, p21, entre outros.

A amplificação do gene *CCND1* foi realizada pela técnica de CISH por esta se mostrar uma técnica sensível com as vantagens de poder ser visualizada em microscópio ocular comum além de ser uma reação duradoura podendo ser reavaliada em outros momentos. O estudo da amplificação foi restrito as amostras antes do tratamento, já que o objetivo do estudo era observar a relevância dessa alteração gênica na formação da lesão. Assim, dos 18 pacientes estudados, 06 (33%) apresentaram amplificação moderada ou elevada, 05 (27,%) apresentaram baixa amplificação e 07 não apresentaram amplificação.

Eckardt et al. (1989) e Whitaker e Waldron (1993) defendem uma natureza neoplásica para esta lesão. A existência de duas vias distintas para a formação da lesão, uma reacional e a outra via neoplásica, até o momento não foi validada e mantém opinião dividida entre os autores (AUCLAIR et al., 1988; WHITAKER; WALDRON, 1993).

A amplificação de *CCND1*, não foi correlacionada com a resposta ao corticóide, uma vez que 38% (05 casos) com amplificação moderada/alta, responderam bem ao tratamento. Apenas um caso com elevada amplificação não respondeu ao tratamento. Por outro lado, quatro casos que responderam moderadamente ao tratamento não apresentavam ou apresentavam baixa amplificação da ciclina D.

Tais achados deste estudo associado aos já citados corroboram com a idéia de neoplasia da LCCG, e reforçam a importância avaliar uma amostra maior, para ver a expressividade da ciclina D1, associada à amplificação, sua associação com a p16 e outros supressores tumorais com pRb, do retinoblastoma, um importante gene supressor tumoral que regula a via da ciclina D1, p21 entre outros.

A real etiopatogênese desta doença, bem como a predição de seu curso clínico, se agressiva ou não agressiva, ainda tem que ser esclarecida e pesquisas buscado marcadores específicos, que nos informem sobre seu curso, além de estudos multicêntricos envolvendo os

marcadores já discutidos neste estudo devem ser encorajadas neste sentido. Até lá, nos parece plausível que cada caso seja tratado individualmente, sempre buscando como primeira opção, um tratamento conservador.

Com relação ao tratamento com corticóide e sua correlação com os marcadores estudados podemos extrair algumas informações valiosas.

## 7 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo nos levam as seguintes conclusões:

1) O tratamento de Lesão Central de Células Gigantes dos maxilares com hexacetonido de triacilonona, 20 mg, intralesional mostrou-se efetivo na maioria dos casos.

2) A alta expressão de receptores de corticóides em células gigantes associou-se ao prognóstico de uma boa resposta ao tratamento.

3) Não houve correlação da idade, sexo, raça ou localização das LCCG com a resposta ao tratamento.

4) O receptor de calcitonina, a proteína Cox-2 e a proteína p16, mostraram expressividade variável nas LCCG, mas não apresentaram correlação significativa com a agressividade nem com a resposta terapêutica.

5) Uma porcentagem relevante dos casos (33%) apresentou amplificação do gene da ciclina D1, sugerindo que parte das LCCG tem comportamento neoplásico.

## REFERÊNCIAS

- ABDO, E. N.; ALVES, L. C.; RODRIGUES, A. S, et al. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.43, n.1, p.74-76, 2005.
- ABRAMS, B.; SHEAR, M. A histological comparison of the giant cells in the central giant cell granuloma of the jaws and the giant cell tumor of long bone. **J Oral Pathol.**, v.3, n.5, p.217-223, 1974.
- ABU-EL-NAAJ, I.; ARDEKIAN, L.; LIBERMAN, R.; PELED, M. Central giant cell granuloma of the mandibular condyle: a rare presentation. **J Oral Maxillofac Surg.** v.60, n.8, p. 939-941, 2002.
- ADORNATO, M. C.; PATICOFF, K. A. Intralesional corticosteroid injection for treatment of central giant-cell granuloma. **J Am Dent Assoc.**, v.132, n.2, p.186-190, 2001.
- ALTORKI, N. K.; KERESZTES, R. S.; PORT, J. L.; LIBBY, D. M.; KORST, R. J.; FLIEDER, D. B, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage response to non-small-cell lung cancer. **Clin Oncol.**, v.21, n.14, p.2645-2650, 2003.
- ANDERSEN, L.; FEJERSKOV, O.; PHILIPSEN, H. P. Oral giant cell granulomas. A clinical and histological study of 129 new cases. **Acta Pathol Microbiol Scand.**, v.81, n.5, p.606-616, 1973.
- ASP, J.; INEROT, S.; BLOCK, J. A, LINDAHL, A. Alterations in the regulatory pathway involving p16, pRb and cdk4 in human chondrosarcoma. **J Orthop Res.**, v.19, n.1, p.149-154, 2001.
- AUCLAIR, P. L.; CUENIN, P.; KRATOCHVIL, F. J, et al. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.66, n.2, p.197-208, 1988.
- AUSTIN JR., L. T.; DAHLIN, D. C.; ROYER, R.Q. Giant-cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.12, p.1285-1295, 1959.
- BARNES, L.; EVESON, J. W.; REICHART, P. A.; SIDRANSKY, D. **World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the head and neck.** Lyon: IARC, 2005.
- BATAINEH, A. B.; AL-KHATEEB, T.; RAWASHDEH, M. A. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.60, n.7, p.756-761, 2002.

BAXTER, R. C. Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor-binding protein complex. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.70, n.5, p.1347-1353, 1990.

BERTIONI, F.; BACCHINI P.; STAALS, E. L. Malignancy in giant cell tumor of the bone. **Cancer**, v. 97, p.2520-2529, 2003.

BESSIS, N.; BOISSIER, M. C. Novel pro-inflammatory interleukins: potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine.**, v.68, n.6, p.477-481, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comitê Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996.

BUTTGEREIT, F.; BRAND, M. D.; BRUTMESTER, G. R. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. **Biochem Pharmacol.**, v.58, p.63-68, 1999.

CARLOS, R.; SEDANO, H. O. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.93, n.2, p.161-166, 2002.

CASTELLANO, M.; POLLOCK, P. M.; WALTERS, M. K.; SPARROW, L. E.; DOWN, L. M.; GABRIELLI, B. G, et al. CDKN2A/p16 is inactivated in most melanoma cell lines. **Cancer Res.**, v.57, n.21, p.4868-4875, 1997.

CHAMMAS, R.; DUARTE, A. P. M.; OTAKE, A. H.; COSTA, M. 1. Genética e biologia molecular do melanoma e de sua progressão. In: OLIVEIRA FILHO, R. S. **Melanoma cutâneo localizado e linfonodo sentinela**. São Paulo: Lemar, p.1-19, 2003.

CHUONG, R.; KABAN, L. B.; KOZAKEWICH, H, et al. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.44, n.9, p.708-713, 1986.

CIORBA, A.; ALTISSIMI, G.; GIANANTI, M. Giant cell granuloma of the maxilla: case report. **Acta Otorhinolaryngol Ital.** v.24, n.1, p.26-29, 2004.

COCCIA, E. M.; STELLACCI, E.; MARZIALI, G, et al. IFN-gamma and IL-4 differently regulate inducible NO synthase gene expression through IRF-1 modulation. **Int Immunol.**, v.12, n.7, p.977-785, 2000.

COHEN, M. A.; HERTZANU, Y. Radiologic features, including those seen with computed tomography, of central giant cell granuloma of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.65, n.2, p.255-261, 1988.

COMERT, E.; TURANLI, M.; ULU, S. Oral and intralesional steroid therapy in giant cell granuloma. **Acta Otolaryngol.**, v.126, n.6, p.664-666, 2006.

COOPER, A.; TRAVERS, B. Surgical essays: Giant Cell Tumors of the mandible and maxil-

la. **Oral Surg.**, v.14, p.809-827, 1818.

CZAJKOWSKI, R.; DREWA, T.; WONIAK, A.; KRZYZYSSKA-MALINOWSKA, E. Cell cycle in sporadic melanoma. **Int J Dermatol.**, v.41, p.550-556, 2002.

DAHLKEMPER, P.; WOLCOTT, J. F.; PRINGLE, G. A.; HICKS, M. L. Periapical central giant cell granuloma: a potential endodontic misdiagnosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.90, n.6, p.739-745, 2000.

DE LANGE, J.; ROSENBERG, A. J.; VAN DEN AKKER, H. P, et al. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.28, n.5, p.372-6, 1999.

DE LANGE, J.; VAN DEN AKKER, H. P. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.99, n.4, p.464-470, 2005.

DE LANGE, J.; VAN DEN AKKER, H. P.; KLIP, H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in The Netherlands: 1990-1995. **Head Neck.**, v.26, n.9, p.792-795, 2004.

DIEHL, J. A. Cycling to cancer with cyclin D1. **Cancer Biol Ther.**, v.1, n.3, p.226-231, 2002.

DONNELLAN, R.; CHETTY, R. Cyclin D1 and human neoplasia. **Mol Pathol.**, v.51, n.1, p.1-7, 1998.

DONNELLY, R. P.; FENTON, M. J.; FINBLOOM, D. S, et al. Differential regulation of IL-1 production in human monocytes by IFN-gamma and IL-4. **J Immunol.**, v.145, n.2, p.569-575. 1990.

DVORY-SOBOL, H.; COHEN-NOYMAN, E.; KAZANOV, D.; FIGER, A.; BIRKENFELD, S.; MADAR-SHAPIRO, L, et al. Celecoxib leads to G2/M arrest by induction of p21 and down-regulation of cyclin B1 expression in a p53-independent manner. **Eur J Cancer.**, v.42, n.3, p.422-426, 2006.

EBERHARD, B. A.; SISON, M. C.; GOTTLIEB, B. S.; ILOWITE, N. T. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.** v.31, n.12, p.2507-2512, 2004.

ECKARDT, A.; POGREL, M. A.; KABAN, L. B.; CHEW, K.; MAYALL, B. H. Central giant cell granulomas of the jaws: nuclear DNA analysis using image cytometry. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.18, p. 3-6, 1989.

EISENBUD, L.; STERN, M.; ROTHBERG, M, et al. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.46, n.5, p.376-384, 1988.

EL-LABBAN, N. G.; LEE, K. W. Myofibroblasts in central giant cell granuloma of the jaws: an ultrastructural study. **Histopathology.**, v.7, n.6, p.907-918, 1983.

FARRIER, S. L.; FARRIER, J. N.; SMART, M. K.; NASH, E. S. A 10-year review of the occurrence and treatment of central giant cell granulomas, in a District General Hospital. **J Oral Pathol Med.**, v. 35, n.6, p. 332–337, 2006.

FICARRA, G.; KABAN, L. B.; HANSEN, L. S. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: a clinicopathologic and cytometric study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.64, n.1, p.44-49, 1987.

FIORENTINO, D. F.; ZLOTNIK, A.; MOSMANN, T. R, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. **J Immunol.**, v.147, n.11, p.3815-3822, 1991.

FLANAGAN, A. M.; NUI, B.; TINKLER, S. M, et al. The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. **Cancer.**, v.62, n.6, p.1139-1145, 1988.

FRANCHE, G.; BARRA, M. B.; HAUTH, L.; ARRARTE, J. L.; CARLI, A.; PEDUZZI, F. Granuloma de células gigantes de seio maxilar: relato de um caso. **Rev Bras de Otorrinolaringol.**, v. 65, n.2, p.167-170, 1999.

FRANCO, R. L.; TAVARES, M. G.; BEZERRIL, D. D. et al. Granuloma de células gigantes: revisão de literatura. **Rev Bras Patol Oral.**, v. 2, p.10-16, 2003.

FUNAKOSHI, Y.; SHIONO, H.; INOUE, M.; KADOTA, Y.; OHTA, M.; MATSUDA, H, et al. Glucocorticoids induce G1 cell cycle arrest in human neoplastic thymic epithelial cells. **J Cancer Res Clin Oncol.**, v.131, n.5, p.314-22, 2005.

GLICKMAN, G. N. Central giant cell granuloma associated with a non-vital tooth: a case report. **Int Endod J.**, v.21, n.3, p.224-230, 1988.

GOLIAS, C. H.; CHARALABOPOULOS, A.; CHARALABOPOULOS, K. Cell proliferation and cell cycle control: a mini review. **Int J Clin Pract.**, v.58, n.12, p.1134-1341, 2004.

GRAY-SCHOPFER, V. C.; CHEONG, S. C.; CHONG, H.; CHOW, J.; MOSS, T.; ABDEL-MALEK, Z. A, et al. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? **Br J Cancer.**, v.95, n.4, p.496-505, 2006.

GÜNGÖRMÜS, M.; AKGÜL, H. M. Central Giant cell Granuloma of the jaws: A clinical and Radiologic Study. **J Contemp Dent Pract.**, v. 4, n.3, p.87-97, 2003.

HARA, E.; SMITH, R.; PARRY, D.; TAHARA, H.; STONE, S.; PETERS, G. Regulation of p16CDKN2 expression and its implications for cell immortalization and senescence. **Mol Cell Biol.**, v.16, n.3, p.859-867, 1996.

HARRIS, M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.31, n.2, p.89-94, 1994.

HAYWARD, N. K. Genetics of melanoma predisposition. **Oncogene.**, v.22, n.20, p.3053-3062, 2003.

HILMI, I.; GOH, K. L. Chemoprevention of colorectal cancer with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Chin J Dig Dis.**, v.7, n.1, p.1-6, 2006.

HIRAYAMA, T.; SABOKBAR, A.; ATHANASOU, N. A. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. **J Endocrinol.**, v.175, n.1, p.155-163, 2002.

HORNER, K. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinico-radiological study. **Clin Radiol.**, v.40, n.6, p.622-626, 1989.

ISRAELS, E. D.; ISRAELS, L. G. The cell cycle. **Oncologist.**, v.5, p.510-513, 2000.

ITONAGA, I.; SCHULZE, E.; BURGE, P. D.; GIBBONS, C. L.; FERGUSON, D.; ATHANASOU, N. A. Phenotypic characterization of mononuclear and multinucleated cells of giant cell reparative granuloma of small bones. **J Pathol.**, v.198, n.1, p.30-36, 2002.

ITONAGA, I.; HUSSEIN, I.; KUDO, O, et al. Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw. **J Oral Pathol Med.**, v.32, n.4, p.224-231, 2003.

JACOWAY, J. R.; HOWELL, F. V.; TERRY, B. C. Central giant cell granuloma: an alternative to surgical therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.66, p.572, 1988.

JAFFE, H. L. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-oseous) dysplasia of the jawbones. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v.6, n.1, p.159-175, 1953.

JOYCE, D.; ALBANESE, C.; STEER, J.; FU, M.; BOUZAHZAH, B.; PESTELL, R. G. NF- $\kappa$ B and cell-cycle regulation: the cyclin connection. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v.12, n.1, p.73-90, 2001.

KABAN, L. B.; GURALNICK, W. C.; DODSON, T. B. Calcitonin Therapy for Central Giant Cell Granuloma. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 61, p. 653-654, 2003.

KABAN, L. B.; MULLIKEN, J. B.; EZEKOWITZ, R. A, et al. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. **Pediatrics.**, v.103, n.6, p.1145-1149, 1999.

KABAN, L. B.; TROULIS, M. J.; EBB, D, et al. Antiangiogenic therapy with interferon alfa for giant cell lesions of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.60, n.10, p.1103-1111, 2002.

KAFFE, I.; ARDEKIAN, L.; TAICHER, S, et al. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.81, n.6, p.720-726, 1996.

KANDEL, R.; LI, S. Q.; BELL, R.; WUNDER, J.; FERGUSON, P.; KAUZMAN, A.; DIEHL, J. A.; WERIER, J. Cyclin D1 and p21 is elevated in the giant cells of giant cell tumors. **J Orthop Res.**, v.24, n.3, p.428-437, 2006.

KAUZMAN, A.; LI, S. Q.; BRADLEY, G.; BELL, R. S.; WUNDER, J. S.; KANDEL, R. Central giant cell granuloma of the jaws: assessment of cell cycle proteins. **J Oral Pathol Med.**, v.33, n.3, p.170-176, 2004.

KERMER, C.; MILLESI, W.; WATZKE, I. M. Local injection of corticosteroids for central giant cell granuloma. A case report. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.2, p.366-368, 1994.

KERN, M. A.; HAUGG, A. M.; KOCH, A. F.; SCHILLING, T.; BREUHAHN, K.; WALCZAK, H, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition induces apoptosis signaling via death receptors and mitochondria in hepaticellular carcinoma. **Cancer Res.**, v.66, n.14, p.7059-7066, 2006.

KHAFIF, A.; KREMPL, G.; MEDINA, J. E. Treatment of giant cell granuloma of the maxilla with intralesional injection of steroids. **Head Neck.**, v.22, n.8, p.822-825, 2000.

KIM, J. K.; DIEHL, J. A. Nuclear cyclin D1: an oncogenic driver in human cancer. **J Cell Physiol.**, v.220, n.2, p.292-29, 2009.

KISHIMOTO, I.; MITOMI, H.; OHKURA, Y.; KANAZAWA, H.; FUKUI, N.; WATANABE, M. Abnormal expression of p16(INK4a), cyclin D1, cyclin-dependent kinase 4 and retinoblastoma protein in gastric carcinomas. **J Surg Oncol.**, v.98, n.1, p.60-66, 2008.

KISMET, K.; AKAY, M. T.; ABBASOGLU, O.; ERCAN, A. Celecoxib: a potent cyclooxygenase-2 inhibitor in cancer prevention. **Cancer Detect Prev.**, v.28, n.2, p.127-142, 2004.

KRAMER, I. R. H.; PINDBORG, J. J.; SHEAR, M. **Histological typing of odontogenic tumours.** 2ed. Germany: Springer-Verlag, 1991.

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.**, v.91, n.6, p.636-637, 2001.

LANDBERG, G.; ROSS, G. Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 antigen expression in human haematopoietic cells during growth stimulation and differentiation. **Cell Prolif.** v. 26, p. 427-437, 1993.

LEE, S. H.; SOYOOLA, E.; CHANMUGAM, P.; HART, S.; SUN, W.; ZHONG, H, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolisaccharide. **J Biol Chem.**, v.267, n.36, p.25934-25938, 1992.

LIGGETT WH, J. R.; SIDRANSKY, D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. **J Clin Oncol.**, v.16, n.3, p.1197-1206, 1998.

LIU, B.; YU, S. F.; LI, T. J. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. **J Oral Pathol Med.**, v.32, n.6, p.367-375. 2003.

LOSLER, B. K.; DIALLO, R.; GAERTNER, C, et al. 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.**, v.101, n.3, p.346-354, 2006.

McCARTY, K.S. Jr.; MILLER, L.S.; COX, E.B.; KONRATH, J.; McCARTY, K.S. Sr. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 109, n. 8, p. 716-721, 1985

MARTIN, L. R. Systematic approach to endodontic diagnosis--a must! A case report. **Clin Prev Dent.**, v.4, n.5, p.25-27, 1982.

MATSUMURA, T.; SUGAHARA, T.; WADA, T, et al. Recurrent giant-cell reparative granuloma: report of case and histochemical patterns. **J Oral Surg.**, 1971 v.29, n.3, p.212-216, 1971.

MERTZ, P. M.; DEWITT, D. L.; STETLER-STEVENSON, W. G, et al. Interleukin 10 suppression of monocyte prostaglandin H synthase-2. Mechanism of inhibition of prostaglandin-dependent matrix metalloproteinase production. **J Biol Chem.**, v.19 ,n.33, p.222-229, 1994.

MINIC, A.; STAJCIC, Z. Prognostic significance of cortical perforation in the recurrence of central giant cell granulomas of the jaws. **J Craniomaxillofac Surg.**, v. 24, n.2, p.104-108, 1996.

MÖBIUS, C.; STEIN, H. J.; SPIE, C.; BECKER, I.; FEITH, I.; THEISEN, M, et al. COX2 expression, angiogenesis, proliferation and survival in Barrett's cancer. **EJSO** v.31, p.755-759, 2005.

NEIDEL J, BOEHNKE M, KÜSTER RM. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 46(6):1620-8, 2002.

NEVILLE, B. W, DAMM, D. D, ALLEN, C. M, BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial**. 2ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004.

NEVILLE, B. W.; WIEDENFELD, K. R.; HUTCHINS, A. R.; BELL, R. A.; BROCK, T. R. Juvenile ossifying fibroma of the maxilla in a 6-year-old male: case report. **Pediatr Dent.**, v.17, n.5, p.365-367, 1995.

NIRO, H.; OTSUKA, T.; IZUHARA, K.; YAMAOKA, K.; OHSHIMA, K.; TANABE, T, et al. Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. **Blood**, v.89, n.5, p.1621-1628, 1997.

NOGUEIRA, R. L. M.; TEIXEIRA, R. C.; CAVALCANTE, R. B.; RIBEIRO, R. A.; RABENHOSRT, S. H. B. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant cell granuloma in 21 cases **Int J Oral Maxillofac Surg.**, 2010. *in press*

O'CONNOR, J. K.; AVENT, J.; LEE, R. J.; FISCHBACH, J.; GAFFNEY, D. K. Cycloo-

ypgenase-2 correlates with diminished survival in invasive breast cancer treated with mastectomy and radiotherapy. **Int J Radiation Oncol Biol Phys.**, v.58, n.4, p.1034-2040, 2004.

O'MALLEY, M.; POGREL, M. A.; STEWART, J. C, et al. Central giant cell granulomas of the jaws: phenotype and proliferation-associated markers. **J Oral Pathol Med.**, v.26, n.4, p.159-163, 1997.

ONOE, Y.; MIYAURA, C.; KAMINAKA, Y. T.; NAGAI, Y.; NOGUCHI, K.; CHEN, Q. R, et al. Il-13 and Il-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. **J Immunol.**, v.156, n.2, p.758-764, 1996.

O'REGAN, E. M.; GIBB, D. H.; ODELL, E. W. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.92, n.5, p.532-538, 2001.

OSTERNE, R. L. V. **Estudo epidemiológico de lesões orais em laboratórios de anátomo patologia na cidade de Fortaleza-CE.** 2009. (Dissertação de Mestrado) – faculdade de medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), 2009.

PADEH, S.; PASSWELL, J. H. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.41, n.7, p.1210-1214, 1998.

PALAZON, L. S.; DAVIES, T. J.; GARDNER, R. L. Translational inhibition of cyclin B1 and appearance of cyclin D1 very early in the differentiation of mouse trophoblast giant cells. **Mol Human Reproduction**, v. 4, n.11, p.1013-1020, 1998.

PAMMER, J.; WENINGER, W.; HULLA, H, et al. Expression of regulatory apoptotic proteins in peripheral giant cell granulomas and lesions containing osteoclast-like giant cells. **J Oral Pathol Med.**, v.27, n.6, p.267-271, 1998.

PARKER, M. A.; DEANE, N G.; THOMPSON, E. A.; WHITEHEAD, R. H; MITHANI, S. K.; WASHINGTON, M. K, et al. Over-expression of cyclin D1 regulates Cdk4 protein synthesis. **Cell Prolif.**, v.36, n.6, p.347-360, 2003.

PARRY, D.; BATES, S.; MANN, D. J.; PETERS, G. Lack of cyclin D-Cdk complexes in Rb-negative cells correlates with high levels of p16INK4/MTS1 tumour suppressor gene product. **EMBO J.** v.14, n.3, p.503-511, 1995.

PESTELL, R.; SHTUTMAN, M.; ZHURINSKY, J.; SIMCHA, I.; ALBANESE, C.; D'AMICO, M, et al. The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. **Proc Natl Acad Sci.**,v. 96, n.10, p.5522-5527, 1999.

PETTY, W. J.; DRAGNEV, K. H.; DMITROVSKY, E. Cyclin D1 as a target for chemoprevention. **Lung Cancer.**, v.41, Suppl 1, 155-161, 2003.

POGREL, M. A. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.61, n.6, p.649-653, 2003.

POGREL, M. A.; REGEZI, J. A.; HARRIS, S. T, et al. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: report of two cases. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.57, n.7, p.848-853, 1999.

PONDEL, M. Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. **Int J Exp Pathol.**, v.81, n.6, p.405-422, 2000.

RAJEEVAN, N. S.; SOUMITHRAN, C. S. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma. A case report. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.27, n.4, p.303-304, 1998.

RAWASHDEH, M. A.; BATAINEH, A. B.; AL-KHATEEB, T. Long-term clinical and radiological outcomes of surgical management of central giant cell granuloma of the maxilla. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.35, n.1, p.60-66, 2006.

REGEZI, A. J.; POGREL, M. A. Comments on the pathogenesis and medical treatment of central giant cell granulomas. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.62, p.116-118, 2004.

REGEZI, J. A. Comments on the pathogenesis and medical treatment of central giant cell granuloma. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 61, p.116-118, 2003.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal: correlações clinicopatológicas.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

REGEZI, J. Markers for macrophages and osteoclast lineages in giant cell lesions of oral cavity. **J oral Maxillofac Surg.**, v.55, p.1112-1113, 1997.

RITCHLIN, C. T.; HAAS-SMITH, S. A.; LI, P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. **J Clin Invest.**, v.111, n.6, p.821-831, 2003.

ROSEMBERG, A. E.; NIELSEN, G. P. Giant Cell containing lesions of bone and their differential diagnosis. **Current Diagnostic Pathology**, v.87, p.235-246, 2001.

ROUX, S.; AMAZIT, L.; MEDURI, G, et al. RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) and RANK ligand are expressed in giant cell tumors of bone. **Am J Clin Pathol.**, v.117, n.2, p.210-216, 2002.

RUGGIERI, M.; PAVONE, V.; POLIZZI, A.; ALBANESE, S.; MAGRO, G.; MERINO, M, et al. Unusual form recurrent giant cell granuloma of the mandible and lower extremities in a patient with neurofibromatosis type 1. **Oral Surg Oral med Oral Pathol.**, v. 87, n.1, p. 67-72, 1999.

SAUTER, E. R.; TAKEMOTO, R.; LITWIN, S.; HERLYN, M. p53 alone or in combination with antisense cyclin D1 induces apoptosis and reduces tumor size in human melanoma. **Cancer Gene Ther.**, v.9, n.10, p.807-812, 2002.

SEO, S. S.; SONG, Y. S.; KANG, D-H.; PARK, I. A.; BANG, Y. J.; KANG, S. B, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in association with clinicopathological prognostic factors and molecular markers in epithelial ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v.92, n.3, p.927-935, 2004.

SEZER, B.; KOYUNCU, B.; GOMEL, M.; GUNBAY, T. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma: a case report and review of the literature. **Turk J Pediatr.**, v. 47, p. 75-81, 2005.

SHANLEY, T. P.; VASI, N.; DENENBERG, A. Regulation of chemokine expression by IL-10 in lung inflammation. **Cytokine.**, v.12, n.7, p.1054-1064, 2000.

SHENG, H.; SHAO, J.; MORROW, J. D.; BEAUCHAMP, R. D.; DUBOIS, R. N. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. **Cancer Res.**, v.58, n.2, p.362-366, 1998.

SHIBATA, M.; KODANI, I.; OSAKI, M.; ARAKI, K.; ADACHI, H.; RYOKE, K, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in human oral mucosa, dysplasias and squamous cell carcinomas and their pathological significance. **Oral Oncol.**, v.41, n.3, p.304-312, 2005.

SHINOHARA, M.; AOKI, T.; SATO, S.; TAKAGI, Y.; OSAKA, Y.; KOYANAGI, Y, et al. Cell cycle-regulated factors in esophageal cancer. **Dis Esophagus.**, v.15, n.2, p.149-154. 2002.

SINGH, B.; COOK, K. R.; VINCENT, L.; HALL, C. S.; BERRY, J. A.; MULTANI, A. S.; LUCCI, A. Cyclooxygenase-2 induces genomic instability, BCL2 expression, doxorubicin resistance, and altered cancer-initiating cell phenotype in MCF7 breast cancer cells. **J Surg Res.**, v.147, n.2, p.240-246, 2008.

SOUZA, P. E de; GOMEZ, R. S.; XAVIER, G. M, et al. Systemic leukocyte activation in patients with central giant cell lesions. **J Oral Pathol Med.**, v.34, n.5, p.312-317, 2005.

SOUZA, P. E. A.; MESQUITA, R. A.; GÓMEZ, R. S. Evaluation of p53, PCNA, Ki-67, MDM2, and AgNor in oral peripheral and central giant lesions. **Oral Dis.**, v.6, n.1, p.35-39, 2000.

SOUZA, P. E. A.; PAIM, J. F. O.; CARVALHAIS, J. N.; GÓMEZ, R. S. Immunohistochemical expression of p53, MDM2, Ki67 and PCNA in central giant cell granuloma and giant cell tumor. **J Oral Pathol Med.**, v.28, n.2, p.54-58, 1999.

STAVROPOULOS, F.; KATZ, J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. **Dentomaxillofacial Radiology.**, v. 31, p.213-217, 2002.

TATSUGUCHI, A.; MATSUI, K.; SHINJI, Y.; GUDIS, K.; TSUKUI, T.; KISHIDA, T, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue. **Hum Pathol.**, v.35, n.4, p.488-495, 2004.

TEITELBAUM, S. L. Bone resorption by osteoclasts. **Science.**, v.289, n5484, p.1504-1508, 2000.

TENG, Y. T.; NGUYEN, H.; GAO, X, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. **J Clin Invest.**, v.106, n.6, p.59-67, 2000.

TERRY, B. C.; HILL, C. The role for intralesional steroids. In: Symposium on Pediatric Oral and Maxillofacial Pathology. AAOMS, p. 21-22, 2003

TERRY, B. C.; JACOWAY, J. R. Management of central giant cell lesions: an alternative to surgical therapy. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.**, v.6, p.579-600, 1994.

TSUJII, M.; KAWANO, S.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 94, n.7, p.3336-4330, 1997.

VAN DAMME, P. A.; MOOREN, R. E. Differentiation of multiple giant cell lesions, Noonan-like syndrome and (occult) hyperparathyroidism. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.23, n.1, p.32-36, 1994.

VAN REES, B. P.; SAUKKONEN, K.; RISTIMÄKI, A.; POLKOWSKI, W.; TYTGAT, G. N.; DRILLENBURG, P, et al. Cyclooxygenase -2 expression during carcinogenesis in the human stomach. **J Pathology.**, v.196, n.2, p.171-179, 2002.

VASCONCELOS, B. C. E.; NOGUEIRA, R. V. B.; FERNANDEZ, M. L.; DUTRA, M. R. H, ALMEIDA, R. A. C. Tratamento cirúrgico do granuloma central de células gigantes: relato de caso clínico e revisão da literatura. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.**, v.4, n.3, p.155-161, 2004.

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. **J Oral Maxillofacial Surgery.**, v.35, p.756-760, 2006.

VERED, M.; NASRALLAH, W.; BUCHNER, A, et al. Stromal myofibroblasts in central giant cell granuloma of the jaws cannot distinguish between non-aggressive and aggressive lesions. **J Oral Pathol Med.**, v.36, n.8, p.495-500, 2007.

WADE, C. E.; LINDBERG, J. S.; COCKRELL, J. L.; LAMIELL, J. M.; HUNT, M. M.; DUCHEY J, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.67, n.2, p.223-227, 1988.

WALDRON, C. A.; SHAFER, W. G. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. An analysis of 38 cases. **Am J Clin Pathol.**, v.45, n.4):437-447, 1966.

WANG, C.; SONG, Y.; PENG, B, et al. Expression of c-Src and comparison of cytologic features in cherubism, central giant cell granuloma and giant cell tumors. **Oncol Rep.**, v.15, n.3, p.589-594, 2006.

WEBB, D. J.; BROCKBANK, J. Combined curettage and cryosurgical treatment for the aggressive "giant cell lesion" of the mandible. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.15, n.6, p.780-785, 1986.

WHITAKER, S. B.; BOUQUOT, J. E. Estrogen and progesterone receptor status of central giant cell lesions of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 77, n.6, p. 641-644, 1994.

WHITAKER, S. B.; WALDRON, C. A. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.75, n.2, p.199-208, 1993.

XIONG Y, ZHANG H, BEACH D. Subunit rearrangement of the cyclin-dependent kinases is associated with cellular transformation. **Genes Dev.**, v.7, n.8, p.1572-1583, 1993.

YASUNOBU, F.; HIROYUKI, S.; MASAYOSHI, I.; YOSHIHISA, K.; MITSUNORI, O.; HIKARU, M.; et al. Glucocorticoids induce G1 cell cycle arrest in human neoplastic thymic epithelial cells. **J Cancer Res Clin Oncol.**, v. 131, p.314-322, 2005.

YE, F.; WU, J.; DUNN, T.; YI, J.; TONG, X.; ZHANG, D. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in head and neck cancer cells by genistein. **Cancer Letters.**, v.211, n.1, p.39-46, 2004.

YU, L. L.; YU, H. G.; YU, J P.; LUO, H. S. Nuclear factor-kappa B regulates cyclooxygenase- 2 expression and cell proliferation in human colorectal carcinoma tissue. **Eksp Onkol.**, v.26, n.1, p.40-47, 2004.

## APÊNDICE

### INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO

#### Tratamento de Granuloma de Células Gigantes por infiltração intralesional de triacinaolona

#### HOSPITAL BATISTA MEMORIAL

#### RESIDENCIA EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAL E FACUDDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARA

O granuloma central de células gigantes é uma lesão rara que acomete os ossos maxilares principalmente de crianças e adultos jovens, esta lesão não tem causa conhecida, tem normalmente um crescimento lento mas algumas vezes pode apresentar o crescimento mais rápido, provoca destruição do osso e deformidade da região onde esta presente, pode ter comportamento mais agressivo podendo levar a grandes proporções, devendo ser tratado com a maior brevidade possível.

O diagnóstico desta lesão necessita da confirmação através de uma biopsia e do exame histopatológico. O tratamento desta lesão até o momento é a remoção por cirurgia, mesmo assim ainda tem um risco de voltar a crescer novamente em alguns casos.

Nos últimos anos foi descrito um tratamento com uma injeção de um corticóide chamado triacinaolona, dentro da lesão, o que poderá evitar a necessidade de cirurgia.

Estamos estudando os efeitos da triacinaolona intra-lesional nestas lesões, o que poderá evitar o tratamento cirúrgico de muitos pacientes no futuro, é importante salientar que esperamos que o medicamento induza a formação do osso na região da lesão, mesmo assim ainda poderá ser necessário a cirurgia da região.

Este medicamento é utilizado mais comumente no tratamento de doenças reumáticas, como a artrite reumatoide por exemplo, e também é utilizado através de aplicações locais nas articulações do paciente.

A sua participação nessa pesquisa incluirá os seguintes estágios:

1. Após estabelecido o diagnóstico clínico, radiográfico e histopatológico da lesão você será informado das possibilidades de tratamento.
2. Após informado devera assinar esse formulário de consentimento.
3. Será preenchida uma ficha de exame e explicado o tratamento, bem como solicitado alguns exames de sangue complementares ao diagnostico.
4. O tratamento consistira de 06 aplicações quinzenais do medicamento.
5. Durante o tratamento serão realizadas tomadas fotográficas, radiográficas ou tomografias para acompanhamento da evolução do tratamento.
6. Quatro meses após finalizar as aplicações será realizado uma nova biopsia e um novo exame histopatológico para confirmação do sucesso ou não do tratamento.
7. Mesmo após finalizado o tratamento ficaremos reavaliando durante alguns anos a evolução do tratamento.

Se voce tiver alguma duvida, por favor entre em contato com um dos pesquisadores envolvidos nesta pesquisa.

**Dr. Renato Luiz Maia Nogueira      85-88471438**  
**Universidade Federal do Ceará**

Eu livremente aceito participar dessa pesquisa e entendo que esta está sendo desenvolvida para o desenvolvimento da ciência e que não me trará nenhum benefício pessoal, que não seja a possibilidade de cura ou melhora da minha condição de saúde. Sei também que posso recusar participação a qualquer momento e que todos os detalhes da pesquisa me foram explicados, autorizo a utilização de meus dados, minha imagens radiografias, fotografias, tomografias, etc, para uso didático e de pesquisa

NOME (legível).....

ASSINATURA..... Data.....

**ANEXO****Parecer de Aprovação do Comitê de Ética**

Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

**Of. N° 79/08**

Fortaleza, 14 de março de 2008

**Protocolo COMEPE n° 13/ 08**

**Pesquisador responsável:** Renato Luiz Maia Nogueira

**Dept°./Serviço:** Departamento de Cirurgia/ UFC

**Título do Projeto:** "Análise clínica, histopatológica, radiográfica e imuno-histoquímica de pacientes que submeteram-se a tratamento corticoterápico de lesões centrais de células gigantes dos maxilares-  
Imuno-histoquímica para p21, p16, c-myc, receptor de calcitonina, receptor de corticóides, Cox-2, rãs e Ciclina D1"

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>a</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n° 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 13 de março de 2008.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

*Mirian Parente Monteiro*

Dra. Mirian Parente Monteiro  
Coordenadora Adjunta do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/UFC