

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**RECIDIVA EM LESÃO CENTRAL DE CELULAS GIGANTES:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Aracaju

Agosto 2015

CAETANO GUILHERME CARVALHO PONTES

**RECIDIVA EM LESÃO CENTRAL DE CELULAS GIGANTES:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Ferreira Brasileiro

Aracaju

2015

RESUMO

A lesão central de células gigantes (LCCG) é uma patologia incomum dos maxilares que apresenta comportamento clínico bastante variável. As modalidades terapêuticas para esta lesão variam desde tratamentos conservadores, com o uso de calcitonina e corticosteróides, a abordagens cirúrgicas mais radicais. As taxas de recidiva parecem variar de acordo com o comportamento clínico das lesões, tratamento indicado e localização. O objetivo deste trabalho foi, através de uma revisão sistemática com metanálise, avaliar as taxas de recidiva da LCCG dos maxilares e seus fatores associados. A revisão sistemática da literatura foi conduzida utilizando-se de busca eletrônica pelas bases de dados PubMed e Scopus. A lista de referências de todos os estudos elegíveis foi manualmente analisada para identificar estudos adicionais a serem incluídos. Foram incluídos estudos observacionais, publicados em língua inglesa, que relataram a taxa de recidiva da LCCG dos maxilares independente do tipo de tratamento realizado. Foram excluídos os estudos com menos de 5 casos, aqueles em que o desfecho de interesse não foi relatado e os artigos não disponíveis para leitura na íntegra. A heterogeneidade estatística entre os estudos foi analisada através do teste Q de Cochran e do índice I^2 de Higgins e Thompson. As taxas de recidiva foram calculadas através de um modelo de efeitos randômicos após transformação do tipo Freeman-Tukey. O risco relativo para recidiva de acordo com comportamento clínico e localização das lesões foi calculado pelo método de Mantel-Haenszel. Foram incluídos 21 estudos observacionais, publicados entre 1973 e 2011. Foi observada uma taxa global de recidiva de 13.4% (IC 95% 8.4-19.1). Os pacientes tratados através de curetagem, ressecção cirúrgica e calcitonina tiveram taxas de recidiva de 15.8% (IC 95% 10.7-21.7), 0.16% (IC 95% 0.0-0.07) e 9.7% (0.0-31.8%), respectivamente. As lesões de comportamento agressivo tiveram um risco relativo para recidiva de 3.1 (IC 95% 1.7-5.7). Não foi observado aumento do risco em relação à localização da lesão (RR = 1.7; IC 95% 0.97-2.9). Desta forma, os resultados desta meta-análise indicam um risco elevado de recidiva em LCCG de comportamento agressivo e tratadas através de curetagem.

Palavras-chave: Lesão Central de Células Gigantes, Recidiva, Revisão Sistemática e Metanálise

ABSTRACT

Central giant cell granuloma (CGCG) is an uncommon pathology of the maxillary bones, which has diverse clinical behavior. It can be treated either by surgical removal or by conservative methods such as systemic daily application of calcitonin and intralesional injections of corticosteroids. Recurrence of lesions seems to vary according to its clinical behavior, location and treatment modality. The aim of this study was to evaluate the recurrence rate of the CGCG of the jaws and its associated factors through a systematic review and meta-analyses. An electronic search in PubMed and Scopus databases was conducted in order to identify observational studies, published in English, that reported the recurrence rate of CGCG of the jaws regardless of treatment modality. In addition, a hand search of cross-references was also carried out identify additional studies. We excluded studies that did not report the main outcome of interest, with less than five cases and studies not available for full text review. Twenty-one studies, published between 1973 and 2011 met eligibility criteria and were included in this review. We observed a global recurrence rate of 13.4% (8.4%-19.1%, 95% CI). Surgical curettage showed the higher recurrence rate (15.8%, 10.7 – 21.7 95%CI), followed by calcitonin administration (9.7%, 0.0 – 31.8 95% CI) and surgical resection (0.16%, 0.0 – 0.07 95%CI). Lesion location was not associated with a higher risk of recurrence (RR = 1.7, 0.97 – 2.9, 95% CI). The results of this systematic review showed a high risk of lesion recurrence of aggressive CGCG treated with surgical curettage.

Key-words: Central Giant Cell Granuloma, Recurrence, Systematic Review and meta-analyses

SUMÁRIO

1. Introdução	6
2. Objetivos	9
2.1.Objetivo Geral	9
2.2.Objetivos Específicos	9
3. Metodologia	10
3.1.Desenho e estratégia de Busca	10
3.2.Critérios de Elegibilidade e seleção dos estudos	10
3.3.Extração dos dados	10
3.4.Medidas de Tratamento e Síntese dos dados	11
4. Resultados	12
5. Considerações Finais	28
6. Comunicado à imprensa	29
Referências	30

1 – INTRODUÇÃO

A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é uma patologia incomum dos maxilares, com maior prevalência mandibular. Sua natureza é ainda incerta, e não foi esclarecido se esta lesão é de origem reativa, inflamatória, infecciosa ou neoplásica (1). Era considerado como um processo reparador, e desta maneira foi denominado anteriormente como Granuloma Reparador Central de Células Gigantes (2).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é uma “*lesão intra-óssea, formada por tecido fibroso celular que contém múltiplos focos de hemorragia, agregação de células gigantes multinucleadas, e ocasionalmente, trabeculado de osso imaturo*” (3). É considerada uma lesão benigna dos maxilares, de etiologia desconhecida, sendo seus aspectos clínicos e radiográficos diferenciados em lesões agressivas e não agressivas (1).

A incidência na população em geral é baixa (1) sendo responsáveis por menos de 7% de todas as lesões benignas dos maxilares (4). Embora possa aparecer em todas as idades, a LCCG se desenvolve mais frequentemente em crianças e adultos jovens (5), geralmente abaixo de 30 anos em cerca de 75% dos casos (6).

Com relação à localização, mais de 70% dos casos ocorrem na mandíbula, particularmente na porção anterior cruzando a linha média e com menor acometimento em maxila, também com maior acometimento na região anterior (6). Os sítios extragnáticos mais comuns são os pequenos ossos da mão e do pé (7).

Existe uma variação considerável no comportamento clínico da LCCG descrita na literatura, podendo esta apresentar evolução lenta e aumento de volume assintomático (características não agressivas); ou possuir crescimento rápido, dor ou parestesia local, com deslocamentos radiculares, destruição óssea e reabsorção radicular, particularmente nas lesões mais agressivas (8; 9; 10).

Chuong *et al* (1986) foram os primeiros a descreverem o comportamento clínico das LCCG. Os autores classificaram em “agressivo” e “não agressivo” com base

em sinais e sintomas, bem como características radiológicas e histológicas. Lesões descritas como agressivas foram caracterizadas baseadas em dor, crescimento rápido, reabsorção radicular, perfuração de cortical e uma alta taxa de recorrência após cirurgia de curetagem. Além disso, as lesões agressivas apresentaram dimensões maiores e histologicamente maior quantidade de células gigantes (12).

As características radiográficas são diversas, variando desde pequenas áreas radiolúcidas periapicais uniloculares até grandes lesões multiloculares, com margens mal definidas, deslocamentos radiculares e de germes dentários, reabsorção radicular e expansão ou perfuração de cortical óssea (13). Whitaker e Waldron (1993) publicaram um estudo no qual 43% dos casos apresentaram reabsorção radicular, 36% apresentam deslocamento do germe dentário e 60% apresentavam lesões multiloculares.

Na avaliação histopatológica das LCCG são observadas células gigantes multinucleadas, irregularmente distribuídas dentro de uma proliferação de fibroblastos, e um estroma de tecido conjuntivo e substância fundamental mixóide podem ser encontrados. As células gigantes podem variar em forma, tamanho e número de núcleos (14). Hemorragias são tipicamente encontradas, porém necroses não são visualizadas. Nenhuma das características histológicas ou imunohistoquímica ainda descritas permitiram diferenciar as lesões agressivas das não-agressivas. (10). O tumor marrom do hiperparatireoidismo e o querubismo são microscopicamente indistinguíveis exceto, ocasionalmente neste último, quando uma condensação bastante característica de colágeno perivascular é evidente. (3,10).

Em se tratando do tipo de tratamento, a curetagem e a ressecção cirúrgica têm sido descritas como o tratamento de escolha para a maioria dos casos, especialmente na presença de lesões não agressivas e agressivas, respectivamente. A extensão cirúrgica pode variar de acordo com a extensão e localização da lesão (15). Já em relação ao tratamento conservador, não cirúrgico, protocolos com sucesso variável são relatados como injeção de corticosteróides intralesional (16), administração subcutânea de calcitonina (1) ou interferon -alfa (12, 15, 17)

A calcitonina é um hormônio produzido na tireóide, sua principal função é a inibição osteoclástica e ativação osteoblástica, diminuindo os níveis de cálcio sérico.

Ela age inibindo a função das células gigantes multinucleadas (6). O interferon é um antiviral e antiangiogênico, que é utilizado em uma variedade de tratamentos, como por exemplo, no tratamento de hemangiomas (12). Sua ação diferencia as células mesenquimais em osteoblastos e estimula a atividade metabólica, assim estimula a formação óssea na LCCG (18).

As recidivas são condições de destaque nas LCCG, descritos em vários estudos com taxas variando entre 11% a 49% (5). A recorrência em pacientes com sinais de lesões agressivas são mais frequentes (9, 19, 20).

SUN et al (2009) investigaram as características clínicas radiológicas de 22 casos de LCCG em maxila, dos quais 09 foram classificados como agressivos e 13 não agressivos. Os autores observaram nesta série de casos baixa taxa de recidiva, provavelmente em decorrência da ressecção cirúrgica ter sido o tratamento de eleição em 51,9% dos casos. Já nos estudos de Whitaker e Waldron (1993), foram avaliados 142 casos, com acompanhamento completo de 47 pacientes. Do total, 16 foram agressivos e 31 não agressivos, onde a maioria dos casos foram tratados através de curetagem. Neste estudo a taxa de recidiva foi elevada (49%), possivelmente devido ao tratamento menos agressivo instituído.

Até o presente momento, foi realizada apenas uma meta-análise comparando os efeitos das intervenções cirúrgicas e não cirúrgicas para a LCCG cujo desfecho primário foi a taxa de recidiva (21). Entretanto, esta meta-análise incluiu apenas um ensaio clínico controlado e randomizado comparando os efeitos da calcitonina e do placebo para esta lesão (20). Desta forma, o objetivo deste trabalho é, através de uma revisão sistemática e meta-análise, avaliar a taxa de recidiva da LCCG através de estudos observacionais, comparando as diversas formas de tratamento, comportamento clínico e localização.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

Avaliar a taxa de recidiva da lesão central de células gigantes conforme suas modalidades de tratamento.

2.2 Específicos:

Avaliar a taxa de recidiva da lesão central de células gigantes de acordo com o comportamento biológico e localização da lesão.

3 – MÉTODO

Desenho e estratégia de busca

Foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise utilizando como bases de dados eletrônicas o PubMed e Scopus a fim de identificar estudos sobre LCCG publicados até 30 de junho de 2015. Nossa busca foi realizada usando a seguinte estratégia (Giant Cell Granuloma or Giant Cell Epulis), atingindo um total de 2486 artigos no Pubmed e xxxx artigos no Scopus, restrita a estudos observacionais publicados na versão completa, restritos à língua inglesa. A lista de referências de todos estudos elegíveis e revisados foi manualmente analisada para identificar estudos adicionais a serem incluídos.

Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos

Dois autores independentemente analisaram os estudos para possível inclusão seguindo os seguintes atributos: (1) população: pacientes diagnosticados com LCCG dos maxilares; (2) intervenção: qualquer tipo de procedimento cirúrgico ou não cirúrgico para tratamento da LCCG; (3) resultados predefinidos: número de pacientes com recidiva após tratamento inicial; (4) desenho: estudos observacionais conduzidos em humanos. Foram excluídos os relatos de caso e as séries com menos do que 5 casos relatados, bem como os estudos com tempo médio de acompanhamento menor do que 6 meses. Após a revisão de todos os títulos e resumos dos artigos obtidos das duas bases de dados, os trabalhos pré-selecionados para leitura na íntegra, foram tabulados usando uma planilha com os seguintes dados: Autor, título, periódico, ano, exclusão ou inclusão e motivo da exclusão. A afirmação ou não da inclusão e motivo da exclusão só foi preenchido após a leitura na íntegra do artigo.

Extração dos dados

Após a seleção dos artigos incluídos e usando uma planilha predefinida, as seguintes informações foram extraídas: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, características demográficas dos participantes do estudo, localização da lesão,

características radiográficas, comportamento clínico e critério de classificação do comportamento biológico, tratamento inicial, acompanhamento e recorrência.

Medidas de tratamento e síntese de dados

A taxa de recidiva global da lesão e de acordo com o tratamento inicial foi calculada através de um modelo de efeitos randômicos após transformação do tipo Freeman-Tukey. Nos casos de ausência de recidiva, uma estimativa Bayesiana foi utilizada acrescentando-se 0.5 no numerador e 1.0 no denominador para o cálculo das taxas de recidiva.

O risco de recidiva conforme o comportamento biológico e localização da lesão também foi calculado. O gráfico *forest plot* foi usado para apresentar graficamente o tamanho do efeito e o intervalo de confiança de 95%. Cada estudo foi representado por um quadrado no *plot* proporcional ao peso do estudo na meta-análise. Valores de “p” menores do que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

A heterogeneidade estatística foi avaliada através do teste Q de Cochran Q e quantificada pelo teste I^2 de Higgins e Thompson. Na ausência de elevada heterogeneidade, um modelo de efeitos fixos, utilizando o método de Mantel-Haenszel (MH) foi selecionado para combinar os dados, admitindo que as diferenças entre os resultados individuais foram devidas ao acaso. Na presença de heterogeneidade, as estimativas reunidas e o IC de 95% foram calculadas com base no modelo de efeitos aleatórios utilizando o método DerSimonian-Laird.

Todas as análises foram conduzidas utilizando o programa Review Manager 5.3 (Cochrane IMS, Copenhagen, Denmark) e no software RStudio (versão 0.98.1049).

4 – RESULTADO

Recidiva em lesão central de células gigantes: revisão sistemática e meta-análise

(Artigo confeccionado conforme as normas do The Journal of Oral and Maxillofacial Surgery)

Caetano Guilherme Carvalho Pontes, DDS¹

Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos, DDS¹

Bernardo Ferreira Brasileiro, DDS, Msc, PhD²

Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho, DDS, Msc, PhD³

1 Estudantes de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Sergipe, Brasil.

2 Professor, Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Sergipe, Brasil.

3 Professor, Chefe do Laboratório de Patologia Investigativa, Universidade Federal de Sergipe, Brasil.

Endereço para Correspondência: Prof. Dr. Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho. Universidade Federal de Sergipe, Hospital Universitário, Laboratório de Patologia Investigativa. Rua Cláudio Batista, s/n. Bairro Sanatório. Aracaju, Sergipe, Brasil. CEP: 49060-100. Email: martins-filho@ufs.br

Introdução

A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é uma patologia incomum dos maxilares, de natureza incerta, e definida pela Organização Mundial de Saúde como uma *“lesão intra-óssea, formada por tecido fibroso celular que contém múltiplos focos de hemorragia, agregação de células gigantes multinucleadas, e ocasionalmente, trabeculado de osso imaturo”*¹.

A incidência na população em geral é baixa² sendo responsáveis por menos de 7% de todas as lesões benignas dos maxilares³. Embora possa aparecer em todas as idades, a LCCG se desenvolve mais frequentemente em crianças e adultos jovens⁴, geralmente abaixo de 30 anos em cerca de 75% dos casos⁵. Com relação à localização, mais de 70% dos casos ocorrem na mandíbula⁵.

A LCCG pode ser classificada de acordo com seu comportamento biológico em “lesões agressivas” e “não-agressivas”. As lesões agressivas são caracterizadas pela presença de dor, crescimento rápido, reabsorção radicular, perfuração de cortical e uma alta taxa de recorrência após cirurgia de curetagem. Além disso, as lesões agressivas tendem a apresentar dimensões maiores e histologicamente maior quantidade de células gigantes⁶.

As taxas de recidiva da LCCG descritas na literatura são bastante variáveis, e parecem depender da forma de tratamento utilizado, do comportamento biológico da lesão e de sua localização^{4, 7, 8}.

Até o presente momento, foi realizada apenas uma meta-análise comparando os efeitos das intervenções cirúrgicas e não cirúrgicas para a LCCG cujo desfecho primário foi a taxa de recidiva⁹. Entretanto, esta meta-análise incluiu apenas um ensaio clínico controlado e randomizado comparando os efeitos da calcitonina e do placebo para esta lesão¹⁰. Desta forma, o objetivo deste trabalho é, através de uma revisão sistemática e meta-análise, avaliar a taxa de recidiva da LCCG através de estudos observacionais, comparando as diversas formas de tratamento, comportamento clínico e localização.

Método

Desenho e estratégia de busca

Foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise utilizando como bases de dados eletrônicas o PubMed e Scopus a fim de identificar estudos sobre LCCG

publicados até 30 de junho de 2015. Nossa busca foi restrita a estudos observacionais publicados na versão completa, restritos à língua inglesa. A lista de referências de todos estudos elegíveis e revisados foi manualmente analisada para identificar estudos adicionais a serem incluídos.

Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos

Dois autores independentemente analisaram os estudos para possível inclusão seguindo os seguintes atributos: (1) população: pacientes diagnosticados com LCCG dos maxilares; (2) intervenção: qualquer tipo de procedimento cirúrgico ou não cirúrgico para tratamento da LCCG; (3) resultados predefinidos: número de pacientes com recidiva após tratamento inicial; (4) desenho: estudos observacionais. Foram excluídos os relatos de caso e as séries com menos do que 5 casos relatados, bem como os estudos com tempo médio de acompanhamento menor do que 6 meses.

Extração dos dados

Usando uma planilha predefinida, as seguintes informações foram extraídas: autores, ano de publicação, desenho do estudo, características demográficas dos participantes do estudo, localização da lesão, comportamento clínico e critério de classificação, tratamento inicial, acompanhamento e recorrência.

Medidas de tratamento e síntese de dados

A taxa de recidiva global da lesão e de acordo com o tratamento inicial foi calculada através de um modelo de efeitos randômicos após transformação do tipo Freeman-Tukey. Nos casos de ausência de recidiva, uma estimativa Bayesiana foi utilizada acrescentando-se 0.5 no numerador e 1.0 no denominador para o cálculo das taxas de recidiva.

O risco de recidiva conforme o comportamento biológico e localização da lesão também foi calculado. O gráfico *forest plot* foi usado para apresentar graficamente o tamanho do efeito e o intervalo de confiança de 95%. Cada estudo foi representado por um quadrado no *plot* proporcional ao peso do estudo na meta-análise. Valores de “p” menores do que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

A heterogeneidade estatística foi avaliada através do teste Q de Cochran Q e quantificada pelo teste I^2 de Higgins e Thompson. Na ausência de elevada heterogeneidade, um modelo de efeitos fixos, utilizando o método de Mantel-Haenszel (MH) foi selecionado para combinar os dados, admitindo que as diferenças entre os resultados individuais foram devidas ao acaso. Na presença de heterogeneidade, as estimativas reunidas e o IC de 95% foram calculadas com base no modelo de efeitos aleatórios utilizando o método DerSimonian-Laird.

Todas as análises foram conduzidas utilizando o programa Review Manager 5.3 (Cochrane IMS, Copenhagen, Denmark) e no software RStudio (versão 0.98.1049).

Resultados

Descrição dos estudos

Nossa busca identificou inicialmente 8400 citações oriundas das bases de dados eletrônicas e referências cruzadas. Após leitura dos títulos e resumos, 38 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 21 artigos foram finalmente incluídos neste estudo (Figura 1). Um total de 783 pacientes com LCCG foram avaliados, com uma média de idade de 22.5 anos. A maioria dos pacientes foram do sexo feminino (61.2%). Dos 21 estudos incluídos, um avaliou apenas casos de LCCG em mandíbula (11) e outro apenas casos em maxila (4). Dos 19 estudos restantes, foi observada uma maior frequência de lesões em mandíbula (72.1%). O comportamento biológico foi descrito em 14 estudos^{4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20} (Tabela 1).

Taxa de recidiva de acordo com o tratamento inicial

Aproximadamente 77.5% dos casos avaliados foi tratado inicialmente através de curetagem e/ou osteotomia periférica, 16.5% através de ressecção cirúrgica e o restante dos casos (6%) por meio de tratamento conservador (corticoterapia ou uso de calcitonina). A média de acompanhamento dos casos, baseada na informação de 13 estudos^{2, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21}, foi de 5.3 anos (Tabela 2).

A taxa global de recidiva foi de 13.3% (IC 95% 8.4-19.1) com elevada heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 66\%$). Quando avaliada de acordo com o tipo de

tratamento inicial, foi observada que a curetagem com ou sem osteotomia periférica apresentou as maiores taxas de recidiva, com 15.8% (IC 95% 10.7-21.7; $I^2 = 23.3\%$), seguida aplicação de calcitonina (9.7%, IC 95% 0.0-31.8%; $I^2 = 0\%$) e da ressecção cirúrgica (0.16%, IC 95% 0.0-0.07; $I^2 = 0.02\%$).

Taxa de recidiva de acordo com o comportamento biológico das lesões

Doze estudos^{4, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20} classificaram a LCCG de acordo com seu comportamento biológico. Dentre os 312 casos analisados, 103 foram classificados como agressivos e 209 como não agressivos. Foi observado um risco aumentado de recidiva (RR = 3.1, IC 95% 1.68-5.73) entre as lesões agressivas. Uma baixa heterogeneidade foi observada entre os estudos incluídos ($I^2 = 27\%$) (Figura 2).

Taxa de recidiva de acordo com a localização das lesões

Sete estudos^{6, 7, 14, 15, 17, 18, 21} relataram as taxas de recidiva conforme a localização das lesões. Dentre os 213 casos analisados, 145 estavam localizados na mandíbula e 68 na maxila. Não foi observado um aumento no risco de recidiva de acordo com a localização (RR = 1.69, IC 95% 0.97-2.93). Não foi observada heterogeneidade entre os estudos incluídos para esta análise ($I^2 = 0\%$) (Figura 3).

Discussão

Chuong et al 1986, relataram que a faixa total de recidiva após o tratamento da Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) varia entre 16% e 49%. Em trabalhos mais recentes a taxa de recidiva encontrada foi de 11,5% a 26,3%^{4, 7, 15, 16}. Theologie-Lygidakis et al 2011, acharam em seu estudo uma taxa de recidiva de 16,7%. No presente trabalho encontramos uma taxa de recidiva 13,3%, essa diminuição da taxa de recidiva pode ser explicada pelo avanço nos exames de imagem pré-operatória, consequentemente melhorando o planejamento cirúrgico, e avanço e refinamento na técnica cirúrgica.

A curetagem cirúrgica ainda é a forma de tratamento frequentemente mais aceita para LCCG. No entanto várias formas de tratamento têm sido relatadas na literatura, entre elas a injeção intralesional de corticosteróides e uso de calcitonina¹⁷. O tratamento cirúrgico varia de uma forma mais traumática (ressecção) para uma forma mais conservadora (curetagem)^{8, 11, 13, 22}. Triantafillidou obteve 11,7% (2 casos) de recidiva entre 17 casos tratados cirurgicamente, sendo uma recidiva após curetagem e outra recidiva após ressecção. No nosso estudo encontramos uma taxa de recidiva de 15,8% para as lesões tratadas com curetagem, para lesões tratadas com ressecção foi encontrado uma recidiva de 0,16% dos casos, e os casos tratados de forma conservadora com calcitonina a taxa de recidiva foi de 9,7%. Em um estudo de pacientes com diagnóstico de LCCG, tratados com calcitonina, não foi observado caso de recidiva da lesão durante o tempo de acompanhamento, que foi entre 3 e 5 anos⁵, no entanto o autor não relatou o comportamento biológico da lesão, nem o tamanho da mesma. Em um estudo feito por Bataineh et al 2002, com 18 pacientes diagnosticados como portadores de LCCG, todos os pacientes foram tratados com ressecção cirúrgica do tumor, todos os casos foram caracterizados com comportamento biológico agressivo, e apenas 6% dos casos recidivaram, recidiva alta em relação a forma de tratamento, no entanto baixa em relação ao comportamento biológico da lesão.

Crítérios podem ser utilizados para classificar uma lesão agressiva ou não agressiva: dor, velocidade de crescimento, tamanho, reabsorção radicular, perfuração de cortical óssea e recidivas⁶. A lesão central de células gigantes não agressiva é caracterizado por um crescimento lento e assintomático, não apresenta perfurações de cortical óssea nem induz a reabsorção ou deslocamento radicular e de germes dentários, além de apresentar uma baixa tendência a recidiva. A lesão central de células gigantes agressiva é caracterizada por crescimento rápido, dor, expansão e perfuração de cortical óssea, reabsorção e deslocamento radicular e de germe dentário, além de uma alta tendência a recidiva. As lesões agressivas são encontradas principalmente em pacientes mais jovens¹⁵. No entanto apenas uma dessas características não é capaz de definir o comportamento biológico, pode haver variações, como deslocamento radicular em uma lesão não agressiva ou ausência de perfuração de cortical óssea em uma lesão agressiva, isso pode variar com a localização e tamanho da lesão. Essa classificação deve ser feita com um conjunto de sinais e sintomas.

A recidiva está muito ligada ao comportamento biológico da lesão, lesões com características de comportamento agressivo têm uma tendência maior a recidiva, tivemos uma taxa de recidiva três vezes maior nos pacientes diagnosticados com LCCG de caráter agressivos diante das lesões não agressivas. de Lange e Van Den Akker 2005, verificaram que as lesões agressivas retornaram em 37,5% dos casos e não-agressivas em 23,4%, enquanto a Sun et al. 2009, relataram 33,0% e 7,7%, respectivamente.

Diferente de muitos outros autores, de Lange 2004 relatou que em seu estudo não houve diferença significativa entre a taxa de recidiva da maxila e da mandíbula, dado esse que corrobora com o presente trabalho, onde nós não achamos evidência científica de diferença entre essas taxas de recidivas da maxila e mandíbula, que por sua vez contradiz o estudo de de Lange 2005, onde ele encontra pequena diferença na taxa de recidiva entre a maxila e a mandíbula (28,6% e 23,2% respectivamente). Essa diferença na recidiva pode variar de acordo com vários fatores como tamanho, comportamento biológico.

De acordo com a revisão sistemática e metanálise dos trabalhos selecionados, podemos concluir que a taxa de recidiva da lesão central de células gigantes tratada com curetagem cirúrgica, ressecção cirúrgica e com uso de calcitonina foi de 15.8%, 0.16% e 9,7 %, respectivamente. Não houve evidência científica de diferença na recidiva quando relacionamos a maxila com a mandíbula. O risco de recidiva em lesões agressivas mostrou ser três vezes maior comparado a lesões não agressivas.

Referências

- 1- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press, 2005. (WHO classification of tumours; vol 9.)
- 2- Pogrel M: Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. J Oral Maxillofac Surg 61: 649e653, 2003

- 3- Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2002; 31: 213–217.
- 4- Rawashdeh Ma, Bataineh Ab, AleKhateeb T: Long-term clinical and radiological outcomes of surgical management of central giant-cell granuloma of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 60e66, 2006
- 5- Allon DM, Anavi Y, Calderón S. Central giant cell lesion of the jaw: nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:811-8.
- 6- Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, et al: Central giant cell lesions of the jaws: A clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg* 44:708, 1986
- 7- Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, Kleinheinz J: Central giant granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: 346e354,2006
- 8- de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H: Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(5): 603e615, 2007
- 9- Suarez-Roa Mde L, Reveiz L, Rutz-Godoy Rivera LM, Asbun-Bojalil J, Davila-Serapio JE, et al: Interventions for central giant cell granuloma (CGCG) of the jaws. *Cochrane Database Syst Rev* 7(4), 2009, CD007404
- 10- de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H, Richel DJ, Gortzak RA, Limited regression of central giant cell granuloma by interferon alpha after failed calcitonin therapy: a report of 2 cases, *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:865-9,
- 11- Bataineh Ab, Al-Khateeb T, Rawashdeh Ma: The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 756e761, 2002
- 12- Nogueira RLM, Teixeira RC, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhosrt SHB.: Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases. *Int. J.OralMaxillofac. Surg.* 2010; 39: 1204–1210
- 13- Tosco P, Tanteri G, Laquinta C, Fasolis M, Roccia F, Berrone S, et al: Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. *J Cranio Maxillofac Surg* 37(7): 380e387, 2009
- 14- Theologie-Lygidakis N,*, Telona P, Michail-Strantzia C, Iatrou I: Treatment of central giant-cell granulomas of the jaws in children: Conservative or radical

- surgical approach?. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 39 (2011) 639e644
- 15- de Lange J, Van Den Akker HP: Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 464e470, 2005
 - 16- Sun ZJ, Cai Y, Zwahlen RA, Zheng YF, Wang SP, Zhao YF: Central giant cell granuloma of the jaws: clinical and radiological evaluation of 22 cases. *Skeletal Radiol* 38(9): 903e909, 2009
 - 17- Triantafillidou K, Venetis G, Karakinaris G, Iordanidis F: Central Giant Cell Granuloma of the Jaws: A Clinical Study of 17 Cases and a Review of the Literature. *Annals of Otology, Rhinology A Laryngology* 120(3): 167-174.
 - 18- 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* 64:44, 1987
 - 19- Ficarra G, Kaban LB, Hansen LS. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: a clinicopathologic and cytometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987: 64: 44–49.
 - 20- Whitaker SB, Waldron CA: Central giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:199, 1993
 - 21- Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, et al: Central giant cell granuloma of the jaws: Experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac Surg* 46:376-84, 1988
 - 22- Farrier SI, Farrier JN, Smart MK, Nash ES: A 10-year review of the occurrence and treatment of central giant-cells granulomas, in a District General Hospital. *J Oral Pathol Med* 35: 332e337, 2006
 - 23- de Lange J, Van Den Akker HP, Klip H: Incidence and disease free survival after surgical therapy of central giant-cell granulomas of the jaw in the Netherlands: 1990e1995. *Head Neck* 26: 792e795, 2004

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos

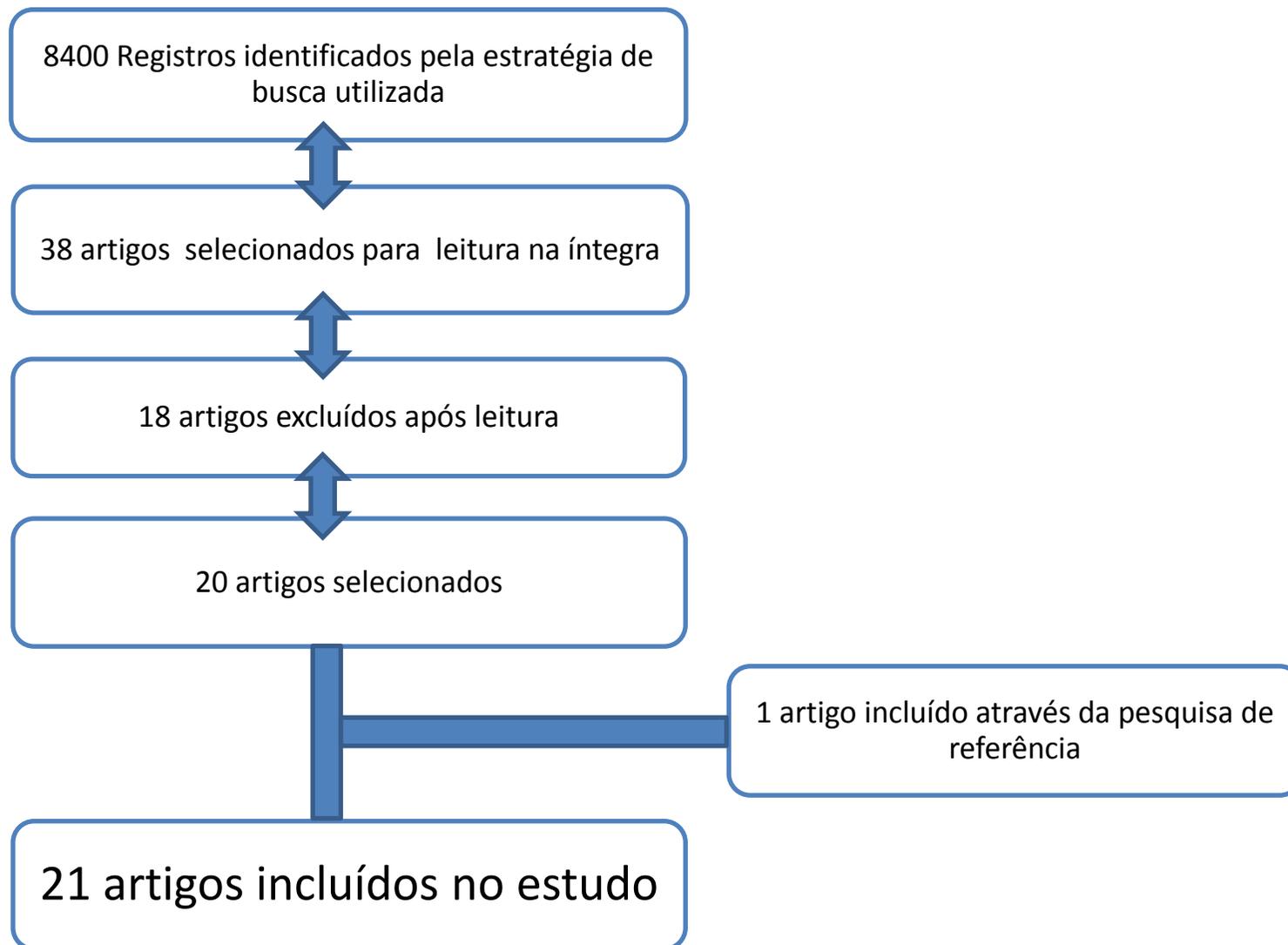
Autor, ano	Desenho	Total de pacientes	Idade	Sexo	Localização	Comportamento biológico	Lesões agressivas
			Min-Max	Média			
Allon, 2009	Série de casos	5	8-66	Masculino(80%)	Mandíbula(60%)	Agressivo(60%)	3
Eisenbud, 1988	Série de casos	37	ND	Feminino(62,1%)	Mandíbula(67,5%)	ND	ND
Pogrel, 2003	Série de casos	10	7-29	Feminino(60%)	Mandíbula(100%)	ND	ND
Rawashdeh, 2006	Série de casos	12	9-41	Feminino(58,3%)	Maxila(100%)	Agressivo(33,3%)	4
Minic, 1996	Série de casos	29	7-69	Feminino(75,8%)	Mandíbula(75%)	ND	ND
Nogueira, 2010	Série de casos	21	5-25	Masculino(52,3%)	Mandíbula(61,9%)	Agressivo(47,6%)	10
Tosco, 2009	Série de casos	18	7-80	Feminino(83,3%)	Mandíbula(66,6%)	Agressivo(38,8%)	7
Theologie-Lygidakis, 2011	Série de casos	12	5-13	Masculino(58,3%)	Mandíbula(75%)	Agressivo(41,6%)	5
de Lange, 2005	Estudo retrospectivo	83	ND	Feminino(56,6%)	Mandíbula(67%)	Agressivo(19,5%)	16
Kruse-Losler, 2006	Estudo clínico	26	5-57	Feminino(34,6%)	Mandíbula(69,2%)	Agressivo(38,4%)	10
Andersen, 1973	Série de casos	32	3-77	Feminino(59,3%)	Mandíbula(71,8%)	ND	ND

Sun, 2009	Série de casos	22	7-81	Feminino(63,6%)	Mandíbula(72%)	Agressivo(40,9%)	9
Chuong, 1986	Série de casos	22	3-17	ND	Mandíbula(60)	Agressivo(53,3%)	8
Triantafillidou, 2011	Série de casos	17	7-60	Feminino(52,9%)	Mandíbula(81,25%)	Agressivo(31,2%)	5
Farrier, 2006	Série de casos	9	7-61	Masculino(66,6%)	Mandíbula(66,6%)	ND	ND
Tallan, 1994	Série de casos	18	4-78	Masculino(50%)	Mandíbula(72,2%)	Agressivo(100%)	18
Bataineh, 2002	Série de casos	18	10-46	Masculino(50%)	Mandíbula(100%)	Agressivo(100%)	18
Sidhu, 1995	Série de casos	19	12-48	Feminino(78,1%)	Mandíbula(78,9%)	ND	ND
Ficarra, 1987	Série de casos	32	8-69	Feminino(56,25%)	Mandíbula(90,6%)	Agressivo(31,2%)	10
Whitaker, 1993	Série de casos	142	2-81	Feminino(63,3%)	Mandíbula(74,4%)	Agressivo(41,6%)	57
Moatmed, 2007	Série de casos	204	5-72	Feminino(63,7%)	Mandíbula(70,5%)	ND	ND

Tabela 2. Tratamento e acompanhamento nos estudos individuais

Autor, ano	Tratamento inicial	Follow-up		Taxa de recidiva
		Min-Max	Média	
Allon, 2009	Calcitonina	3 a 5	4	0
Eisenbud, 1988	Curetagem	2 a 16	7,9	8,7
Pogrel, 2003	Calcitonina	2.2 a 4.2	2.8	10
Rawashdeh, 2006	Curetagem	2 a 9	5	16,7
Minic, 1996	Curetagem	3 a 10	ND	17,2
Nogueira, 2010	Corticóide	3 a 8	5.3	0
Tosco, 2009	Ressecção	2 a 10	5,4	0
Theologic-Lygidakis, 2011	Curetagem	0.7 a 10	4.5	16,7
de Lange, 2005	Curetagem	0 a 10	ND	26,3
Kruse-Losler, 2006	Curetagem	0.8 a 12.2	4.2	11,5
Andersen, 1973	Curetagem	ND	ND	12,5
Sun, 2009	Curetagem/Ressecção	1.5 a 11	ND	18,2
Chuong, 1986	ND	2 a 31.7	7.3	46,8
Triantafillidou, 2011	Curetagem	1 a 15	6.5	11,8
Farrier, 2006	Ressecção	0.3 a 2	ND	0

Tallan, 1994	Curetagem/Ressecção	1.4 a 20.9	6.7	5,5
Bataineh, 2002	Ressecção	1 a 9	3.9	5,5
Sidhu, 1995	ND	0.5 a 2	ND	5,5
Ficarra, 1987	Curetagem?Ressecção	0.8 a 13.5	ND	21,9
Whitaker, 1993	Curetagem?Ressecção	0.08 a 20	4	49
Moatmed, 2007	Curetagem?Ressecção	1 a 12	ND	4,4



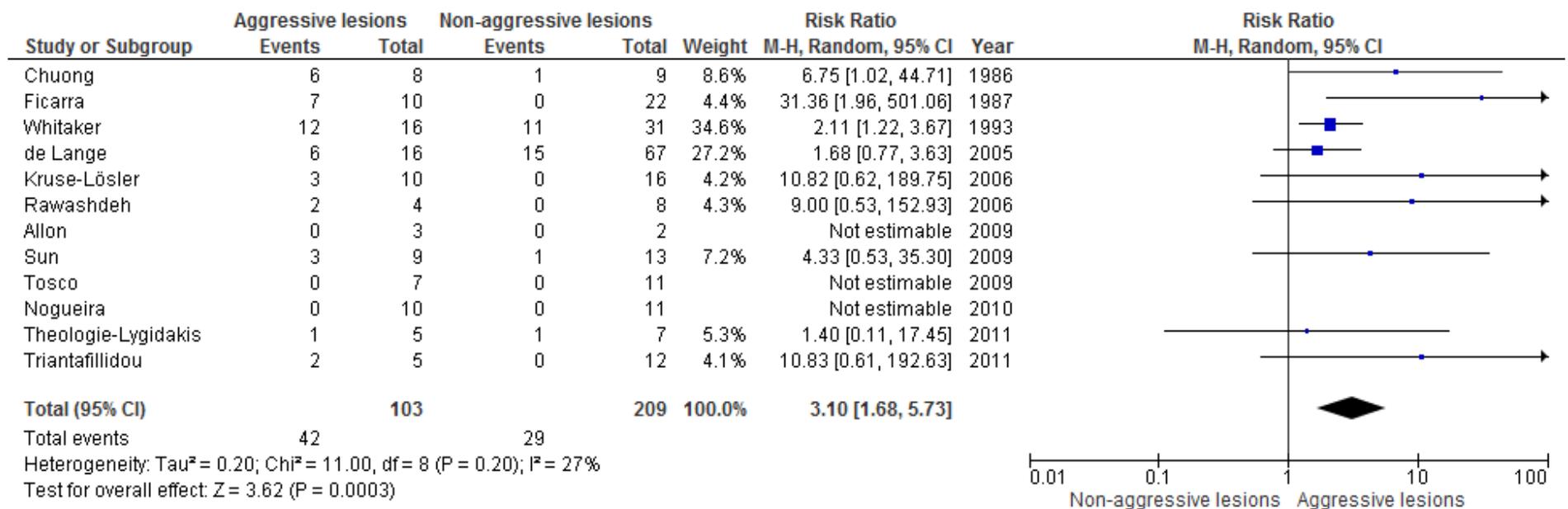


Figura 2. Forest plot do risco relativo de recidiva de acordo com o comportamento biológico das lesões.

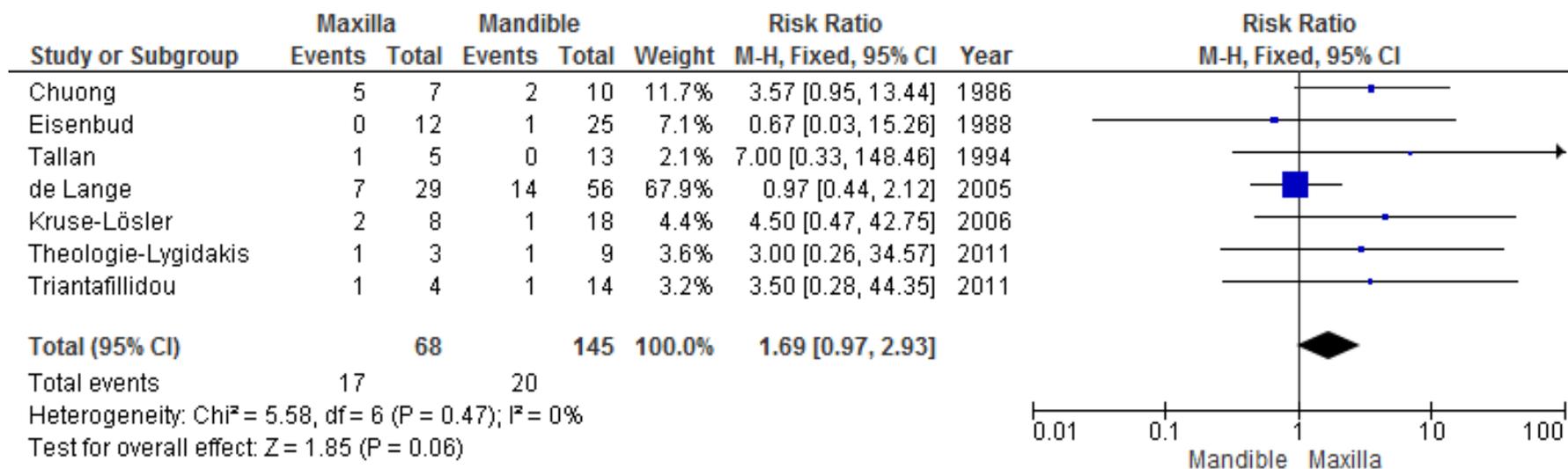


Figura 3. Forest plot do risco relativo de recidiva de acordo com a localização das lesões.

5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a revisão sistemática e metanálise dos trabalhos selecionados, podemos concluir que a taxa de recidiva da lesão central de células gigantes tratada com curetagem cirúrgica, ressecção cirúrgica e com uso de calcitonina foi de 15.8%, 0.16% e 9,7 %, respectivamente. Não houve evidência científica de diferença na recidiva quando relacionamos a maxila com a mandíbula. O risco de recidiva em lesões agressivas mostrou ser três vezes maior comparado a lesões não agressivas.

6 – COMUNICADO DE IMPRENSA

Tumor ósseo dos maxilares, chamado Lesão Central de Células Gigantes, tem diferentes formas de tratamento, e sua reincidência pode diminuir de acordo com o tratamento escolhido, dizem pesquisadores

Pesquisadores da área de odontologia da Universidade Federal de Sergipe – UFS – divulgaram resultado de pesquisa na qual foi observada diferentes taxas de reincidência de acordo com o tratamento escolhido para um tipo de tumor ósseo dos maxilares.

Lesão Central de Células Gigantes é o nome do tumor ósseo benigno que acomete também os maxilares, mesmo benigno, ele pode crescer causando deformidade nos maxilares e perda de dentes. Para seu tratamento existem várias técnicas, dentre elas estão a curetagem cirúrgica, que é a mais usada, a ressecção cirúrgica e o tratamento com calcitonina, foi observado na pesquisa taxas de recidiva de 15,8%, 0,16% e 9,7%, respectivamente. Também foi observado que não existe diferença na reincidência entre o maxilar superior e o maxilar inferior, uma forma mais agressiva desse tipo de tumor pode fazer com que a reincidência seja três vezes maior.

7 – REFERÊNCIAS

- 1- Pogrel M: Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 649e653, 2003
- 2- Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75: 199–208.
- 3- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press, 2005. (WHO classification of tumours; vol 9.
- 4- Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2002;31:213-7.
- 5- Rawashdeh Ma, Bataineh Ab, Al-Khateeb T: Long-term clinical and radiological outcomes of surgical management of central giant-cell granuloma of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 60e66, 2006
- 6- Allon DM, Anavi Y, Calderón S. Central giant cell lesion of the jaw: nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:811-8.
- 7- Yamaguchi T, Dorfman HD. Giant cell reparative granuloma: a comparative clinicopathologic study of lesions in gnathic and extragnathic sites. *Int J Surg Pathol* 2001;9:189-200.
- 8- Waldron CA, Shafer WG. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. An analysis of 38 cases. *Am J Clin Pathol* 1966;45:437-47.
- 9- Bataineh Ab, Al-Khateeb T, Rawashdeh Ma: The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 756e761, 2002

- 10- Regezi JA. Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibroosseous, and giant cell lesions of the jaws. *Mod Pathol* 2002;15:331-41.
- 11- Chuong R, Kaban Lb, Kozakewick H, PerezeAtayde A: Central giant-cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral MaxillofacSurg* 44: 708e713, 1986
- 12- de Lange J, Van Den Akker HP: Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 99:464e470, 2005
- 13- Tosco P, Tanteri G, Laquinta C, Fasolis M, Roccia F, Berrone S, et al: Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. *J CranioMaxillofacSurg* 37(7): 380e387, 2009
- 14- Itonaga I, Hussein I, Kudo O, SabokbarA, Watt-SmithW, Ferguson D, Athanasou NA: Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw. *J Oral Pathol Med* 32: 224e231, 2003
- 15- Sun ZJ, Cai Y, Zwahlen RA, Zheng YF, Wang SP, Zhao YF: Central giant cell granuloma of the jaws: clinical and radiological evaluation of 22 cases. *Skeletal Radiol* 38(9): 903e909, 2009
- 16- Sezer B, Koyuncu B, Gomel M, Gunbay T: Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma: a case report and review of the literature. *The Turkish Journal of Pediatrics* 47: 75e81, 2005
- 17- Goldman KE, Marshall MK, Alessandrini E, Bernstein ML: Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central giant cell lesion of the maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100: 285e291, 2005
- 18- Abukawa H. Kaban LB. Williams WB, Terada S, VacantiJP, Troulis MJ, Effect of interteron-alpha-2b on porcine mesenehymalstem cells, *J Oral MaxillofaeSurg*2006:64:1214-20,

- 19- Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, Kleinheinz J: Central giant granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 101: 346e354, 2006
- 20- de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2007;104:603-15.
- 21- Suarez-Roa Mde L, Reveiz L, Rutz-Godoy Rivera LM, Asbun-Bojalil J, Davila-JE, et al: Interventions for central giant cell granuloma (CGCG) of the jaws. *Cochrane Database Syst Rev* 7(4), 2009, CD007404