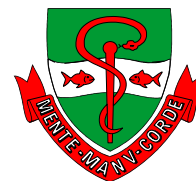




**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial**



Aníbal Henrique Barbosa Luna
Cirurgião-Dentista

**Avaliação Retrospectiva do Tratamento do
Granuloma Central de Células Gigantes pela
Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial
da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
entre 1996 a 2006**

Tese apresentada a Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Doutor em Clínica Odontológica – Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa

Piracicaba
2006

L971a Luna, Aníbal Henrique Barbosa.
Avaliação retrospectiva do tratamento do granuloma central de células gigantes atendidos pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba entre 1996 a 2006. / Aníbal Henrique Barbosa Luna. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2006.

Orientador: José Ricardo de Albergaria-Barbosa.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Granuloma de células gigantes. 2. Tratamento. 3. Cirurgia. 4. Glucocorticóides. 5. Calcitonina. I. Albergaria-Barbosa, José Ricardo de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Título em Inglês: Retrospective analysis of the treatment of central giant cell granuloma at Piracicaba Dental School in the Oral and Maxillofacial Area between 1996 and 2006

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Granuloma, giant cell. 2.

Treatment. 3. Surgery. 4. Glucocorticoids. 5. Calcitonin

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Titulação: Doutor em Clínica Odontológica

Banca Examinadora: José Ricardo de Albergaria-Barbosa, Cássio Edvard

Sverzut, Alexandre Elias Trivellato, Jacks Jorge Júnior, Márcio de Moraes

Data da Defesa: 14-12-2006

Programa de Pós-Graduação: Clínica Odontológica



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública, realizada em 14 de Dezembro de 2006, considerou o candidato ANIBAL HENRIQUE BARBOSA LUNA aprovado.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Jose Ricardo de Albergaria Barbosa", written above a horizontal line.

PROF. DR. JOSE RICARDO DE ALBERGARIA BARBOSA

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Alexandre Elias Trivellato", written above a horizontal line.

PROF. DR. ALEXANDRE ELIAS TRIVELLATO

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Cassio Edvard Sverzut", written above a horizontal line.

PROF. DR. CASSIO EDVARD SVERZUT

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Marcio de Moraes", written above a horizontal line.

PROF. DR. MARCIO DE MORAES

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Jacks Jorge Junior", written above a horizontal line.

PROF. DR. JACKS JORGE JUNIOR

Dedicatória

Aos meus pais, Waldir e Vera, que sempre estiveram do meu lado nos momentos mais significativos da minha vida, apoiando-me e me concedendo um exemplo de vida. Obrigado por entender a longa ausência, participando dos meus sonhos de futuras conquistas.

As minhas avós Cléa e Zefinha (*in memoriam*), que partiram sem despedida, impossibilitada pela distância.

Aos meus irmãos André e Arthur, meus melhores amigos.

Agradecimentos

A Deus, que me recompensa sempre acima do merecimento, me conduz e nunca me abandona nos momentos mais difíceis.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelo grande incentivo à pesquisa e por oferecer condições para a formação de bons profissionais.

Ao Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa pela orientação e amizade.

Ao Prof. Dr. Luis Augusto Passeri, por partilhar dos seus conhecimentos e amizade, e pelo zelo dedicado aos seus alunos e a Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial.

Ao Prof. Dr. Márcio de Moraes, pela amizade, ensino, paciência e exemplo.

Ao Prof. Dr. Renato Mazzonetto, pela transmissão de conhecimentos durante o Curso.

Ao Prof. Dr. Roger William Moreira, pelos ensinamentos e convívio diário que contribuíram na minha formação.

À Área de Patologia da FOP-Unicamp, sempre solícita e acessível.

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que me acolheu e ensinou de maneira tão carinhosa, representada pelos professores: Adalberto, Alexandre, Cássio, Salata e Valdemar.

Aos amigos Alexandre Trivellato e Cássio Sverzut, pelos exemplos e convivência.

Aos professores Marcos Paiva, Olavo Montenegro e Talvane Sobreira, que me apresentaram a Cirurgia Buco-Maxilo-Facial como especialidade.

Aos meus amigos de doutorado Alexander Sverzut, Bernardo Brasileiro, Cecília Pereira, Glaykon Vitti, Greison de Oliveira e Fabrício Serra e Silva, por tudo que dividimos e enfrentamos juntos.

Aos amigos Alex e Glaykon, irmãos de coração. Um abraço forte!

Aos meus amigos de mestrado Bento Stang, Eduardo Serena-Gomez, Fábio Sato, Jaime Chessa, Miguel Jaimes, Rafael Gempel e Renato Sawazaki, pela ajuda e amizade.

A Cecília Pereira, minha namorada e companheira, a quem dedico profunda admiração. Você decorou essa jornada com seu carinho, apoio e compreensão, tornando tudo mais fácil. Te amo.

Aos estagiários, que sempre nos ajudam e tornam nosso cotidiano mais fácil: Camila, Érick, Henrique, e Rafael.

Aos amigos distantes pela força e incentivo.

Aos pacientes, que tanto nos ensinam, pela doação e confiança no nosso trabalho.

As funcionárias do Centro Cirúrgico da FOP – Unicamp, Edilaine Cristina Mendes Felipe (Didi), Daiana Tonin e Sueli Cristina Scarassatti, pela ajuda incansável em nossas atividades.

A todos que indiretamente colaboraram para realização deste trabalho.

Resumo

O granuloma central de células gigantes (GCCG) é uma lesão benigna que acomete tanto a maxila como a mandíbula, representando menos de 7% de todos os tumores benignos dos maxilares. A sua etiologia é incerta, sendo implicados fatores genéticos. O GCCG pode manifestar-se como lesões de grandes dimensões com características de agressividade – como crescimento rápido, reabsorções radiculares ou parestesia e tendência à recidiva, ou como lesões pequenas, uniloculares, sem aspectos de agressividade. A modalidade de tratamento mais empregada é a curetagem, associada ou não a ostectomia periférica. No entanto são relatadas outras modalidades de tratamento, como a administração de corticosteróides, calcitonina ou α -interferon. Os índices de recidiva podem ser altos, variando de 0% a 49%. A ocorrência de recidiva parece depender do comportamento clínico da lesão, da localização anatômica e da modalidade de tratamento instituída. O presente estudo retrospectivo analisou o tratamento de GCCG no período de janeiro de 1996 a julho de 2006 atendidos pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP – Unicamp, correlacionando seus aspectos clínicos. Foram analisados 14 casos (9M; 5F) com uma média de idade de 18,5 (variando de 5 – 59) anos, sendo a maxila o osso mais acometido. Do total, 5 casos foram tratados cirurgicamente por meio de curetagem associada a ostectomia periférica, e 9 foram tratados clinicamente. A administração intralesional de corticosteróides foi iniciada nestes casos, sendo o tratamento com calcitonina instituído na ausência de uma resposta clínica satisfatória. O tempo médio de tratamento com corticosteróides foi de 3,84 ($\pm 3,87$) meses, sendo que em dois casos foi instituída a administração de calcitonina. O tempo médio de tratamento com calcitonina foi de 18,8 ($\pm 7,94$) meses, sendo que em um caso não foi observada boa evolução clínica. Nenhum caso de recidiva foi observado após um acompanhamento de 38,22 (variando de 3 – 174) meses.

Palavras-Chave: Granuloma de células gigantes, Tratamento, Cirurgia, Glucocorticóides, Calcitonina

Abstract

The central giant cell granuloma is a benign lesion of the jaws, accounting for less than 7% of all benign lesions of the jaws. Its origin is unknown, but it has been suggested that genetic factors may be implicated. The central giant cell granuloma demonstrates a variable clinical behavior, ranging from slowly growing painless swelling to rapidly expanding aggressive tumors, characterized by pain, local destruction of bone, root displacement or resorption and a significantly high recurrence rate. Surgical treatment represented by curettage with peripheral ostectomy or not is the most widely used procedure. However, other treatment options such as intralesional corticosteroids, daily calcitonin administration or α -interferon are advocated. The recurrence rate may be high (ranging from 0% to 49%), and it seems to depend on the clinical behavior, the treatment employed, and anatomic site involved. The aim of this study was to report the results of long-term follow up of the management of central giant cell granulomas. A retrospective analysis was conducted from January 1996 to July 2006, analyzing all cases of the Oral and Maxillofacial Area, Piracicaba Dental School. The sample was represented by 14 patients (9 M; 5 F) with a mean age of 18.5 (ranging from 5 – 59) years, and the maxilla was involved in most of the cases. Regarding the treatment modality, 5 cases were treated by curettage with peripheral ostectomy, and a medical treatment was instituted in the others. In these cases, intralesional injections with corticosteroids were initiated, and the treatment with calcitonin was employed only if proper resolution was not achieved. The mean time of treatment with corticosteroids was 3.84 (± 3.87) months, but in two cases calcitonin daily administration was initiated. The mean time of treatment with calcitonin was 18.8 (± 7.94) months, but in one case calcitonin did not seem to be effective. No case of recurrence was observed after a mean follow-up of 38.22 (ranging from 3 – 174) months.

Key-Words: Giant cell granuloma, Treatment, Surgery, Glucocorticoids, Calcitonin

Sumário

1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura	4
2.1. Definição	4
2.2. Etiopatogenia	4
2.3. Incidência e Aspectos Clínicos	5
2.4. Aspectos Radiográficos	8
2.5. Características Histopatológicas	8
2.6. Tratamento e recidiva	14
3. Proposição	21
5. Resultados	26
5.1. Gênero	26
5.2. Idade	27
5.3. Cor	27
5.4. Características do atendimento e da lesão	28
5.5. Tipo de tratamento realizado no atendimento inicial	30
5.6. Tipo de tratamento instituído	30
5.7. Presença de Recidiva	32
5.8. Tempo de preservação	33
6. Discussão	34
7. Conclusões	52
Referências	53
Anexos	64

1. Introdução

O estudo das lesões patológicas da cavidade bucal e de seus anexos representa um importante capítulo da Odontologia, em virtude do importante papel do cirurgião-dentista no seu diagnóstico e tratamento. Embora os tumores representem um pequeno segmento das condições patológicas que fazem parte do cotidiano do Cirurgião-Dentista, eles apresentam grande importância pela maneira como se manifestam, determinando muitas vezes assimetrias, destruição tecidual e apresentando tendência à recidiva.

Tumor pode ser definido como: “qualquer aumento de volume desenvolvido em qualquer parte do corpo”. A neoplasia *per se* é um processo biológico pouco conhecido. Apesar de não existir uma definição exata de neoplasma, especialmente uma que não comporte exceções, o neoplasma pode ser considerado como um crescimento novo, independente, desordenado, de tecido que, potencialmente, é capaz de proliferação ilimitada, e que não regride após a remoção do estímulo que originou o seu aparecimento (Shafer *et al.*, 1987).

Anteriormente, qualquer lesão óssea que apresentasse células gigantes era diagnosticada como tumor de células gigantes (TCG). A indistinção aumentava pelo reconhecimento de lesões ósseas com numerosas células gigantes multinucleadas histologicamente semelhantes, senão idênticas, em pacientes portadores de hiperparatireoidismo (Shafer *et al.*, 1987). A reavaliação das lesões denominadas como TCG separou muitas delas em novas categorias. Um exemplo foi uma lesão interpretada por Jaffe⁵⁷ em 1953 como uma resposta a agressão, e designada de granuloma de células gigantes reparador. O termo reparador foi abolido, após o reconhecimento de que muitas dessas lesões não apresentam esta natureza reparadora; de fato, alguns patologistas substituem inclusive o termo “granuloma” por “lesão”.

O granuloma central de células gigantes (GCCG) é um dos tumores benignos de origem conjuntiva que provoca significativas controvérsias na literatura. Apesar dos esforços concentrados para esclarecer a etiologia e patogenia, ainda permanecem dúvidas sobre estas lesões. De semelhante modo,

ainda permanece uma discussão sobre a forma de tratamento mais adequada, e sua possível relação com o TCG. O GCCG é composto por fibroblastos fusiformes num estroma contendo quantidades variáveis de colágeno. Inúmeros canais vasculares pequenos estão evidentes lado a lado da lesão. Macrófagos carregados de hemossiderina são notados com frequência, bem como eritrócitos extravasados. Células gigantes multinucleadas estão presentes ao longo do estroma de tecido conjuntivo. As células gigantes podem estar espalhadas uniformemente; todavia ficam frequentemente agregadas ao redor dos vasos. As células de inflamação não são proeminentes, e, quando vistas, provavelmente são de natureza secundária. Focos de osteóide podem estar presentes, dispersos pelo estroma (Stewart, 1991).

O GCCG acomete predominantemente adultos jovens do gênero feminino (Whitaker *et al.*, 1994; Pogrel *et al.*, 1999), sendo uma lesão bastante incomum, representando menos de 7% das lesões não neoplásicas dos maxilares. Quanto a localização, ocorre mais frequentemente na mandíbula (Whitaker *et al.*, 1994; Wadda *et al.*, 1997; de Lange *et al.*, 2005). No entanto, o GCCG não ocorre somente nos maxilares, ocorrendo em outras partes do corpo como em etmóide, temporal, ossos do metacarpo, úmero, costela, pelve, fêmur e tíbia (Yamaguchi *et al.*, 1999; Lannon & Early, 2001; Boedeker *et al.*, 2003; Dimitakopoulos *et al.*, 2006).

Lesões com características histológicas semelhantes ao GCCG como o TCG, o tumor marrom do hiper-paratireoidismo, o querubismo e o cisto ósseo aneurismático, anteriormente confundidas, são atualmente reconhecidas e abordadas de maneira mais específica. Diante desta nova perspectiva, o diagnóstico diferencial desta lesão inclui muitas vezes exames médicos laboratoriais de níveis séricos de hormônio paratireoidiano, fosfatase alcalina, bem como exames de análise de DNA.

O GCCG apresenta um comportamento clínico bastante variável. Em uma extremidade, manifesta-se como lesões de pequenas dimensões que não demonstram sinais de agressividade. No outro extremo, apresenta-se como lesões multiloculares de grandes dimensões e com freqüentes recidivas após enucleação

e/ou curetagem, verificando-se muitas vezes crescimento rápido, reabsorção radicular, parestesia ou dor. Essas diferenças no comportamento clínico influenciam muitas vezes a decisão sobre a modalidade de tratamento mais adequada para o caso, e servem como parâmetro para se antecipar a evolução e prognóstico do caso.

Diversas modalidades de tratamento, tanto cirúrgicas quanto não cirúrgicas, são propostas para o tratamento do GCCG. As modalidades de tratamento cirúrgico variam de curetagem, associada ou não a ostectomia periférica, crioterapia ou radioterapia, ou até mesmo ressecção em bloco. O tratamento não cirúrgico está representado por administração de drogas como corticosteróides, calcitonina e α -interferon ou radioterapia, sendo esta última mais freqüente na literatura médica.

O GCCG apresenta ainda índices de recidiva desencorajadores para o tratamento de lesões benignas, e pouco se sabe de que variáveis da lesão e fatores dependentes da modalidade de tratamento estão implicados.

Este estudo se propõe a realizar uma análise retrospectiva dos casos de GCCG tratados pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP-Unicamp, confrontando os dados obtidos nesta Instituição com os relatos encontrados na literatura.

2. Revisão da Literatura

O TCG foi inicialmente descrito por Cooper & Travers em 1818, sendo as lesões que apresentavam células gigantes, inclusive o GCCG, reunidas indistintamente dentro desta categoria. Previamente a 1950, as lesões que apresentavam células gigantes eram genericamente denominadas como TCG, até que o termo granuloma de células gigantes reparador foi sugerido por Jaffe em 1953, que acreditava que a lesão nos maxilares apenas mimetizava alguns aspectos do TCG, mas apresentava algumas diferenças clínicas e histológicas. Austin *et al.* (1959) também salientou algumas diferenças histológicas entre estas lesões, e reafirmou que as duas lesões representavam entidades distintas, e que o TCG raramente acometia os maxilares. Esta lesão foi concebida nesta época como apresentando uma natureza reparadora, sendo este conceito abolido posteriormente.

2.1. Definição

O GCCG é uma lesão osteolítica benigna cuja natureza é motivo de controvérsia. O GCCG é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma lesão intra-óssea constituída de tecido fibroso celular contendo múltiplos focos hemorrágicos, agregados de células gigantes multinucleadas, e, ocasionalmente, trabéculas de osso cortical (Kramer *et al.*, 1991).

2.2. Etiopatogenia

A etiologia do GCCG é motivo de debate na literatura. A verdadeira natureza do GCCG é incerta, podendo ser reacional, inflamatória, ou neoplásica. Quando descrito inicialmente no século XIX, foi considerado de natureza maligna; Jaffe *et al.* (1940) apresentaram uma definição mais precisa desta lesão, que se acreditava representar de fato o tumor de células gigantes. Até a década de 50,

acreditava-se que estas lesões eram semelhantes as dos ossos longos; no entanto, Jaffe em 1953 sugeriu o termo granuloma central de células gigantes reparador, sendo então concebido como uma lesão de natureza reparadora (Bernier & Cahn, 1954; Bernier, 1955) e que resolvia sem tratamento. Especulava-se que um processo reparativo exacerbado, relacionado a um traumatismo prévio e hemorragia intra-óssea desencadeasse este processo. No entanto, Worth (1963) relatou uma série de casos de GCCG que não foram tratados cirurgicamente, mas acompanhados radiograficamente, e que aparentaram resolver espontaneamente. Quando foram realizadas biópsias alguns anos mais tarde, apenas um tecido fibroso foi encontrado. De semelhante modo, o fato destas lesões serem encontradas predominantemente em indivíduos de 7 a 25 anos de idade pode reforçar esta hipótese, que não encontra grande destaque na literatura recente. Em virtude dos diferentes comportamentos clínicos, é mencionada inclusive a possibilidade do GCCG apresentar uma etiologia definida para cada grupo de lesão. As lesões menos agressivas seriam associadas a uma etiologia *reacional*. Nas lesões agressivas, fatores genéticos ainda desconhecidos poderiam estar relacionados (Bodner & Bar-Ziv, 1996). A suposição de origem genética para esta lesão é reforçada pela incidência de lesões de células gigantes em pacientes com anormalidades de origem genética conhecida (Shafer et al., 1987; Kaugars et al., 1992; Buresh et al., 1999; Mangion et al., 1999; Tiziani et al., 1999; Ueki et al., 2001), e salientada por um estudo que detectou áreas de fragilidade cromossômica, associando-as ao GCCG (Zheng et al., 2000). Outros autores acreditam que a sua similaridade histológica com o tumor marrom do hiperpartireoidismo sugerem a influência de um hormônio ainda não identificado, semelhante ao paratormônio (PTH) (Pogrel et al., 1999).

2.3. Incidência e Aspectos Clínicos

O GCCG representa menos de 7% de todas as lesões não-neoplásicas dos maxilares (Dahlin, 1986; Regezi, 2002). Ainda no que diz respeito a sua incidência, esta lesão representou 0,1% de todas as espécimes de patologias

analisadas por outro autor (Minic & Stajcic, 1996). Pode ocorrer em qualquer idade, mas atinge predominantemente crianças e adultos jovens (Kramer et al., 1991; Kaban et al., 1999; Pogrel et al., 1999). O gênero feminino é mais atingido que o masculino (Auclair et al., 1988; Eisenbud et al., 1988; Kramer et al., 1991; Whitaker et al., 1994; Wadda et al., 1997; Pogrel et al., 1999; Regezi, 2002**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**) mas este fato não parece estar relacionado a fatores hormonais (Whitaker et al., 1994; O'Regan et al., 2001). Rawashdeh et al. (2006), relatando o resultado de tratamento de uma amostra de 12 pacientes encontraram um total de 5 pacientes do gênero masculino e 7 do gênero feminino. Whitaker et al. (1994), para avaliar uma possível influência hormonal nesta lesão – que além de mais freqüente em mulheres parece evoluir mais rapidamente durante a gestação – investigou a presença de receptores de estrógeno e progesterona em 10 GCCG, não obtendo resultado positivo. O GCCG é mais freqüente na mandíbula que na maxila (Lucas, 1976; Auclair et al., 1988; Kramer et al., 1991; Kruse-Lösler et al., 2003; de Lange et al., 2005), atingindo proporções de 2:1 (Kaffe et al., 1996) ou 3:1 (Whitaker & Waldron, 1993). A maioria das lesões na maxila parece distribuir-se na região anterior, sendo distribuídas igualmente na mandíbula e freqüentemente cruzando a linha média (Whitaker & Waldron, 1993; Sidhu et al., 1995; Wadda et al., 1997; de Lange et al., 2005).

O GCCG ocorre não somente nos maxilares, mas também em outros ossos do crânio como etmóide (Arda et al., 2003) e temporal (Dimitakopoulos et al., 2006). Sua ocorrência em outros ossos corpo, como metacarpo, úmero, costela, pelve, fêmur e tibia (Yamaguchi et al., 1999; Lannon & Early, 2001; Boedeker et al., 2003) também são relatados.

O GCCG apresenta na literatura um comportamento clínico bastante variável. Em uma extremidade manifestam-se como lesões de pequenas dimensões que não demonstram sinais de agressividade, como: crescimento rápido, reabsorção radicular, parestesia ou dor. No outro extremo verificam-se lesões multiloculares de grandes dimensões, agressivas, e com freqüentes recidivas após enucleação e/ou curetagem (Chuong et al., 1986; Eisenbud et al.,

1988; Kramer *et al.*, 1991; Bodner & Bar-Ziv, 1996; de Lange *et al.*, 1999; Bataineh *et al.*, 2002).

Isto faz alguns autores questionarem se estes comportamentos clínicos refletem meramente extremos de uma evolução clínica ou constituem de fato entidades distintas (Auclair *et al.*, 1988; Whitaker & Waldron, 1993). Diferenças histológicas e citométricas foram analisadas, análises imuno-histoquímicas e quantificação de DNA de células gigantes foram realizadas (Regezi *et al.*, 1986; Ficarra *et al.*, 1987; Auclair *et al.*, 1988; Flanagan *et al.*, 1988; Eckardt *et al.*, 1989; Quan & Jus, 1994; O'Malley *et al.*, 1997; Kruse-Lösler *et al.*, 2003). No entanto, nenhum destes estudos pode estabelecer parâmetros histológicos confiáveis que antecipem a evolução clínica da lesão. Por conseguinte, o método mais confiável para obtenção desta informação continua baseado no comportamento clínico do GCCG, como sugerido por Chuong *et al.* (1986), e confirmado por Kruse-Lösler *et al.* (2003). O GCCG pode ser classificado em (Chuong *et al.*, 1986):

- Não-agressivo, caracterizado por um crescimento lento – quase assintomático – que não determina perfuração de corticais ósseas ou provoca reabsorção radicular, pequenas dimensões (<5cm) e apresenta baixa tendência a recidiva;
- Agressivo, caracterizado por dor, crescimento rápido, expansão e/ou perfuração de corticais, reabsorção radicular e alta tendência a recidiva.

Dahlkemper *et al.* (2000) realizaram um estudo retrospectivo para verificar se a presença de GCCG periapicais podem resultar em erro de diagnóstico, verificando 79 casos em um período de 9 anos. Concluíram que a presença destas lesões associadas a dentes não vitais pode levar a um erro de diagnóstico e instituição de tratamento inadequado, ressaltando a importância do acompanhamento pós-tratamento e do envio rotineiro de peças cirúrgicas para análise histopatológica.

2.4. Aspectos Radiográficos

Os aspectos radiográficos do GCCG são bastante variáveis, e podem ser confundidos com diversas outras lesões. Radiograficamente, a maioria dos GCCG (87,5%) se apresenta como uma área radiolúcida expansiva, unilocular ou multilocular, geralmente atravessada por septos ósseos (Kaffe *et al.*, 1996). De Lange & van den Akker (2005) avaliaram clínica e radiograficamente 89 GCCG, e relataram uma incidência de 9% deles como pequenas lesões apicais e 10,1% como grandes lesões multiloculares com diâmetros superiores a 4 cm. Deslocamento de dentes e/ou reabsorção radicular também são achados que podem ser encontrados (Bodner & Bar-Ziv, 1996), sendo encontrada predominantemente em lesões grandes em cerca de 13,5% dos casos (de Lange *et al.*, 2005). As margens da lesão são descritas como bem definidas em 56% dos casos, pobremente definidas em 30%, e difusas nos restantes 14% (Kaffe *et al.*, 1996).

Na mandíbula, o GCCG pode expandir ou até perfurar a cortical óssea. Na maxila, as descrições relatam radiolucências variando de uniloculares a multiloculares, com bordas que podem ser bem ou pobremente definidas (Cohen & Hertzanu, 1988; Whitaker & Waldron, 1993; Kaffe *et al.*, 1996). A radiolucidez normal do seio maxilar pode não estar alterada apesar do deslocamento superior de sua margem inferior pela expansão da lesão (Sidhu *et al.*, 1995). GCCG na maxila podem determinar velamento do seio maxilar com espessamento da mucosa secundariamente a infecção (Som *et al.*, 1983).

2.5. Características Histopatológicas

Histologicamente, o GCCG é representado pela presença de células gigantes multinucleadas em um pano de fundo de células mesenquimatosas ovóides a fusiformes. As células gigantes podem estar focalmente agregadas no tecido lesional ou encontrar-se difusamente presentes por toda a lesão. Podem

ainda apresentar variação de forma e tamanho entre diferentes casos: algumas são pequenas e de forma irregular, contendo poucos núcleos; outras são grandes e redondas, possuindo 20 ou mais núcleos. Postula-se que estas células apresentem aspectos intermediários entre osteoclastos e macrófagos (Tiffée & Aufdemorte, 1997). Em alguns casos, o estroma mostra-se frouxamente organizado e edematoso; em outros, pode mostrar-se bastante celular. Áreas de extravasamento de eritrócitos e depósitos de hemossiderina podem estar proeminentes. Algumas lesões mostram uma fibrose considerável do estroma. Focos de osteóide e osso recém-formado podem apresentar-se dentro da lesão (Waldron & Shafer, 1966).

Embora as células gigantes representem o aspecto mais relevante desta lesão, são as células fusiformes mononucleadas que são as células em proliferação. Acredita-se que estas células recrutem monócitos e os induza a diferenciar-se em células gigantes osteoclásticas, através da liberação de citocinas. No entanto, a verdadeira histogênese das células gigantes permanece controversa. Alguns autores acreditam que estas células sejam o resultado da fusão das células do estroma, que parecem ser de origem miofibroblástica, ou talvez fibroblástica ou osteoblástica (El-Labban & Lee, 1983; Jacoway *et al.*, 1988; Tiffée & Aufdemorte, 1997). Baseado em estudos de imunohistoquímica, as células gigantes apresentam características que não as permitem classificá-las como de origem de osteoclastos ou macrófagos (Tiffée & Aufdemorte, 1997). Cohen *et al.* (1988), a partir de um modelo experimental, sugeriram ainda que as células gigantes representam uma população de células diferenciadas e estímulo-dependentes. Os aspectos histológicos do GCCG estão representados na (Figura 1).

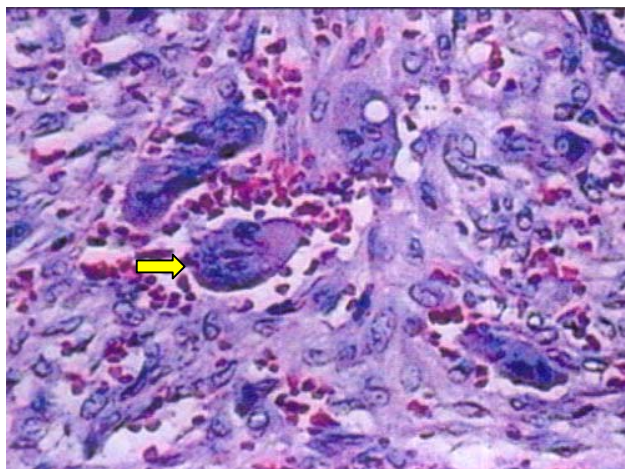


Figura 1 – Aspectos histológicos do GCCG. Verificar as células gigantes multinucleadas (Coloração Hematoxilina-eosina, aumento de 400X).

Chuong *et al.* (1986) estabeleceram critérios clínicos para diferenciar a agressividade de GCCG, através de um estudo com 17 pacientes. Os autores sugeriram que os GCCG recorrentes apresentam uma área fracionária ocupada por células gigantes por campo visual quando comparados com as não-recorrentes.

Ficarra *et al.* (1987) realizaram um estudo citométrico e clínico-patológico analisando quatro parâmetros histopatológicos: número de células gigantes, média do número de núcleos por célula gigante, área fracionária ocupada por células gigantes no campo visual (AF), e tamanho destas células. Encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre o número de células gigantes e AF com a agressividade do GCCG. O mesmo grupo de pesquisadores realizou outro estudo citométrico publicado dois anos mais tarde (Eckardt *et al.*, 1989). As imagens citométricas são aplicadas para avaliar o conteúdo de DNA em células tumorais, sendo esta técnica útil no estudo do comportamento clínico e avaliação de prognóstico de diferentes tumores, como o de próstata, esôfago e mama (Diamond *et al.*, 1982; Sugimachi *et al.*, 1984; Dowle *et al.*, 1987). Baseado em estudos semelhantes, os autores investigaram se GCCG agressivos apresentariam padrões diferentes de DNA quando comparados a lesões não

agressivas, não apresentando resultados estatisticamente significativos (Eckardt *et al.*, 1989).

Apesar da similaridade histológica do GCCG com o TCG, algumas diferenças entre estas lesões são relatadas na literatura, como uma diferença no tamanho e número de núcleos de células gigantes. Lucas (1976) afirma que o TCG apresenta células gigantes de maiores dimensões com núcleos mais numerosos. Abrams & Shear (1974) estabeleceram comparações entre as células gigantes no GCCG e do TCG dos ossos longos. Relataram que as células gigantes no TCG eram maiores que no GCCG, mas havia considerável interseção nos resultados. Franklin *et al.* (1979), empregando técnicas sorológicas, encontraram diferenças entre as células gigantes do GCCG das mesmas do TCG, tanto no que diz respeito a média de volume celular absoluto quanto a densidade de seus núcleos. Ainda, Auclair *et al.* (1988), comparando histomorfometricamente o TCG e o GCCG, concluíram que: o primeiro apresenta 64% de células gigantes – maiores e com mais núcleos – distribuídas ao acaso, comparados com 37% do GCCG; exibiu necrose em 36% dos casos, contra nenhum caso de GCCG; o GCCG apresenta mais freqüentemente focos hemorrágicos e depósitos de hemossiderina, bem como a presença de osteóide e, finalmente, apresenta 76% de células inflamatórias, comparadas a 49% do GCCG.

2.6. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do GCCG é normalmente realizado com o cisto ósseo aneurismático, o tumor marrom do hiperparatireoidismo, o osteossarcoma de baixo grau, o TCG e o querubismo. O diagnóstico diferencial é geralmente obtido através do reconhecimento de características histológicas específicas para cada lesão. Entretanto, não há diferenças histológicas entre o tumor marrom e o GCCG; todo diagnóstico histopatológico de lesão de células gigantes deve ser considerado como um possível tumor marrom até que exames de sangue exibam

concentrações normais de cálcio (Ca), fosfato (P) e PTH (Van Damme & Mooren, 1994). Os níveis séricos de PTH Ca e P estão dentro dos limites da normalidade no GCCG, TCG e no cisto ósseo aneurismático, podendo-se diferenciar o tumor marrom com o GCCG através do emprego destes parâmetros, uma vez que o primeiro é acompanhado de hiper-paratireoidismo.

Elevadas concentrações séricas de PTH podem desequilibrar a homeostase entre osteoclastos / osteoblastos e a regulação de cálcio / fosfato, podendo levar a reabsorção óssea com substituição do osso medular por tecido fibroso e adelgaçamento de corticais ósseas. A combinação de hipercalcemia e aumento no PTH são indicativos deste quadro. Os tumores marrons representam lesões encontradas nestas áreas de reabsorção (de Lange *et al.*, 2005), sendo a presença de múltiplos GCCG geralmente associada ao hiper-paratireoidismo (Ardekian *et al.*, 1999). O hiper-paratireoidismo primário é causado por uma liberação direta de PTH por uma hiperplasia glandular ou adenoma. A sua incidência é de 7,8% – 27,7% a cada 100.000 / ano. Já o secundário é relacionado a um desequilíbrio no metabolismo do cálcio e fosfato, observado freqüentemente na insuficiência renal crônica (Ardekian *et al.*, 1999).

Outra lesão com similaridade histológica ao GCCG é o cisto ósseo aneurismático. O cisto ósseo aneurismático é constituído por massas de tecido mole que envolvem freqüentemente as vértebras e ossos longos; o envolvimento dos maxilares e ossos da face é incomum (Ardekian *et al.*, 1999). Sua etiologia está ligada a história de trauma ou alterações hemodinâmicas locais em crianças e adolescentes. São constituídos por fibroblastos, células gigantes e trabéculas de osteóide embebidos em um estroma que pode ser confundido com GCCG (Ardekian *et al.*, 1999).

Enquanto a histopatologia do GCCG e do TCG se assemelham, o comportamento biológico do GCCG difere do TCG, uma vez que este, além da clara tendência a recidiva, apresenta possibilidade de disseminação metastática. Diferentemente do GCCG, o TCG é considerado uma lesão de natureza neoplásica (Yamaguchi & Dorfman, 2001). Transformação maligna do GCCG é um fenômeno raro (Mintz *et al.*, 1981). Malignidade no TCG foi relatado por Bertioni *et*

al. (2003) em 1,8 dos casos, podendo ser primária ou secundária, incluindo osteossarcomas, fibrossarcomas e histiossarcomas ricos em células gigantes. Há uma discussão controversa na literatura se o TCG ocorre realmente nos maxilares. Alguns investigadores defendem que o TCG é raro nesta localização (Jaffe *et al.*, 1940; Whitaker & Waldron, 1993), enquanto que outros afirmam que o TCG e o GCCG representam um *continuum* do mesmo processo, e que fatores locais são responsáveis por diferentes características (Auclaire *et al.*, 1988; Stolovitzky *et al.*, 1994; Wadda *et al.*, 1997; Al Sheddi *et al.*, 2004).

O querubismo é uma desordem autossômica dominante que, apesar da similaridade histológica com o GCCG, apresenta diferentes características radiográficas. Ele é caracterizado por expansão bilateral da mandíbula ou maxila, tornando-se evidente durante os primeiros anos de vida, aparecendo como múltiplas lesões multiloculares bilateralmente nos maxilares (Worth, 1963; Kaugars *et al.*, 1992⁶⁰). Os exames laboratoriais (Ca, P, PTH e fosfatase alcalina) no querubismo normalmente encontram-se no limite da normalidade. Recentemente, a localização de uma anormalidade genética associada ao querubismo foi descoberta no cromossomo 4p16.3, e no gene SH3BP2, sugerindo que o diagnóstico final desta condições pode ser associada a análise de DNA (Ueki *et al.*, 1997; Mangion *et al.*, 1999; Tiziani *et al.*, 1999). Embora seja uma característica comum no querubismo, a ocorrência de múltiplas lesões em pacientes portadores de GCCG é rara (Miloro & Quinn, 1995; Ardekian *et al.*, 1999), atingindo valores de até 3,6% (de Lange *et al.*, 2005). Ainda, as lesões do querubismo normalmente resolvem espontaneamente, e quando submetidas a tratamento cirúrgico por curetagem não apresentam tendência à recidiva (Kaugars *et al.*, 1992).

Outras condições são associadas a lesões com células gigantes. A neurofibromatose tipo I é a condição autossômica dominante mais comum em humanos, ocorrendo em uma proporção de 1:2500/3300 (Crowe *et al.*, 1956). A *Noonan-like* / síndrome das múltiplas lesões de células gigantes é uma condição rara que apresenta lesões semelhantes ao do querubismo. Os pacientes geralmente apresentam a mutação do gene desta síndrome (PTPN11), sem

apresentar a mutação para o querubismo (SH3BP2) (Crowe *et al.*, 1956), indicando que estas lesões de células gigantes estejam relacionadas também a mutação para a síndrome de *Noonan like* / síndrome das múltiplas lesões de células gigantes.

2.6. Tratamento e recidiva

O tratamento tradicional para o GCCG é a exérese cirúrgica por curetagem (Eisenbud *et al.*, 1988; Whitaker & Waldron, 1993; Minic & Stajcic, 1996) ou ressecção em bloco (Chuong *et al.*, 1986; Kramer *et al.*, 1991; Sidhu *et al.*, 1995). Em alguns casos, a curetagem pode ser complementada com crioterapia (Webb & Brockbank, 1986; Waldron, 1998) ou ostectomia periférica (Eisenbud *et al.*, 1988; Kramer *et al.*, 1991).

Esta lesão também é tratada por muitos autores por abordagens não cirúrgicas, como a administração de doses diárias de calcitonina, a aplicação intralesional de corticosteróides e métodos menos comuns como a radioterapia (Chuong *et al.*, 1986; Eisenbud *et al.*, 1988) e administração de α -interferon (Kaban *et al.*, 1999).

Os índices de recidiva variam substancialmente na literatura, com índices que variam de 0% a 49% (Andersen *et al.*, 1973; Ficarra *et al.*, 1987; Eisenbud *et al.*, 1988; Whitaker & Waldron, 1993; Wadda *et al.*, 1997; de Lange *et al.*, 2004). As lesões consideradas agressivas apresentam uma maior tendência a recidiva (Chuong *et al.*, 1986; Ficarra *et al.*, 1987; de Lange *et al.*, 2004). Uma maior tendência a recidiva também é associado a pacientes mais jovens (Whitaker & Waldron, 1993; de Lange *et al.*, 1999; de Lange *et al.*, 2004).

2.6.1. Cirúrgico

O resultado do tratamento cirúrgico do GCCG em maxila foi descrito por Rawashdeh *et al.* (2006). A amostra foi constituída por 12 pacientes com idade

variável seguida por um período de 2-9 anos (média de 5 anos). Todos os pacientes foram tratados por meio de curetagem até que osso saudável fosse encontrado. Nos casos que apresentaram perfurações de corticais ósseas, o procedimento foi modificado, realizando-se ostectomia periférica de aproximadamente 2 – 3 mm e para garantir a exérese de toda a mucosa clinicamente afetada. Observou-se recidiva em 2 pacientes, sendo que em um deles se registrou 2 episódios, tratados igualmente por curetagem. Os autores concluíram que o tratamento cirúrgico é um modo de tratamento satisfatório, com baixo índice de recidiva.

Bataineh *et al.* (2002) avaliaram o resultado do tratamento cirúrgico do GCCG em mandíbula, analisando retrospectivamente todos os casos tratados em um período de 9 anos. Um total de 18 pacientes foi tratado por meio de um procedimento cirúrgico padronizado, que consistia em ressecção da lesão com ostectomia periférica, preservando a continuidade do bordo inferior da mandíbula. Os tecidos moles em contato com a lesão também foram removidos. Todos os pacientes foram seguidos por um período de 1-9 anos (média de 3,9 anos), com um caso de recidiva e 11% de parestesia permanente de lábio inferior. Os autores concluíram que esta modalidade de tratamento é satisfatória, com um restabelecimento funcional pós-operatório favorável e baixo índice de recidiva.

Em um estudo envolvendo 83 pacientes, de Lange & van den Akker (2005) trataram todos os casos por meio de enucleação e/ou curetagem com exceção de 3 casos, obtendo um índice de recidiva de 26,3%. Estes 3 casos foram tratados por meio de administração de calcitonina, e eram representados por pacientes jovens (4, 11 e 13 anos de idade) apresentando lesões agressivas; nenhum dos pacientes exibiu sinais ou sintomas de recidiva após um tempo de acompanhamento de pelo menos 7 anos.

Webb & Brockbanck (1986) descreveram o tratamento cirúrgico combinado a crioterapia em um paciente com 5 anos de acompanhamento clínico e radiográfico. A observação de cristalização foi o parâmetro para o início da contagem de tempo da seqüência de congelamento. Foram realizados três ciclos

de congelamento, e o pós-operatório se seguiu sem eventos relevantes. Nenhuma recidiva foi documentada no período.

2.6.2. Corticosteróides

O tratamento com administração intra-lesional de corticosteróide é preconizado por diversos autores (Jacoway *et al.*, 1988; Kermer *et al.*, 1994;⁵⁵ Terry & Jacoway, 1994; Khafif *et al.*, 2000; Adornato MC, Patcoff, 2001; Carlos & Sedano, 2002; Kruse-Lösler *et al.*, 2003; Oda, 2003; Pogrel, 2003). Os protocolos incluem 6 injeções com intervalos semanais, por seis semanas, de não mais que 2 ml de triancinolona por 2 cm radiográficos da lesão – associados a partes iguais de anestésico local (Jacoway *et al.*, 1988; Kermer *et al.*, 1994; Terry & Jacoway, 1994; Carlos & Sedano, 2002).

O tratamento de um GCCG em um paciente de 40 anos do gênero masculino foi reportado por Kermer *et al.* (1994). O paciente foi submetido a administrações de lidocaína e triancinolona em partes iguais, respeitando-se uma dose de aproximadamente 2ml de solução / 2cm de radiolucência em radiografia panorâmica, a cada semana. O tratamento foi realizado até que não foi mais possível penetrar com a agulha no interior da lesão, correspondendo a sexta semana. O paciente encontrava-se em um acompanhamento de 3 anos, sem sinais de recidiva.

Abdo *et al.* (2005) relataram o tratamento de um paciente do gênero feminino, 14 anos de idade, apresentando uma recidiva de GCCG na região anterior da mandíbula, que havia sido tratado previamente por meio de enucleação. A paciente recebeu uma administração semanal, exibindo sinais de cura após quatro aplicações. Não havia sinais de recidiva após 18 meses.

Vered *et al.* (2006) realizaram um estudo imuno-histoquímico para racionalizar o tratamento com glucocorticóides / calcitonina, baseado na porcentagem de receptores para cada uma destas substâncias, com uma amostra de 41 casos. Os autores observaram resultados positivos para glucocorticóides em todos os casos, sendo os resultados para calcitonina positivos em 23 casos.

2.6.3. Calcitonina

Uma outra modalidade de tratamento clínico do GCCG, introduzida na literatura por Harris em 1993, é representada pela administração de calcitonina (Harris, 1993; Rosenberg *et al.*, 1997; de Lange *et al.*, 1999; Pogrel *et al.*, 1999; O'Regan *et al.*, 2001; de Lange *et al.*, 2006). A calcitonina é um hormônio com um efeito direto de inibição de osteoclastos, causando um aumento do influxo de cálcio para os ossos. É produzida pela influência de baixas concentrações séricas de cálcio, pelas células C na tireóide e em menor quantidade nas paratireóides e timo. Há dois tipos principais de calcitonina disponíveis para o uso terapêutico: a calcitonina de salmão e a humana. Como a calcitonina tem um efeito de inibição direto sobre osteoclastos, é empregado no tratamento de doenças com aumento na atividade osteoclástica, como a doença de Paget e em algumas metástases ósseas. Uma unidade de calcitonina é definida como a quantidade necessária para induzir hipocalcemia em ratos sob condições experimentais. Em humanos, no entanto, o efeito da calcitonina de salmão é mais forte que a de origem humana; em voluntários saudáveis, 50UI de calcitonina de salmão parece ser equipotente a 75-90UI de calcitonina humana (Azria, 1989). Contudo, a calcitonina humana parece ter menos propriedades antigênicas. Após administração subcutânea, a maior concentração plasmática é obtida em 1 hora; A meia-vida é de 70-90 minutos (Azria, 1989). A dose empregada para o tratamento do GCCG é empírica, derivada do tratamento da doença de Paget e de osteoporose pós-menopausa (Pogrel *et al.*, 1999).

Harris (1993), pioneiro no emprego desta droga, administrou calcitonina em 4 pacientes portadores de GCCG em um período de 12 a 34 meses. Dos quatro

casos, três mostraram completa resolução da lesão sem nenhuma recidiva após cinco anos de acompanhamento; o outro caso não foi acompanhado por este período, mas demonstrou significativa redução de tamanho após um ano.

O tratamento de dois pacientes portadores de GCCG em mandíbula foi descrito por Pogrel *et al.* (1999). O primeiro caso apresentava uma lesão que em um quarto episódio de recidiva, com história de fratura patológica em sua evolução. O segundo, uma lesão de crescimento rápido, tratada previamente sem sucesso com a administração intra-lesional de corticosteróides segundo o protocolo de Terry & Jacoway (1994). Ambos os pacientes apresentaram índices normais de Ca, P, fosfatase alcalina e PTH. Foram tratados pela administração subcutânea de 100UI de calcitonina por um período médio de 20 meses; em um caso, a via de administração foi modificada para intra-nasal após 10 meses, tendo sua dose duplicada. Após regressão da lesão, foi encontrada apenas a presença de tecido fibroso em biópsia incisional. Os pacientes não apresentaram indícios de recidiva após um acompanhamento médio de 13,5 meses.

De lange *et al.* (1999) relataram o tratamento de GCCG em quatro pacientes. Os pacientes apresentaram idade variando entre 4 – 18 anos e lesões em mandíbula, predominantemente na região anterior, sendo que em um paciente a lesão representava um quinto episódio de recidiva. Os exames de cálcio, PTH e fósforo apresentavam-se normais. Em um dos pacientes foi tentado previamente o tratamento com administração intra-lesional de metil-prednisolona, não se observando efeito terapêutico. Todos os pacientes foram tratados com calcitonina humana, com administração subcutânea diária de 50-100 UI; a via subcutânea foi substituída pela administração nasal em um dos pacientes, e a dose foi dobrada. Os pacientes apresentaram regressão do quadro, não apresentando sinais de recidiva com pelo menos 1 ano de acompanhamento (variando de 10 meses a 3 anos).

Lietman & Levine (2005) relataram o tratamento de um paciente do gênero feminino, 9 anos de idade com um GCCG em ângulo mandibular direito que apresentava em sua evolução clínica duas remoções cirúrgicas, tratamento com administração intra-lesional de corticóides e, posteriormente, interferon α -2. No

entanto, a lesão não pareceu responder favoravelmente aos tratamentos instituídos previamente. Foi iniciado então a administração subcutânea de calcitonina 100 UI/dia, havendo resolução do quadro após um ano, e ausência de sinais de recidiva 3 anos após a interrupção do tratamento. Regan *et al.* (2001) publicaram o primeiro relato do emprego de calcitonina para o tratamento de GCCG agressivo em uma gestante, obtendo resultados satisfatórios sem interferência no período gestacional.

2.6.4. Outros tratamentos

Alguns autores recomendam a administração subcutânea de α -interferon por alguns meses (Kaban *et al.*, 1999; Arda *et al.*, 2003). A atividade anti-angiogênica do α -interferon foi descoberta em investigações laboratoriais no fim da década de 80. É empregado com sucesso para o tratamento de grandes hemangiomas ou tumores vasculares de diferentes órgãos. A razão para o emprego desta droga está relacionada a uma possível natureza vascular do GCCG. Esperava-se uma involução da lesão a partir das propriedades anti-angiogênicas do interferon (Kaban *et al.*, 1999). No entanto, este fato nem sempre é comprovado. Lietman & Levine (2005) empregaram esta droga em uma lesão com diagnóstico de TCG em mandíbula, não obtendo uma resposta clínica adequada o que levou a uma revisão no diagnóstico. Os níveis séricos de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), marcador para TCG, não estavam elevados; também não foi detectada por imuno-histoquímica a expressão do fator VIII, uma proteína produzida por células endoteliais que sugere intensa vascularidade. Foi então obtido um diagnóstico de GCCG, que foi tratado adequadamente com a administração subcutânea de calcitonina.

Alguns autores recomendam a radiação ionizante para o tratamento do GCCG (Wiatrak *et al.*, 1987; Eisenbud *et al.*, 1988; Koay *et al.*, 1995), especialmente para aqueles casos de lesões de difícil ressecção, quando o paciente se nega a submeter-se a procedimento cirúrgico ou recidivas; no entanto,

a possibilidade de radio-resistências ou transformação sarcomatosa deve ser considerada (Wiatrak *et al.*, 1987; Koay *et al.*, 1995). Arda *et al.* (2003) defendem o protocolo anti-angiogênico com α -interferon pela falta de previsibilidade da eficácia da radioterapia no GCCG, e pelo risco de transformação sarcomatosa que envolve o seu emprego.

3. Proposição

Este trabalho avaliou retrospectivamente o tratamento de granulomas centrais de células gigantes realizados no período de 1996 a 2006 pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP – Unicamp.

4. Metodologia

Esta pesquisa foi submetida e está em conformidade com o Comitê de Ética em pesquisa da FOP-Unicamp, sob protocolo N^o. 071/2006 (anexo 1).

4.1. Material

Foram utilizados os prontuários pertencentes ao arquivo da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP-Unicamp (Anexo 2) de todos os pacientes atendidos no período compreendido de janeiro de 1996 a Julho de 2006, em que o diagnóstico definitivo de granuloma de células gigantes foi confirmado pelo laudo histopatológico, realizados principalmente pela Área de Patologia da mesma Instituição. Todos os prontuários foram preenchidos por alunos da Pós-Graduação em Clínica Odontológica – Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais, sob supervisão constante dos professores que compõem a Área. Estes participaram direta e indiretamente de todas as etapas do tratamento instituído.

Todos os prontuários de pacientes atendidos com diagnóstico definitivo de granuloma de células gigantes confirmado por histopatologia e exames para exclusão de hiperparatireoidismo foram incluídos na amostra, estando os pacientes em qualquer fase do tratamento; como critérios de exclusão foram considerados o preenchimento inadequado do prontuário, a falta de consentimento para a utilização dos dados ou o abandono de tratamento.

4.2. Análise dos Resultados

Os dados foram tabelados em uma planilha do programa Microsoft Excel XP® para Windows¹, onde foram submetidos a uma análise descritiva.

¹ Microsoft® Excel 2002 54870-640-1203177-17130

4.3. Métodos

A análise dos prontuários foi realizada pelo mesmo examinador, considerando as seguintes variáveis:

4.3.1. Gênero

Os pacientes foram separados de acordo com o gênero: masculino ou feminino.

4.3.2. Idade

As idades foram obtidas no momento do primeiro atendimento. Foram divididas de acordo com a faixa etária em: 0-12, 13-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 e acima de 60 anos, com a finalidade de se diferenciar crianças, adolescentes, adultos e idosos.

4.3.3. Cor

A classificação foi baseada segundo o modelo estabelecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE* 2003), que separou a população brasileira em branca, preta, parda, amarela e indígena.

* <http://www.sidra.ibge.gov.br>

4.3.4. Características do atendimento e da lesão

4.3.4.1. Atendimento inicial

Correspondeu ao primeiro atendimento do paciente pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP–Unicamp, no qual é feito o preenchimento do prontuário, história clínica e exame clínico do paciente.

4.3.4.2. Número, localização aspectos radiográficos

O número total de lesões foi registrado, bem como a ocorrência de lesões múltiplas. Foram registradas também a locularidade e região anatômica envolvida. Para a definição dos aspectos radiográficos, foram observadas as radiografias panorâmicas pré-operatórias. As dimensões aproximadas das lesões foram obtidas através de três mensurações realizadas diretamente no exame radiográfico panorâmico, em sala escura, com o auxílio de negatoscópio (VH soft line®, VH equipamentos odontológicos, São Paulo, Brasil) e régua milimetrada. As medidas finais foram representadas pela média aritmética dos valores encontrados.

4.3.5. Tipo de tratamento realizado no atendimento inicial

Foi registrada a conduta assumida no atendimento inicial, registrando-se possíveis procedimentos de diagnóstico, prescrições ou solicitações de exames e autorizações para tratamentos em ambiente hospitalares.

Para atingir-se o diagnóstico, foram consideradas as principais características histológicas descritas na literatura para que o diagnóstico de granuloma de células gigantes pudesse ser considerada (Waldron & Shafer, 1966; Stewart, 1991). Igualmente foi registrada se houve a solicitação de exames

complementares para o diagnóstico diferencial do tumor marrom do hiperparatireoidismo, e possíveis alterações encontradas.

4.3.6. Tipo de tratamento instituído

Os diferentes protocolos empregados pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial para o tratamento do GCCG foram registrados e detalhados, com a finalidade de associar-se a modalidade de tratamento com possíveis recidivas.

A data correspondente ao dia no qual foi realizado o primeiro tratamento da(s) lesão (ões) foi registrada, com a finalidade de obter-se a duração do tratamento conservador, quando instituído. A data do atendimento inicial coincidiu com a data do início do tratamento.

4.3.7. Presença de Recidiva

Em caso de recidiva, seu diagnóstico foi realizado por meio da avaliação das radiografias panorâmicas de acompanhamento, que complementam o acompanhamento clínico. A data da recidiva foi registrada, para possíveis correlações de sua ocorrência com o tipo de tratamento. Também foi registrado o tratamento instituído para recidiva, bem como o resultado do exame histopatológico realizado.

4.3.8. Data do último controle radiográfico

A data do último controle radiográfico foi registrada, e considerada como o último período de observação, para a determinação do tempo de preservação.

5. Resultados

Após a verificação de todos os prontuários de pacientes de Patologia acompanhados no período de 1996 a 2006 pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, foram encontrados 15 casos com diagnóstico de GCCG. Destes, 1 caso que foi tratado por meio de administração intra-lesional de corticosteróides apresentou uma evolução significativamente desfavorável, o que levou a uma revisão do exame histopatológico. O diagnóstico foi mudado para osteossarcoma, o que levou a sua exclusão da amostra. O estudo foi então representado por 14 casos de GCCG.

5.1. Gênero

Do total da amostra, encontrou-se uma maior prevalência de GCCG em indivíduos do gênero masculino (9 pacientes), representando 64,3% dos casos. A relação entre gêneros foi de 2:1 entre homens e mulheres, respectivamente (Figura 1).

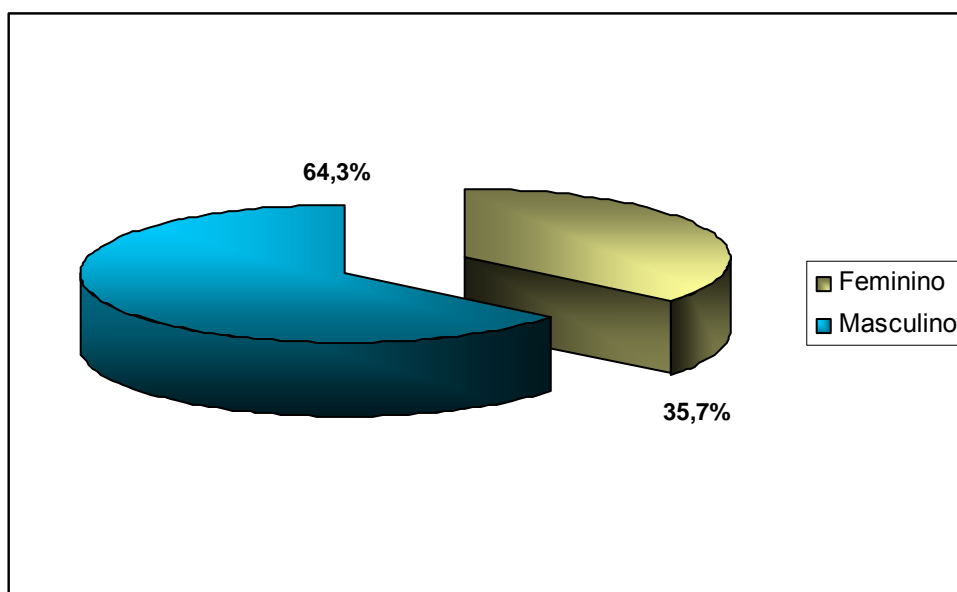


Figura 1 – Distribuição dos pacientes quanto ao gênero.

5.2. Idade

A idade média encontrada foi de 18,5 anos, variando de 5 a 59 anos. De acordo com a classificação em faixas etárias descritas na metodologia, a maior prevalência de GCCG foi encontrada no período compreendido entre 13 – 20 anos, com 5 casos (Figura 2).

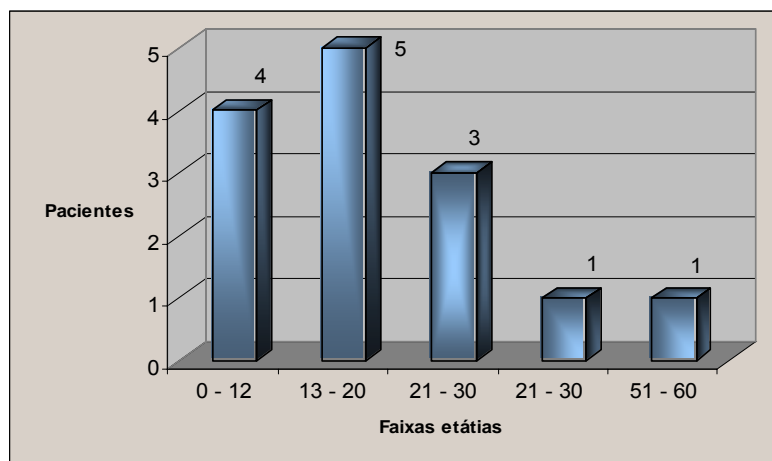


Figura 2 – Incidência do GCCG nas diferentes faixas etárias da população estudada.

5.3. Cor

A distribuição da cor dos pacientes, de acordo com o modelo apresentado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE *, 2003), encontra-se representada na Figura 3.

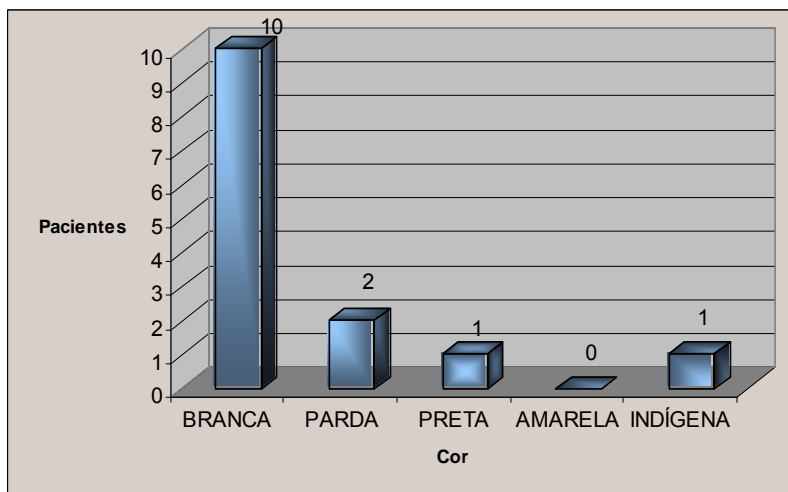


Figura 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com a cor.

5.4. Características do atendimento e da lesão

5.4.1. Atendimento inicial

Dentre os sinais e sintomas mais freqüentes, a tumefação facial foi a queixa mais encontrada, ocorrendo em 78,57% dos casos; em 50% dos casos a tumefação facial foi acompanhada por dor. O achado menos freqüente foi a parestesia (7,14%), seguido por deslocamento dentário (42,85%). Do total da amostra estudada, apenas um paciente – tratado por meios clínicos – não havia sido avaliado previamente, e, portanto, não apresentava diagnóstico prévio de GCCG.

5.4.2. Número, localização e aspectos radiográficos

Dentro da amostra estudada, nenhum dos 14 pacientes apresentou mais de um GCCG. Do total, 85,72% eram uniloculares, e apenas 14,28% eram multiloculares, e apresentaram uma dimensão média de 3,3 (0,8 – 6,5) cm. Os achados radiográficos encontram-se na tabela 1. A localização das lesões encontra-se representada na Figura 4.

Tabela 1 – Achados radiográficos do GCCG na amostra estudada

CASO	COMPRIMENTO EM CM	ASPECTO RADIOGRÁFICO	DESLOCAMENTO DENTÁRIO	REABSORÇÃO DENTÁRIA	LADO	LOCALIZAÇÃO
1	2,4	UNILOCULAR	NÃO	NÃO	DIREITO	MAXILA
2	2,8	MULTILOCULAR	SIM	NÃO	DIREITO	MANDÍBULA
3	3,6	UNILOCULAR	NÃO	NÃO	DIREITO	MAXILA
4	5	UNILOCULAR	NÃO	NÃO	DIREITO	MAXILA
5	1,7	UNILOCULAR	SIM	NÃO	DIREITO	MAXILA
6	3,5	UNILOCULAR	NÃO	SIM	DIREITO	MAXILA
7	0,8	UNILOCULAR	NÃO	NÃO	ESQUERDO	MAXILA
8	2,9	UNILOCULAR	SIM	NÃO	DIREITO	MANDÍBULA
9	3,2	UNILOCULAR	NÃO	NÃO	ESQUERDO	MANDÍBULA
10	6,5	UNILOCULAR	SIM	NÃO	ESQUERDO	MANDÍBULA
11	2,3	UNILOCULAR	SIM	NÃO	ESQUERDO	MAXILA
12	2,8	UNILOCULAR	SIM	NÃO	ESQUERDO	MAXILA
13	2,3	UNILOCULAR	NÃO	NÃO	DIREITO	MAXILA
14	6,4	MULTILOCULAR	NÃO	SIM	ESQUERDO	MANDÍBULA

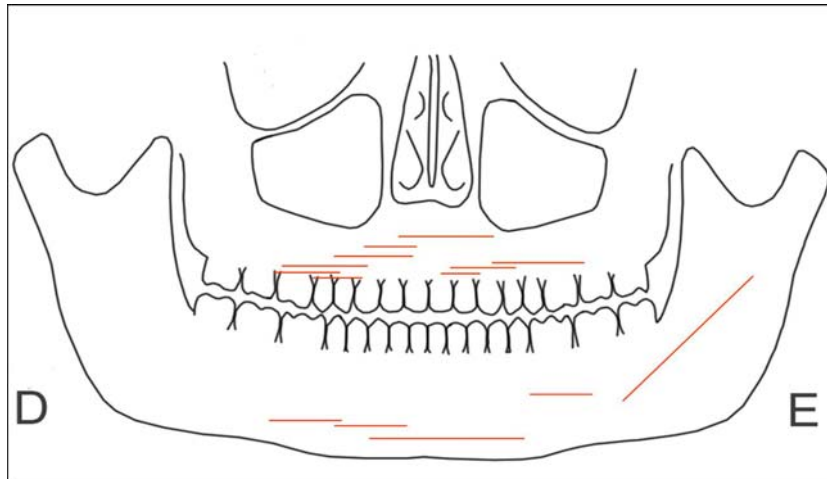


Figura 4 – Localização do GCCG segundo as diferentes regiões anatômicas (adaptado de Kruse-Lösler *et al.* 2003).

As lesões apresentaram uma maior distribuição na maxila que na mandíbula, com uma relação de 2:1, respectivamente. O GCCG pareceu distribuir-se igualmente entre os gêneros na mandíbula; na maxila, atingiu mais indivíduos do gênero masculino, como demonstrado na figura 5.

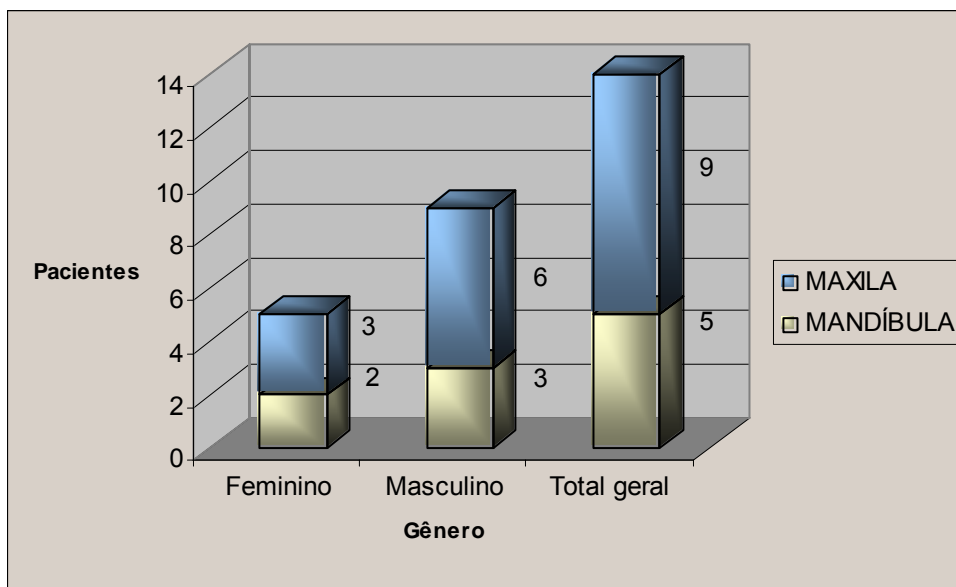


Figura 5 – Distribuição do GCCG na maxila e mandíbula de acordo com o gênero.

5.5. Tipo de tratamento realizado no atendimento inicial

Uma vez que com exceção de um caso, todos os demais foram encaminhados com diagnóstico prévio de GCCG, para tratamento específico, o atendimento inicial somente envolveu procedimentos de biópsia em um caso. Conforme protocolo adotado na Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, casos envolvendo lesões patológicas orais são biopsiados no momento do atendimento inicial, e esta foi a conduta adotada no caso mencionado previamente. Nos demais, foram solicitados exames e autorizações para internação hospitalar, ou prescrito corticosteróides ou calcitonina necessários ao tratamento clínico.

5.6. Tipo de tratamento instituído

Foram encontradas duas modalidades principais de tratamento para o GCCG. O tratamento cirúrgico, representado por curetagem associada ou não a ostectomia periférica, e o tratamento clínico. Não foram encontrados casos em que foi realizada ressecção em bloco, ou em que outros recursos foram empregados, como a crioterapia, Solução de Carnoy ou radioterapia. Dentre as modalidades de tratamento clínico, foram encontradas a administração intralesional de corticosteróides, a administração por *spray* nasal de calcitonina de salmão, e uma associação dos dois tipos de tratamento.

Do total de casos, 5 foram tratados cirurgicamente; e 9 foram tratados por meio de administração de corticosteróides e/ou calcitonina. Os protocolos de atendimento realizados na FOP-Unicamp estão assim representados:

5.6.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico foi realizado tanto em ambiente ambulatorial quanto hospitalar, sendo a modalidade anestésica empregada determinante para esta decisão. Lesões de maiores dimensões, com difícil acesso cirúrgico e/ou próximas

a estruturas vitais foram tratadas sob anestesia geral, em ambiente hospitalar; de maneira oposta, casos de menor complexidade foram tratados sob anestesia local em ambiente ambulatorial.

Após antisepsia intra e extrabucal e aposição de campos estéreis, estando o paciente adequadamente anestesiado, foi realizada uma punção aspirativa da lesão, para estimar-se sua natureza. Após esta manobra e adequada incisão e exposição da lesão, a lesão foi cuidadosamente liberada com o auxílio de curetas de Lucas, tentando-se removê-la íntegra. Nos casos em que ostectomia periférica foi planejada, foram empregadas brocas esféricas de grandes dimensões acopladas a motores de baixa rotação – sob irrigação constante com soro fisiológico. Os retalhos foram reposicionados e suturados com fio seda ou fios absorvíveis 3-0/4-0. A medicação pós-operatória foi representada por analgésicos, bochechos com clorexidina a 0,12% e anti-inflamatórios.

Os pacientes foram avaliados clínica e radiograficamente geralmente com 7 (sendo oportunamente removidas as suturas – se indicado), 14, 30, 90 e 180 dias. Nos dois últimos retornos, foi comumente solicitada radiografia panorâmica de controle. Após este período, os pacientes foram reavaliados a cada ano, sendo observadas variações no compromisso dos pacientes em comparecer aos retornos.

5.6.2. Tratamento clínico

- Administração intra-lesional de corticosteróides

Esta modalidade de tratamento representou a primeira escolha nos casos em que o tratamento clínico foi instituído. Após antisepsia intra e extra-bucal e aposição de campos estéreis, quantidades iguais de hexacetonido de triancinolona (Triancil®, Apsen Farmacêutica, São Paulo, Brasil) e lidocaína a 2% com epinefrina a 1:100.000 (Alphacaine®, DFL, Rio de Janeiro, Brasil) foram associadas e administradas com o auxílio de uma agulha 13 X 4,5 mm ou 25 X 7 mm. Uma dose de aproximadamente 1 ml de solução por centímetro de

radiolucência calculada em radiografia panorâmica foi administrada no interior da lesão através de múltiplas punções, com intervalos de 7 dias entre cada aplicação, sendo a evolução do caso acompanhada por meios clínicos e radiográficos. O grau de colaboração dos pacientes, em alguns casos, interferiu na regularidade das consultas. Após a confirmação radiográfica de reparo ósseo, as aplicações foram interrompidas.

- Administração de Calcitonina

Os pacientes foram instruídos a aplicar diariamente e no mesmo horário, sob a forma de spray nasal, calcitonina de salmão 200 UI (Miacalcic® 200, Novartis Biociências S.A., São Paulo, Brasil) por um período mínimo de 1 ano.

Do total de casos estudados, 2 ainda não haviam finalizado o tratamento conservador. Em um destes a administração intra-lesional de corticosteróides foi realizada concomitantemente à administração de calcitonina sob forma de spray nasal. O tempo médio de duração do tratamento conservador com corticosteróides foi de 3,84 (\pm 3,87) meses. Em 2 casos, o tratamento com aplicação intra-lesional de corticosteróides não conduziu a uma resposta clínica adequada. O tratamento com calcitonina foi então instituído nestes casos; entretanto, em 1 caso não foi observada a resposta clínica desejada, e após 13,2 meses de tratamento conservador optou-se por instituir o tratamento cirúrgico. O tempo médio de tratamento com calcitonina foi de 18,8 (\pm 7,94) meses.

5.7. Presença de Recidiva

Do total da amostra, nenhum caso de recidiva de GCCG foi encontrado, a despeito da modalidade de tratamento empregado. Nos casos em que foi instituído um tratamento clínico, o restabelecimento de um trabeculado ósseo normal, ou a permanência de uma pequena área radiolúcida e de limites bem

definidos após a finalização do tratamento e biópsia foram considerados como resolução do processo. Logo, o índice de recidiva encontrado para a amostra foi de 0%, sendo os casos que ainda permanecem em tratamento excluídos desta análise. Nenhum dos pacientes recebeu alta, e são acompanhados clínica e radiograficamente a cada ano.

5.8. Tempo de preservação

O tempo médio de preservação foi de 38,22 meses, variando de 3 a 174 (\pm 51,68) meses. O menor tempo de preservação foi observado em um paciente exibindo um GCCG de pequenas dimensões tratado cirurgicamente, por meio de curetagem associada a ostectomia periférica.

6. Discussão

A natureza reparadora do GCCG, muito embora citada por Jaffe (1953) e defendida por outros autores não parece ser plausível, frente aos inúmeros relatos na literatura descrevendo o comportamento clínico desta lesão e evolução. A presença de GCCG agressivos encorajou alguns autores (Eckardt *et al.*, 1989; Whitaker & Waldron, 1993) a defender uma natureza neoplásica para esta lesão. Talvez exista realmente uma modalidade reparadora e a neoplasma, que até o momento não tenham sido separados, opinião dividida por outros autores (Auclair *et al.*, 1988; Whitaker & Waldron, 1993). Alternativamente, pode-se supor que o grupo de lesões que se comportam como neoplasmas pode se originar de lesões com características reparadoras, na qual algum evento epigenético ocorrendo nas células fusiformes mononucleares modificariam o seu ciclo celular, fazendo-as capazes de recrutar monócitos e induzir sua diferenciação em osteoclastos. Outros estudos poderão acrescentar sobre os mecanismos que iniciam a formação desta lesão. No entanto, este grupo de lesões continua a não representar exatamente o conceito de neoplasma ou lesão reparadora. 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 reparadoras e parcialmente neoplásicas – sendo esta a opinião mais recente proposta acerca de sua natureza (Regezi, 2004).

No que se refere a provável relação do GCCG com o TCG, há duas linhas de pensamento claramente definidas. Waldron & Shafer (1966) acreditam que o GCCG é um análogo, ou provavelmente idêntico ao TCG. De acordo com estes autores, as lesões na face são encontradas mais precocemente em virtude da dor, como pelo envolvimento do nervo alveolar inferior, enquanto que certo desconforto nos ossos longos é geralmente ignorado. Até mesmo discreto aumento de volume nos maxilares são perceptíveis. Enquanto que lesões com dimensões de cerca de 1 – 3 cm podem ser detectadas na cavidade oral, lesões com dimensões de 5 – 10 cm em ossos longos podem não ser percebidas. Assim, as diferenças de idade e comportamento clínico, geralmente citadas como diferenças entre as lesões em

questão, estão mais relacionadas com a anatomia dos maxilares, que permite um diagnóstico mais precoce. Em oposição, alguns autores defendem que estas duas lesões são entidades distintas em virtude da diferença de comportamento clínico encontrada entre elas, e das diferenças histológicas, embora exista uma intersecção nos achados em que algumas lesões permanecem indistinguíveis (Austin *et al.*, 1959; Bhaskar *et al.*, 1959). O TCG é uma lesão tipicamente dolorosa, acometendo predominantemente o fêmur, tibia e rádio de adultos de 20 – 40 anos, com alta tendência a recidiva e possibilidade metastática (Auclair *et al.*, 1988). Hutter *et al.* (1962), revisaram 76 casos de TCG. Destas, apenas 58% foram curadas apenas com curetagem; o restante requereu cirurgia mais agressiva. Ainda, apenas 38% foram curadas na primeira modalidade terapêutica, seja ela cirurgia, irradiação ou uma combinação dos dois. Até o momento não existem estudos conclusivos que permitam apoiar uma ou outra hipótese, muito embora mesmo as lesões consideradas como GCCG agressivos apresentem uma melhor evolução e prognóstico.

O GCCG representa menos que 7% de todos os tumores benignos dos maxilares (Dahlin, 1986; Regezi, 2002), mas dados relativos a sua ocorrência na população de uma maneira geral são escassos na literatura. Em um estudo epidemiológico realizado com a população da Holanda (de Lange *et al.*, 2004) foi encontrada uma incidência de 0,00011%; na ausência de estudos similares com outras populações estima-se que este número represente aproximadamente a incidência do GCCG em outras partes do mundo. A sua baixa incidência é um fator que dificulta um maior entendimento desta lesão, uma vez que não existem estudos prospectivos bem delineados com amostras representativas e com grupos bem definidos separados de acordo com o tipo de GCCG – agressivo ou não.

A distribuição do GCCG de acordo com a idade nas 2 primeiras décadas de vida está em conformidade com a literatura, que evidencia uma maior ocorrência desta lesão em adultos jovens, muito embora possa ocorrer em qualquer idade (Kramer *et al.*, 1991; Sidhu *et al.*, 1995; Kaffe *et al.*, 1996; Pogrel *et al.*, 1999). Não foi observado nenhum caso de GCCG em indivíduos da cor amarela. A maior

incidência desta lesão, cerca de 71,4% dos casos, ocorreu em indivíduos de cor branca.

A literatura relata uma maior prevalência do GCCG no gênero feminino (Waldron & Shafer, 1966; Auclair *et al.*, 1988; Eisenbud *et al.*, 1988; Kramer *et al.*, 1991; Whitaker & Waldron, 1993; Miloro & Quinn, 1995; Pogrel *et al.*, 1999; Regezi, 2002). Segundo dados do IBGE*, a população brasileira apresenta uma predominância do gênero feminino sobre o masculino, representada por uma relação de 1: 0,97, respectivamente. No entanto, do total de casos analisados (14), a maior prevalência de GCCG se deu em indivíduos do gênero masculino (64,3%), o que não está em conformidade com outros estudos na literatura. Contudo, o tamanho da amostra não permite especulações sobre uma predileção entre gêneros. Embora a presente amostra não apresente casos de GCCG no período gestacional, devem ser realizadas algumas considerações a este respeito. O rápido crescimento de GCCG durante a gravidez é um fenômeno conhecido (Csillag *et al.*, 1997; O'Regan *et al.*, 2001), e parece ser mais decorrente de um estímulo a uma lesão já existente que o resultado do aparecimento de uma nova lesão. Isto, associado ao fato de que esta lesão é mais freqüente em mulheres faz com que muitos autores desconfiem que hormônios femininos desempenhem algum papel nesta lesão. Estrógeno e progesterona são possíveis fatores, com influência conhecida em outras lesões vasculares, muito embora o papel desempenhado por estes hormônios ainda não esteja estabelecido. No entanto, muito embora Gunham *et al.* (1998) tenham detectado receptores de estrógeno – mas não de progesterona, em aproximadamente metade de sua amostra de granuloma de células gigantes periféricos, outros autores não detectaram a presença de receptores para estes hormônios em GCCG (Whitaker *et al.*, 1994). Talvez estas lesões contenham estes receptores, mas em concentrações que não permitiram a sua detecção, ou mesmo presentes, o anticorpo empregado não sensível suficiente para sua identificação ou a técnica de processamento histológico tenha afetado os resultados da imunohistoquímica. Outra possibilidade é que o GCCG realmente não apresente receptores para estrógeno/progesterona, e seu desenvolvimento não esteja diretamente relacionado aos níveis hormonais.

* <http://www.sidra.ibge.gov.br>

É conhecido o efeito imunossupressor destes hormônios (Whitaker *et al.*, 1994), o que pode predispor indivíduos ao aparecimento de certas lesões, como o GCCG. Outra possível causa para este fenômeno pode ser os inúmeros fatores de crescimento circulantes durante a gravidez, mas estas hipóteses necessitam de maiores estudos com amostras mais representativas encorajar afirmações mais definitivas. A calcitonina é um hormônio peptídico incapaz de atravessar a barreira hemato-encefálica (O'Regan *et al.*, 2001). No entanto, suas apresentações farmacêuticas ainda não foram adequadamente testadas no período gestacional e geralmente são empregadas para desordens do período pós-menopausa, doença de Paget e hipercalcemia de malignidades. Poucos relatos de seu emprego são relatadas na literatura no período gestacional. A calcitonina de salmão em altas doses determina diminuição do peso ao nascimento em coelhos, possivelmente por alterações no metabolismo da genitora, e inibe a lactação (O'Regan *et al.*, 2001). Desta forma, mesmo que lesões neste período apresentem muitas vezes uma evolução de forma mais agressiva, a segurança do seu emprego ainda não foi totalmente elucidada.

Em oposição ao descrito na literatura por diversos autores (Auclair *et al.*, 1988; Kramer *et al.*, 1991; Sidhu *et al.*, 1995; Kurtz *et al.*, 2001; de Lange *et al.*, 2005), o GCCG distribuiu-se mais freqüentemente na maxila que na mandíbula; contudo, apresentou uma distribuição nestes ossos semelhante ao descrito na literatura atingindo principalmente a região anterior da maxila, e distribuindo-se de maneira uniforme na mandíbula (Waldron & Shafer, 1966; Whitaker & Waldron, 1993; Sidhu *et al.*, 1995; de Lange *et al.*, 2005). Muito embora as áreas de maior ocorrência do GCCG sejam descritas na literatura, nenhum fator ainda parece explicar este padrão. Em virtude das características anatômicas da maxila, a manifestação clínica, evolução, tratamento e prognóstico do GCCG em maxila apresentam algumas diferenças em relação à mandíbula. A natureza medular da maxila e as delgadas corticais ósseas permitem uma expansão maior da lesão que na mandíbula. Assimetria facial é mais aparente, o que faz com que alguns pacientes procurem tratamento mais precocemente que em lesões mandibulares. De todos os casos envolvendo a maxila, apenas 1 caso não apresentou

tumefação facial. Adicionalmente, obstrução nasal, epistaxe, diplopia, epífora, e obstrução nasal, em resultado do envolvimento de estruturas importantes, como o seio maxilar, cavidade nasal, órbita e base do crânio influenciam o manejo e prognóstico do GCCG em maxila (Cohen & Hertzanu, 1988; Sidhu *et al.*, 1995; Arda *et al.*, 2003; Rawashdeh *et al.*, 2006). No entanto, em virtude das estruturas anatômicas previamente citadas, o tratamento cirúrgico na maxila envolve uma cirurgia mais meticulosa, em que remanescentes da lesão podem não ser curetados, em oposição a anatomia menos complexa do terço inferior da face.

A ocorrência e distribuição do GCCG dentro da amostra estudada podem ser explicadas pela própria característica do atendimento. Apenas 1 caso dos que constituem a amostra foi encaminhado sem diagnóstico prévio. Todos os demais casos foram encaminhados pelo Orocentro da FOP – Unicamp com diagnóstico definitivo, para tratamento específico. Este direcionamento poderia explicar alguns aspectos como a ocorrência estrita das lesões somente nos maxilares, a despeito de sua baixa incidência em outros ossos da face, ou a sua distribuição entre os gêneros. Podem ocorrer modificações da ocorrência do GCCG dentro de uma população estudada em virtude desta característica de demanda social; uma extrapolação a partir deste argumento seria uma maior incidência no gênero masculino encontrada por Rawashdeh *et al.* (2006) ao estudar os casos de GCCG somente em maxila, excluindo os que apresentaram envolvimento mandibular. Outro aspecto importante que pode ser explicado pelas características do atendimento relaciona-se as manifestações clínicas do GCCG. O GCCG manifesta-se também como lesões de pequenas dimensões, assintomáticas, podendo inclusive complicar o diagnóstico de lesões endodônticas, como relatado por Dahlkemper *et al.* (2000). Uma vez que a amostra representa casos já diagnosticados, encaminhados para tratamento específico, lesões menores, indolentes, cujo tratamento normalmente é representado pela biópsia excisional não fizeram parte da amostra. Em consequência da amostra ser representada por lesões de maiores dimensões, a maior parte dos casos foi tratada por meios clínicos, reduzindo a morbidade do tratamento desta entidade. De semelhante modo, dos casos tratados cirurgicamente, apenas 1 foi tratado sob anestesia local;

todos os demais exigiram anestesia geral para uma adequada anestesia e estabilização do paciente durante o procedimento.

A análise do comportamento clínico do GCCG, como sugerido por outros autores (Chuong *et al.*, 1986; Kramer *et al.*, 1991), assume grande importância ao se considerar que os métodos laboratoriais foram pouco específicos, não servindo como parâmetros fiéis para previsão da evolução clínica para esta lesão (Franklin *et al.*, 1979; Regezi *et al.*, 1986; Ficarra *et al.*, 1987; Auclair *et al.*, 1988; Eckardt *et al.*, 1989; O'Malley *et al.*, 1997; Kruse-Lösler *et al.*, 2003). De fato, a partir deste raciocínio, alguns aspectos clínicos assumem importância fundamental, influenciando inclusive o tipo de tratamento mais adequado para a lesão confrontada.

O GCCG geralmente está associado a áreas dentadas, não sendo incomum a sua proximidade com ápices dentais. Se há vitalidade pulpar, o tratamento é direcionado a lesão intra-óssea. Nos casos em que não há vitalidade pulpar e o dente apresenta algum sinal de lesão cariosa ou doença periodontal, o GCCG pode ser facilmente confundido com um granuloma ou cisto periapical. Uma vez que o GCCG, apesar de apresentar uma etiologia desconhecida, parece ser uma lesão de origem não-inflamatória, o tratamento endodôntico não deve trazer melhora ao quadro. O acompanhamento pós-tratamento é um dos métodos principais de detecção de lesões peri-radiculares não-inflamatórias; falta deste acompanhamento faz com que somente o paciente decida o melhor momento de retornar ao profissional. Esta situação não é adequada, e pode levar ao um crescimento completamente indesejável da lesão, aumentando a morbidade do tratamento a ser instituído.

É interessante perceber que a maioria dos GCCG não se apresenta como extremos de comportamento clínico – nem como lesões indolentes, nem como lesões de grande agressividade. Este fato pode ser percebido pelo estudo radiográfico de 83 GCCG (de Lange *et al.*, 2005), em que se relatou uma incidência de 9% destas lesões como pequenas lesões apicais e 10,1% como grandes lesões multiloculares com diâmetros superiores a 4 cm, ou seja, a maior parte das lesões apresentaria-se entre estes dois extremos.

Os aspectos radiográficos do GCCG são inconclusivos, não sendo claramente descritos na literatura. Os achados radiográficos do presente estudo estão em conformidade com a literatura (de Lange *et al.*, 2005). Como encontrado por Bodner & Bar-Ziv (1996), deslocamento de dentes e/ou reabsorção radicular também podem ocorrer. As margens da lesão são descritas como bem definidas em 56% dos casos, mal definidas em 30%, e difusas nos restantes 14% (Kaffe *et al.*, 1996). Na maxila, as descrições relatam radiolucências variando uniloculares a multiloculares, com bordas que podem ser bem ou pobremente definidas (Worth, 1963; Cohen & Hertzanu, 1988; Kaffe *et al.*, 1996). A radiolucência normal do seio maxilar pode não estar alterada apesar do deslocamento superior de sua margem inferior pela expansão da lesão (Sidhu *et al.*, 1995). No entanto, o GCCG pode determinar velamento do seio maxilar com espessamento da mucosa secundariamente a infecção (Som *et al.*, 1983), muito embora este achado não tenha sido observado. Nesta amostra, conforme relato prévio na literatura, há uma relação direta entre as dimensões da lesão e a locularidade (Kaffe *et al.*, 1996), sendo lesões com uma média de dimensão de 4,05cm normalmente uniloculares. Isto está em conformidade com o nosso estudo, no qual a média de dimensão das lesões estudadas foi de 3,3 cm, sendo 85,72% destas uniloculares. De semelhante modo, o deslocamento dentário ocorreu em 6 casos, sendo a reabsorção radicular verificada em apenas 2 casos, o que está em conformidade com relatos prévios (Austin *et al.*, 1959; Waldron & Shafer, 1966; Cohen & Hertzanu, 1988; Kaffe *et al.*, 1996).

A tomografia computadorizada pode fornecer dados detalhados para avaliação do GCCG, como a verdadeira extensão da lesão e destruição de tecido ósseo, perfurações de corticais ósseas e envolvimento de estruturas nobres adjacentes. Esses dados são importantes para se avaliar a agressividade da lesão, uma vez que outros métodos não se mostraram eficientes para esta finalidade (Chuong *et al.*, 1986), e se tornam especialmente importantes quando o tratamento clínico é considerado. Adicionalmente, a perfuração de corticais é um importante fator a ser considerado no que se refere a recidiva. Nestes casos, existe a possibilidade da permanência de fragmentos da lesão após o tratamento

cirúrgico, favorecendo o crescimento do GCCG a partir de uma lesão residual – não representando uma recidiva de fato. Para evitar-se tal ocorrência, os tecidos moles relacionados com o local da perfuração devem ser removidos. A importância da perfuração de corticais foi salientada por outro autor (Minic & Stajcic, 1996). No entanto, o emprego de tomografias computadorizadas pode não se justificar em virtude dos altos custos envolvidos. Ela estaria indicada para lesões de maiores dimensões, para se avaliar o envolvimento de outras estruturas anatômicas, e, junto aos parâmetros clínicos, planejar-se o tratamento e estimar-se o prognóstico do caso.

Os aspectos histopatológicos do GCCG são bem conhecidos; no entanto, o significado dos achados histopatológicos ainda não foi claramente definido. Nos últimos anos, os patologistas concentraram-se em identificar parâmetros histopatológicos que permitam uma antecipação do prognóstico do GCCG. No entanto, na atualidade ainda não existem critérios histológicos confiáveis para se distinguir GCCG agressivos ou não.

Os investigadores convergiram para temas como as células do estroma, vascularidade, grau de hemorragia, a presença ou não de mitoses, mas estes estudos não levaram a resultados definitivos (Abrams & Shear, 1974; Franklin *et al.*, 1979). Muitos estudos valorizaram aspectos relativos às células gigantes desta lesão, tentando trazer entendimento ao verdadeiro significado biológico deste tipo celular (Adkins *et al.*, 1969; Abrams & Shear, 1974; Franklin *et al.*, 1979). No entanto, a influência das células gigantes no comportamento clínico desta lesão não parece ser significativa, como apontado pelo estudo de Eckardt *et al.* (1989). O estudo conduzido por El-Mofty & Osbody (1985) também sugere que as células gigantes do GCCG são mais reativas que neoplásicas. No que diz respeito a sua origem, atualmente existe um consenso de que seja composta por uma população com características intermediárias de osteoclastos e macrófagos (Tiffée & Aufdemorte, 1997; Vered *et al.*, 2006).

Os estudos realizados por Ficarra *et al.* (1987) e Eckardt *et al.* (1989), embora contribuam ao entendimento desta lesão, também não permitem se relacionar unicamente as células gigantes com o comportamento clínico da lesão.

De fato, duas dificuldades podem ser apontadas neste estudo: a sua natureza retrospectiva, dificultando a padronização na coleta dos dados clínicos, e a imprecisão na mensuração celular em virtude de imprecisão humana, como ressaltado por Franklin *et al.* (1979) e corroborado em outro estudo que mostrou através de várias secções e reconstruções 3D que as células gigantes podem variar consideravelmente em forma e tamanho (Abrams & Shear, 1974). Conseqüentemente, no estudo realizado por Ficarra *et al.* (1987) apresenta uma inerente falta de acurácia, como qualquer metodologia empregada utilizando mensurações em apenas duas dimensões.

De fato, algumas lesões, apesar de apresentar aspectos histopatológicos inocentes, demonstram um comportamento agressivo com tendência a recidiva, como ressaltado por Chuong *et al.* (1986). Mas alguns critérios histopatológicos como o número de células gigantes, o número de núcleos e a distribuição das células gigantes no estroma foram empregados com algum sucesso para diferenciar TCG de GCCG (Dahlin *et al.*, 1967).

Faz-se mister relacionar a importância das células do estroma da lesão sobre as células gigantes. Em um estudo conduzido com transplantes de GCCG em cobaias atímicos, Cohen *et al.* (1988) verificaram um rápido desaparecimento das células gigantes, enquanto que as células do estroma permaneceram viáveis. Este achado pode indicar que as células do estroma são componentes biologicamente estáveis, e que as células gigantes representam uma população celular muito mais reativa que neoplásica. Outro argumento a este favor é a atividade mitótica *in vivo* das células unicelulares, quando comparadas as CGM (Cohen & Altini, 1980). Atividade mitótica das CGM não foi observada, sugerindo que estas representem um estágio mais avançado de diferenciação. Uma variedade de tratamentos é proposta para o GCCG.

A modalidade de tratamento usualmente depende de fatores como: agressividade, localização, tamanho e aparência radiográfica. A existência de marcadores moleculares, biológicos ou genéticos para especulações sobre o prognóstico e evolução clínica seria o ideal. No entanto, até o momento, estes parâmetros não estão definidos com objetividade. Até o momento, os critérios

descritos por Chuong *et al.* (1986) parecem ser mais importantes para avaliação da agressividade do GCCG. Outros fatores importantes no julgamento clínico acerca da melhor modalidade de tratamento são: o tempo de tratamento, o tempo entre a instituição do tratamento e a resposta clínica, o grau de colaboração do paciente e o custo.

A abordagem mais adequada no tratamento do GCCG é alvo de extensa discussão na literatura. O GCCG, especialmente quando se manifesta agressivamente, é uma lesão de difícil manejo, pelo seu comportamento de difícil previsão, sendo localmente destrutiva e com elevados índices de recidiva. Por se tratar de uma lesão incomum, existem poucos estudos clínicos com uma amostra de pacientes numerosa, e longos períodos de acompanhamento. Adicionalmente, a exata origem celular e biologia deste tumor são pouco conhecidas. Além de ser uma lesão localmente destrutiva e com elevado índice de recidiva, a dor também é um sintoma plausível nos pacientes portadores de GCCG. Logo, o tempo entre a instituição do tratamento e a resposta clínica é um importante fator para o julgamento da melhor opção terapêutica. Neste ponto, o tratamento cirúrgico assume grande importância, uma vez que os resultados são obtidos imediatamente. O tratamento tradicional para o GCCG é a exérese cirúrgica por curetagem, e pouca controvérsia permanece acerca deste tipo de tratamento; em alguns casos, a curetagem pode ser complementada com crioterapia (Webb & Brockbank, 1986) ou ostectomia periférica (Eisenbud *et al.*, 1988; Kramer *et al.*, 1991), mais freqüentemente realizada e que não exige instrumental específico para sua realização. No entanto, o emprego da crioterapia como adjunto no tratamento cirúrgico é uma opção viável. Os efeitos biológicos da crionecrose são bem documentados e, de maneira mais específica, estudadas no tecido ósseo (Bradley & Fisher, 1975). Deve-se atentar para o enfraquecimento do arcabouço ósseo que ocorre aproximadamente 8 semanas após a crioterapia, especialmente em casos de lesões de grandes dimensões, para se adotar medidas de precaução de fraturas de mandíbula neste período (Webb & Brockbank, 1986).

Os termos usualmente empregados para o tratamento cirúrgico do GCCG são a enucleação ou curetagem (Whitaker & Waldron, 1993; Minic & Stajic,

1996). O termo enucleação pressupõe a exérese de lesões císticas ou sólidas, com uma cápsula ou revestimento bem definido. Por outro lado, o termo curetagem remete a uma abordagem cirúrgica mais agressiva, que inclui remoção da lesão da lesão em sua totalidade com tecido ósseo periférico. Logo, o termo curetagem parece ser mais adequado para descrever o tipo de tratamento cirúrgico empregado para estas lesões. Muito embora alguns autores descrevam a ressecção em bloco como modalidade de tratamento para lesões agressivas (Chuong *et al.*, 1986; Bataineh *et al.*, 2002), esta opção de tratamento não parece ser a ideal. O defeito resultante e as baixas conseqüências de possíveis recidivas desencorajam o seu emprego. A morbidade e as seqüelas resultantes são os fatores mais negativos associados ao tratamento cirúrgico. Dentre as possíveis seqüelas, as perdas dentárias podem ser associadas ao tratamento cirúrgico do GCCG de grandes dimensões; em pacientes pediátricos, germes dentários freqüentemente precisam ser sacrificados, determinando deformidades de graus variados, muitas vezes de difícil correção. Esta situação pode ser visualizada analisando-se o caso de dois pacientes tratados cirurgicamente, cujo tratamento resultou em perdas dentárias e defeitos ósseos de difícil correção. Nestes casos, procedimentos avançados de osteopromoção foram empregados, como a distração osteogênica alveolar e enxertia óssea autógena, associados a reabilitação implanto-suportada, para uma minimização das seqüelas decorrentes do tratamento instituído.

O entendimento dos mecanismos moleculares do GCCG é bastante importante para estabelecer-se um tratamento clínico baseado em substâncias que bloqueiem a sua evolução. Teoricamente, controlando a proliferação das células mononucleares fusiformes, obter-se-ia o melhor benefício terapêutico. Um alvo potencial para o controle da proliferação destas células pode ser o MDM2 *protein/gene*, que pode ser super expresso em TCG e GCCG (de Souza *et al.*, 1999; Evdokiou *et al.*, 2001). Até o momento, esta proteína, que promove proliferação através do p53, é a única do ciclo celular super expressa nestas lesões. Contudo, esta possibilidade representa somente uma perspectiva futura. O controle do crescimento do GCCG é mais comumente realizado através do

controle da osteoclastogênese, uma vez que este representa um processo mais conhecido.

Um dos agentes que bloqueiam a atividade osteoclástica é a calcitonina. O mecanismo de ação da calcitonina no tratamento do GCCG é especulativo, muito embora tenham sido identificados receptores para calcitonina nas células gigantes da lesão (Flanagan *et al.*, 1988; Pogrel *et al.*, 1999). Ela pode antagonizar atividade osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea, ou agir diretamente nos tipos celulares da lesão. A lógica para o emprego desta substância se origina da aparência histológica do GCCG ao tumor marrom, e que, conseqüentemente um hormônio ainda não conhecido semelhante ao PTH poderia induzir esta lesão (Harris, 1993). Contudo, não há evidências da existência deste hormônio até o momento. Acredita-se que as células gigantes sejam osteoclastos, como verificado em um estudo imuno-histoquímico usando anticorpos monoclonais específicos para estas células (Flanagan *et al.*, 1988). Evidência indireta que levou a esta suspeita provém da reação *in vitro* de células gigantes na presença da calcitonina, que determinou reabsorção óssea típica de osteoclastos (Chambers *et al.*, 1985; Flanagan *et al.*, 1988). Também foi demonstrada a existência de receptores para calcitonina nas células gigantes multinucleadas (Flanagan *et al.*, 1988; Pogrel *et al.*, 1999), inclusive em TCG em outras partes do esqueleto (Maeda *et al.*, 1994), de tal forma que a calcitonina exerce de fato algum controle sobre a lesão. É interessante ressaltar também a existência de receptores para glucocorticóides nas células gigantes. No entanto, investigações baseadas em ensaios imuno-histoquímicos sugerem que são as células do estroma, ou fibroblastos, que correspondem a célula etiológica do GCCG, e que as células gigantes são secundárias ou reacionais (Lucas, 1976; El-Mofty & Osdoby, 1985; Cohen *et al.*, 1988; O'Malley *et al.*, 1997; Tiffée & Aufdemorte, 1997), de tal forma que a calcitonina não atua sobre o tipo celular em proliferação. Como o seu emprego afeta as células mononucleares permanece indeterminado. Apesar disto, a administração de calcitonina tem mostrado resultados positivos.

A absorção da calcitonina por via nasal varia de 20 a 100%, quando comparado a administração por via subcutânea, e o tempo necessário a obtenção

de um nível plasmático é de 0,25h a 0,75h. A concentração plasmática máxima após a primeira hora de administração por esta via é menor, mas a absorção é mais prolongada. Estas diferenças na farmacocinética entre as duas vias são compensadas pelas variações na dose (de Lange *et al.*, 2006). Dentre as vantagens para a administração nasal, destacam-se os menores efeitos colaterais e o conforto, que facilita este tratamento em crianças. Como desvantagens a necessidade de um incremento na dose, de absorção variável, e a necessidade de mais estudos relatando o seu uso. Outro aspecto importante na utilização desta droga e que tanto a dose ideal, como a duração de tratamento ainda não são claramente estabelecidos, como evidenciado em um estudo duplo cego envolvendo administração de placebo e calcitonina por via nasal a pacientes portadores de GCCG (de Lange *et al.*, 2006). Os possíveis efeitos colaterais do emprego da calcitonina – náusea, vertigens, vômitos, cefaléia e diarreia (de Lange *et al.*, 1999) – embora relatados previamente, não foram observados na amostra. Este fato pode ser explicado tanto pela reduzida amostra que fez uso desta substância, quanto pela via de administração empregada no protocolo da FOP – Unicamp, que reconhecidamente leva a um menor desenvolvimento de efeitos colaterais.

Outros aspectos são interessantes no tratamento com administração de calcitonina. O primeiro é que alguns pacientes apresentam pouca ou nenhuma resposta a sua administração. O segundo é que, independente da dose de calcitonina empregada, os níveis séricos de fosfatase alcalina não são diminuídos a partir de um determinado ponto. Muito embora este fenômeno seja pouco conhecido, alguns pacientes apesar de exibir este quadro apresentam boa evolução clínica (de Lange *et al.*, 1999). O terceiro, e considerado um problema em potencial, é o desenvolvimento de resistência a calcitonina, conhecido como fenômeno de escape. Nesta situação, pacientes que inicialmente responderam favoravelmente a calcitonina apresentam uma redução nesta resposta com o tempo – como verificado em um caso da amostra. Neste caso em especial, o tratamento com calcitonina foi instituído não levando a uma resposta clínica satisfatória após um período de 13,2 meses, o que levou a uma mudança no seu

plano de tratamento. Um aumento da atividade osteoclástica em virtude da diminuição do número de receptores de calcitonina pode ser uma explicação plausível para tal (Maeda *et al.*, 1994; de Lange *et al.*, 2006), mas os mecanismos que levam a esta diminuição permanecem desconhecidos. No entanto, esteróides apresentam o potencial de aumentar a quantidade de receptores de calcitonina, por aumentar a expressão dos genes que os transcrevem (Wadda *et al.*, 1997). Pode-se deduzir deste fato que a administração simultânea de corticosteróides pode diminuir o fenômeno de escape, oferecendo boas perspectivas de tratamento para os casos em que se observa uma diminuição da resposta da calcitonina. No entanto, são necessários estudos prospectivos auxiliados pela imunohistoquímica para se definir não somente a eficácia deste protocolo, mas também doses ideais e o intervalo de administração de cada droga.

O tratamento baseado na administração de corticosteróides e calcitonina tem se mostrado bastante promissor. Após o tratamento com administração intralesional de corticosteróides ou calcitonina, algumas lesões parecem regredir deixando uma fibrose residual, enquanto em outras ocorre um reparo ósseo, em conformidade com outros relatos na literatura (Harris, 1993; Pogrel *et al.*, 1999; O'Regan *et al.*, 2001). Vários relatos demonstram o sucesso com o seu tratamento ou a diminuição da morbidade do procedimento cirúrgico, além de apresentar relativo baixo custo e baixo risco. A inconveniência da necessidade de várias consultas, necessitando de colaboração do paciente, bem como a presença de poucos estudos a longo prazo são desvantagens deste tipo de tratamento.

A administração intralesional de corticosteróides é uma opção de tratamento eficaz e preconizado por diversos autores (Jacoway *et al.*, 1988; Kermer *et al.*, 1992; Terry & Jacoway, 1994; Rajeevan & Soumithram, 1998; Khafif *et al.*, 2000; Adornato & Patricoff, 2001; Kurtz *et al.*, 2001; Carlos & Sedano, 2002; Oda, 2003; Pogrel, 2003). Os protocolos incluem 6 injeções, com intervalos semanais (Jacoway *et al.*, 1988; Terry & Jacoway, 1994; Khafif *et al.*, 2000; Carlos & Sedano, 2002). A hipótese que impulsionou o emprego de corticosteróides foi a semelhança histológica do GCCG com o sarcóide; como os corticosteróides são eficazes contra estes, o GCCG responderia igualmente a este tratamento (Terry &

Jacoway, 1994). Entretanto, há um consenso de que a esta semelhança é apenas superficial, como evidenciado em estudo realizado por meio de imunohistoquímica (O'Malley *et al.*, 1997). No entanto, as células gigantes desta lesão apresentam uma fração que expressam receptores para glucocorticóides, o CD-68, e alpha-1-antitripsina, ambos marcadores para macrófagos (Tiffée & Aufdemorte, 1997). Os esteróides devem agir, portanto, suprimindo algum componente inflamatório – reduzindo o número de monócitos – ou angiogênico da lesão (Pogrel *et al.*, 1999; Regezi, 2004). Outra possível explicação para o sucesso reside na possível inibição de reabsorção óssea e inibição e proliferação de osteoclastos (Hirayama *et al.*, 2002).

No entanto a administração de corticosteróides no interior da lesão fica progressivamente mais difícil com o processo de cura, e em alguns casos parece não trazer benefício (de Lange *et al.*, 1999; Pogrel *et al.*, 1999). Talvez este fato, registrado em 2 casos da presente amostra, esteja relacionado com a ausência de receptores para glucocorticóides, como salientado por Vered *et al.* (2006). Um estudo poderia ser realizado nos casos da amostra tratados clinicamente, para elucidar tal hipótese, e verificar se há relação entre o padrão de expressão de receptores para corticosteróides ou calcitonina de cada lesão com a evolução clínica de cada caso.

Recentemente, foi demonstrado que a osteoclastogênese está sob a influência da osteoprotegerina (inibidora de reabsorção) e sua antagonista, a osteoprotegerina-ligante (desencadeia a reabsorção) via uma proteína receptora expressa nos osteoclastos conhecida como RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor-kB*) (Bolon *et al.*, 2002). Uma vez que estas proteínas foram demonstradas em GCCG (Regezi, 2004), o controle sobre estas proteínas pode representar uma outra estratégia para o tratamento destas lesões. Todavia, a utilidade do seu emprego e seus efeitos colaterais ainda não foram avaliados.

Muito embora possa haver intenso extravasamento de células vermelhas em alguns GCCG, estes tumores não apresentam uma natureza essencialmente vascular, já que as células em proliferação não são células endoteliais. Apenas uma pequena porcentagem das células nesta lesão é endotelial. A explicação para

o extravasamento de células vermelhas está relacionada a permeabilidade vascular associada a liberação de citocinas pelas células mononucleares. É interessante perceber que alguns TCG podem exibir hipervascularidade, atribuída a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (Zheng *et al.*, 2000). De fato, nos TCG, a expressão do VEGF é relacionada não somente a angiogênese, mas também a osteoclastogênese; no GCCG, a presença de VEGF ainda não sofreu apreciações. Todavia, ensaios imuno-histoquímicos mostram que as células mononucleares da lesão são fibroblastos, e não células endoteliais (O'Malley *et al.*, 1997). Estudos com marcadores para o endotélio são positivos apenas na periferia do GCCG (Lim & Gibbins, 1995). Logo, uma vez que o GCCG não é de natureza endotelial, e sim uma lesão de provável origem fibroblástica, sem capacidade de sofrer metástases, o papel de agentes anti-angiogênicos seria menos significativo que em neoplasias malignas (Regezi, 2004), não trazendo benefício algum em casos como verificado por Lietman & Levine (2005). A vantagem terapêutica do uso do α -interferon é atribuída ao seu efeito anti-angiogênico, muito embora outros efeitos biológicos poderosos incluindo a inibição de reabsorção óssea não foram aparentemente considerados. Ainda, na maioria dos estudos relatados na literatura, esta substância é empregada como auxiliar ao tratamento cirúrgico por curetagem. Este fato dificulta a avaliação do seu benefício, uma vez que a melhora inicial pode resultar unicamente da interrupção da história natural do GCCG pelo procedimento cirúrgico. Poucos estudos com a administração isolada do α -interferon são encontradas na literatura; estudos prospectivos bem definidos são necessários para, junto com estudos experimentais, validar o seu emprego.

A radioterapia não deve ser considerada como uma opção viável para o tratamento do GCCG dos maxilares, sendo encontrada mais freqüentemente na literatura médica. Em nenhum caso da presente amostra este método foi usado para complementar o procedimento cirúrgico, ou tratada com este método, ou A possibilidade de tratamento não-cirúrgico com outros tipos de tratamento mais seguros e mais bem documentados, bem como o risco de transformação maligna contra-indicam o seu uso.

O índice de recidiva do GCCG pode ser tão alto quanto 45% ou 50% (Whitaker & Waldron, 1993), mas é normalmente considerado como situado entre 0 a 20% (Andersen *et al.*, 1973), e não está associada a conseqüências sérias como as observadas em recidivas de tumores mais agressivos.

Nas lesões consideradas agressivas, um elevado índice de recidiva é relatado (Chuong *et al.*, 1986; Ficarra *et al.*, 1987; de Lange *et al.*, 2005). Uma maior tendência a recidiva também é associada a pacientes mais jovens (Whitaker & Waldron, 1993; de Lange *et al.*, 1999; de Lange *et al.*, 2005;). Estes achados podem sugerir que o tratamento por curetagem de lesões de características agressivas em pacientes jovens pode não representar um tratamento adequado, especialmente considerando as possíveis seqüelas resultantes deste tratamento. No entanto, pacientes com GCCG de pequenas dimensões talvez se beneficiem mais do tratamento cirúrgico, considerando o desconforto causado pela duração do tratamento e efeitos colaterais da calcitonina. Há ainda, uma maior incidência de recidiva na maxila que na mandíbula, justificado pelas características anatômicas entre estas regiões que modificam o procedimento cirúrgico (Rawashdeh *et al.*, 2006). De semelhante modo, a modalidade de tratamento empregada também parece influenciar no processo de cura (de Lange *et al.*, 2005), de tal forma que o tratamento cirúrgico apresenta na literatura uma maior tendência a recidiva, quando comparado ao tratamento clínico com corticosteróides ou calcitonina. Talvez isto possa ocorrer em virtude da dificuldade da completa remoção cirúrgica da lesão, favorecendo o crescimento de lesões residuais. Ainda, outros fatores ainda não conhecidos podem estar relacionados com a recidiva do GCCG. Observando o querubismo, doença em que lesões de células gigantes ocorrem em virtude de anomalias genéticas, não são observadas recidivas após curetagem (Kaugars *et al.*, 1992; Van Damme & Mooren, 1994). Contudo, no GCCG, as recidivas podem ocorrer freqüentemente. Os achados do presente estudo corroboram estes dados. A amostra foi representada em sua maioria por lesões não agressivas, com uma dimensão média de 3,3 cm, em pacientes com uma idade média de 18,5 anos, e em sua maioria tratados por

meios não cirúrgicos. A ausência de recidiva é o resultado da combinação destes fatores.

Estudos prévios na literatura, em conformidade com os resultados obtidos, indicam que o tratamento clínico do GCCG é exeqüível. É importante para um adequado desenvolvimento desta terapêutica, uma combinação de esforços realizados em pesquisas clínicas e laboratoriais. Os primeiros, estudos prospectivos controlados, envolvendo uma amostra representativa, devem ser realizados. Estudos multicêntricos empregando os mesmos protocolos, se necessário, para compensar a baixa incidência do GCCG poderiam trazer mais entendimento acerca desta lesão, especialmente quando complementados por estudos laboratoriais. No âmbito laboratorial, foco na expressão de proteínas e genes deste tumor pode levar a identificação de alvos terapêuticos. Aferições em culturas de GCCG dos efeitos de drogas em potencial podem fornecer informações preliminares. Somente através da união destes esforços um regime baseado em evidências científicas, com resultados previsíveis, será obtido.

7. Conclusões

No presente estudo, a partir da metodologia empregada, e de acordo com os resultados encontrados até o momento podemos concluir que:

1. O tratamento cirúrgico é eficaz, oferecendo resultados imediatos, muito embora possa resultar em defeitos de difícil correção.
2. O tratamento clínico por meio de administração intralesional de corticosteróides ou administração diária de calcitonina são eficazes na maioria dos casos. No entanto, em algumas lesões, o efeito terapêutico desejado não é obtido.
3. O comprometimento do paciente com a proervação foi fundamental para o sucesso do tratamento.

Referências *

1. Abdo EN, Alves LCF, Rodrigues AS, Mesquita RA, Gómez RS. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43:74-76.
2. Abrams B, Shear M. A histologic comparison of the giant cells in the central giant cells granuloma and the giant cell tumor of long bone. *J Oral Pathol* 1974;3:217-23.
3. Adkins KF, Martinez MG, Robinson LH. Cellular morphology and relationship in giant-cell lesions of jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 28:216-22.
4. Adornato MC, Paticoff KA. Intralesional corticosteroid injection for treatment of central giant-cell granuloma. *J Am Dent Assoc* 2001; 132:186-190.
5. Al Sheddi M, Mosadomi H, Al Dayel F. Central giant cell granulomas of the jaws and giant cell tumor of the long bones. A clinicopathologic, cytometric, and immunohistochemical comparative study [abstract]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:195.
6. Andersen L, Fejerskov O, Philipsen HP. Oral giant cell granulomas: a clinical and histological study of 129 new cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973; 81:606-16.
7. Arda HN, Karakus MF, Ozcan M, Arda N, Gun T. Giant cell reparative granuloma originating from the ethmoid sinus. *Int J of Ped Otorhinolaryngol* 2003; 67:83-87.
8. Ardekian L, Manor R, Peled M, Laufer D. Bilateral central giant cell granulomas in a patient with neurofibromatosis: report of a case and report of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57:869-72.
9. Auclair PL, Cuening P, Kratochvil FJ, Slater LJ, Ellis GL. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1988; 66:197-208.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

10. Austin LT, Dahlin CD, Royer QR. Giant cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1959; 12:1285-1295.
11. Azria M. *The calcitonines, physiology and pharmacology*. London: Karger, 1989.
12. B Wiatrak, Gluckman JL, Fabian RL, Wesseler TA. Giant cell reparative granuloma of the ethmoid sinus. *Otolaryngol head Neck Surg* 1987; 97:504-509.
13. Bataineh AB, Al-Khateeb, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:756-761.
14. Bernier JL, Cahn LR. The peripheral giant cell reparative granuloma. *J Am Dent Assoc* 1954; 49:141.
15. Bernier JL. *The management of Oral Diseases*. St Louis, MO, Mosby, 1955, p. 640-641.
16. Bertioni F, Bacchini P, Staals EL. Malignancy in giant cell tumor of the bone. *Cancer* 2003; 97:2520-9.
17. Bhaskar SN, Bernier JL, Godby F. Aneurysmal bone cyst and other giant cell lesions of the jaws: report of 104 cases. *J Oral Surg* 1959; 17:30-41.
18. Bodner L, Bar-Ziv J. Radiographic features of central giant cell granuloma of the jaws in children. *Pediatr Radiol* 1996; 26:148-51.
19. Boedeker CC, Kayser G, Ridder GJ, Maier W, Shipper J. Giant cell reparative granuloma of the temporal bone: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2003; 82:926-9, 933-4, 936-7.
20. Bolon B, Shalhoub V, Kostenuik PJ, Campagnuolo G, Morony S, Boyle WJ, Zack D, Feige U. Osteoprotegerin, an endogenous antiosteoclast factor for protecting bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3121-35.
21. Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. *Br J Oral Surg* 1975; 13:11-127.

22. Buresh CJ, Seemayer TA, Nelson M, Neff JR, Dorfman HD, Bridge J. t(X;4)(q22;q31.3) in giant cell reparative granuloma. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 115:80-1.
23. Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002; 93:161.
24. Chambers TJ, Fuller K, McSheehy PMJ. The effects of calcium regulating hormones on bone resorption by isolated human osteoclastoma cells. *J Pathol* 1985; 145:297-305.
25. Chuong R, Kaban L, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44:708-13.
26. Cohen MA, Altini MA. A clinicopathological comparison of the peripheral and central giant cell granulomas of the jaw. *J Dent Res* 1980; 60:1266 (abstract).
27. Cohen MA, Grossman ES, Thompson SH. Features of central giant cell granuloma of the jaws xenografted in nude mice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1988; 66:209.
28. Cohen MA, Hertzanu Y. Radiologic features, including those seen with computed tomography, of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65:255-61.
29. Cooper A, Travers B. *Surgical essays*, London, Cox and Son, 1818. *apud* Shklar G, Meyer I. Giant cell tumors of the mandible and maxilla. *Oral Surg* 1961;14:809-827.
30. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield (Ill): Thomas; 1956. p. 1-181.
31. Csillag A, Pharoah M, Gullane P, Mancner K, Disney TV. A central giant cell granuloma influenced by pregnancy. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26:357-60.

32. Dahlin D. Bone tumors. 4th ed. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1986. p. 119-40.
33. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson Jr EW. Giant cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer* 1967; 25:1061-70.
34. Dahlkemper P, Wolcott JF, Pringle GA, Hicks ML. Periapical central giant cell granuloma: a potential endodontic misdiagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:739-45.
35. de Lange J, Rosenberg AJ, van den Akker HP, Koole R, Wirlds JJ, van den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28:372-6.
36. de Lange J, van den Akker GO, Veldhuijzen van Zanten HA, Engelshove H, van den Berg H, Klip H. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double blind placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:791-95.
37. de Lange J, van den Akker H. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99:464-70.
38. de Lange J, van den Akker HP, Klip H. Incidence and disease-free after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in the Netherlands: 1990–1995. *Head Neck* 2004; 26:792-5.
39. de Souza PE, Paim JF, Carvalhais JN, Gómez RS. Immunohistochemical expression of p53, MDM2, Ki-67 and PCNA in central giant cell granuloma and giant cell tumor. *J Oral Pathol Méd* 1999; 28:54-8.
40. Diamond DA, Berry SJ, Umbricht C, Jewett HJ, Coffey DS. Computerized image analysis of nuclear shape as a prognostic factor for prostatic cancer. *Prostate* 1982; 3:321-32.
41. Dimitakopoulos I, Lazaridis N, Sakellariou P, Asimaki A. Giant-Cell granuloma in the temporal bone: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:531-36.

42. Dowle CS, Owainati A, Bogins A, Burns K, Elis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic significance of the DNA content of human breast cancer. *Br J Surg* 1987; 74:133-36.
43. Eckardt A, Pogrel MA, Kaban LB, Chew K, Mayall BH. Central giant cell granulomas of the jaws – nuclear DNA analysis using images cytometry. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 1989; 18:3-6.
44. Eisenbud L, Stern M, Rothenberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac* 1988; 46:376-384.
45. El-Labban NG, Lee KW. Myofibroblasts in giant cell granuloma. An ultrastructural study. *Histopathology* 1983; 7:907-18.
46. El-Mofty SK, Osdoby P. Growth behavior and lineage of isolated and cultured cells derived from giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Pathol* 1985; 14:539.
47. Evdokiou A, Atkins GJ, Bouralexis S, Hay S, Raggatt LJ, Cowled PA, Graves SE, Clayer M, Findlay DM. Expression of alternatively-spliced MDM2 transcripts in giant cell tumours of bone. *Int J Oncol* 2001; 19:625-32.
48. Ficarra G, Kaban LB, Hansen LS. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: a clinicopathologic and cytometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64:44-9.
49. Flanagan AM, Tinkler SMB, Horton MA, Williams DM, Chambers TJ. The multinucleate cell in giant cell granulomas of the jaw are osteoclast. *Cancer* 1988; 62:1139.
50. Franklin CD, Graig GT, Smith CJ. Quantitative analysis of histological parameters in giant cell lesions of the jaws and the long bones. *Histopathology* 1979; 3:511.
51. Gunham M, Gunham O, Celasun B, Mutlu M, Bostanci H. Estrogen and progesterone receptors in the peripheral giant cell granulomas of the oral cavity. *J Oral Sci* 1998; 40:57-60.

52. Harris M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31:89-94.
53. Hirayama T, Sabokbar A, Athanasou NA: Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. *J Endocrinol* 2002; 175:155-75.
54. Hutter RVP, Worcester JN Jr, Frances KC, Foote FW Jr, Stewart Fw. Benign and malignant giant cell tumors of the bone. *Cancer* 1962; 15:653-90.
55. Jacoway JR, Howell FV, Terry BC. Central giant cell granuloma – An alternative to surgical therapy [abstract]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66:572.
56. Jaffe HL, Liechtenstein L, Portis RB. Giant cell tumours of bone. *Arch Path* 1940;30:933-1031.
57. JaffeHL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. *Oral Surg* 1953;6:159-75.
58. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, Ebb D, Smith PS, Folkman J. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. *Pediatrics* 1999; 103:1145.
59. Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granulomas of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81:720-6.
60. Kaugars GE, Niamtu J III, Svirsky JA. Cherubism: diagnosis, treatment, and comparison with central giant cell granulomas and giant cell tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73:369-74.
61. Kermer C, Millesi W, Watzke IM. Local injection of corticosteroids for central giant cell granuloma. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23:366-8.

62. Khafif A, Krempf G, Medina JE. Treatment of giant cell granuloma of the maxilla with intralesional injection of steroids. *Head Neck* 2000; 22:822-5.
63. Koay CB, Whittet HB, Ryan RM, Lewis CE. Giant cell reparative granuloma of the concha bulbosa. *J Laryngol Otol* 1995; 109:555-558.
64. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M, editors. Histological typing of odontogenic tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 31.
65. Kruse-Lösler B, Mishke KL, Kleinheinz J. Central giant cell granulomas of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;101:346-54.
66. Kurtz M, Mesa M, Alberto P. Treatment of a giant cell lesion of the mandible with intralesional glucocorticosteroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:636-7.
67. Lannon DA, Early MJ. Cherubism and its charlatans. *Br J Plast Surg* 2001; 54:708-11.
68. Lietman SA, Levine MA. Resolution of giant cell granuloma after treatment with calcitonina. *Oral Oncology Extra* 2005; 41:125-127.
69. Lim L, Gibbins JR. Immunohistochemical and ultrastructural evidence of a modified microvasculature in the giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79:190.
70. Lucas RB. Pathology of tumors of the oral tissues, 3rd ed. Churchill Livingstone, London, 1976, p.264.
71. Maeda A, Matshui H, Kanamori M, Yudoh K, Tsuji H. Calcitonin receptors on neoplastic mononuclear cells cultured from a human giant cell tumor of the sacrum. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; 120:272-8.
72. Mangion J, Rahman N, Edkins S, Barfoot R, Nguyen T, Sigurdsson A, *et al*. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16.3. *Am J Hum Genet* 1999; 65:151-7.

73. Miloro M, Quinn PD. Synchronous central giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53:1350-5.
74. Minic A, Stajcic Z. Prognostic significance of cortical perforation in the recurrence of central giant cell granulomas of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg* 1996; 24:104-108.
75. Mintz GA, Abrams AM, Carlsen GD, Melrose RJ, Fister HW. Primary malignant giant cell tumor of the mandible. *Oral Surg* 1981; 51:164-71.
76. O'Malley M, Pogrel MA, Stewart JC, Silva RG, Regezi JA. Central giant cell granulomas of the jaws: phenotype and proliferation-associated markers. *J Oral Pathol* 1997; 26:159-63.
77. O'Regan EM, Gibb DH, Odell EW. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonina. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:532-8.
78. Oda D. Alternative treatment for central giant cell "reparative" granuloma. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:110.
79. Pogrel MA, Regezi JA, Harris ST, Goldring SR. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57:848-53.
80. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:649-653
81. Rajeevan NS, Soumithram CS. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:303-4.
82. Rawashdeh MA, Bataineh AB, 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* 2006; 35: 60–66.
83. Regezi JA, Zarbo RJ, Lloyd RV. HLA-DR antigen detection in giant cell lesions. *J Oral Pathol* 1986; 15:434.
84. Regezi JA. Comments on the pathogenesis and medical treatment of central giant cell granulomas. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:116

85. Regezi JA. Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibrous, and giant cell lesions of the jaws. *Mod Pathol* 2002;15:331-41.
86. Rosenberg AJ, Bosschaart AN, Jacobs JW, Wirlds JJ, Koole R. Calcitonin therapy in large or recurrent central giant cell granulomas of the lower jaw. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141:335-9.
87. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Tratado de patologia bucal. 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1987.
88. Shklar G, Meyer I. Giant cell tumors of the mandible and maxilla. *Oral Surg* 1961;14:809-827.
89. Sidhu MS, Parkash H, Sidhu SS. Central giant cell granuloma of the jaws – review of 19 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33:43-46.
90. Som PM, Lawson W, Cohen BAC. Giant cell lesions of the facial bones. *Radiology* 1983; 147:129-134.
91. Stewart JCB. Tumores benignos não odontogênicos. *In: Regezi JA, Sciubba J, editores. Patologia bucal: correlações clinicopatológicas. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 1991. p.280-82.*
92. Stolovitzky JP, Waldron CA, McConnel FMS. Giant cell lesions of the maxilla and the paranasal sinuses. *Head Neck* 1994; 16:143-8.
93. Sugimachi K, Ide H, Okamura T, Matsuura H, Endo M, Inokuchi K. Cytophotometric DNA analysis of mucosal and submucosal carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1984; 53:2683-2687.
94. Terry BC, Jacoway JR. Management of central giant cell lesions. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1994; 6:579-600.
95. Tiffée JC, Aufdemorte TB. Markers for macrophage and osteoclast lineages in giant cell lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55:1108.
96. Tiziani V, Reichenberger E, Buzzo CL, Niazi S, Fukai N, Stiller M, *et al.* The gene for cherubism maps of chromosome 4p16. *Am J Hum Genet* 1999; 65:158-66.

97. Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, Fukai N, Maulik C, Garfinkle J, *et al.*, Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet* 2001; 28:125-6.
98. Van Damme PA, Mooren RECM. Differentiation of multiple giant cell lesions, Noonan-like syndrome, and (occult) hyperparathyroidism. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23:32-6.
99. Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical expression of glucocorticoid and calcitonina receptors as a tool for selecting therapeutic approach in central giant cell granuloma of the jawbones. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006, article in press available online at <http://www.sciencedirect.com>.
100. Wadda S, Udagawa N, Akatsu t, Nagata N, Martin TJ, Findlay DM. Regulation by calcitonin and glucocorticoids of calcitonina receptor gene expression in mouse osteoclast. *Endocrinology* 1997; 138:521-9.
101. Waldron CA, Shafer WG. The central giant cell reparative granuloma of the jaws: an analysis of 38 cases. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:437-47.
102. Waldron CA. Patologia óssea. *In*: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. *Patologia oral & maxilofacial*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 1998. p. 441-46.
103. Webb DJ, Brockbank J. Combined curettage and cryosurgical treatment for the aggressive “giant cell lesion” of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15:780-5.
104. Whitaker SB, Bouquot JE, Augusta GA, Morgantown W. Estrogen and progesterone receptor status of central giant cell lesion of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77:641-644.
105. Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:199-208.
106. Worth HM. *Principles and Practice of Oral Radiology Interpretation*. Chicago, IL, Chicago Year Book Medical Publishers, 1963, p. 498-505.

107. Yamaguchi T, Dorfman HD, Eisig S. Cherubism: clinicopathologic features. *Skeletal Radiol* 1999; 28:350-3.
108. Yamaguchi T, Dorfman HD. Giant cell reparative granuloma: a comparative clinicopathologic study of lesions in gnatic and extragnatic sites. *Int J Surg Pathol* 2001; 9:189-200.
109. Zheng MH, Xu J, Robbins P, Pavlos N, Wysocki S, Kumta SM, *et al.* Gene expression of vascular endothelial growth factor in giant cell tumors of bone. *Hum Pathol* 2000 31; 7:804-12.
110. Quan Z, Jus Q. Cytogenetic analysis on giant cell tumor of boné. *Chin J Pathol* 1994; 23:162-5.

Anexos

Anexo 1



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Avaliação retrospectiva do tratamento do granuloma de células gigantes atendidos pela área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba entre 1995 e 2005: Análise clínica e histológica", protocolo nº 071/2006, dos pesquisadores ANIBAL HENRIQUE BARBOSA LUNA e JOSE RICARDO DE ALBERGARIA BARBOSA, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 05/07/2006.

The Research Ethics Committee of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that project "Retrospective evaluation of the treatment efficacy of giant cell granulomas in Piracicaba Dental School between 1995 - 2005: Clinical and histologic analysis", register number 071/2006, of ANIBAL HENRIQUE BARBOSA LUNA and JOSE RICARDO DE ALBERGARIA BARBOSA, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for researching in human subjects and was approved by this committee at 05/07/2006.



Prof. Cecilia Gatti Guirado
Secretária
CEP/FOP/UNICAMP



Prof. Jacks Jorge Júnior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

Anexo 2



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

ÁREA DE CIRURGIA BUCO MAXILO FACIAL

NOME: _____
ENDEREÇO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____ ()
FONE() _____ NASC. ____/____/____ () SEXO M F COR _____
TRABALHO: _____ TELEFONE _____

QUEIXA PRINCIPAL-

HISTORIA DA DOENÇA-

REVISÃO DE SISTEMAS
Alergias:
Medicamentos:
Hospitalização:

HISTORIA MEDICA FAMILIAR:

HABITOS

EXAME FISICO GERAL:

PA

PULSO

FREQ. RES.

TEMP.

EXAME FISICO LOCAL:

FACE

CERVICAL

BUCAL:

EXAMES COMPLEMENTARES

Radiográfico:

Outros:

DIAGNÓSTICO:

PLANO DE TRATAMENTO:

OBSERVAÇÕES:

FOP- UNICAMP, ____ DE _____ DE _____

ALUNO: _____

PACIENTE: _____

PROFESSOR: _____



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

ÁREA DE CIRURGIA BUCO MAXILO FACIAL

CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, _____, abaixo assinado, autorizo a Faculdade de Odontologia de Piracicaba- Unicamp, por intermédio de seus alunos, devidamente assistidos e orientados por seus professores, a executarem o tratamento odontológico, de acordo com o planejamento proposto, o qual me foi explicado, compreendi e foi por mim aprovado.

Dou também, permissão para que este prontuário, com todos seus anexos, radiografias, fotografias, modelos, resultados de exames clínicos e laboratoriais, enfim tudo que resultar de qualquer procedimento de diagnóstico ou tratamento, constitua propriedade exclusiva desta Universidade, a qual dou plenos direitos para uso didático, pesquisa ou divulgação em jornais ou revistas científicas respeitados os respectivos Códigos de Ética.

Estou ciente que este tratamento faz parte das atividades práticas desta Universidade e, como tal, estarei sujeito ao cronograma didático estabelecido por esta.

FOP- UNICAMP, _____ DE _____ DE _____

PACIENTE _____

ALUNO _____

PROFESSOR _____

EVOLUÇÃO CLÍNICA

DATA: ___/___/___

DATA: ___/___/___

DATA: ___/___/___

DATA: ___/___/___

DATA: ___/___/___

DATA: ___/___/___