

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Ana Paula Meira Santiago

**Interferência do canibalismo celular no perfil clinicopatológico de lesões de cabeça e  
pescoço**

Florianópolis

2022

Ana Paula Meira Santiago

**Interferência do canibalismo celular no perfil clinicopatológico de lesões de cabeça e  
pescoço**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.  
Orientador: Prof. Rogério de Oliveira Gondak, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Santiago, Ana Paula  
Interferência do canibalismo celular no perfil  
clínicopatológico de lesões de cabeça e pescoço / Ana Paula  
Santiago ; orientador, Rogério Gondak, 2022.  
57 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Canibalismo celular. I. Gondak,  
Rogério. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Graduação em Odontologia. III. Título.

Ana Paula Meira Santiago

**Interferência do canibalismo celular no perfil clinicopatológico de lesões de cabeça e  
pescoço**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de  
“Cirurgião-Dentista” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia.

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gláucia Santos Zimmermann  
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Rogério de Oliveira Gondak  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. Elena Riet Correa Rivero  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Filipe Modolo Siqueira  
Avaliador  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2022

Dedico esse trabalho aos meus heróis, Fernanda e Paulo Sérgio.

Pai. Mãe. Sem vocês não teria sido possível.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Fernanda e Paulo Sérgio, por não medirem esforços para que eu sempre tivesse a melhor educação. Por fazerem o possível e o impossível para que eu trilhasse o caminho – por vezes tortuoso – da graduação em Odontologia. Por me amarem incondicionalmente nos dias de alegria e, principalmente, nos dias difíceis. Por serem minha base, minha força e minha maior motivação. Por vibrarem a cada conquista. Esta aqui é tão de vocês quanto é minha.

A toda minha família e em especial ao meu irmão, Raphael, por acompanhar todas as etapas da minha jornada e torcer incondicionalmente por mim em cada uma delas. Sou muito grata por ter a honra de ser sua irmã e por todo o seu apoio.

À melhor dupla que eu poderia ter, Laura, pela parceria nos atendimentos e na vida. Faltam palavras que descrevam a importância que você teve pra mim durante esses anos, a cada conselho, risada, e puxão de orelha. Foi uma honra assistir você se tornar a cada dia uma cirurgiã-dentista brilhante. Obrigada por sempre estar comigo, da Anatomia ao ESAI II.

Aos colegas da turma 17.1, principalmente aos meus companheiros inseparáveis de faculdade e que levo pra vida: Duda, Dani, Fran, Luiz e Sérgio. Guardarei cada momento que vivemos com muito carinho em minha memória. A graduação sem vocês não seria a mesma coisa!

Ao meu namorado Lorenzo, pelo companheirismo, pelo carinho e por acreditar tanto em mim. Por entrar em minha vida e fazer com que ela fosse mais leve, mesmo nos meses turbulentos de fim de graduação. Tudo se tornou melhor desde que você chegou.

Às minhas amigas de escola, Luiza, Nicolli, Camila, Jessica e Malu, pelos momentos inesquecíveis que vivemos e por todos que ainda virão. É um privilégio poder amadurecer com vocês e vibrar as conquistas de cada uma como se fossem as minhas.

Ao professor Rogério Gondak, pela paciência e por todos os ensinamentos que levarei para a vida. Por aceitar ser meu orientador em meio a uma pandemia e tornar nossa pesquisa possível mesmo durante um período atípico. Sua dedicação é admirável e me espelho muito em você!

À Universidade Federal de Santa Catarina e a todos os professores e servidores que participaram de minha jornada nestes 6 anos. Um agradecimento especial aos professores Nelson Makowiecky e Sylvio Monteiro Junior: vocês são minha maior referência na profissão. Obrigada por serem exemplos de empatia e bondade, nunca me esquecerei do acolhimento dado a mim e aos meus colegas.

## RESUMO

**Introdução:** O canibalismo celular (CC) é o fenômeno de uma célula grande internalizando uma célula menor em seu citoplasma. Este fenômeno foi relatado anteriormente em diferentes malignidades e correlacionado com o curso clínico destas doenças. O CC foi detectado também entre tumores benignos, de modo que o potencial efeito do CC na agressividade e taxa de recorrência dessas lesões deve ser melhor investigado. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa correlacionando o CC com o perfil clinicopatológico das lesões de cabeça e pescoço, assim como um estudo de pesquisa avaliando o CC em lesões centrais e periféricas de células gigantes. **Materiais e Métodos:** A busca bibliográfica incluiu as bases de dados eletrônicas Pubmed, Web of Science e Scopus. Foram selecionados onze manuscritos em inglês que estudaram a correlação entre CC e o comportamento biológico de entidades de cabeça e pescoço. Para o estudo laboratorial, 36 casos de lesão central de células gigantes (LCCG) e 27 casos de lesões periféricas de células gigantes (LPCG) diagnosticados no Laboratório de Patologia Bucal da UFSC foram incluídos. A quantificação de células gigantes multinucleadas e triagem para CC foram executadas usando o *software* Image J 1.53a. **Resultados:** O CC foi observado em doenças benignas e malignas de cabeça e pescoço. O CC foi correlacionado com o estadiamento clínico TNM, degeneração estromal, graduação histopatológica e metástase linfonodal no CEB. Um maior número médio de células gigantes canibais foi encontrado na LCCG quando comparado à LPCG, assim como em LCCGs agressivas quando comparado às não agressivas, e também na LCCG recorrente quando comparado à LCCG não recorrente. **Conclusões:** A triagem para CC em lesões de cabeça e pescoço pode predizer o curso clínico dessas entidades, permitindo um melhor planejamento do tratamento pelos clínicos. Células canibais podem ser alvos terapêuticos em perspectivas futuras.

**Palavras-chave:** Citofagocitose; Patologia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Recorrência; Prognóstico; Granuloma de Células Gigantes.

## ABSTRACT

**Background:** Cellular cannibalism (CC) is the phenomenon of a large cell engulfing a smaller one within its cytoplasm. This condition was reported previously on several malignancies and correlated with their clinical course. CC was also detected among benign tumors. The potential effect of CC on the aggressiveness and recurrence rate of these entities should be better investigated. **Aim:** To correlate CC with the clinicopathological profile of head and neck lesions. **Material and Methods:** Our bibliographic search included the electronic databases Pubmed, Web of Science, and Scopus. Eleven manuscripts in English which studied the correlation between CC and the biological behavior of head and neck entities were selected. For the laboratory study, 36 cases of central giant cell granuloma (CGCG) and 27 cases of peripheral giant cell granuloma (PGCG) diagnosed at the Laboratory of Oral Pathology - UFSC were included. Quantification of multinucleated giant cells and screening for CC were performed using Image J 1.53a software. **Results:** CC was seen in benign and malignant head and neck pathologies. CC was correlated with clinical TNM staging, stromal degeneration, histopathological grading and lymph node metastasis in OSCC. A greater mean number of cannibalistic giant cells was found in CGCG when compared to PGCG, as well as in aggressive CGCG when compared to non-aggressive CGCG, and also in recurrent CGCG when compared to non-recurrent CGCG. **Conclusions:** Screening for CC in head and neck lesions may predict the clinical course of these entities, allowing better treatment planning by clinicians. Cannibalistic cells might be therapeutically targeted in future prospects.

**Keywords:** Cytophagocytosis; Pathology; Head and Neck Neoplasms; Recurrence; Prognosis; Giant Cell Granuloma.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da busca na literatura e inclusão de estudos.....	20
Figura 2 – Canibalismo celular (setas) em uma lesão central de células gigantes recorrente diagnosticada na região posterior da mandíbula. Magnificação alta (x400).....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados de país de origem, desenho do estudo, lesões incluídas e amostra da revisão.....	26
Tabela 2 – Dados de sexo, idade e presença de canibalismo celular dos estudos inclusos na revisão.....	26
Tabela 3 – Variantes clinicopatológicas avaliadas nos estudos inclusos na revisão.....	26
Tabela 4 – Dados clínicos e sociodemográficos dos 63 casos de lesões de células gigantes.....	39
Tabela 5 – Achados histopatológicos encontrados nos 63 casos de lesões de células gigantes.....	40
Tabela 6 – Comparação dos achados microscópicos nas lesões centrais de células gigantes de acordo com a recorrência.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC – Canibalismo celular

CGM – Célula gigante multinucleada

CEB – Carcinoma epidermoide de boca

H&E – Hematoxilina e eosina

LCCG – Lesão central de células gigantes

LP – Líquen plano

LPB-UFSC – Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina

LPCG – Lesão periférica de células gigantes

TMN – *Tumor, Nodes, Metastasis*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
<b>3</b>	<b>ARTIGOS</b>	<b>18</b>
3.1	ARTIGO 1	18
3.2	ARTIGO 2	35
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>48</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>49</b>
	<b>ANEXO A – Ata de defesa</b>	<b>51</b>
	<b>ANEXO B – Normas de submissão do periódico (ARTIGO 1)</b>	<b>52</b>
	<b>ANEXO C – Normas de submissão do periódico (ARTIGO 2)</b>	<b>54</b>
	<b>ANEXO D – Parecer consubstanciado do CEP</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Canibalismo celular (CC) é o termo designado para retratar o fenômeno de uma célula grande englobando outra ligeiramente menor em seu citoplasma (SARODE; SARODE, 2014). Este achado microscópico foi descrito pela primeira vez na literatura por Leyden, em 1904, que batizou as células como “células olho-de-pássaro” em virtude de seu aspecto visual (URS; YAMING; MALHOTRA, 2018). De acordo com o mecanismo descrito por Brouwer *et al.* (1984), para que o fenômeno aconteça, a célula canibal estabelece em um primeiro momento sua ligação com a célula livre, e logo após, inicia-se um engolfamento progressivo do citoplasma da célula livre, fazendo com que o núcleo da célula canibal assuma uma morfologia semilunar. Eventualmente a célula, antes livre, é envolvida por completo pela célula canibal, e sofre morte celular (BROUWER *et al.*, 1984).

A origem das células canibais e das células que são interiorizadas não é totalmente compreendida. Até pouco tempo, entendia-se que as células canibais continham apenas células tumorais. Entretanto, estudos recentes apontam que o CC é não somente um evento relacionado a tumores, mas que pode estar associado também ao engolfamento de tipos celulares diferenciados, tais quais linfócitos, eritrócitos e neutrófilos. Assim sendo, interpreta-se que células canibais não são seletivas, pois não diferenciam células normais das neoplásicas, afetam tanto células vivas quanto mortas, e englobando células semelhantes (homogêneas) ou distintas (heterogêneas) (LUGINI *et al.*, 2006).

O CC é um achado microscópico que tem sido descrito na literatura ao longo dos anos em diversas neoplasias malignas. O fenômeno já foi relatado em casos de carcinomas de mama, carcinomas de pulmão de grandes células, carcinomas endometriais, carcinomas de vesícula biliar, timomas malignos, melanomas e carcinomas epidermóides de boca, sendo correlacionado com a agressividade, o grau de anaplasia, invasividade e potencial de metástase dessas malignidades (CRAIG; DESROSIERS; LEFCOE, 1983; FRABLE *et al.*, 1980; HONG, 1981; LUGINI *et al.*, 2006; SARODE; SARODE; KARMARKAR, 2012; TOWERS; MELAMED, 1979).

O estudo de Sarode *et al.* (2016) teve como amostra 56 casos de carcinoma epidermoide de boca que exibiam CC. Além disso, apresentações histológicas distintas de canibalismo foram encontradas por Sarode, Sarode e Karmarar (2012), em que “uma célula maligna engolfava a outra, e este complexo era engolfado por outra célula, ou uma célula era

vista engolfando duas células de uma vez” (SARODE; SARODE; KARMARKAR, 2012, tradução nossa); o fenômeno foi denominado “canibalismo complexo”.

A influência do CC nesses mecanismos não é compreendida em sua totalidade (URS; YAMING; MALHOTRA, 2018). Contrastando com a descrição na literatura deste fenômeno de engolfamento celular como um aspecto morfológico visto apenas em doenças malignas, estudos recentes descreveram o CC em lesões benignas de células gigantes, tais como o tumor de células gigantes da bainha do tendão, a lesão central de células gigantes e a lesão periférica de células gigantes (FERNANDEZ-FLORES, 2012; SARODE; SARODE, 2014).

Embora o CC tenha sido descrito como um método diagnóstico de carcinomas uroteliais, devido à ausência deste achado na citologia urinária de lesões benignas (GUPTA; DEY, 2003; HATTORI et al., 2007; KINJYO M, SOEJIMA T, WATANABE S, HAMANO K, 1999a, 1999b; KOJIMA, 1998), o estudo de Ohsaki *et al.* (2009) descreveu a presença de CC na urina de 5,5% (3 de 55) dos pacientes com doença glomerular renal. O primeiro registro de CC em tumores benignos foi feito por Fernandez-Flores (2012), que encontrou esta forma de engolfamento celular em 56 (84.34%) de 66 casos de tumor de células gigantes da bainha tendinosa, do tipo localizado.

A presença do CC em lesões benignas de células gigantes é descrita por alguns autores. Sarode e Sarode (2014) e Urs, Yaming e Malhotra (2018) reportaram o achado microscópico em todos os casos de lesões centrais (LCCG) e periféricas de células gigantes (LPCG) de suas amostras (n=39 e n=65, respectivamente), assim como Sarode *et al.* (2017) registraram o canibalismo em todas as lâminas histológicas de tumores de células gigantes de ossos longos e lesões centrais de células gigantes selecionadas para análise (n=32).

Estudos recentes têm registrado o CC em outras lesões bucais pela primeira vez. De acordo com Zargaran (2017), líquen plano oral com células canibais aumenta o risco de malignização. Sarode *et al.* (2019) identificaram, em seu estudo, 15 (30%) casos de ameloblastoma que exibiam CC. Kalele *et al.* (2016) rastrearam CC em lesões periapicais crônicas, e registraram sua presença em 12 dos 30 casos de granulomas periapicais do estudo. Em contrapartida, nenhum cisto periapical exibiu o fenômeno.

De acordo com Urs, Yaming e Malhotra (2018), o CC de células mononucleares apresenta-se microscopicamente de maneira parcial ou completa. O canibalismo parcial é caracterizado pela formação de pseudópodes pelas células gigantes canibais em torno das células mononucleares, de modo que é possível visualizar uma pequena concavidade na

membrana celular da célula gigante. Já no canibalismo completo, a imagem que se observa é a de um halo claro circundando a célula mononuclear, uma vez que esta se encontra totalmente envolvida no citoplasma da célula gigante canibal.

Além do estudo histopatológico que busca células canibais em espécimes corados por hematoxilina e eosina, existem análises imunoistoquímicas que podem ser realizadas para obter maiores informações acerca deste fenômeno. De acordo com Sarode *et al.* (2016), os principais marcadores envolvidos no processo de CC são o CD68 e a lisozima, sendo estes associados à degradação e digestão do material interiorizado. Neste estudo, a expressão de CD68 foi registrada em 50 casos (89.28%) de CEB e de lisozima em 47 casos (83.92%). No trabalho de Fernandez-Flores (2012), as células internalizadas exibiram sinais de apoptose, e para uma investigação mais apurada, os autores utilizaram marcadores imunoistoquímicos envolvidos no processo de morte celular (Bcl-2, Bax, p53 e caspase-3) nas células internalizadas. A expressão do marcador mediador de apoptose caspase-3 foi observada em alguns casos, e notou-se também a ausência de expressão de Bcl-2, um marcador anti-apoptótico. Este dado corrobora o estudo de Sarode e Sarode (2014), que também relatou ausência de imunoexpressão de Bcl-2 nas células internalizadas. O padrão de expressão destes marcadores sugere que o fenômeno de engolfamento culmina em apoptose das células internalizadas (SARODE; SARODE, 2014).

Em relação às implicações clínicas do CC, o estudo de Kinjyo *et al.* (1999a *apud* Sharma e Dey, 2011) relata que a presença do achado na citologia urinária de carcinomas uroteliais está associada ao grau de anaplasia e invasividade desta neoplasia. Abodieff *et al.* (2006 *apud* Sharma e Dey, 2011) inferiram que a agressividade tumoral poderia estar relacionada à presença de células canibais, visto que notou-se uma taxa superior deste fenômeno em graus avançados de carcinomas ductais de mama. Jose *et al.* (2014) sugerem que o CC poderia estar associado ao grau de agressividade do carcinoma epidermoide de boca, devido a correlação encontrada entre graus avançados de CC e metástase linfonodal. No trabalho de Sarode *et al.* (2016), a maior média de células canibais foi reportada nos carcinomas epidermóides de boca classificados histopatologicamente como pobremente diferenciados.

Ainda assim, o significado e a função exercida pelo CC não são compreendidos em sua totalidade. O fenômeno poderia funcionar como um meio de manutenção do crescimento tumoral, como uma fonte de nutrição para as células tumorais, ou ainda como um mecanismo

de escape imunológico do tumor, considerando que já se demonstrou na literatura que não apenas células neoplásicas são engolfadas, mas também eritrócitos, linfócitos e neutrófilos (CARUSO et al., 2002; SHARMA; DEY, 2011).

Embora o papel do CC em lesões benignas não esteja bem estabelecido na literatura, alguns autores sugerem que a presença de atividade canibal em tumores benignos de células gigantes derivadas da linhagem monocítica-macrofágica poderia ser um fator preditivo de seu comportamento biológico (SARODE; SARODE, 2014). Sarode e Sarode (2014) encontraram uma média significativamente maior de células gigantes canibais nas LCCGs do que nas LPCGs, assim como uma média significativamente maior de atividade canibal na variante agressiva da LCCG quando comparada com a não-agressiva. A frequência superior de CC nos casos apontados contribui para a hipótese de que este fenômeno estaria ligado à agressividade e taxa de recorrência dessas lesões, podendo auxiliar no planejamento terapêutico de cada caso (URS; YAMING; MALHOTRA, 2018).

Como descrito nas neoplasias malignas, a identificação do CC em lesões benignas de cabeça e pescoço pode representar uma ferramenta clínica para a abordagem terapêutica mais assertiva, além da previsibilidade quanto ao perfil de agressividade e recorrência da lesão (URS; YAMING; MALHOTRA, 2018). Assim, a proposta deste estudo é investigar a correlação entre o CC e as características clinicopatológicas de lesões de cabeça e pescoço.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1.1.OBJETIVO GERAL**

Correlacionar a presença do CC em doenças benignas e malignas do complexo estomatognático com os aspectos clinicopatológicos destas lesões.

### **2.1.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Executar um levantamento dos artigos que abordam o CC em lesões de cabeça e pescoço e que estejam disponíveis nas principais bases de dados da literatura, incluindo Scopus, Pubmed/Medline e Web of Science.
- Executar um levantamento dos casos clínicos de lesões centrais e periféricas de células gigantes diagnosticados pelo Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina (LPB –UFSC);
- Revisar as lâminas microscopicamente, analisando o infiltrado inflamatório, proliferação vascular, características do epitélio de superfície e a presença de CC em LCCG e LPCG;
- Quantificar a população de células gigantes multinucleadas em LCCG e LPCG;
- Investigar a influência do CC sobre parâmetros de comportamento biológico das lesões de cabeça e pescoço, como agressividade, recorrência e transformação maligna.

### 3 ARTIGOS

#### 3.1 ARTIGO 1

*Artigo a ser submetido no periódico Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*  
(Anexo A)

### **INTERFERÊNCIA DO CANIBALISMO CELULAR NO PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DAS LESÕES DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

#### **Resumo**

**Introdução:** O canibalismo celular (CC) é o fenômeno de uma célula grande internalizando uma célula menor em seu citoplasma. A atividade canibal foi relatada anteriormente em algumas lesões benignas e malignas e correlacionada com o curso clínico destas doenças. O potencial efeito do CC na agressividade e taxa de recorrência dessas lesões é ainda incerto. O objetivo deste trabalho foi investigar o impacto do CC em lesões de cabeça e pescoço através de uma revisão integrativa de literatura. **Materiais e Métodos:** A busca bibliográfica incluiu as bases de dados eletrônicas Pubmed, Web of Science e Scopus. **Resultados:** Foram selecionados onze manuscritos em inglês que estudaram a correlação entre CC e o comportamento biológico de entidades de cabeça e pescoço. O CC foi identificado em lesões neoplásicas, reativas e imunológicas de cabeça e pescoço. O CC foi correlacionado com o estadiamento clínico TNM, degeneração estromal, graduação histopatológica e metástase linfonodal no CEB. Um maior número médio de células gigantes canibais foi encontrado na LCCG quando comparado à LPCG, assim como em LCCGs agressivas quando comparado às não agressivas, e também na LCCG recorrente quando comparado à LCCG não recorrente. **Conclusões:** A triagem para CC em lesões de cabeça e pescoço pode prever o curso clínico de algumas entidades, permitindo um melhor planejamento do tratamento pelos clínicos. Células canibais podem ser alvos terapêuticos em perspectivas futuras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Citofagocitose; Patologia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Recorrência; Prognóstico.

## **Introdução**

Canibalismo celular (CC) é o fenômeno de uma grande célula engolfando uma menor – de seu próprio tipo ou qualquer outro, dentro de seu citoplasma. Essa característica microscópica foi descrita pela primeira vez na literatura por Leyden em 1904, que as denominou “células do olho de pássaro” devido ao seu aspecto morfológico (1, 2). O processo de engolfamento começa quando a célula canibal se liga a uma célula livre. Em seguida, ocorre um envolvimento progressivo do citoplasma da célula livre e o núcleo da célula canibal assume uma morfologia semilunar. Eventualmente, a célula anteriormente livre é completamente engolfada e pode sofrer morte celular, dividir-se dentro dos vacúolos da célula canibal ou escapar e reemergir desta (3).

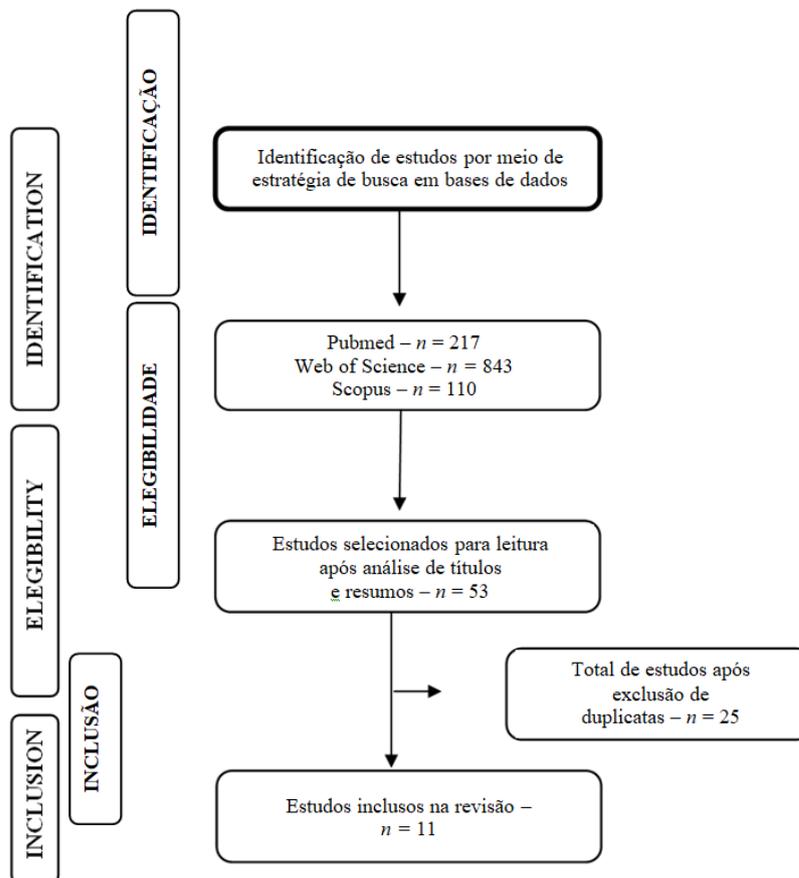
A atividade canibal foi relatada anteriormente em diversas malignidades, como carcinoma de mama, carcinoma de células gigantes de pulmão, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma de estroma endometrial, timoma maligno, melanoma e carcinoma epidermoide de boca. O CC tem sido correlacionado com a agressividade, grau de anaplasia, invasividade e potencial metastático dessas doenças (4-9).

A natureza do CC e o papel desempenhado pelas células canibais não são totalmente compreendidos. Esse fenômeno pode funcionar como uma forma das células malignas controlarem o crescimento tumoral, como fonte nutricional para as células tumorais, ou mesmo como mecanismo de escape imune tumoral. Demonstrou-se que as células envolvidas no CC englobam não apenas células neoplásicas irmãs, mas também neutrófilos, linfócitos e eritrócitos (10, 11).

Considerando a possível associação do CC com algumas lesões de cabeça e pescoço, o impacto clínico dessa condição deve ser melhor investigado. Conforme descrito nas neoplasias, o CC poderia funcionar como uma ferramenta clínica para definir a conduta terapêutica mais adequada, além de prever o comportamento biológico da lesão (12). Portanto, esta revisão tem como objetivo avaliar os dados atualmente disponíveis sobre CC em lesões benignas e malignas de cabeça e pescoço e avaliar a associação entre o CC e o perfil clinicopatológico.

## Materiais e métodos

Uma revisão de literatura integrativa foi conduzida nas bases de dados online Pubmed, Web of Science e Scopus. Manuscritos publicados até agosto de 2022 foram incluídos neste estudo. Foram considerados apenas estudos em inglês, e a estratégia de busca foi construída com o uso das seguintes palavras-chave: ("cell cannibalism" OR "cellular cannibalism" OR "cancer cannibalism" OR "cannibalistic giant cell" OR "bird's eye-cells" OR "complex cannibalism"). Nenhum filtro foi incluído para selecionar o sítio anatômico das lesões. Os resumos dos artigos foram lidos e aqueles que relatavam CC em lesões benignas e malignas de cabeça e pescoço foram identificados e lidos na íntegra. Estudos que associavam o CC ao comportamento biológico dessas lesões foram considerados adequados para a revisão. Nosso estudo visa correlacionar o CC com o perfil clínico-patológico das lesões de cabeça e pescoço, considerando parâmetros como agressividade, recorrência, estadiamento TNM, graduação histológica e metástase.



**Figura 1.** Fluxograma da busca na literatura e inclusão de estudos.

## Resultados

Onze estudos atenderam aos critérios e foram selecionados para este manuscrito. Os artigos foram publicados de 2012 a 2019 e consistiram em 7 estudos observacionais, 2 cartas ao editor e 2 relatos de caso. Os autores descreveram o CC em doenças benignas e malignas de cabeça e pescoço. As lesões benignas incluíram lesão central de células gigantes, lesão periférica de células gigantes, tumor marrom do hiperparatireoidismo, lesões periapicais crônicas, líquen plano e ameloblastoma, enquanto as lesões malignas compreenderam o carcinoma espinocelular oral e o carcinoma de ducto salivar. Trezentos e dezenove casos foram investigados pelos manuscritos, e as evidências de CC nas amostras variaram de 30% a 100% do total de casos. Os estudos foram conduzidos em diferentes países, incluindo EUA, Índia, Itália e Irã (Tabela 1). A idade dos pacientes variou da segunda à quinta década de vida. A prevalência de homens e mulheres se comportou de forma distinta entre os artigos (Tabela 2). Além disso, os manuscritos também contemplavam diversos parâmetros clinicopatológicos das lesões, que incluíam estadiamento TNM, metástase linfonodal, metástase à distância, gradação histopatológica, padrão de invasão, resposta do hospedeiro, presença de mitoses por campo de alta magnificação, mitose anormal, degeneração estromal, transformação maligna, agressividade, recorrência e sobrevida (Tabela 3).

### *Carcinoma epidermoide de boca*

O fenômeno de engolfamento conhecido como CC é uma característica amplamente discutida na literatura em carcinomas epidermoides de boca (CEB). O CC foi relatado no CEB pela primeira vez por Sarode, Sarode e Karmarar (2012)(8), que descreveram o fenômeno em 5 casos dessa neoplasia. Três casos foram classificados histopatologicamente como pouco diferenciados e dois como moderadamente diferenciados. Os autores também relataram dois casos em que as células canibais apresentavam características anormais, como uma célula internalizando a outra e ambas sendo internalizadas por outra célula, ou uma célula engolindo duas células simultaneamente, e esse achado foi denominado “canibalismo complexo”.

Jose et al. (2014)(13) realizou a gradação da frequência de células canibais em uma escala de I a III (I: < 5 células; II: 6-15 células; e III: > 16 células), e a correlacionou esse grau com estadiamento clínico TNM, gradação histopatológica, metástase linfonodal, recorrência e sobrevida analisando 20 lâminas coradas por H&E. Sete casos em estágio 3 e 13 casos em

estágio 4 de TNM clínico foram estudados. Seis de sete casos com Grau III de CC foram observados em TNM estágio 4. Todos os seis casos com linfonodos metastáticos identificados histologicamente apresentaram grau III de CC. Quando comparados aos casos com linfonodos não-metastáticos, foi alcançada uma correlação estatisticamente significativa. Dos casos incluídos no estudo, apenas um paciente apresentou recidiva, um faleceu e dois apresentaram metástase, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença do CC e estes dados clínicos analisados.

Sarode et al. (2016)(14) revisaram 150 lâminas coradas por H&E e identificaram CC em 56 (37,33%) casos, que foram selecionados para análise posterior. O canibalismo complexo foi observado em 9 (16,07%) casos, e o engolfamento de uma célula durante sua divisão mitótica foi detectado em dois casos. A análise do estadiamento clínico TNM revelou que 40 casos (71,42%) estavam no estágio IV, 15 casos (26,78%) no estágio III e um único caso (1,7%) no estágio II, enquanto o número médio de células canibais foi significativamente maior no estágio IV ( $4,45 \pm 2,24$ ) quando comparado ao estágio III ( $3,33 \pm 1,54$ ) ( $P = 0,127$ ). Os critérios de graduação histológica expuseram 31 casos classificados como moderadamente diferenciados (55,35%), 21 casos como pouco diferenciados (37,5%) e, por último, 4 casos bem diferenciados (7,14%). O maior número médio de células canibais foi descrito entre os casos pouco diferenciados ( $5,81 \pm 1,94$ ), seguido pelos moderadamente diferenciados ( $3,35 \pm 1,38$ ) e bem diferenciados ( $1,25 \pm 0,50$ ). Os autores classificaram a degeneração do estroma como leve ( $n=26$ ), moderada ( $n=26$ ) e grave ( $n=4$ ), e a média de células canibais foi significativamente maior nos casos graves ( $7,25 \pm 2,21$ ), seguida de moderadas ( $5,11 \pm 1,77$ ) e leves ( $2,65 \pm 1,09$ ).

#### *Carcinoma do ducto salivar*

O CC foi descrito pela primeira vez em um tumor de glândula salivar por Aria et al. (2011)(15). O relato de caso documentou o canibalismo de células tumorais de neutrófilos em um carcinoma de ducto salivar da glândula parótida, que foi detectado por punção aspirativa por agulha fina e excisão cirúrgica de espécimes tumorais. Esfregaços corados por Papanicolau e cell-block foram preparados com o material coletado por aspiração, e as lâminas exibiram células neoplásicas com citoplasma vacuolizado e muitos neutrófilos englobados. Essa doença apresentou comportamento agressivo, com grau histológico pouco diferenciado, grau TMN pT2pN2pMx e metástase linfonodal. Características como ulceração

da pele sobrejacente, extensão para tecidos moles adjacentes, invasão angiolinfática e necrose focal também foram descritas neste caso.

*Lesão central de células gigantes, lesão periférica de células gigantes, e tumor marrom do hiperparatireoidismo*

O CC foi documentado em lesões de células gigantes dos maxilares por alguns autores. Sarode e Sarode (2014)(1) relataram o fenômeno em todos os casos (100%) revisados para o estudo, que incluíam lesões centrais de células gigantes (CGCG) (n=16) e lesões periféricas de células gigantes (PCGG) (n=23). O maior número de células gigantes (CGs) canibais foi encontrado na LCCG ( $38,06 \pm 10,15$ ) quando comparado à LPCG ( $30,04 \pm 5,63$ ) ( $P = 0,031$ ), assim como na LCCG agressiva ( $42,20 \pm 10,4$ ) quando comparado à LCCG não-agressiva ( $31,17 \pm 6,01$ ) ( $P = 0,0295$ ), e por último na LCCG recorrente ( $43 \pm 6,26$ ) quando comparada à LCCG não recorrente ( $30,81 \pm 6,66$ ) ( $P = 0,0002$ ). O engolfamento de duas ou mais células ao mesmo tempo pelas CGs canibais foi descrito e observado com mais frequência nas variantes agressiva e recorrente. A coloração imunoistoquímica foi realizada em 10 casos, mostrando uma expressão positiva de CD68 pelas CGs canibais, enquanto as células internalizadas não revelaram o marcador. Uma coloração difusa de Bcl-2 foi observada no citoplasma das células multinucleadas, enquanto a expressão foi negativa nas células internalizadas.

CGs canibais foram estudados em tumores de células gigantes de ossos longos (TCG) e lesões centrais de células gigantes por Sarode et al. (2016)(17), que relataram o fenômeno em todos os casos (100%) incluídos no estudo. Canibalismo parcial e completo foram relatados; o primeiro aparece como a célula canibal formando pseudópodes perto da célula prestes a ser internalizada, enquanto o último é visto como uma célula engolfada dentro do citoplasma da célula canibal, e circundada por um halo claro. Considerando o parâmetro “recorrência”, os casos recorrentes de ambas as doenças apresentaram maior frequência média de CGs canibais (TCG  $47,4 \pm 4,97$  e LCCG  $37,00 \pm 2,48$ ) quando comparados aos casos não recorrentes (TCG  $43,63 \pm 3,1$  e LCCG  $30,42 \pm 1,41$ ) (TCG  $P = 0,042$  e LCCG  $P = 0,0361$ ). Além disso, a variante agressiva da LCCG apresentou maior frequência média de CGs canibais ( $38,17 \pm 1,57$ ) quando comparada à não agressiva ( $28,40 \pm 0,63$ ) ( $P = 0,0001$ ). Os autores também compararam a frequência média de CGs canibais do TCG com a da LCCG, e

uma média superior foi identificada no TCG ( $44,81 \pm 1,01$ ) quando comparado a LCCG ( $32,06 \pm 1,39$ ) ( $P < 0,0001$ ).

Azzi et al. (2017)(16) descreveram CC em um caso de tumor marrom de hiperparatireoidismo. Inicialmente, uma discreta lesão radiolúcida foi detectada durante uma consulta odontológica de rotina. A paciente foi submetida a exodontia (primeiro pré-molar inferior permanente esquerdo), e três meses depois realizou uma tomografia computadorizada para planejar a reabilitação oral com implantes. Na ocasião, foi evidenciada lesão mandibular similar a um cisto, que foi então removida cirurgicamente por curetagem, e o diagnóstico histopatológico foi de lesão central de células gigantes. No entanto, seis meses depois, uma radiografia de acompanhamento exibiu múltiplas lesões radiolúcidas bilaterais na mandíbula. Esta doença teve um comportamento agressivo, apresentando reabsorção radicular, expansão cortical, alargamento periodontal e várias recidivas. Exames de imagem previamente realizados de outros locais anatômicos foram analisados e uma apresentação patológica semelhante foi identificada no joelho esquerdo do paciente. Foi solicitado um raio-X da abóbada craniana, que mostrou lesões multifocais em padrão “sal e pimenta”. Por fim, os exames de sangue expuseram níveis elevados de fosfatase alcalina (374U/L), paratormônio (1014pg/mL) e cálcio (13,1MG/dL), juntamente com anemia leve. Outras investigações médicas diagnosticaram o paciente com hiperparatireoidismo primário, e as lesões ósseas foram identificadas como tumores marrons.

Urs et al. (2018)(12) estudaram o CC em lesões centrais (n=40) e periféricas (n=25) de células gigantes e identificaram a característica morfológica em todos os casos revisados (100%). O CC foi relatado em suas apresentações parciais e completas. Os autores também relataram o envolvimento de mais de uma célula de uma só vez pelos CGs. A análise da frequência de CGs canibais revelou um número médio maior na LCCG ( $44,67 \pm 5,45$ ) em comparação à LPCG ( $29,20 \pm 4,87$ ) ( $P = 0,028$ ). Uma maior média de CGs canibais foi observada na LCCG agressiva (51,27) quando comparado à sua variante não agressiva (39,27) ( $P = 0,019$ ). Da mesma forma, uma média superior de CGs canibais foi registrada na LCCG recorrente (52,9) em relação à sua variante não recorrente (49,2), mas a disparidade não alcançou significância estatística ( $P > 0,05$ ).

*Lesões periapicais crônicas*

Kalele *et al.* (2016)(18) pesquisaram linfócitos atípicos – apresentações morfológicas não usuais destas células – e CC em lesões periapicais crônicas. Os autores demonstraram essas características em 12 (40%) dos 30 cortes de rotina de granulomas periapicais corados por H&E incluídos no estudo, rastreados em microscópio de luz no aumento de 400x. Junto com esses achados, os autores também observaram – por meio de exames de imagem e a história clínica dos casos – que o maior tamanho da lesão e seu crescimento mais rápido estavam associados aos casos que apresentavam linfócitos atípicos e células canibais, implicando sua associação com pior comportamento biológico e prognóstico. Enquanto isso, das 20 lâminas de cisto periapicais avaliadas, nenhuma apresentou CC.

#### *Líquen plano*

O líquen plano (LP) é uma doença imunomediada que é discutida como uma doença potencialmente maligna por alguns autores (19). A presença do CC no LP pode ser um potencial fator indicativo de malignidade. Zargarán (2018)(19) relatou que o LP poderia usar o CC como um mecanismo do sistema imune, tolerando ambientes tóxicos. O CC foi observado em lâminas de H&E nas camadas epiteliais mais baixas dos espécimes de LP, indicando um aumento na proliferação celular.

#### *Ameloblastoma*

Um estudo anterior de Sarode *et al.* (2019)(20) relatou atividade canibal nas células tumorais em ameloblastoma. O CC foi identificado em 15 (30%) de 50 seções coradas com H&E de rotina avaliadas sob ampliação de 400x. Desses casos, 10 (66,66%) eram da variante histopatológica do ameloblastoma folicular, 3 (20%) da variante unicística e 2 (13,33%) da variante acantomatosa. Na variante unicística, o CC foi relatado em células semelhantes ao retículo estrelado de proliferações intraluminais (2) e murais (1). Além disso, a marcação imunoistoquímica para CD68 e lisozima foi realizada em todos os casos que apresentaram CC. O método do complexo estreptavidina-biotina-peroxidase revelou uma expressão negativa de CD68 e lisozima nas células semelhantes aos ameloblastos e células semelhantes ao retículo estrelado.

**Tabela 1.** Dados de país de origem, desenho do estudo, lesões incluídas e amostra da revisão.

Autores (ano)	País	Desenho do estudo	Lesão	Amostra
Arya et al. (2012)	EUA	Relato de caso	Carcinoma do ducto salivar	1
Azzi et al (2017)	Italia	Relato de caso	Tumor marrom do hiperparatireoidismo	1
Jose et al. (2014)	India	Estudo observacional	Carcinoma oral de células escamosas (CEC)	20
Kalele et al (2016)	India	Estudo observacional	Granulomas periapicais (GP) e cistos periapicais (CP)	GPs 30; CPs 20
Sarode & Sarode (2012)	India	Carta ao editor	Carcinoma oral de células escamosas (CEC)	5
Sarode & Sarode (2014)	India	Estudo observacional	Lesões centrais e periféricas de células gigantes (LCCGs e LPCGs)	LCCG 16; LPCG 23
Sarode et al (2016)	India	Estudo observacional	Carcinoma oral de células escamosas (CEC)	56
Sarode et al (2017)	India	Estudo observacional	Tumor de células gigantes dos ossos longos (TCGs) e LCCGs	TCG 16; LCCG 16
Sarode et al (2019)	India	Estudo observacional	Ameloblastoma	50
Urs et al (2018)	India	Estudo observacional	Lesões centrais e periféricas de células gigantes (LCCGs e LPCGs)	LCCG 40; LPCG 25
Zargaran (2018)	Irã	Carta ao editor	Liquen plano	ND

**Tabela 2.** Dados de sexo, idade e presença de canibalismo celular dos estudos inclusos na revisão.

Autores (ano)	Sexo	Idade/idade média	Canibalismo celular
Arya et al. (2012)	1H	55	1 (100%)
Azzi et al (2017)	1M	58	1 (100%)
Jose et al. (2014)	17H:3M	H (57.5 ± 13.63); M (60 ± 2.00)	20 (100%)
Kalele et al (2016)	ND	ND	GPs 12 (40%); CPs 0 (0%)
Sarode & Sarode (2012)	3H:2M	57.8 ± 12.31	5 (100%)
Sarode & Sarode (2014)	LCCG(12M:4H); LPCG (9M:14H)	LCCG (20.69 ± 9.32); LPCG (41.30 ± 9.78)	LCCG 16 (100%); LPCG 23 (100%)
Sarode et al (2016)	37H:19M	52.95 ± 11.13	56 (100%)
Sarode et al (2017)	TCG (9M:7H); LCCG (8M:8H)	TCG (32.62 ± 11.91); LCCG (35 ± 20.84)	TCG 16 (100%); LCCG 16 (100%)
Sarode et al (2019)	ND	ND	15 (30%)
Urs et al (2018)	LCCG (2.3M; 1H); LPCG (M ≈ H)	LCCG (21.57); LPCG (28.04)	LCCG 40 (100%); LPCG 25 (100%)
Zargaran (2018)	ND	ND	ND

*H: homem; M: mulher; ND: não disponível; LCCG: lesão central de células gigantes; LPCG: lesão periférica de células gigantes; TCG: tumor de células gigantes; GP: granuloma periapical; CP: cisto periapical.*

**Tabela 3.** Variantes clinicopatológicas avaliadas nos estudos inclusos na revisão.

Autores (ano)	Variantes clinicopatológicas
Arya et al. (2012)	Gradação histológica, estágio TNM, metástase linfonodal
Azzi et al (2017)	Agressividade e recorrência
Jose et al. (2014)	Gradação histológica, estágio TNM, metástase linfonodal, recorrência, metástase à distância, sobrevivência
Kalele et al (2016)	Agressividade
Sarode & Sarode (2012)	Gradação histológica, estágio TNM, metástase linfonodal, metástase à distância, padrão de invasão, resposta do hospedeiro, mitose por HPF, mitoses atípicas
Sarode & Sarode (2014)	Agressividade e recorrência
Sarode et al (2016)	Gradação histológica, estágio TNM e degeneração estromal
Sarode et al (2017)	Agressividade e recorrência
Sarode et al (2019)	Padrões histológicos
Urs et al (2018)	Agressividade e recorrência
Zargaran (2018)	Transformação maligna

*HPF: campo de alta magnificação*

## Discussão

O CC é uma característica microscópica amplamente discutida na literatura entre as neoplasias malignas. Nesse fenômeno, uma célula maior é vista envolvendo uma célula menor em seu citoplasma, enquanto seu núcleo assume uma morfologia semilunar. O CC foi previamente associado a vários aspectos clinicopatológicos, como agressividade, grau de anaplasia, invasividade e potencial de metástase linfonodal ou à distância (4-9).

Parâmetros capazes de prever o comportamento clínico das doenças são ferramentas úteis no tratamento, permitindo que os profissionais de saúde decidam as condutas

terapêuticas ideais com base em cada prognóstico particular. O CC pode ser facilmente detectado por meio de análises histopatológicas de rotina, não exigindo investigações complementares. A triagem para esse fenômeno pode representar um dispositivo de prognóstico econômico nas malignidades orais, como o carcinoma espinocelular oral, tendo em vista que pode ser identificado em análises histológicas de rotina, através de lâminas coradas por H&E. O CC foi descrita pela primeira vez no CEB por Sarode, Sarode e Karmarar (2012)(8), e tem sido associado à agressividade dessa doença em vários estudos desde então. Na ocasião, os autores conseguiram identificar células tumorais canibais em 5 casos de CEB, mas também identificaram uma apresentação diferente dessa característica intitulada “Canibalismo Complexo”, onde uma célula internalizou duas ao mesmo tempo, e também de uma célula canibal sendo envolvida por outra. Sugere-se que o CC possa representar casos de CEB com comportamento biológico agressivo, uma vez que esse tipo de canibalismo foi visto em estágios avançados e casos pouco diferenciados de CEB. No entanto, amostras com maior número de casos são necessárias para tirar conclusões adicionais, uma vez que o estudo incluiu 5 casos sem dados de acompanhamento.

A associação entre o CC e a agressividade das células tumorais do CEB foi estudada por Jose *et al.* (2014)(13) também. Os autores conseguiram correlacionar com sucesso o número de células canibais (classificado em graus I: < 5 células; II: 6-15 células; e III: > 16 células) com o estadiamento TNM. Metástases linfonodais foram observadas nos casos que apresentaram maior quantidade de células tumorais canibais. Cabe destacar que todos os casos com invasão linfática apresentavam CC classificado como grau III. Sarode *et al.* (2016)(14) detectaram maior número de canibalismo tumoral no estágio N2 de metástases linfonodais do que em N0-N1, mas a diferença não foi estatisticamente relevante. Lugini *et al.* (2006)(7) demonstraram que células canibais metastáticas englobam não apenas células irmãs tumorais, mas também células de defesa, como linfócitos, o que pode significar que o CC é um método de escape imune tumoral utilizado pelas malignidades. Além disso, o CC elevou a sobrevivência de células de melanoma metastático, especialmente em condições de baixo suprimento de nutrientes, levando os autores a levantar a hipótese de que o engolfamento de células de defesa poderia funcionar como fonte nutricional para o tumor. Além de possivelmente funcionar como mecanismo de escape imunológico e como provedor nutricional do tumor, as células tumorais canibais também são resistentes a condições adversas, como baixo pH e hipóxia. Um ambiente ácido, assim como diversos fatores

moleculares estão envolvidos no desenvolvimento dessas células, incluindo catepsina B, caveolina e ezrina. Terapias antineoplásicas direcionadas a esses fatores e conseqüentemente bloqueando o CC podem ser uma perspectiva futura para controlar a progressão tumoral.

O CC de grau III tem sido significativamente associado aos CEBs classificados como T4 (13). Tumores T4 estão normalmente associados a maiores taxas de recorrência e morte, o que pode significar que o CC tem influência sobre a natureza agressiva das células cancerígenas, uma vez que o número de células canibais parece ser maior à medida que o tamanho e o estágio do tumor se agravam. Embora os dados que associam recorrência, metástase e sobrevida ao CC não tenham sido estatisticamente significativos, todos estes casos apresentaram CC grau III, o que significa que amostras maiores e um período de seguimento mais amplo podem refletir em resultados diferentes. Da mesma forma que esses resultados, Sarode *et al.* (2016)(14) relataram um número médio maior de células canibais no estágio TMN IV do que no estágio III, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Os autores também descreveram maior quantidade de células canibais nos casos de CEB pouco diferenciados, seguidos pelos moderadamente diferenciados e, por último, casos bem diferenciados. À medida que o tumor se desenvolve em tamanho e estágio, aumenta sua quantidade de proliferação celular e, conseqüentemente, demanda maior oferta de nutrientes. Portanto, sugere-se que um ambiente tumoral adverso com células em necessidade nutricional poderia explicar a elevada atividade canibal expressa nesses casos.

Aria *et al.*(2011)(15) foram os primeiros autores a relatar o CC em um tumor de glândula salivar. O estudo apresenta um carcinoma de ducto salivar da glândula parótida que exibiu o canibalismo de neutrófilos pelas células tumorais. Essa neoplasia apresentou evidências de comportamento agressivo, manifestando-se clinicamente com ulceração cutânea e extensão para tecidos moles adjacentes, e classificada histologicamente como pouco diferenciada, com grau TMN Pt2pN2bMx, bem como exibindo invasão linfática e necrose focal. Assim, a apresentação clínica agressiva deste relato de caso pode ter sido influenciada pela atividade canibalística do tumor. No entanto, deve-se notar que este foi o primeiro relato até agora para detectar esse fenômeno em uma doença de glândula salivar, descrito em um caso isolado. Assim, é importante a realização de estudos para identificar o CC e sua relevância clínica nesse grupo de lesões.

O CC tem sido definido como um fenômeno observado exclusivamente em tumores malignos (12). No entanto, estudos recentes também descreveram essa característica em

algumas doenças benignas. O papel desse processo de envolvimento nessas lesões ainda não está bem estabelecido, mas alguns autores sugerem que a atividade canibalística em tumores benignos de células gigantes poderia predizer seu comportamento biológico (12).

Recentemente, a atividade canibal foi identificada em outras lesões benignas de células gigantes. Sarode e Sarode (2014)(1) relataram um número significativamente maior de CGs canibais nas LCCGs do que em LPCGs. Além disso, a análise dos parâmetros de agressividade e recorrência da LCCG revelou valores significativamente maiores de CGs canibais na LCCG agressiva quando comparada à LCCG não agressiva, bem como em LCCGs recorrentes quando comparadas às LCCGs não recorrentes. Da mesma forma, Urs, Yaming e Malhotra (2018)(12) demonstraram frequências maiores de CGs canibais na LCCG do que na LPCG, mas também na LCCG agressiva quando comparada à LCCG não agressiva e, por último, na LCCG não recorrente quando comparada à LCCG não recorrente. Esses dados estão de acordo com os resultados obtidos por Sarode et al. (2016)(17), que identificaram maior número médio de CGs canibais em tumores de células gigantes de ossos longos quando comparados à LCCG, que é uma doença menos agressiva. Os autores também relataram maiores frequências médias de CGs canibais nos casos recorrentes e agressivos tanto do CGT quanto da LCCG, quando comparados aos não agressivos e não recorrentes. Cem células gigantes foram estudadas por campo e aquelas que apresentaram CC foram expressas por meio de porcentagem. A padronização da metodologia fortalece a qualidade da evidência de um estudo, uma vez que um procedimento padrão foi executado pelos autores e os resultados são comparáveis entre si.

Um caso de tumor marrom de hiperparatireoidismo relatado por Azzi et al. (2017)(16) apresentou células canibais em sua análise histológica. Assim como as informações fornecidas por outros estudos sobre lesões de células gigantes (1, 12, 17), esta entidade pode ter seu comportamento biológico modulado pelo CC, uma vez que apresentava todas as características clássicas da agressividade da LCCG: reabsorção radicular, expansão cortical, alargamento e várias recidivas. No entanto, nenhum dado sobre o número médio de células gigantes canibais foi fornecido pelos autores.

A maioria dos estudos corrobora a influência do CC no perfil clínico-patológico das lesões de células gigantes. Portanto, essa característica de engolfamento pode ser uma ferramenta dos clínicos para prever o curso biológico de doenças malignas, assim como de lesões benignas com um comportamento agressivo. Sugere-se que grandes taxas de CC em

tumores de células gigantes podem apontar para a alta atividade metabólica dos CGs e podem estar relacionadas com comportamento agressivo e pior prognóstico dessas lesões (17).

Artigos recentes têm rastreado o CC em lesões benignas distintas, como lesões periapicais, líquen plano e ameloblastoma. Um estudo de Kalele et al. (2016)(18) relataram linfócitos atípicos e CC em 40% (n=12) de suas lâminas de granulomas periapicais. A presença dessas células foi associada ao tamanho e ao tempo de desenvolvimento das lesões. A baixa oferta de nutrientes tem sido apontada como uma possível causa da atividade canibal, uma vez que o engolfamento celular de células irmãs ou mesmo células de defesa, como os neutrófilos, poderia funcionar como um dispositivo de sobrevivência alimentar. Sabe-se que as células centrais do granuloma periapical crônico têm o suprimento vascular lesado à medida que crescem, o que resulta em necrose avascular (18). O CC pode ser o mecanismo dessas células de buscar a sobrevivência. Deve-se notar que a necrose avascular não é observada em cistos periapicais, e essas lesões não apresentaram atividade canibal. Este estudo sugeriu um pior comportamento biológico em granulomas periapicais que apresentam CC. As lesões periapicais são as mais comumente diagnosticadas na rotina do consultório odontológico. Portanto, o CC poderia ser um marcador do comportamento biológico dos granulomas periapicais e auxiliar no melhor planejamento do tratamento. É importante destacar que os autores não tratam o CC e a presença de linfócitos atípicos como fenômenos separados, o que poderia levar à interpretação equivocada dos dados. Além disso, a metodologia de quantificação, bem como o número de células canibais por lesão, não foi especificada. Amostras maiores analisadas com metodologia adequada devem ser incluídas em estudos complementares.

Zargaran (2018)(19) encontrou o CC nas camadas epiteliais mais baixas em casos de líquen plano. Apesar de ser um assunto controverso, o LP pode ser considerado uma doença potencialmente maligna. Sendo uma lesão com capacidade de cancerização, é do interesse de todos os clínicos o estabelecimento de um marcador que seja capaz de prever as chances dessa transformação maligna. Vários manuscritos relacionaram o CC e fatores prognósticos de lesões benignas e malignas (1, 4-9). O rastreamento do CC no LP pode estar associado a uma apresentação clínica agressiva e, conseqüentemente, à malignização. Essa hipótese é fortalecida pelo fato de que o aparecimento do CC pode implicar na tentativa de suprir os baixos aportes nutricionais causados pelo elevado aumento da população celular, comumente observado na progressão das neoplasias malignas.

Além disso, o CC “pode causar instabilidade cromossômica pelo desenvolvimento de aneuploidia, e é uma das razões para sua natureza invasiva. Células internalizadas prejudicam a citocinese das células que as engoliram e promovem o crescimento tumoral por esse mecanismo.” A resistência do CC ao baixo pH e ambientes desfavoráveis também deve ser destacada, uma vez que a formação do câncer pode ocorrer em microambientes ácidos, e estes são importantes para a geração de células canibais (19). Outra razão para essa associação são as evidências recentes de que células canibais engolfam não apenas suas células irmãs, mas também as do sistema imunológico, o que poderia proteger células com instabilidade cromossômica. Se comprovada através de estudos adicionais, uma associação entre CC e a detecção de casos de LP potencialmente malignos poderia ajudar no diagnóstico precoce dessas condições e melhor prognóstico e chances de sobrevida. No entanto, a construção de uma metodologia forte é essencial, uma vez que nem o número de espécimes de líquen plano estudados nem o método de quantificação de CC utilizado pelos autores foi especificado no manuscrito.

O CC foi observado recentemente em 15 espécimes de ameloblastoma em H&E por Sarode *et al.* (2019)(20). Ao contrário dos CGs canibais, que se originam de uma linhagem monocítica-macrofágica e, portanto, possuem atividade fagocítica por natureza, os autores detectaram CC nas células semelhantes ao retículo estrelado do ameloblastoma. A degeneração estromal é uma característica comumente observada em tumores agressivos e influencia negativamente na oferta nutricional das células neoplásicas. Foi então considerado por Sarode *et al.* (2016)(14) que um maior número de células canibais poderia ser registrado em sua apresentação grave para equilibrar a deficiência nutricional, o que se provou correto. No ameloblastoma, um ambiente de baixa nutrição é estabelecido à medida que a expansão do folículo ameloblástico e as células tumorais semelhantes ao retículo central sofrem degeneração estromal, devido à inanição nutricional. Como dito anteriormente, o CC pode funcionar como um dispositivo de alimentação das células neoplásicas (7), o que significa que esse achado nos casos de ameloblastoma pode ser contemplado como canibalismo verdadeiro, consistindo na primeira evidência desse tipo de fenômeno em lesões benignas. Como demonstrado em outras lesões, o CC também pode ser uma característica associada à agressividade e recorrência nos casos de ameloblastoma. No entanto, novos estudos com um maior número de casos são uma forma de confirmar essa possibilidade e avaliar o CC como alvo terapêutico em futuras intervenções.

## Conclusão

Podemos concluir que uma triagem criteriosa do CC em lesões benignas e malignas de cabeça e pescoço pode ser capaz de prever o comportamento biológico dessas doenças, além de permitir um melhor planejamento do tratamento por parte dos profissionais de saúde. Tendo em vista que a atividade canibalística pode funcionar como um mecanismo de escape imune tumoral, bem como um fornecedor nutricional para o tumor em condições adversas, essas células podem ser alvo terapêutico em perspectivas futuras. Embora a associação entre perfil clínico e atividade canibal pareça promissora, cabe destacar a escassez de estudos sobre o CC em lesões de cabeça e pescoço, de modo que é mandatória a realização de mais pesquisas com maior tamanho amostral, metodologias padronizadas e longo período de seguimento.

## Referências

1. Sarode SC, Sarode GS. Cellular cannibalism in central and peripheral giant cell granuloma of the oral cavity can predict biological behavior of the lesion. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(6):459–63.
2. Bauchwitz M. The bird's eye cell: cannibalism or abnormal division of tumor cells. *ActaCytol.* 1981;25:92.
3. Brouwer M, Feltkamp CA, Elema J, Jongsma APM, De Ley L. Serum-dependent "cannibalism" and autodestruction in cultures of human small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res.* 1984;44(7):2947–51.
4. Craig ID, Desrosiers P, Lefcoe MS. Giant-cell carcinoma of the lung. A cytologic study. *ActaCytol.* 1983;27(3):293–8.
5. Frable WJ, Bonfiglio TA, Kaminsky DB, Murphy WM. Diagnosticcytologyseminar. *Acta Cytol.* 1980;24(2):90–136.
6. Hong IS. The exfoliative cytology of endometrial stromal sarcoma in peritoneal fluid. *ActaCytol.* 1981;25(3):277–81.
7. Lugini L, Matarrese P, Tinari A, Lozupone F, Federici C, Iessi E, et al. Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. *Cancer Res.* 1 de abril de 2006;66(7):3629–38.
8. Sarode GS, Sarode SC, Karmarkar S. Complex cannibalism: An unusual finding in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(2):e4-6.
9. Towers KJ, Melamed MR. Absence of prognostic features in the cytology of effusions due to mammary cancer. *ActaCytol.* 1979;23(1):30–4.
10. Sharma N, Dey P. Cell Cannibalism and Cancer. *DiagnCytopathol.* 2011;39(3):229–33.
11. Caruso RA, Muda AO, Bersiga A, Rigoli L, Inferrera C. Morphological evidence of neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in human gastric adenocarcinomas. *UltrastructPathol.* setembro de 2002;26(5):315–21.

12. Urs AB, Yaming P, Malhotra R. An insight into the cannibalistic behavior of giant cell granulomas of the jaws. *J oral MaxillofacPathol.* 2018;22(3):450–6.
13. Jose D, Mane DR, Datar U, Muttagi S, Hallikerimath S, Kale AD. Evaluation of cannibalistic cells: A novel entity in prediction of aggressive nature of oral squamous cell carcinoma. *ActaOdontol Scand.* 2014;72(6):418–23.
14. Sarode SC, Sarode GS, Kulkarni M, Patil S. Endocytosis of keratinocytes in oral squamous cell carcinoma. *Transl Res Oral Oncol.* 3 de agosto de 2016;1:1–8.
15. Arya P, Khalbuss WE, Monaco SE, Pantanowitz L. Salivary duct carcinoma with striking neutrophil-tumor cell cannibalism. *Cytojournal.* 24 de agosto de 2011;8:15.
16. Azzi L, Cimetti L, Annoni M, Anselmi D, Tettamanti L, Tagliabue A. A Giant-Cell Lesion with Cellular Cannibalism in the Mandible: Case Report and Review of Brown Tumors in Hyperparathyroidism. *Case Rep Dent.* 2017;2017.
17. Sarode GS, Sarode SC, Gawande S, Patil S, Anand R, Patil SG, et al. Cellular cannibalism in giant cells of central giant cell granuloma of jaw bones and giant cell tumors of long bones. *J InvestigClin Dent.* 2017;8(2):1–7.
18. Kalele KP, Patil KP, Nayyar AS, Sasane RS. Atypical lymphocytes and cellular cannibalism: A phenomenon, first of its kind to be discovered in chronic periapical lesions. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(4):ZC01–4.
19. Zargaran M. Cellular cannibalism and lichen planus malignancy: A suggestive hypothesis. *J InvestigClin Dent.* 2018;9(2):e12321.
20. Sarode GS, Sarode SC, Gadail AR, Gondivkar S, Patil S. Histomorphological evidence of cellular cannibalism in ameloblastoma. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(7):863–6.
21. Gupta K, Dey P. Cell cannibalism: Diagnostic marker of malignancy. *DiagnCytopathol.* 1 de fevereiro de 2003;28(2):86–7.
22. Hattori M, Nishino Y, Kakinuma H, Matsumoto K, Ohbu M, Okayasu I. Cell Cannibalism and Nucleus-Fragmented Cells in Voided Urine. *ActaCytol.* 2007;51(4):547–51.
23. Kinjyo M, Soejima T, Watanabe S, Hamano K SK. A cytological and clinical significance of “pair cells” in urine cytology. *J JpnSocClinCytol.* 1999;38:129–35.
24. Kinjyo M, Soejima T, Watanabe S, Hamano K SK. Morphogenesis of “pair cells” in voided urine cytology: cytological, pathological and immunocytochemical studies. *J JpnSocClinCytol.* 1999;38:221–5.
25. Kojima SI. Clinical significance of “cannibalism” in urinary cytology of bladder cancer. *ActaCytol.* 1998;42(6):1365–9.
26. Ohsaki H, Haba R, Matsunaga T, Nakamura M, Kiyomoto H, Hirakawa E. ‘Cannibalism’ (cell phagocytosis) does not differentiate reactive renal tubular cells from urothelial carcinoma cells. *Cytopathology.* 1 de agosto de 2009;20(4):224–30.
27. Flórez-Moreno GA, Henao-Ruiz M, Santa-Sáenz DM, Castañeda-Peláez DA, Tobón-Arroyave SI. Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndodontology.* maio de 2008;105(5):625–32.
28. Caruso RA, Muda AO, Bersiga A, Rigoli L, Inferrera C. Morphologicalevidence of neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in humangastricadenocarcinomas. *UltrastructPathol.* setembro de 2002;26(5):315–21.

## 3.2 ARTIGO 2

*Artigo a ser submetido no periódico Brazilian Oral Research (Anexo B)*

**IMPACTO DO CANIBALISMO CELULAR EM LESÕES CENTRAIS  
RECORRENTES DE CÉLULAS GIGANTES: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Resumo**

Introdução: As lesões centrais e periféricas de células gigantes são doenças benignas que afetam predominantemente os maxilares com etiologia e patogenia pouco compreendidas. O canibalismo celular (CC) é o fenômeno de uma célula grande engolfando uma menor dentro de seu citoplasma e foi descrito como um preditor da agressividade de lesões ósseas. Portanto, nosso objetivo foi investigar a correlação entre o CC e as características clinicopatológicas das lesões centrais e periféricas de células gigantes. Material e Métodos: Sessenta e três casos de LCCG (n=36) e LPCG (n=27) foram recuperados e revisados quanto aos seus aspectos clinicopatológicos por meio de prontuários, laudos anatomopatológicos e cortes corados por H&E. A quantificação de células gigantes multinucleadas e triagem para CC foram executadas. Cinco campos com amplificação de 400x foram capturados e avaliados usando o software Image J 1.53a. CGMs com canibalismo parcial ou completo foram consideradas. A análise estatística foi realizada por meio do teste qui-quadrado, teste exato de Fisher e teste t pelo software SPSS (versão 22.0). Resultados: Um número maior de núcleos de CGM/mm<sup>2</sup> foi detectado na LCCG (453,0 ± 321,8) quando comparada à LPCG (247,6 ± 105,7). O CC foi visto em 9 dos 27 casos de LPCG e em 10 dos 36 casos de LCCG. Casos de LCCG recorrentes apresentaram maior número de CGMs por mm<sup>2</sup> (117,2 ± 76,5) e maior quantidade de núcleos de CGM (709,6±396,5) do que LCCGs não recorrentes (47,9 ± 22,7 e 308,0 ±134,4, respectivamente). O CC foi detectado em 80% das LCCG recorrentes e em 19,3% da variante não recorrente. Conclusões: A detecção de CC em células gigantes pode prever o comportamento biológico de LCCGs e LPCGs e ajudar os clínicos no melhor planejamento do tratamento e das estratégias de acompanhamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Granuloma de Células Gigantes; Citofagocitose; Recorrência; Prognóstico; Patologia; Maxila.

## Introdução

As lesões centrais e periféricas de células gigantes são entidades benignas e assintomáticas dos maxilares. Essas lesões apresentam aspectos histopatológicos semelhantes, apresentando várias células gigantes multinucleadas (CGMs) e células mononucleares contidas em um estroma fibroso vascularizado que possivelmente exhibe material osteóide.

As lesões centrais de células gigantes (LCCG) são lesões intraósseas com considerável predileção pela mandíbula e são mais prevalentes em mulheres jovens com mais de 30 anos. A remoção cirúrgica é a principal abordagem de tratamento, embora métodos alternativos como injeções intralesionais de corticosteróides, injeções de calcitonina e tratamento com interferon tenham sido descritos. O curso clínico das LCCGs é variável e pode apresentar um comportamento agressivo ou recidivas (1-5).

Conforme classificado por Chuong *et al.* (6), LCCGs agressivas apresentam dor, reabsorção radicular, crescimento rápido, perfuração cortical e propensão a recorrência, enquanto LCCGs não agressivas apresentam sintomas leves ou ausentes, crescimento lento, ausência de reabsorção radicular e perfuração cortical e baixa probabilidade à recorrência.

Por outro lado, as lesões periféricas de células gigantes (LPCGs) estão confinadas aos tecidos moles da cavidade oral como resultado de distintos fatores irritantes. As LPCG afetam homens e mulheres em proporções semelhantes, principalmente entre a quinta e sexta décadas de vida. As LPCGs têm uma distribuição semelhante nos ossos gnáticos. A técnica terapêutica padrão geralmente é a excisão cirúrgica em conjunto com a remoção do irritante local, revelando baixas taxas de recorrência (1,3,4).

Canibalismo celular (CC) é o termo endereçado para retratar a característica de uma célula grande engolfando uma um pouco menor dentro de seu citoplasma. Leyden (1904) foi o primeiro autor a descrever o fenômeno, que foi intitulado “células-olho-de-pássaro” em função de sua morfologia (7,8). Conforme relatado por Brouwer *et al.* (9), o CC é iniciado quando a célula canibal se conecta a uma célula livre. A partir daí, o processo segue com um envolvimento progressivo do citoplasma da célula livre, levando o núcleo da célula canibal a adquirir uma arquitetura semilunar. Em um determinado momento, a célula envolvida é completamente internalizada e sofre morte celular, podendo também dividir-se dentro dos vacúolos da célula canibal ou escapar reemergindo da mesma.

Em alguns tumores, o CC pode funcionar como uma forma de as células neoplásicas controlarem o crescimento tumoral, como fonte nutricional para as células tumorais, ou mesmo como um mecanismo de escape imune tumoral, uma vez que o CC tem se mostrado capaz de englobar não apenas células tumorais irmãs, mas também células de defesa como neutrófilos, linfócitos e eritrócitos (10-11). O CC tem sido detectado em neoplasias malignas e correlacionado com a agressividade, grau de anaplasia, invasividade e potencial metastático dessas doenças (12-17).

O CC foi descrito em carcinomas de mama, carcinomas de pulmão de grandes células, carcinomas de vesícula biliar, carcinomas do estroma endometrial, timomas malignos, melanomas e carcinomas epidermóides de boca (12-17). No entanto, a influência do CC sobre esses mecanismos ainda não é totalmente compreendida (8). Em contraste com a descrição da literatura do CC como uma característica morfológica vista apenas em doenças malignas, estudos recentes têm descrito a atividade canibal em lesões benignas de células gigantes, como tumores de células gigantes da bainha tendínea, lesões centrais e periféricas de células gigantes (7, 18).

Assim como descrito em neoplasias malignas, a detecção do CC em tumores benignos de células gigantes pode representar uma ferramenta clínica para definir a abordagem terapêutica mais adequada, bem como prever risco de agressividade e recorrência (8). Assim, este estudo tem como objetivo investigar a correlação entre CC e as características clinicopatológicas das lesões centrais e periféricas de células gigantes.

## **Materiais e métodos**

### *Considerações éticas*

Este estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina em convênio com o Conselho Nacional de Saúde (nº 1.097.375) para pesquisa em assuntos humanos.

### *Seleção da amostra*

A seleção da amostra foi feita de acordo com os registros e laudos anatomopatológicos do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina (LPB - UFSC), bem como os prontuários do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU - UFSC) dos pacientes diagnosticados com LPCG (n=27) e LCCG (n=36), no período de 2006 a 2021. Um banco de dados foi estruturado no programa Microsoft Excel 2010, onde

informações clínicas como idade, sexo, etnia, tipo de biópsia, sítio anatômico, recidivas e tamanho da lesão foram organizados.

#### *Análise microscópica*

As lâminas tiveram sua identificação mascarada e a análise microscópica foi realizada por um examinador cegado. Cinco campos foram capturados de cada lâmina, com aumento de 400x, usando um microscópio óptico binocular (Axiostar Plus, Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha), acoplado a um sistema de aquisição de imagem digital (AxioCam 305, 5 megapixels, Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha) e um microcomputador (HP Compaq 6005, Palo Alto, CA, EUA), onde as imagens foram armazenadas.

Todos os casos foram revisados em lâminas histológicas coradas com hematoxilina e eosina (H&E) e classificados de acordo com os seguintes parâmetros microscópicos: tipo e distribuição do infiltrado inflamatório, presença de proliferação vascular, característica do epitélio superficial, presença de material mineralizado, tipo de tecido conjuntivo, quantificação de células gigantes multinucleadas (19) e presença de CC.

O tipo de infiltrado inflamatório foi classificado em agudo, crônico ou misto. A distribuição do infiltrado inflamatório foi classificada como leve, quando localizado em áreas focais, principalmente na região subepitelial, ou intensa, quando disperso e profundamente localizado no tecido conjuntivo. A proliferação vascular no tecido conjuntivo foi classificada como intensa (proliferação capilar ou cavernosa abundante e difusa) ou escassa (apenas áreas focais). O padrão do epitélio superficial dos casos foi classificado em normal, atrófico (epitélio fino com menos de 5 camadas de células), hiperplásico (epitélio com mais de 15 ou 20 camadas de células) ou ausente/áreas de ulceração. A presença de material mineralizado foi classificada microscopicamente como compatível com osso e/ou cimento. Além disso, o padrão de tecido conjuntivo presente nas amostras foi classificado em frouxo ou denso.

As lâminas histológicas, coradas com H&E, foram analisadas usando o software Image J 1.53a (Institutos Nacionais de Saúde, EUA). Os seguintes parâmetros microscópicos foram classificados: número de células gigantes multinucleadas (CGM) por mm<sup>2</sup> de tecido conjuntivo, número de núcleos por CGM e padrão de distribuição (difusa ou focal) (20,21).

A identificação do CC foi realizada de acordo com Urs *et al.* (2018). CGMs com canibalismo parcial ou completo de células estromais mononucleares foram considerados. O canibalismo parcial foi considerado pela formação de pseudópodes a partir de CGMs ao redor de células estromais mononucleares e uma pequena concavidade na membrana celular da

CGM. No canibalismo completo, a célula mononuclear foi completamente envolvida no citoplasma da CGM canibal e um halo claro ao redor da célula internalizada foi visualizado.

#### *Análise estatística*

A avaliação estatística dos achados clinicopatológicos entre os grupos LPCG e LCCG foi realizada por meio do teste chi-quadrado e teste exato de Fisher. A análise dos resultados de CGMs/mm<sup>2</sup> e CGM núcleos/mm<sup>2</sup> foi realizada por meio do teste t para amostras independentes após confirmação da normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk. O software estatístico utilizado foi o SPSS (versão 22.0) e o nível de significância considerado foi de 5%.

### **Resultados**

#### *Aspectos clínicos*

A média de idade dos pacientes com LPCG foi de 38,0±27,1, variando de 7 a 61 anos, enquanto no grupo LCCG foi de 22,5±15,5, variando de 6 a 54 anos (p=0,109). Entre os pacientes com LPCG, 15 (55,6%) eram do sexo masculino e 12 (44,4%) do sexo feminino. O grupo das LCCGs incluiu 11 (30,6%) homens e 25 (69,4%) mulheres (p=0,070). Dos 27 pacientes com LCCG, 20 (90,9%) eram brancos e 2 (9,1%) negros, enquanto 23 (95,8%) dos 36 pacientes com LCCG eram brancos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados clínicos e sociodemográficos dos 63 casos de lesões de células gigantes.

<b>Variável/categoria</b>	<b>LPCG (n=27)</b>	<b>LCCG (n=36)</b>	<b>Valor-p*</b>
<b>Idade</b>			
Média (anos) ± SD	38,0 ± 27,1	22,5 ± 15,5	.109 <sup>#</sup>
Alcance (anos)	7 - 61	6 - 54	
<b>Sexo</b>			
Masculino	15 (55,6%)	11 (30,6%)	.070*
Feminino	12 (44,4%)	25 (69,4%)	
ND	1	0	
<b>Etnia</b>			
Leucoderma	20 (90,9%)	23 (95,8%)	.600*
Melanoderma	2 (9,1%)	1 (4,2%)	
ND	5	12	
<b>Sítio anatômico</b>			
Maxila	6 (23,1%)	6 (17,1%)	.746*
Mandíbula	20 (76,9%)	29 (82,9%)	
ND	1	1	

LPCG, Lesão periférica de células gigantes. LCCG, Lesão central de células gigantes. ND, Não disponível. DP, Desvio padrão. <sup>#</sup>T-teste. \*Teste exato de Fischer

O sítio anatômico mais acometido foi a mandíbula tanto na LPCG (76,9%) quanto na LCCG (82,9%).

#### *Aspectos histológicos*

Na LPCG, 15 (55,6%) dos 27 casos apresentaram epitélio hiperplásico, enquanto a maioria dos casos de LCCG (47,2%) apresentou epitélio ausente, seguido pelo epitélio hiperplásico (27,8%) e, por último, epitélio normal (25%). Três casos de LPCG apresentavam epitélio ulcerado, enquanto esse fenômeno não foi observado na LCCG.

Entre os casos de LPCG, 16 (59,3%) não apresentaram mineralização e 11 (40,7%) apresentaram mineralização óssea. No grupo das LCCGs, a maioria dos casos (55,6%) revelou mineralização óssea, seguida da ausência dessa característica (41,6%) e, por último, um caso (2,8%) de mineralização por cimento.

Todos os casos de LPCG apresentaram proliferação vascular, enquanto 33 (91,7%) dos 36 casos de LCCG apresentaram o fenômeno. Foi detectada predominância de infiltrado inflamatório crônico intenso tanto na LPCG quanto na LCCG. No entanto, todos os casos de LCCG apresentaram infiltrado crônico, enquanto infiltrado crônico e misto foram observados em 77,8% e 22,2% das LPCGs, respectivamente ( $p=0,003$ )(Tabela 2).

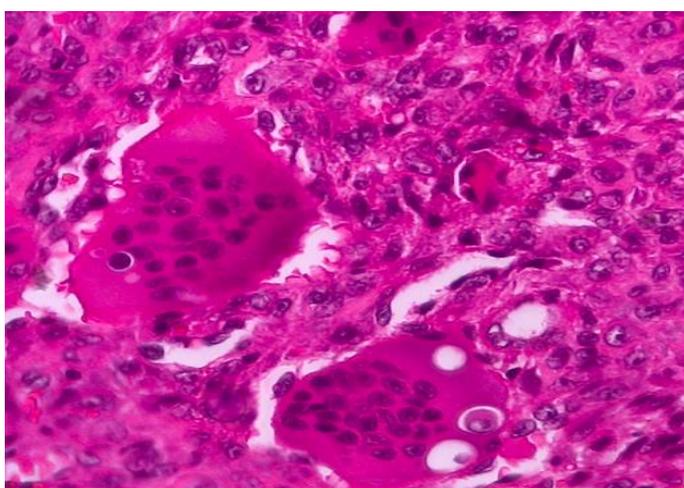
**Tabela 2.** Achados histopatológicos encontrados nos 63 casos de lesões de células gigantes.

	LPCG (n=27)	LCCG (n=36)	Valor-p*
<b>Epitélio</b>			
Normal	8(29,6%)	9 (25,0%)	0.012 <sup>§</sup>
Atrófico	1 (3,7%)	0	
Hiperplásico	15 (55,6%)	10(27,8%)	
Ulcerado	3 (11,1%)	0	
Ausente	0	17 (47,2%)	
<b>Mineralização</b>			
Osso	11 (40,7%)	20 (55,6%)	0.300 <sup>§</sup>
Cimento	0	1 (2,8%)	
Ausente	16 (59,3%)	15 (41,6%)	
<b>Proliferação vascular</b>			
Presente	27 (100%)	33 (91,7%)	0.180 <sup>#</sup>
Ausente	0	3 (8,3%)	
<b>Tipo de infiltrado inflamatório</b>			
Agudo	0	0	0.003 <sup>§</sup>
Crônico	21 (77,8%)	36 (100%)	
Misto	6 (22,2%)	0	
<b>Intensidade do infiltrado inflamatório</b>			
Leve	6 (22,2%)	8 (22,2%)	0.623 <sup>#</sup>
Intenso	21 (77,8%)	28 (77,8%)	
<b>Tecido conjuntivo</b>			
Frouxo	4 (14,8%)	17 (47,2%)	0.008 <sup>#</sup>
Denso	23 (85,2%)	19 (52,8%)	
<b>CGMs</b>	61,4 ± 49,1	453,0 ± 321,8	0.413 <sup>º</sup>
<b>(células/mm<sup>2</sup>±DP)</b>			
<b>Núcleo CGMs</b>	247,6 ± 105,7	339,5 ± 138,4	0.001 <sup>º</sup>
<b>(núcleos/mm<sup>2</sup>±DP)</b>			
<b>Canibalismo</b>			
Presente	9 (33,3%)	10 (27,8%)	0.782 <sup>#</sup>
Ausente	18 (66,7%)	26 (72,2%)	

<sup>#</sup>Teste exato de Fisher <sup>§</sup>Teste Chi-quadrado de Pearson <sup>º</sup>T-teste

A maioria dos casos de LPCG (85.2%) apresentava tecido conjuntivo frouxo, enquanto na LCCG foi detectada distribuição semelhante de tecido conjuntivo frouxo e denso. Não foi detectada diferença estatística na quantificação de CGMs/mm<sup>2</sup> entre LPCG e LCCG. Por outro lado, um número maior de núcleos de CGM/mm<sup>2</sup> foi observado na LCCG (453,0 ± 321,8) em contraste com a LPCG (247,6 ± 10,5,7) (p=0.001).

O fenômeno do CC foi reconhecido em 9 (33,3%) dos 27 casos de LCCG e 10 (27,8%) dos 36 casos de LCCG, em forma de canibalismo parcial e total (Figura 1).



**Figura 2.** Canibalismo celular em uma lesão central de células gigantes recorrente diagnosticada na região posterior da mandíbula. Coloração hematoxilina-eosina, magnificação x400.

A análise das variantes recorrentes e não recorrentes da LCCG mostrou que o número médio de CMGs por mm<sup>2</sup> variou de 117,2 a 76,5 nos casos recorrentes (n=10) e de 47,9 a 22,7 nos casos não recorrentes (n=26). As LCCGs demonstraram um número maior de núcleos de CGM por mm<sup>2</sup> do que as LCCGs não recorrentes (p= 0.003). O CC foi detectado em 8 de 10 (80%) casos de LCCG recorrente e 5 de 26 (19,3%) casos da variante não recorrente. Dados adicionais estão contidos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Comparação dos achados microscópicos nas lesões centrais de células gigantes de acordo com a recorrência.

Variável	Recorrente (n=10)	Não-recorrente (n=26)	Valor-p
CGMs/mm <sup>2</sup>	117.2 ±76.5	47.9 ±22.7	0.007 <sup>#</sup>
Núcleos de CGMs/mm <sup>2</sup>	709.6 ±396.5	308.0 ±134.4	0.003 <sup>#</sup>
<b>Canibalismo</b>			
Presente	8 (80.0%)	5 (19.3%)	0.001 *
Ausente	2 (20.0%)	21 (80.7%)	
<b>Canibalismo(%)</b>	24.7 ±10.3	37.0 ±14.1	0.194 <sup>#</sup>

CMG, Célula Gigante Multinucleada. <sup>#</sup>T-teste. \*Teste exato de Fischer

## Discussão

Nosso estudo demonstrou que embora a quantificação de CGMs e do CC não tenha se diferenciado entre LCCGs e LPCGs, esses parâmetros microscópicos foram úteis na distinção entre LCCGs recorrentes e não-recorrentes.

As lesões centrais e periféricas de células gigantes são condições benignas localizadas nos ossos gnáticos com características histológicas similares. As LCCGs são mais prevalentes na mandíbula e acometem preferencialmente mulheres jovens (>30 anos) (1). Uma revisão anterior (2) analisou 2.270 LCCGs relatadas por 365 manuscritos, e os resultados expuseram uma propensão para a mandíbula como localização principal, com 1.503 (69,2%) casos, juntamente com predileção por mulheres, com proporção de 1,56:1, e faixa etária de 0 a 85 anos, mas idade média de  $25,8 \pm 15,3$ . Os resultados apresentados por nossa pesquisa corroboram com esses dados, com a maioria (82,9%) das LCCGs localizadas na mandíbula, sendo o sexo feminino predominantemente afetado e com média de idade de  $22,5 \pm 15,5$  (variação 6-54).

As LPCGs apresentam uma leve predileção por acometer mulheres na quinta e sexta décadas de vida. Uma revisão de 575 casos de LPCG encontrou um total de 81,2% dos pacientes nas primeiras cinco décadas de vida, com média de idade de 31,02 anos (4). A proporção de sexo foi similar, com 51,65% e 48,34% de mulheres e homens afetados, respectivamente. Nosso estudo também apresentou distribuição de sexo semelhante, uma vez que 15 (55,6%) pacientes de nossos dados eram do sexo masculino e 12 (44,4%) do sexo feminino, enquanto a média de idade foi de  $38,0 \pm 27,1$ .

Nosso estudo mostrou que as LPCGs em mandíbula apresentaram prevalência superior em relação à maxila, mostrando-se como sítio anatômico de 76,9% dos casos. Este dado está de acordo com a literatura, que exhibe uma predominância de lesões mandibulares na proporção de 1,5:1 (4).

Quando amostras de tecido de LCCG e LPCG passam por análise histológica, o patologista observa um grande número de células gigantes multinucleadas (CMGs) e células mononucleares em meio a um estroma fibroso vascularizado que pode apresentar material osteóide. Um estudo clinicopatológico (19) revisou os parâmetros histológicos de lesões hiperplásicas reativas gengivais e alveolares, incluindo LPCGs (n=7). Da mesma forma que nossos resultados, a maioria dos casos de LPCG apresentou intenso infiltrado inflamatório

crônico, presença de proliferação vascular, epitélio hiperplásico, ausência de mineralização e tecido conjuntivo frouxo.

Embora o papel do CC em lesões benignas não esteja bem estabelecido na literatura, alguns autores sugerem que a presença de atividade canibal em tumores benignos de células gigantes derivados da linhagem monocítica-macrofágica poderia ser um fator preditivo de seu comportamento biológico. Supõe-se que uma grande quantidade de CGs canibais pode expressar alta atividade metabólica de CGs e estar associada à agressividade dessas doenças (29).

Nossa pesquisa mostrou que as LCCGs exibiram maior número de núcleos de CGM por mm<sup>2</sup> do que nas LPCGs ( $p=0.001$ ). Apesar das semelhanças microscópicas, as lesões centrais e periféricas de células gigantes apresentam apresentações clínicas e abordagens terapêuticas distintas. Vários estudos tentaram justificar essas diferenças por meio da avaliação citomorfométrica do número de núcleos de CGMs e CGMs. Aghbali *et al.* (21) relataram um número médio de núcleos de CGM de 9,54 nas LCCGs e 8,58 nas LPCGs. Além disso, Florez-Moreno *et al.* (20) descreveram maior número médio de núcleos de CGMs nas LCCGs do que nas LPCGs. Conforme estudado por Ficarra *et al.* (22), o número de CGMs pode ser um preditor do comportamento clínico das lesões de células gigantes, uma vez que a LCCG agressiva apresenta um maior número de núcleos por CGM.

Lesões periféricas de células gigantes têm sido descritas com prognóstico favorável quando tratadas cirurgicamente, após a ressecção da lesão e remoção do fator irritante. Por outro lado, o tratamento das lesões centrais de células gigantes é diretamente influenciado pelo seu comportamento biológico. Algumas LCCGs podem se apresentar clinicamente como entidades agressivas, caracterizadas pelos parâmetros sugeridos por Chuong *et al.* (6), que são dor, reabsorção radicular, crescimento rápido, perfuração cortical e alta chance de recorrência, variando de 37,5 a 70%. Casos não agressivos podem ser tratados com excisão cirúrgica e curetagem, mas LCCGs agressivas requerem métodos mais rigorosos para prevenir recorrências. Nesses casos, a curetagem é realizada previamente a técnicas adjuvantes como criocirurgia, osteotomia periférica ou ressecção em bloco. Injeções intralesionais com corticosteróide, calcitonina ou interferon-2 $\alpha$  também podem ser tentadas. A associação entre tratamento farmacológico intralesional e cirurgia adicional é eficaz na redução do tamanho das lesões e das complicações (3).

Pesquisas atuais identificaram a atividade canibal em lesões benignas de células gigantes dos maxilares. Esses estudos apresentaram número médio de células canibais significativamente maior no LCCG do que no LPCG (7,8). Da mesma forma, Sarode et al. (2016)(29) identificaram maior número de CGs canibais em tumores de células gigantes de ossos longos (TCG) em comparação às LCCGs, que neste caso são menos agressivas. Nossa análise histológica não detectou CC em 100% da amostra. O CC esteve presente em 18 (66,7%) dos 27 casos de LPCG e 26 (72,2%) dos 36 casos de LCCG.

Em nosso estudo, foi encontrada diferença significativa ( $p=0,001$ ) na identificação de CC ao comparar casos recorrentes e não recorrentes. O CC foi visto em 80% dos casos com história de recorrência, enquanto 5 (19,3%) dos casos não recorrentes apresentaram a característica. O número de CGMs e núcleos de CGM por  $\text{mm}^2$  também foi significativamente maior nos casos recorrentes quando comparados aos não recorrentes ( $p=0,007$  e  $p=0,003$ , respectivamente). No entanto, o número de células canibais não apresentou diferença significativa quando comparados os dois grupos, o que pode ser justificado pelo comportamento clínico distinto dessas lesões.

A associação entre a agressividade da LCCG, a recorrência e a detecção de CC tem se mostrado estatisticamente significante pelos estudos. Sarode SC e Sarode GS (7) e Urs, Yaming e Malhotra (8) apresentaram maiores valores de CGs canibais nas LCCGs agressivas e recorrentes quando comparadas aos casos não agressivos e não recorrentes, respectivamente. Sarode *et al.* (29) também detectaram maior número de CGs nas apresentações agressivas e recorrentes de TCG e LCCG. Embora vários sistemas de quantificação de CGMs e CC tenham sido descritos na literatura, esses estudos aplicaram o mesmo método para analisar o CC, fortalecendo suas evidências científicas, pois os resultados são comparáveis entre si. O CC foi identificado em um caso de tumor marrom de hiperparatireoidismo relatado por Azzi *et al.* (30), que apresentou os critérios propostos na classificação de Chuong, incluindo reabsorção radicular, expansão cortical, alargamento periodontal e várias recidivas. Ao contrário de estudos anteriores, os autores não forneceram dados sobre a metodologia aplicada para reconhecer o CC, assim como o número de células tumorais que apresentam esse fenômeno também não foi indicado.

O CC em neoplasias malignas é originado pela seleção tumoral de fenótipos celulares que resistam às condições adversas como hipóxia, deficiências nutricionais e acidez através do engolfamento de outras células. Lugini *et al.* (10) detectaram células canibais

metastáticas envolvendo linfócitos em vez de apenas células neoplásicas irmãs, o que possivelmente aponta o CC como um método de escape imune tumoral. O CC também pode funcionar como uma forma de alimentação do tumor, uma vez que foi observado que a atividade canibalística aumentou a sobrevivência de células do melanoma metastático, especialmente em condições de baixo suprimento de nutrientes. No entanto, esses mecanismos não explicam a atividade canibal em lesões benignas de células gigantes. As células gigantes nestas doenças são originárias de uma linhagem monocítica-macrofágica e assemelham-se aos osteoclastos, o que proporciona a capacidade de envolver outras células e origina o CC.

Nossos resultados corroboram a hipótese de que o CC pode influenciar o curso biológico das lesões de células gigantes e ditar seu perfil clinicopatológico, levando a um comportamento mais agressivo e conseqüentemente pior prognóstico. Parâmetros que podem prever o perfil biológico de doenças são importantes ferramentas clínicas para auxiliar os profissionais de saúde na decisão de condutas terapêuticas ideais. O CC pode ser identificado por meio de amostras histológicas coradas por H&E de rotina e sua busca pode ajudar o clínico como um dispositivo de prognóstico útil. Investigações adicionais com maior tamanho amostral são importantes para fortalecer essa associação.

### **Conclusão**

A identificação de CC em lesões de células gigantes pode ser uma ferramenta diagnóstica para prever o curso clínico dessas doenças e auxiliar os profissionais de saúde no planejamento do tratamento. Sendo assim, novas investigações são necessárias para compreender o papel-chave do CC na etiopatogênese dessas lesões.

### **Referências**

1. Martini G, Capella D, Rivero ERC, Gondak RO. Immunohistochemical expression of RANKL in oral giant cell lesions is predictive of aggressiveness. *Braz Oral Res.* 2018;32:e115.
2. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS. Central giant cell lesion of the jaws: An updated analysis of 2270 cases reported in the literature. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(8):731–9.
3. Vasconcelos RG, Vasconcelos MG, Queiroz LMG. Peripheral and central giant cell lesions: Etiology, origin of giant cells, diagnosis and treatment. *J Bras Patol e Med Lab.* 2013;49(6):446–52.
4. Motamedi MH, Eshghyar N, Jafari SM, Lassemi E, Navi F, Abbas FM et al. Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: a demographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Jun;103(6):e39-43.

5. Chrcanovic BR, Gomes CC, dos Santos TR, Abreu MHNG, Gomez RS. Clinical factors associated with the recurrence of central giant cell lesions. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(9):799–802.
6. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: A clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44(9):708–13.
7. Sarode SC, Sarode GS. Cellular cannibalism in central and peripheral giant cell granuloma of the oral cavity can predict biological behavior of the lesion. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(6):459–63.
8. Urs AB, Yaming P, Malhotra R. An insight into the cannibalistic behavior of giant cell granulomas of the jaws. *J oral MaxillofacPathol.* 2018;22(3):450–6.
9. Brouwer M, Feltkamp CA, Elema J, Jongsma APM, De Ley L. Serum-dependent “cannibalism” and autodestruction in cultures of human small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res.* 1984;44(7):2947–51.
10. Lugini L, Matarrese P, Tinari A, Lozupone F, Federici C, Iessi E, et al. Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. *Cancer Res.* 2006;66(7):3629–38.
11. Sharma N, Dey P. Cell Cannibalism and Cancer. *DiagnCytopathol.* 2011;39(3):229–33.
12. Caruso RA, Muda AO, Bersiga A, Rigoli L, Infrerra C. Morphologicalevidence of neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in humangastricadenocarcinomas. *UltrastructPathol.* 2002;26(5):315–21.
13. Craig ID, Desrosiers P, Lefcoe MS. Giant-cell carcinoma of the lung. A cytologic study. *ActaCytol.* 1983;27(3):293–8.
14. Frable WJ, Bonfiglio TA, Kaminsky DB, Murphy WM. Diagnosticcytologyseminar. *Acta Cytol.* 1980;24(2):90–136.
15. Hong IS. The exfoliative cytology of endometrial stromal sarcoma in peritoneal fluid. *ActaCytol.* 1981;25(3):277–81.
16. Sarode GS, Sarode SC, Karmarkar S. Complex cannibalism: An unusual finding in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(2):e4-6.
17. Towers KJ, Melamed MR. Absence of prognostic features in the cytology of effusions due to mammary cancer. *ActaCytol.* 1979;23(1):30–4.
18. Fernandez-Flores A. Cannibalism in a benign soft tissue tumor (giant-cell tumor of the tendon sheath, localized type): a study of 66 cases. *Rom J MorpholEmbryol.* 2012;53(1):15–22.
19. Peralles PG, VianaAPB, Azevedo AL da R, PiresFR. Gingival and alveolar hyperplastic reactive lesions: clinicopathologicalstudy of 90 cases. *Braz J Oral Sci.* 2006 5(18): 1085-9.
20. Flórez-Moreno GA, Henao-Ruiz M, Santa-Sáenz DM, Castañeda-Peláez DA, Tobón-Arroyave SI. Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008;105(5):625–32.
21. Aghbali A, Sina M, Vahid Pakdel SM, Emamverdizadeh P, Kouhsoltani M, Mahmoudi SM, et al. Correlation of histopathologic features with demographic, gross and radiographic findings in giant cell granulomas of the jaws. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2013;7(4):225–9.
22. 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 Jul;64(1):44-9. Gupta K, Dey P. Cell cannibalism: Diagnostic marker of malignancy. *DiagnCytopathol*. 1 de fevereiro de 2003;28(2):86-7.
23. Hattori M, Nishino Y, Kakinuma H, Matsumoto K, Ohbu M, Okayasu I. Cell Cannibalism and Nucleus-Fragmented Cells in Voided Urine. *Acta Cytol*. 2007;51(4):547-51.
  24. Kinjyo M, Soejima T, Watanabe S, Hamano K SK. A cytological and clinical significance of “pair cells” in urine cytology. *J JpnSocClinCytol*. 1999;38:129-35.
  25. Kinjyo M, Soejima T, Watanabe S, Hamano K SK. Morphogenesis of “pair cells” in voided urine cytology: cytological, pathological and immunocytochemical studies. *J JpnSocClinCytol*. 1999;38:221-5.
  26. Kojima SI. Clinical significance of “cannibalism” in urinary cytology of bladder cancer. *Acta Cytol*. 1998;42(6):1365-9.
  27. Ohsaki H, Haba R, Matsunaga T, Nakamura M, Kiyomoto H, Hirakawa E. ‘Cannibalism’ (cell phagocytosis) does not differentiate reactive renal tubular cells from urothelial carcinoma cells. *Cytopathology*. 1 de agosto de 2009;20(4):224-30.
  28. Fernandez-Flores A. Cannibalism in a benign soft tissue tumor (giant-cell tumor of the tendon sheath, localized type): a study of 66 cases. *Rom J MorpholEmbryol*. 2012;53(1):15-22.
  29. Sarode GS, Sarode SC, Gawande S, Patil S, Anand R, Patil SG, et al. Cellular cannibalism in giant cells of central giant cell granuloma of jaw bones and giant cell tumors of long bones. *J InvestigClin Dent*. 2017;8(2):1-7.
  30. Azzi L, Cimetti L, Annoni M, Anselmi D, Tettamanti L, Tagliabue A. A Giant-Cell Lesion with Cellular Cannibalism in the Mandible: Case Report and Review of Brown Tumors in Hyperparathyroidism. *Case Rep Dent*. 2017;2017.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através do presente estudo, concluímos que:

- A detecção do CC em doenças benignas e malignas de cabeça e pescoço pode ser uma ferramenta diagnóstica para prever o comportamento biológico dessas lesões, bem como auxiliar no planejamento do tratamento a ser realizado pelos profissionais de saúde.
- As células canibais podem ser um alvo terapêutico no tratamento de malignidades de cabeça e pescoço em perspectivas futuras.
- Novos estudos devem ser conduzidos para a compreensão da correlação das células canibais e a patogênese dessas lesões, com maior tamanho amostral, metodologias padronizadas e tempo de acompanhamento adequado.

## REFERÊNCIAS

ARYA, Payam *et al.* Salivary duct carcinoma with striking neutrophil-tumor cell cannibalism. **CytoJournal**, [s. l.], v. 8, p. 15, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1742-6413.84222>. Acesso em: 30 set. 2020.

AZZI, Lorenzo *et al.* A Giant-Cell Lesion with Cellular Cannibalism in the Mandible: Case Report and Review of Brown Tumors in Hyperparathyroidism. **Case Reports in Dentistry**, [s. l.], v. 2017, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/9604570>

BAUCHWITZ, MA. The bird's eye cell: cannibalism or abnormal division of tumor cells. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 25, p. 92, 1981.

BROUWER, Marjoleine *et al.* Serum-dependent "cannibalism" and autodestruction in cultures of human small cell carcinoma of the lung. **Cancer Research**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 2947–2951, 1984.

CARUSO, R. A. *et al.* Morphological evidence of neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in human gastric adenocarcinomas. **Ultrastructural Pathology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 315–321, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01913120290104593>. Acesso em: 8 fev. 2021.

CRAIG, I. D.; DESROSIERS, P.; LEFCOE, M. S. Giant-cell carcinoma of the lung. A cytologic study. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 293–298, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6575547/>. Acesso em: 30 set. 2020.

FERNANDEZ-FLORES, Angel. Cannibalism in a benign soft tissue tumor (giant-cell tumor of the tendon sheath, localized type): a study of 66 cases. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 15–22, 2012.

FLÓREZ-MORENO, Gloria Amparo *et al.* Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 625–632, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.08.032>. Acesso em: 2 out. 2020.

FRABLE, W J *et al.* Diagnostic cytology seminar. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 90–136, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6929154/>. Acesso em: 30 set. 2020.

GUPTA, Kirti; DEY, Pranab. Cell cannibalism: Diagnostic marker of malignancy. **Diagnostic Cytopathology**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 86–87, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dc.10234>. Acesso em: 15 jan. 2021.

HATTORI, Manabu *et al.* Cell Cannibalism and Nucleus-Fragmented Cells in Voided Urine. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 547–551, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000325792>. Acesso em: 15 jan. 2021.

HONG, I. S. The exfoliative cytology of endometrial stromal sarcoma in peritoneal fluid. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 277–281, 1981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6942619/>. Acesso em: 30 set. 2020.

JOSE, Deepa *et al.* Evaluation of cannibalistic cells: A novel entity in prediction of aggressive nature of oral squamous cell carcinoma. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 418–423, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.798872>. Acesso em: 30 set. 2020.

KALELE, Ketki P. *et al.* Atypical lymphocytes and cellular cannibalism: A phenomenon, first of its kind to be discovered in chronic periapical lesions. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. ZC01–ZC04, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16902.7519>

KINJYO M, SOEJIMA T, WATANABE S, HAMANO K, Sagiya K. A

cytological and clinical significance of “pair cells” in urine cytology. **J Jpn Soc Clin Cytol**, [s. l.], v. 38, p. 129–135, 1999a.

KINJYO M, SOEJIMA T, WATANABE S, HAMANO K, Sagiya K. Morphogenesis of “pair cells” in voided urine cytology: cytological, pathological and immunocytochemical studies. **J Jpn Soc Clin Cytol**, [s. l.], v. 38, p. 221–225, 1999b.

KOJIMA, Shin Ichi. Clinical significance of “cannibalism” in urinary cytology of bladder cancer. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 1365–1369, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000332169>. Acesso em: 15 jan. 2021.

LUGINI, Luana *et al.* Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. **Cancer Research**, [s. l.], v. 66, n. 7, p. 3629–3638, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3204>. Acesso em: 30 set. 2020.

OHSAKI, H. *et al.* ‘Cannibalism’ (cell phagocytosis) does not differentiate reactive renal tubular cells from urothelial carcinoma cells. **Cytopathology**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 224–230, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2009.00655.x>. Acesso em: 30 set. 2020.

SARODE, Gargi S. *et al.* Cellular cannibalism in giant cells of central giant cell granuloma of jaw bones and giant cell tumors of long bones. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 1–7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jicd.12214>

SARODE, Gargi S. *et al.* Histomorphological evidence of cellular cannibalism in ameloblastoma. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 863–866, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10024-2612>

SARODE, Gargi S.; SARODE, Sachin C.; KARMARKAR, Swarada. Complex cannibalism: An unusual finding in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. e4-6, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.013>

SARODE, Sachin C *et al.* Endocytosis of keratinocytes in oral squamous cell carcinoma. **Translational Research in Oral Oncology**, [s. l.], v. 1, p. 1–8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2057178x15618551>. Acesso em: 4 out. 2020.

SARODE, Sachin C.; SARODE, Gargi S. Cellular cannibalism in central and peripheral giant cell granuloma of the oral cavity can predict biological behavior of the lesion. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 459–463, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jop.12119>

SHARMA, Nidhi; DEY, Pranab. Cell Cannibalism and Cancer. **Diagnostic Cytopathology**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 229–233, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dc>

TOWERS, K. J.; MELAMED, M. R. Absence of prognostic features in the cytology of effusions due to mammary cancer. **Acta Cytologica**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 30–34, 1979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/285549/>. Acesso em: 30 set. 2020.

URS, Aadithya B; YAMING, Punyo; MALHOTRA, Rewa. An insight into the cannibalistic behavior of giant cell granulomas of the jaws. **Journal of oral and Maxillofacial Pathology**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 450–456, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP>

ZARGARAN, Massoumeh. Cellular cannibalism and lichen planus malignancy: A suggestive hypothesis. **Journal of investigative and Clinical Dentistry**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. e12321, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jicd.12321>

## ANEXO A – Ata de defesa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

**ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Aos 16 dias do mês de novembro de 2022, às 14 horas, em sessão pública via conferência virtual, na plataforma Google Meet, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Rogério de Oliveira Gondak e pelos examinadores:

1 – Elena Riet Correa Rivero,

2 – Filipe Modolo Siqueira,

a aluna Ana Paula Meira Santiago apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: Interferência do canibalismo celular no perfil clínicopatológico de lesões de cabeça e pescoço como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela **APROVAÇÃO** do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente  
Rogerio de Oliveira Gondak  
Data: 16/11/2022 16:04:07-0300  
CPF: \*\*\*.521.929-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente  
ELENA RIET CORREA RIVERO  
Data: 16/11/2022 16:33:10-0300  
CPF: \*\*\*.083.900-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 1



Documento assinado digitalmente  
Filipe Modolo Siqueira  
Data: 16/11/2022 16:24:38-0300  
CPF: \*\*\*.578.718-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2



Documento assinado digitalmente  
Ana Paula Meira Santiago  
Data: 01/12/2022 17:20:52-0300  
CPF: \*\*\*.247.859-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno

## ANEXO B – Normas de submissão do periódico (Artigo 1)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* - eISSN: 1698-6946

Indexed and abstracted in: Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, PubMed, Scopus, Embase and Emcare, Indice Médico Español, IBECs, Dialnet, Latindex

This is an open access journal without any cost for the authors. Free full-text at PMC (US National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM, USA)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>

### JOURNAL SECTIONS

#### 1. Oral Cancer and Potentially malignant disorder

#### 2. Oral Medicine and Pathology

*Clinicopathological as well as medical or surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, as well as orofacial neurological disorders, and systemic conditions with an impact on the oral cavity.*

#### 3. Medically compromised patients in Dentistry

*Articles discussing medical problems in Odontology will also be included, with a special focus on the clinico-odontological management of medically compromised patients, and considerations regarding high-risk or disabled patients.*

#### 4. Oral Surgery

*Surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, teeth, implants, oral surgical procedures. Surgical management of diseases affecting head and neck areas.*

*ts.*

#### 5. Implantology

#### 6. Periodontology

*Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* no longer ADMITS:

#### 1. CASE REPORTS.

2. ARTICLES focus on Prosthesis, Community and Preventive Dentistry, Clinical and Experimental Dentistry, Restorative Dentistry, Odontopediatrics, Orthodontics, TMJ Temporomandibular bone disorders and Endodontics, Cleft lip and Palate & Craniofacial Malformations.

In the above cases, we recommend to submit the paper to:

**Journal of Clinical and Experimental Dentistry (ISSN 1989-5488)**

Indexed in SCOPUS and accepted in PubMed Central® (PMC) since 2012  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> This is an Open Access (free access online) <http://www.medicinaoral.com/odo/indice.htm>

### ARTICLE SUBMISSION

Articles may only be submitted through our web site and in ENGLISH.

Log on our web site and we will send you an USER NAME and PASSWORD to submit the article.

<http://www.medoral.es>



For submitting NEW OR MODIFIED MANUSCRIPTS the description of the process is:

1. Log in to <http://www.medoral.es>

2. Click on "Submit a manuscript" for submitting a NEW articles. Click on "Submissions needing revision" for submitting a MODIFIED article.

3. Delete ALL previously uploaded documents, including all the figures in the case of submitting a MODIFIED article.

4. Upload a word document entitled: "Letter to the Editor".

If this is a modification of a previously submitted article, this letter should include the answers to ALL the reviewer's comments.

5. Include a separate word document entitled: "Manuscript".

The manuscript must include the following items:

- Title of the article
- Authors (First and last name)

- Running title
- Key words
- Abstract
- Text of the article
- References
- Insert ALL TABLES in the main manuscript. Each table in one page
- Figure legends

Please note that tables must have portrait orientation; we do not accept tables with landscape orientation.

DO NOT INCLUDE THE FIGURES IN THE MAIN MANUSCRIPT

If you are resubmitting a modified document in response to the reviewers' comments, all changes MUST be highlighted in RED.

6. **Upload figures**, one at a time. Do not include figures in the manuscript document. Figures must be at least **900 X 600 pixels** in size and in **JPEG (.jpg)** format; file size must be less than **5 MB**. Please transform your figures to JPEG format **without compression in RGB format, not CMYK**. All figures that do not correspond to these requirements will be rejected.

All accepted articles of this ONLINE VERSION will be published in ENGLISH and included in the SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (since 2008), JOURNAL CITATION REPORTS (since 2008), INDEX MEDICUS, MEDLINE, PUBMED, SCOPUS, EMCARE, EMBASE, INDICE MEDICO ESPAÑOL.

Articles will normally be included in one of the different journal sections. Authors should indicate the section in which they wish their article to be included, although the Editor may change this upon advice from reviewers. Articles received will always undergo revision by a committee of experts (*peer review process*). Only original articles will be accepted, authors being responsible for the meeting of this regulation. Authors are also **RESPONSIBLE** for all opinions, results and conclusions contained in articles, which will not necessarily be shared by the journal's Editor and reviewers. All accepted articles become the property of *Medicina Oral S.L.*, and their date of reception and acceptance will be reflected; thus, their subsequent publication in other media is not allowed without written permission by the Editor. Authors will transfer IN WRITING the copyright of their contributions to *Medicina Oral S.L.*

### TYPES OF ARTICLES

1. **Research articles:** Analytical investigations such as cross-sectional surveys, case-control studies, cohort studies and controlled clinical trials will be recommended for publication. For clinical trials, authors must specify legal permissions obtained. Articles should not exceed 12 pages (including references) in DIN A-4 format, 30 lines per page. Not more than four figures and four tables should be included; up to 30 references.

2. **Review articles:** Articles of special interest and those entailing an update on any of the topics identified as subjects for this journal will be accepted. They should not exceed 14 pages (references included) in DIN A-4 format, with 30 lines per page. We recommend systematic reviews and meta-analysis. They should contain a maximum of four figures and four tables per article; up to 40 references.

### ARTICLE STRUCTURE

Articles should include the following:

1. **First page:** This should include the title of the article, as well as a running title, the authors' full name and academic post, and an address for correspondence, including telephone and fax numbers, and e-mail address.

2. **Following pages:** These in turn will include the following headings, according to the type of contribution (research articles, review articles):

#### Research articles

— Abstract, containing 150-300 words ALWAYS structured as: Background, Material and Methods, Results, Conclusions. - Key words. - Introduction. - Material and Methods: specifying statistical procedures used. - Results. - Discussion. - References.

**Review articles**

— Abstract: containing 150-300 words ALWAYS structured as: Background, Material and Methods, Results, Conclusions. - Key words. -Introduction. - Material and methods: specifying how the search was made (date base selected, search strategy, screening and selection of the papers and statistical analysis). - Results and Discussion. - References.

**REFERENCES**

1. We do NOT accept book references.
2. We only admit references of articles INDEXED in PubMed-Medline.
3. The references should be numbered consecutively in order of appearance, being quoted in parentheses in the text. Unpublished observations and personal communications should not be included as references. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals format is required throughout.

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Example: Authors numbering six or less should all be quoted; when more authors are present, first six names will be quoted, followed by et al.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

**Ethical requirements regarding human and animal experimentation**[Ethical consideration regarding human and animal experimentation](#)

Authorship and contributorship

Privacy and confidentiality

Protection of human subjects and animals in research

[Medical Ethics Manual](#)[Ethics in Research](#)[Conflict of interest requirements](#)

A conflict of interest exists if authors or their institutions have financial or personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their actions. Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships, academic competition, or intellectual passion.

**AT THE END OF THE MANUSCRIPT** all submissions to *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* must include:

**1. Conflict of interest**

Disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential *conflict of interest*.

• At the end of the text, under a subheading "Conflicts of interest", all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of financial conflicts include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patents or patent applications, and travel grants, all within 3 years of beginning the work submitted. If there are no conflicts of interest, authors should state that.

• All authors are required to provide a signed statement of their conflicts of interest as part of the author statement form.

2. Ethics. Under a subheading of Ethics: The ethics committee approval with the reference number.

3. Source of Funding. Under a subheading of Source of Funding. In case of non funding disclose it.

**Information**

E-mail: [medicina@medicinaoral.com](mailto:medicina@medicinaoral.com)

**Indexed in:**

- *Science Citation Index Expanded*
- *Journal Citation Reports*
- *Index Medicus, MEDLINE, PubMed*
- *Emcare, Embase, SCOPUS*
- *Indice Médico Español*

Free full-text at PMC (US National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM, USA) since 1012  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>

## ANEXO C – Normas de submissão do periódico (Artigo 2)

### Presentation of the manuscript

The manuscript text should be written in English and provided in a digital file compatible with "Microsoft Word" (in DOC, DOCX, or RTF format).

All figures (including those in layouts/combinations) must be provided in individual and separate files, according to recommendations described under the specific topic.

Photographs, micrographs, and radiographs should be provided in TIFF format, according to the recommendations described under the specific topic.

Charts, drawings, layouts, and other vector illustrations must be provided in a PDF format individually in separate files, according to the recommendations described under the specific topic.

Video files may be submitted as per the specifications, including the author's anonymity (for purposes of evaluation) and respect for the patient's rights.

Important: ScholarOne™ allows upload of a set of files up to 10 MB. In case the video file exceeds this size, it is possible to leave information about the link to access the video. The use of patients' initials, names, and/or registry numbers is prohibited in the reproduction of clinical documentation. The identification of patients is prohibited. An informed consent statement, signed by the patient, concerning the use of his/her image should be provided by the author(s) when requested by BOR. The Copyright legislation in force must be respected and the source cited when the manuscript reproduces any previously published material (including texts, charts, tables, figures, or any other materials).

The sections of the manuscript must be presented observing the specific characteristics of each type of manuscript: cover sheet (Title Page), introduction, methodology, results, discussion, conclusion, acknowledgments and references.

#### Titlepage (compulsory data)

Indication of the thematic area of the research focused on in the manuscript.

Thematic Areas: Anatomy; Basic Implantodontology and Biomaterials; Behavioral Sciences; Biochemistry; Cariology; Community Dental Health; Craniofacial Biology; Dental Materials; Dentistry; Endodontic Therapy; Forensic Dentistry; Geriatric Dentistry; Imaginology; Immunology; Implantodontology – Prosthetics; Implantodontology – Surgical; Infection Control; Microbiology; Mouth and Jaw Surgery; Occlusion; Oral Pathology; Orthodontics; Orthopedics; Pediatric Dentistry; Periodontics; Pharmacology; Physiology; Prosthesis; Pulp Biology; Social/Community Dentistry; Stomatology; Temporomandibular Joint Dysfunction.

Informative and concise title, limited to a maximum of 110 characters, including spaces.

Full names of all authors, including their e-mail, and ORCID.

Authors are recommended to compare their names noted on the Title Page with the profile created in ScholarOne™, in order to avoid incompatibilities.

Institutional/professional affiliation data for all authors, including university or entity in the original language, college/course in English, department in English, city, state and country. **Only one affiliation per author is accepted.** Check that affiliations have been entered correctly in ScholarOne™.

#### Main Text

**Abstract:** Must be presented as a single paragraph (without sub-divisions into sections, containing objective, methodology, results, and conclusions). In the System if applicable, use the Special characters tool for special characters.

**Keywords:** Ranging from 3 (three) to 5 (five) main descriptors should be provided, chosen

### Copyright transfer agreement and responsibility statements

The manuscript submitted for publication must include the Copyright Transfer Agreement and the Responsibility Statements, available in the online system and mandatory.

### **Plagiarism**

**BOR** employs a plagiarism detection system. When sending your manuscript to the Journal, this manuscript can be traced. This is not related to the simple repetition of names/affiliations, but involves phrases or texts used.

**ANEXO D – Parecer consubstanciado do CEP**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Levantamento das doenças bucais diagnosticadas pelo Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina

**Pesquisador:** Elena Riet Correa Rivero

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 42095715.1.0000.0121

**Instituição Proponente:** Departamento de Patologia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.097.375

**Data da Relatoria:** 08/06/2015

**Apresentação do Projeto:**

Estudo de Rivero que pretende, sem TCLE, avaliar o resultado de cerca de 2500 biópsias do Departamento de Patologia Bucal da UFSC, coletados desde 2006 no registro prévio que é feito no relatório anual das atividades desenvolvidas no LPB.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo os autores, o estudo tem como objetivo primário "conhecer a prevalência das lesões diagnosticadas pelo Laboratório de Patologia Bucal da UFSC (LPB-UFSC)", e como objetivo secundário "para as lesões mais prevalentes dentro da casuística do LPB será realizado o levantamento anual do arquivo de casos de forma periódica e sistematizada, determinando-se, para cada doença (ou grupo de doenças): • Determinação do perfil sócio-demográfico da população acometida; • Determinação do o perfil clínico dos pacientes acometidos; • Determinação das principais características clínicas das lesões; • Determinação dos fatores etiológicos; A apresentação desses dados também será feita de forma anual em eventos científicos (como o SEPEX-UFSC, a Reunião da Sociedade Brasileira de Estomatologia e Patologia Oral, entre outros) e sociais da área (como nas campanhas de prevenção e diagnóstico precoce das doenças da boca, promovidas pela entidade de classe da odontologia e da medicina)."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Corrigido, adequado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pode contribuir sobre o conhecimento generalizável sobre o tema. Os autores esclareceram que outros estudos já foram desenvolvidos na amostra.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Pede dispensa de TCLE de acordo com os seguintes motivos:

1. Este é um projeto de interesse social que objetiva conhecer a prevalência das lesões diagnosticadas pelo Laboratório de Patologia Bucal da UFSC (LPB-UFSC), o qual é referência no Estado de Santa Catarina no diagnóstico de doenças da boca. O conhecimento com relação à incidência das doenças bucais no Estado de Santa Catarina irá possibilitar a elaboração de estratégias de prevenção por órgãos governamentais, assim como a elaboração de futuros estudos de pesquisa baseados nessa incidência; 2. Uma vez que o LPB iniciou suas atividades em 2006, alguns desses casos tem mais de 9 anos de diagnóstico. Devido a isso, existe a possibilidade de alguns pacientes já terem ido a óbito; 3. Até dezembro de 2014 havia mais de 2200 casos diagnosticados pelo LPB; 4. Os casos diagnosticados pelo LPB não provêm apenas da cidade de Florianópolis. Diversos casos são oriundos de outras regiões do Estado como Curitiba, São José, Imbituba, Rio do Sul e Ibirama. 5. O levantamento dos casos diagnosticados será realizado a partir do registro prévio que é feito no relatório anual das atividades desenvolvidas no LPB. Esse registro é feito em planilha Excel no qual constam os dados presentes nas fichas de biópsia que chegam ao LPB (anexo 1): Dados do paciente (sexo, etnia, idade, profissão); Tipo de lesão (superficial, submucosa, subcutânea, intra-óssea); Localização da lesão; Características clínicas da lesão; História clínica do caso; Outras informações (portador de prótese, fumo, álcool, linfadenopatia etc.); Diagnóstico clínico; Tipo de biópsia (incisional, excisional, curetagem, aspiração, peça cirúrgica); Procedência. Nessa planilha também consta o diagnóstico histológico final, que é coletado a partir dos laudos (anexo 2). Ressaltamos que nesta planilha não consta nome ou qualquer registro (hospitalar ou próprio do LPB) que possibilite a identificação dos pacientes, sendo mantida, dessa forma, o anonimato dos mesmos.

**Recomendações:**

Sugerimos que novo projeto seja enviado, com TCLE, para inclusão prospectiva dos novos casos em estudos futuros.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências resolvidas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FLORIANOPOLIS, 08 de Junho de 2015

---

**Assinado por:**  
**Washington Portela de Souza**  
**(Coordenador)**