

Juliana Borges de Lima Dantas
julianadantas.pos@bahiana.edu.br.

Cirurgiã-dentista. Mestre em Estomatologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia.

Marcelo Victor Coelho Marques
marcelomarques221b@gmail.com.

Aluno de graduação da Faculdade Adventista da Bahia.

Tiago José Silva Oliveira
tiagogesq@hotmail.com

Cirurgião-dentista. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS, Brasil. Professor da Faculdade Adventista da Bahia.

Júlia dos Santos Vianna Néri
julianeri_@hotmail.com.

Cirurgiã-dentista. Mestre em Estomatologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia.



Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu - CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF

ALTERNATIVAS CONSERVADORAS NO MANEJO DO GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES DOS MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA

*CONSERVATIVE ALTERNATIVES IN THE MANAGEMENT
OF CENTRAL GIANT CELL GRANULOMA IN THE JAWS:
LITERATURE REVIEW*

RESUMO

Introdução: O Granuloma Central de Células Gigantes dos maxilares é definido como uma lesão rara intraóssea, com comportamento clínico e radiográfico variável. Sua manifestação agressiva apresenta crescimento expansivo e doloroso, associado à destruição óssea. O tratamento convencional consiste na excisão cirúrgica. Todavia, fatores como idade do paciente, comportamento e extensão da lesão são tidos como determinantes para a escolha da terapia mais apropriada. **Objetivo:** Discorrer sobre as principais alternativas terapêuticas conservadoras no manejo do Granuloma Central de Células Gigantes dos maxilares. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura com base na pesquisa de artigos realizada nas plataformas Pubmed e Google Scholar, entre o período de abril a junho de 2020, utilizando o cruzamento de descritores DeCS/MeSH em inglês, a saber: “calcitonin”, “interferon” e “denosumab”, além dos termos livres “central granuloma of giant cells in jaws”, “central giant-cell lesion”, “corticosteroids injections” e “intralesional triamcinolone”, através da aplicação de operadores booleanos AND/OR. **Resultados:** Os corticosteroides representam a classe medicamentosa mais abordada na literatura e com maiores porcentagens de sucesso terapêutico, prosseguido pela calcitonina, denosumabe e Interferon- α . Entretanto, apesar dos resultados promissores, ensaios clínicos precisam ser realizados

PALAVRAS-CHAVE:

Granuloma de Células Gigantes. Células Gigantes. Tratamento Conservador. Calcitonina. Corticosteroides.

para a determinação da real eficácia desses agentes. **Considerações finais:** Todas categorias de tratamento conservador demonstraram ser capazes de promover redução e/ou regressão completa do Granuloma Central de Células Gigantes dos maxilares, tanto de forma isolada quanto combinadas. Todavia, apresentam como desvantagem a possibilidade de desencadear efeitos colaterais, além de possuir poucos relatos na literatura até o presente momento.

ABSTRACT

Introduction: Central Giant Cell Granuloma of the jaws is defined as a rare intraosseous lesion, with variable clinical and radiographic behavior. Its aggressive manifestation presents expansive and painful growth associated with bone destruction. Conventional treatment consists of surgical excision. However, factors such as the patient's age, behavior and extent of the lesion are determining for choosing the most appropriate therapy. **Objective:** To discourse the main conservative therapeutic alternatives in the management of the Central Giant Cell Granuloma of the jaws. **Methods:** This is a narrative literature review based on the search for articles carried out on the Pubmed and Google Scholar platforms, between the period of April to June 2020, using the crossing of DeCS/MeSH descriptors in English: "calcitonin", "interferon" and "denosumab", in addition to the free terms "central granuloma of giant cells in jaws", "central giant-cell lesion", "corticosteroids injections", and "intralesional triamcinolone", through application of boolean operators AND/OR. **Results:** Corticosteroids represent the most approached drug class in the literature with the highest percentages of therapeutic success, followed by calcitonin, denosumab and Interferon- α . However, despite the promising results, clinical trials need to be carried out to determine the real effectiveness of these agents. **Final considerations:** All categories of conservative treatment demonstrated to be able to promote reduction and/or complete regression of Central Giant Cell Granuloma in the jaws, both in isolation and in combination. However, their present as a disadvantage the possibility of triggering side effects, in addition to having few reports in the literature until now.

KEYWORDS: Granuloma Giant Cell, Giant Cells, Conservative Treatment, Calcitonin, Adrenal Cortex Hormones.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG) é definido como uma lesão intraóssea que apresenta um tecido celular fibroso com múltiplos focos de hemorragia, células gigantes multinucleadas agregadas e, ocasionalmente, trabecular ósseo⁽¹⁾. Descrito pela primeira vez por Jaffe, em 1953⁽²⁾, o qual descreveu o GCCG como uma lesão benigna que acomete os ossos maxilares, com caráter reparador em resposta a um trauma local, hemorragia ou processo inflamatório. Entretanto, até os dias atuais, a sua etiologia não se encontra completamente elucidada⁽³⁾.

Trata-se de uma condição rara, que representa cerca de 7% dos tumores benignos dos maxilares⁽⁴⁾, e acomete preferencialmente a mandíbula em relação à maxila, na proporção de 2:1⁽⁵⁾. Essa lesão é mais comum em crianças e adultos jovens, com menos de 30 anos de idade, com

predileção pelo sexo feminino⁽⁶⁻⁷⁾.

O comportamento clínico e radiográfico não apresenta características patognômicas. Pode surgir com um crescimento lento e assintomático, mas também pode evoluir de forma agressiva, expansiva e dolorosa, associada à destruição óssea, absorção de raízes e deslocamento dentário, com consequente maloclusão^(4,8). Adicionalmente, os achados radiográficos podem variar de pequenas lesões osteolíticas uniloculares a lesões extensas multiloculares com bordas bem ou mal definidas, associadas ou não com perfuração da cortical óssea ou até mesmo fratura patológica⁽⁹⁻¹⁰⁾.

O tratamento convencional consiste na excisão cirúrgica da lesão, através da curetagem ou ressecção em bloco, o que pode promover uma mutilação do paciente. A escolha do procedimento adequado se baseia na idade do paciente, comportamento, tamanho, localização e aspecto radiográfico da lesão⁽¹⁰⁾. Entretanto, trabalhos recentes têm demonstrado resultados satisfatórios com a adoção de técnicas terapêuticas mais conservadoras, a exemplo da calcitonina⁽¹¹⁻¹³⁾, corticosteroides^(9,14-16), interferon- α ^(17,18) e anticorpo monoclonal^(19,20).

Diante da expectativa em se obter terapias mais conservadoras para o manejo de diversas enfermidades, o objetivo do presente trabalho é discorrer e analisar sobre as principais alternativas terapêuticas conservadoras no manejo do GCCG através de uma revisão narrativa da literatura, uma vez que o princípio dessas técnicas se baseia na preservação das estruturas vitais do paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia para metodologia definida para o presente estudo descritivo e de caráter exploratório foi uma revisão narrativa de literatura com base na pesquisa de artigos realizada na base de dados Pubmed e Google Scholar, entre o período de abril a junho de 2020. Para tanto, utilizou-se o cruzamento através de operadores booleanos AND e OR dos descritores em inglês DeCS/MeSH “calcitonin”, “interferon” e “denosumab”, juntamente com os termos livres em inglês “central granuloma of giant cells in jaws”, “central giant-cell lesion”, “corticosteroids injections” e “intralesional triamcinolone”.

Primeiramente, foram coletados os resumos que estavam disponíveis nas bases de dados estabelecidas. Foram encontrados 1060 artigos no Pubmed e 50 artigos no Google Scholar, totalizando 1.110 publicações. Após a leitura inicial dos títulos e resumos, foram selecionados os periódicos que evidenciassem as modalidades terapêuticas da lesão central de células gigantes dos ossos maxilares e fornecessem uma atualização sobre as diferentes abordagens de tratamento, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos relevantes à temática escritos somente na língua inglesa e sem determinação de período de publicação, haja visto que se trata de uma condição rara e essa restrição acarretaria em seleção insuficiente de artigos para a construção do presente trabalho. Periódicos que não apresentavam resumos na base de dados foram excluídos automaticamente da pesquisa, bem como aqueles que abordaram a presença da lesão somente em ossos longos. Adicionalmente, monografias, dissertações, teses e livros foram excluídos da presente busca. Após análise prévia, um total de 45 artigos foram incluídos para a presente revisão narrativa de literatura.

REVISÃO DA LITERATURA

CLASSIFICAÇÃO

Chuong et al. (1986)⁽²¹⁾ foram os primeiros pesquisadores que determinaram a classificação do GCCG em duas categorias: agressiva e não agressiva. Os critérios para a categorização dessas lesões baseiam-se nos sintomas, sinais clínicos e achados radiográficos.

A forma não agressiva caracteriza-se pelo crescimento lento e assintomático, com probabilidade reduzida de perfuração do osso cortical ou reabsorção de raízes adjacentes. Seu manejo terapêutico concentra-se em procedimentos cirúrgicos conservadores, a exemplo da curetagem cirúrgica, e a taxa de recidiva é baixa⁽¹⁹⁾.

O granuloma agressivo é representado por lesões que apresentam um tamanho maior que 5 (cinco) cm em seu maior diâmetro, crescimento rápido e sintomático, com probabilidade acentuada de promover deslocamento e reabsorção dentária, expansão ou até mesmo perfuração da cortical óssea. Após a realização da curetagem cirúrgica, exibe altas taxas de recidiva, que podem variar de 37,5% a 70%. Dessa maneira, a categoria agressiva requer, muitas vezes, uma abordagem mais invasiva, com indicação de ressecção em bloco, que pode promover um defeito ósseo no contorno dos maxilares ou até mesmo uma desconfiguração facial severa do paciente, com necessidade futura de reconstrução cirúrgica maior⁽¹⁹⁾.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GCCG

Dentre as características gerais do GCCG, encontra-se seu significativo potencial de recorrência, sendo tal recorrência mais notável nas lesões de caráter agressivo. Essas lesões, em conformidade com Kaban et al. (1999)⁽²²⁾, são aquelas que apresentam ao menos três características ditas agressivas, de acordo com a classificação proposta por Chuong et al. (1986)⁽²¹⁾.

Através dos aspectos radiográficos da lesão, pode-se observar radiolucência unilocular ou multilocular e graus variados de expansão das corticais ósseas, que por vezes apresentam-se com bordas delineadas. O deslocamento dos dentes e/ou outras estruturas anatômicas pode estar presente. Há relatos que essa lesão pode promover perfuração da cortical óssea, além da possibilidade de parestesia do lábio. De maneira geral, trata-se de uma patologia óssea que demonstra características radiográficas de uma lesão benigna com possibilidade de manifestar características agressivas⁽²³⁾.

O GCCG é uma lesão que, na maioria das vezes, não apresenta características neoplásicas²⁴. Seus aspectos histológicos se manifestam com tecido fibroso celular com a presença de múltiplos focos de hemorragia, agregações de células gigantes multinucleadas, e, ocasionalmente, trabéculas de tecido ósseo⁴. Aspectos histológicos semelhante a outras lesões, como, por exemplo, o querubismo, podem ser observados, sendo necessária uma diferenciação diagnóstica por análise clínica e radiográfica. O tumor marrom do hiperparatireoidismo apresenta também características clínicas e histológicas semelhantes, com necessidade de diagnóstico diferencial. A diferenciação entre as lesões se dá com base na história médica e através de achados laboratoriais, em que são avaliados os índices do hormônio paratireoide intacto (PTH) ⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Com relação à distribuição epidemiológica, apresenta maior predisposição em crianças e adultos jovens, com menos de 30 anos de idade. Com relação ao sexo, é mais comumente diagnosticado em mulheres ⁽²⁷⁾. Alguns fatores fisiológicos podem influenciar no padrão de crescimento da lesão. Além do fato de ser uma lesão que apresenta maior frequência no sexo feminino, observaram-se casos em que o estado gestacional contribuiu para um rápido crescimento da lesão²⁸. Sua predileção pelo osso mandibular é expressiva, o que pode estar ou não confinada aos limites dentários, sem explicação aparentemente plausível para essa circunstância ⁽⁶⁾.

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS CONSERVADORAS

A avaliação do paciente é de suma importância para a determinação de um plano de tratamento adequado, não sendo diferente nos casos de GCCG. Devido ao seu potencial expansivo, alternativas menos radicais devem ser consideradas de acordo com fatores importantes como a localização, extensão, idade e risco de recorrência ⁽²⁷⁾. Os tratamentos tradicionais envolvem a ressecção, enucleação e curetagem, dado ao grande potencial de recidiva de lesões potencialmente agressivas, que representa uma ampla variação entre 3 a 49%. Haja visto que a ressecção em bloco promove maior deformidade facial ao paciente, associado à necessidade de emprego de medidas mais conservadoras e com menores taxas de recorrência, a farmacoterapia vem ganhando papel de destaque. Quando empregada antes da cirurgia, pode induzir à diminuição da lesão e formação de osso periférico, o que possibilita a realização de uma cirurgia menos radical ⁽²³⁾.

Corticosteroides, calcitonina, interferon- α e o denosumabe, foram testados para tal finalidade. Os corticosteroides intralesionais mostraram inibição da atividade osteolítica local e eficiência no tratamento de lesões não agressivas, além de também poder ser associado ao tratamento cirúrgico ⁽²⁸⁾. O uso da calcitonina apresenta ação direta sob os osteoclastos através da inibição da reabsorção óssea, com eficácia em lesões não agressivas e agressivas ⁽²³⁾. O interferon- α atua através de seu potencial de inibição da angiogênese ⁽²⁹⁾. A ação do denosumabe se dá pelo fato de ser um inibidor do ligante RANKL, visto que o GCCG promove destruição óssea mediada pelo mesmo ligante ⁽³⁰⁾

Além do benefício de evitar procedimentos extensos, a atual variedade de medicamentos para o combate ao GCCG proporciona ao profissional o privilégio de escolher o mais adequado para cada situação. Isso porque algumas dessas abordagens podem resultar em piora do quadro do paciente ⁽²⁸⁾.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio polipeptídico, que regula o metabolismo do cálcio no organismo, e sua principal função é controlar o metabolismo ósseo do cálcio e regular os níveis séricos desse mineral no organismo³¹. Tais propriedades o tornaram uma opção viável para o manejo de GCCG desde 1993^(13,28). Tal indicação se baseia na semelhança existente entre essas lesões e o tumor marrom do hiperparatireoidismo, em que demonstrou resultados positivos sob o uso desse agente ⁽²⁸⁾.

Em ensaio clínico duplo-cego, foi analisado os efeitos do spray de Calcitonina nas taxas de recorrência do GCCG. Um total de 24 pacientes foram analisados, sendo 11 pacientes pertencentes ao Grupo Calcitonina e 13 pacientes pertencentes ao Grupo Controle. Durante o acompanhamento de 5 (cinco) anos, os resultados evidenciaram que, dos 24 participantes, apenas oito apresentaram recidiva (33,3%), sendo, destes, um do Grupo Calcitonina (9,1%) e sete do Grupo Controle (53,8%)⁽¹³⁾.

Em um estudo de uma série de casos, cinco pacientes foram submetidos à terapia conservadora, sendo 4 (quatro) homens e 1 (uma) mulher, com idades que variaram entre 8-66 anos. O tratamento consistiu no uso de spray de Calcitonina nasal de salmão em uma concentração 200 UI, administrado duas vezes ao dia (total diário 400 UI). O tratamento foi suspenso após avaliação clínica e radiológica evidenciarem completa remissão da lesão. Os resultados obtidos demonstraram que todas as lesões tiveram considerável redução de tamanho, apresentando um elevado grau de calcificação e ausência de recorrências ⁽³²⁾.

Além do uso de spray nasal, o medicamento também pode ser administrado de forma injetável em casos específicos de GCCG, demonstrando eficácia na resolução desses quadros clínicos ^(28,33). Em um relato de caso realizado por Pogrel et al., em 1999 ⁽³³⁾, dois pacientes diagnosticados com GCCG foram submetidos ao tratamento com calcitonina injetável. O primeiro recebeu o medicamento durante o período de 21 meses, em que se empregou o uso de injeções de calcitonina SQ (100 UI / dia). A biópsia pós-tratamento evidenciou ausência total de células gigantes. O segundo paciente já havia realizado tratamento prévio com corticosteroide, porém sem sucesso. Foi então submetido ao uso de calcitonina SQ (100 UI / dia) por um período de 19 meses. Ao fim do tratamento foi realizada nova biópsia, a qual demonstrou o desaparecimento total de células gigantes ⁽³³⁾.

A calcitonina já demonstrou também resultados satisfatórios em situações de maiores complexidades. Em uma paciente do sexo feminino com histórico de lúpus eritematoso sistêmico (LES), foi relatado aumento de volume em região maxilar com notável crescimento ao entrar em fase gestacional. Tendo em vista seu histórico médico e sua condição obstétrica, optou-se pelo emprego de calcitonina humana sintética subcutânea, no protocolo de 0,5 mg (100 UI) ao dia. Inicialmente, o uso do medicamento tinha por objetivo a diminuição da lesão para posterior realização de cirurgia mais conservadora. No entanto, devido aos bons e rápidos resultados, optou-se por fazer do medicamento a terapia primária. O tratamento teve duração de 14 meses e,

após 2 (dois) anos de monitoramento, as características radiográficas permaneceram inalteradas, evidenciado o sucesso terapêutico além da ausência de alterações estruturais na criança ⁽²⁸⁾.

Apesar dos resultados satisfatórios em casos não agressivos e agressivos, pode ser observada uma discrepância de protocolos, da amostragem e dos desenhos de estudos estabelecidos nas publicações relatadas, que pode ser justificado pelo comportamento clínico da lesão. Apesar de avaliar com cautela os resultados obtidos e incentivar a realização de ensaios clínicos controlados com o intuito de obter respostas mais concretas, deve-se levar em consideração que se trata de uma condição rara, com dificuldades na determinação de uma amostra ideal para a realização de trabalhos mais fidedignos, o que limita consideravelmente a busca na literatura científica acerca do tema.

A medicação apresenta vantagens com relação ao fácil acesso, principalmente sob a forma de apresentação em spray nasal. Os custos também se encontram dentro dos limites de acessibilidade, principalmente quando se compara aos gastos gerados por procedimentos cirúrgicos, que, além de valores financeiros elevados, trazem consigo despesas posteriores que visam reparar danos estéticos e funcionais ^(28,32,33). Como desvantagem, apresenta a possibilidade de não ser efetiva em todos os casos, assim como as demais opções de intervenção, inclusive a própria cirurgia radical, que é tida como padrão ouro. Além disso, possíveis efeitos colaterais podem se fazer presentes ^(13,31), conforme mostra o Quadro 1.

Quadro 1 – Principais vantagens e desvantagens da Calcitonina no tratamento de GCCG.

Calcitonina	
Vantagens	Desvantagens
1. Fácil acesso;	1. Discrepância nos protocolos;
2. Procedimento minimamente invasivo;	2. Tratamento de longo prazo (14-21 meses);
3. Opções variáveis de apresentação (spray e injeção);	3. Possíveis efeitos colaterais podem se fazer presentes, dentre esses: alterações do paladar, eritema em face e pescoço, enjoo, diarreia, dor abdominal, cansaço, dor nos ossos ou nas articulações.
4. Baixas taxas de recorrência;	
5. Promove calcificação óssea;	
6. Eficácia independente do fator idade e gênero;	
7. Relatos de sucesso durante fase gestacional, sem gerar problemas ao feto;	
8. Possibilidade de associação com corticosteroides;	
9. Técnica minimamente invasiva.	

Fonte: própria do autor.

Corticosteroides

A classe de medicamentos corticosteroides possui atividade anti-inflamatória. Seu primeiro uso clínico foi no combate à artrite reumatoide há mais de 60 anos atrás, com resultados satisfatórios. O mecanismo de ação no combate à inflamação se deve à capacidade de inibir a enzima responsável pelo início da resposta inflamatória, a fosfolipase-A2 (FA2). Com o fornecimento de

FA2 lesado, a disponibilidade de ácido araquidônico é prejudicada, o que resulta em menores conversões desse ácido em prostaglandinas pelas vias de cicloxigenase (COX) e de leucotrienos pela via de lipoxigenase (LOX). Sua ação é indireta e simples, e se dá através da indução da síntese de lipocortinas, proteínas responsáveis pela inibição da FA2. Todo esse processo irá resultar em uma notável diminuição de citocinas pró-inflamatórias ⁽³⁴⁻³⁵⁾.

O intuito de promover menor mutilação durante o tratamento fez com que a utilização de corticosteroides intralesionais tenha sido introduzida para o manejo do GCCG ⁽³⁵⁾. De acordo com Osterne et al. ⁽¹⁵⁾, este medicamento é capaz de promover a diminuição das lesões, proporcionando procedimentos cirúrgicos mais conservadores. Além disso, sua aplicação de maneira isolada pode resultar em resolução completa da lesão, principalmente em granulomas não agressivos.

Body et al. (1981) ⁽³⁶⁾ descreveram um caso de GCCG em região de seio maxilar associado à erosão de assoalho de órbita e invasão da fossa nasal esquerda. A conduta de escolha foi maxilectomia esquerda subtotal radical. Todavia, após quatro semanas de pós-cirúrgico, notou-se recorrência da lesão, com consequente hemorragia intraoral ligada à artéria carótida esquerda. Após tentativas fracassadas de radioterapia locorregional com dose total de 4.500 rads e dois ciclos de altas doses de metotrexato, notou-se agravamento do quadro clínico e optou-se então pelo uso de dexametasona sistêmica, 20 mg por dia, durante seis semanas. Os resultados mostraram uma resposta rápida, com regressão tumoral notável. Entretanto, os bons resultados se fizeram presentes por pouco tempo, visto que a remissão durou apenas seis semanas. O crescimento do tumor foi concomitante com a redução nas doses de dexametasona³⁶. Dessa maneira, pode-se concluir que, para lesões com comportamento agressivo, essa terapia talvez não seja suficiente para promover a completa regressão.

Diferentes protocolos podem ser encontrados na literatura quanto ao uso de corticosteroides no GCCG. Nogueira et al. (2010)⁽¹⁴⁾, durante a avaliação de 21 pacientes com granuloma, indicam que um total de 10 indivíduos foram diagnosticados com a categoria agressiva. O protocolo realizado incluiu a injeção intralesional de 20 mg/mL de triancinolona acetona diluída em solução anestésica de lidocaína a 2% (epinefrina 1: 200.000) na proporção 1:1. Um mL da solução foi infiltrada para cada 1 cm³ de área radiolúcida da lesão, totalizando 6 (seis) aplicações a cada 15 dias. Os parâmetros adotados para estabelecer a resposta como boa, moderada ou negativa foram baseados em dados clínicos e critérios radiográficos, de acordo com quatro itens: 1- estabilização ou regressão do tamanho da lesão; 2- ausência de sintomas; 3- aumento da radiopacidade nas radiografias, representado pela calcificação da lesão; 4- indícios de maior dificuldade de infiltração na lesão durante as sessões de aplicação. Quando o caso apresentou as quatro pontuações, a resposta foi determinada como boa; duas ou três pontuações, tido como moderada, e uma ou nenhuma pontuação implicou em resposta negativa ao tratamento. Os resultados evidenciaram quatro pacientes com resposta moderada ao tratamento e 15 apresentaram melhora caracterizada como boa, o que significa estabilização ou regressão total da lesão. Com relação aos pacientes portadores da manifestação agressiva, 5 (cinco) obtiveram bons resultados, 3 (três) apresentaram resultados moderados e 2 (dois) resultados negativos⁽¹⁴⁾.

É notável os benefícios descritos na literatura com relação ao uso de corticosteroides com demonstração de seus resultados em pacientes pediátricos. Em um paciente do gênero masculino de 8 (oito) anos de idade com diagnóstico de GCCG, foi proposta a abordagem terapêutica conservadora baseada em injeções intralesionais de corticosteroides devido à idade do paciente e por apresentar características compatíveis com a modalidade não agressiva. Foi empregada uma solução constituída por partes iguais de triancinolona acetonida (10 mg / mL) e bupivacaína a 0,5%. As injeções foram empregadas semanalmente durante oito semanas. Oito anos após, foi evidenciada a regressão completa da lesão com sinais de nova formação óssea ⁽³⁶⁾.

Tendo conhecimento da predileção do GCCG pelo gênero feminino, entende-se a importância dos benefícios deste medicamento por conservar tecidos saudáveis sem alterar a estética. Em uma paciente com 37 anos de idade, o GCCG caracterizava-se como uma lesão radiolúcida unilocular bem delineada de aproximadamente 6 (seis) cm em seu maior diâmetro. Optou-se pelo tratamento medicamentoso com injeções de corticoesteroides por motivos estéticos. A terapia consistiu na aplicação de 10 injeções intralesionais de (Theracort®) 40 mg / mL e lidocaína a 2% (1,8 mL) com adrenalina (diluição de 1: 100 000), aplicadas em diferentes locais da lesão a cada 15 dias. O tratamento teve duração de 32 meses e o resultado final evidenciou a remissão completa da lesão, além da ausência de recidivas e de efeitos colaterais oriundos do tratamento ⁽³⁷⁾.

Embora intervenções cirúrgicas sejam ainda a forma de tratamento mais empregada em casos de GCCG, profissionais já reconhecem a eficácia de modalidades alternativas conservadoras, com destaque para os corticosteroides ^(14,38-40). Tal perspectiva traz benefícios ao paciente, tendo em vista que o emprego da cirurgia resultaria em impactos funcionais e estéticos ⁽²³⁾.

Dentre os medicamentos apresentados, os corticosteroides são os mais pesquisados na literatura científica. Nota-se uma grande disparidade entre os protocolos empregados, além de resultados contraditórios, e isto se deve ao possível fato da aplicação dessa terapia em diferentes padrões de manifestações clínicas do granuloma⁽¹⁴⁾. Percebe-se que seu uso intralesional nos relatos de casos encontrados não demonstrou efeitos colaterais que são comuns dessa classe de medicamentos ⁽⁴⁰⁾. Por outro lado, um desfecho contrário foi observado na forma de administração sistêmica, repercutindo em complicações como herpes zoster e lesões graves de miopatia proximal, sendo necessária a interrupção da terapia ⁽³⁷⁾. Em comparação com a calcitonina, ambas terapias apresentam resultados satisfatórios no manejo de GCCGs, todavia, necessitam de mais estudos na tentativa de se determinar protocolos fidedignos e com mínimos efeitos colaterais. O Quadro 2 exemplifica as principais vantagens e desvantagens do uso dos corticosteroides no manejo de GCCG.

Quadro 2 – Principais vantagens e desvantagens dos Corticosteroides no tratamento de GCCG.

Corticosteroides	
Vantagens	Desvantagens
1. Técnica não invasiva;	1. Discrepância nos protocolos;
2. Eficácia perceptível em pacientes pediátricos;	2. Modalidade sistêmica gera efeitos colaterais, promovendo interrupção do tratamento;
3. Bom intervalo entre as sessões (7-15 dias);	3. Efeitos colaterais incluem: manifestação de herpes zoster e lesões graves de miopatia proximal, sendo necessária a interrupção da terapia.
4. Efeitos colaterais raros quando empregado de maneira intralesional;	
5. Taxa de sucesso elevada;	
6. Fácil acesso;	
7. Possibilidade de associação;	
8. Pode apresentar resultados rápidos.	

Fonte: própria do autor.

Interferon- α (IFN- α)

O IFN- α consiste em uma citocina com funções celulares pleiotrópicas, incluindo atividades antivirais, antiproliferativas, imunomodulatórias e antiangiogênicas. Devido à presença dessas características, possui capacidade de promover respostas positivas em doenças angioproliferativas. A terapia baseada com uso de IFN vem sendo avaliada clinicamente para o tratamento de algumas doenças malignas, com destaque para o melanoma e carcinoma de células renais ⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

Esse medicamento tem sido empregado no tratamento de lesões de GCCG, devido a sua capacidade em inibir o processo da angiogênese^(17,42). Estudos ressaltam ainda a capacidade que o medicamento tem de inibir o processo de nova formação vascular em células tumorais ⁽³⁰⁾. Diversos trabalhos demonstraram a eficácia dessa técnica farmacológica no tratamento de hemangiomas, que assim como o GCCG, são lesões altamente vascularizadas ⁽²²⁾. Devido a essa associação, o uso do IFN- α passou a ser indicado para o manejo de GCCG, com relatos literários de redução considerável do tamanho da lesão ^(22,43).

Kaban et al. (1999)⁽²²⁾ descreveram um relato de caso de paciente do gênero feminino, infantil, de 5 (cinco) anos de idade e diagnóstico de GCCG recidivante. Duas semanas após ter sido submetida à hemimandibulectomia esquerda, o tumor permaneceu em constante crescimento. Iniciou-se então o tratamento com IFN- α , na posologia de 100 UI/dia. Após um ano de terapia, o tumor apresentava completa regressão, com consequente interrupção do medicamento. Durante três anos de monitoramento não houve recidiva do granuloma⁽²²⁾.

Entre o período de 1995 a 2001, um estudo conduzido com um total de 8 (oito) pacientes (7 – sete – mulheres e 1 – um – homem) diagnosticados com GCCG agressivo foi realizado. O uso do IFN- α

foi adotado e, durante todo o período de tratamento, as dosagens sofreram variação devido às particularidades fisiológicas inerentes a cada paciente. Os resultados finais evidenciaram que nenhum paciente havia apresentado crescimento tumoral, não sendo notadas também recidivas durante o período de 6 (seis) anos de observação. Além disso, houve diminuição progressiva no tamanho da cavidade formada pela lesão em todos os casos, resultado da rápida formação óssea⁽¹⁷⁾. Apesar de possíveis vieses na condução do estudo, pode-se observar que no período de 6 (seis) anos, apenas 8 (oito) pacientes foram diagnosticados com a lesão, o que fortalece o fato de ser uma condição rara.

Sendo o IFN- α , dentre os medicamentos supracitados, o que apresenta menor quantidade de relatos na literatura, a necessidade de mais estudos se torna evidente. Diferentemente de outras terapias conservadoras, o mecanismo de ação desse medicamento se dá através da atividade antiangiogênica²³. Com relação aos possíveis efeitos colaterais relacionados ao seu uso, pode-se destacar a febre, calafrios, dores, depressão, fadiga, problemas cardíacos e hepáticos^(14,39). Tais efeitos ressaltam a importância de maiores estudos do medicamento em lesões de GCCG para avaliação do grau de toxicidade e real efetividade. O Quadro 3 resume as principais vantagens e desvantagens dessa classe terapêutica para o tratamento de lesões de GCCG.

Quadro 3 – Principais vantagens e desvantagens do Interferon- α no tratamento de GCCG.

Interferon- α (IFN- α)	
Vantagens	Desvantagens
1. Procedimento minimamente invasivo;	1. Discrepância nos protocolos;
2. Eficácia em pacientes pediátricos;	2. Possíveis efeitos colaterais relacionados com seu uso: febre, calafrios, dores, depressão, fadiga, problemas cardíacos e hepáticos;
3. Diminuição do tamanho tumoral;	3. Tratamento longo;
4. Diminuição progressiva no tamanho da cavidade formada pela lesão;	4. Menor quantidade de estudos em comparação os demais medicamentos.
5. Eficácia em ambos os gêneros.	

Fonte: própria do autor.

Denosumabe

Denosumabe trata-se de um anticorpo monoclonal humano, que ganhou destaque no tratamento de diversas condições sistêmicas que atuam na inibição da reabsorção óssea, a exemplo da osteoporose, câncer metastático e tumores centrais de células gigantes de ossos longos⁽¹⁹⁾. Sua eficácia no tratamento de granulomas em ossos longos se dá pelo fato de ser um inibidor do ligante RANKL. Visto que o GCCG em osso maxilar é considerado um tumor osteolítico benigno localmente agressivo com destruição óssea mediada pelo mesmo ligante, sua indicação para essas lesões torna-se viável⁽³⁰⁾. A literatura já demonstra alguns relatos positivos sob o uso deste medicamento, com destaque em pacientes pediátricos^{19,20,44}.

Paciente do gênero feminino, 9 (nove) anos de idade e com diagnóstico de GCCG, foi submetida ao tratamento com Denosumabe, juntamente com suplementação de cálcio e vitamina D durante todo o protocolo. Inicialmente a dose de Denosumabe (Xgeva®), foi administrada por via subcutânea nos dias 8 e 15 do primeiro mês de tratamento, seguido por doses mensais de 120 mg. Após 6 (seis) meses de iniciado o tratamento, a lesão já apresentava sinais radiográficos de melhora. Após 18 meses, houve estabilização e alinhamento dos dentes, com interrupção do medicamento. Dois anos e quatro meses após o diagnóstico inicial, uma nova tomografia computadorizada foi realizada, a qual evidenciou regeneração óssea e estabilização da lesão ⁽⁴⁴⁾.

Em outro estudo, paciente masculino com 4 (quatro) anos de idade e diagnóstico de GCCG em maxila, foi submetido à curetagem e tratamento medicamentoso diário com calcitonina subcutânea, na posologia inicial de 70 UI, com elevação para 100 UI, num total de 18 meses. Todavia, no exame tomográfico não foram evidenciadas melhoras no quadro clínico. Posteriormente, o paciente foi submetido a sessões de curetagem e IFN- α , que não resultaram em regressão tumoral, além de promoverem efeitos colaterais. Dessa maneira, o Denosumabe foi administrado na dose de 70 mg por via subcutânea associado com vitamina D (1000 U por dia) e cálcio (500 mg/dia), uma vez por semana durante o primeiro mês e posterior uso mensal. O acompanhamento clínico e radiológico revelou boa ossificação dos maxilares sem presença de recidivas ⁽²⁰⁾. Desse modo, após inúmeras tentativas de terapias conservadoras sem sucesso, o Denosumabe se mostrou capaz de regredir totalmente o GCCG persistente, apesar de não poder avaliar se houve influência positiva dos tratamentos prévios.

Por seu histórico de sucesso no tratamento de GCCG de ossos longos, o fato do Denosumabe apresentar bons resultados em GCCG de maxila é previsível. Seu sucesso terapêutico em pacientes pediátricos se faz notável, além de apresentar custo relativamente acessível ⁽²⁰⁾. Entretanto, não se pode descartar os possíveis efeitos colaterais desse medicamento, a exemplo da hipercalcemia, infecção respiratória, dor e formigamento dos membros inferiores, reação alérgica em pele, febre e vômitos. De maneira geral, devido aos seus bons resultados, pode ser considerado um medicamento eletivo para o manejo do GCCG, entretanto, de acordo com a literatura, há mais relatos de efeitos colaterais em comparação com os demais medicamentos ⁽⁴⁴⁾. Assim como as terapias anteriormente apresentadas, ainda carece de maiores pesquisas e o estabelecimento de protocolos mais precisos. O Quadro 4 exemplifica as principais vantagens e desvantagens deste agente.

Quadro 4 – Principais vantagens e desvantagens do Denosumabe no tratamento de GCCG.

Denosumab	
Vantagens	Desvantagens
1. Inibição da reabsorção óssea;	1. Discrepância nos protocolos;
2. Eficácia em pacientes pediátricos;	2. Necessidade de suplementação de cálcio e vitamina D;
3. Tratamento minimamente invasivo.	3. Requer tratamento longo (6-18 meses) em comparação aos corticosteroides, que podem apresentar resultados em semanas;
	4. Possíveis efeitos colaterais deste medicamento inclui: hipercalcemia, infecção respiratória, dor e formigamento dos membros inferiores, reação alérgica em pele, febre e vômitos.

Fonte: própria do autor.

Relatos de tratamento de GCCG nos maxilares através de associações medicamentosas ainda são bastante escassos na literatura. De maneira geral, a estratégia de associação resulta em bons resultados, além de apresentar uma notável variedade de possibilidades, sem contraindicação aparente de associação de terapias ⁽⁴⁵⁾.

Com relação às limitações do presente estudo, por se tratar de uma revisão narrativa, o poder científico torna-se reduzido. Entretanto, este trabalho pode impulsionar a realização de mais estudos controlados, com o objetivo de se obter respostas mais contundentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todas as categorias de tratamento conservador demonstraram ser capazes de promover redução e/ou regressão completa das lesões de GCCG, tanto de forma isolada, quanto combinadas. Todavia, apresentam como desvantagem a possibilidade de desencadear inúmeros efeitos colaterais, além de apresentarem poucos relatos na literatura até o presente momento.

Nota-se uma maior necessidade de estudos relacionados ao uso de medicamentos conservadores no manejo dessa condição em diferentes padrões de comportamento clínico, para que assim se estabeleça protocolos mais eficazes e com mínimos efeitos colaterais. Entretanto, a discrepância entre os protocolos se justifica por ser uma lesão de caráter heterogênea, bem como a quantidade escassa de estudos se deve ao fato de se tratar de uma condição rara nos ossos maxilares.

REFERÊNCIAS

1. Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumors. 2nd ed. Springer-Verlag; 1999. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783540541424> Acesso em 10/08/2021
2. Jaffe HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. Oral surg Oral med Oral Pathol. 1953;6(1):159–175. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0030422053901510> Acesso em 10/08/2021
3. Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. J cranio-maxillo-fac surg. 2012;40(3):292–297. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570312/> Acesso em 10/08/2021
4. Nicolai G, Lore B, Mariani G, Bollero P, De Marinis L, Calabrese L. Central Giant Cell Granuloma of the Jaws. J Craniofac Surg. 2010;21:383Y386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186081/> Acesso em 10/08/2021
5. Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas. a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. Dentomaxillofac Radiol. 2003;31:213-7. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087437/>
6. Kurtz M, Mesa M, Alberto P. Treatment of a central giant cell lesion of the mandible with intralesional glucocorticosteroids. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91(6):636–637. Acesso em 10/09/2021 Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(01\)41413-2/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(01)41413-2/fulltext)
7. Sidhu M, Parkash H, Sidhu S. Central giant cell granuloma of jaws review of 19 cases. Br J Oral Maxillofac Surg. 1995;33(1):43–46. Acesso em 10/09/2021 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0266435695900861>
8. Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. Oral surg Oral med Oral Pathol. 1993;75(2):199–208. Acesso em 10/09/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426719/>
9. Wendt FP, Torriani MA, Gomes APN, de Araujo LMA, Torriani DD. Intralesional Corticosteroid Injection for Central Giant Cell Granuloma An Alternative Treatment for Children. J Dent Child. 2009;79:229-232. Acesso em 10/07/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19941766/>
10. Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh M A. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. J Oral Maxillofac Surg. 2002;60(7):756–76. Acesso em 10/08/2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12089688/>
11. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(6):649–653. Acesso em 10/07/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796868/>
12. Borges HOI, Machado RA, Vidor MM, Beltrão RG, Heitz C, Filho MS. Calcitonin. A non-invasive giant cells therapy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(7):959–963. Acesso em 10/08/2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466982/>
13. Tabrizi R, Fardisi S, Zamiri B, Amanpour S, Karagah T. Can calcitonin nasal spray reduce

the risk of recurrence of central giant cell granuloma of the jaws? A double-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(6):756–759. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993105/>

14. 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 Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(12):1204–1210. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674272/>

15. Osterne RLV, Araújo PM, Carvalho ACGS, Cavalcante RB, Sant’ana E, Nogueira RLM. Intralesional corticosteroid injections in the treatment of central giant cell lesions of the jaws: A meta-analytic study. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2013;18(2):226-32. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613330/>

16. Fortuna TC, Dantas JBL, Silva DS, Reis SRA, Marchionni AMT, Medrado ARAP. Eight-year follow-up of central giant cell lesion treated with corticosteroid: Case report. *J Oral Diag.* 2017;02:e20170031. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: http://www.jordi.com.br/detalhe_artigo.asp?id=99

17. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(10):1103–1111. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12378481/>

18. Kaban LB, Dodson TB, Wilkinson M, Ebb D, August M. Antioangiogenic therapy for the management of aggressive giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:41-2. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884531/>

19. De Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(5):603–615. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17703964/>

20. Bredell M, Rordorf T, Kroiss S, Rücker M, Zweifel DF, Rostetter C. Denosumab as a Treatment Alternative for Central Giant Cell Granuloma. A Long-Term Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(4):775–784. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29035698/>

21. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44:708–713. Acesso em 10/07/2021 Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/3462363>

22. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, Phil D, Ebb D, Smith PS, et al. Antiangiogenic Therapy of a Recurrent Giant Cell Tumor of the Mandible With Interferon Alfa-2a. *Pediatrics.* 1999;103(6):1145–1149. Acesso em 10/07/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10353921/>

23. Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas. A systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002;31(4):213–217. Acesso em 10/09/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087437/>

24. Regezi JA. Odontogenic Cysts, Odontogenic Tumors, Fibroosseous and Giant Cell Lesions of the Jaws. *Mod Pathol.* 2002;15(3):331–341. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://>

25. Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(6):720–726. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8784905/>
26. Etemadi J, Mortazavi-Khosrowshahi M, Ardalan MR, Esmaili H, Javadrashid R, Shoja MM. Brown Tumor of Hyperparathyroidism Masquerading as Central Giant Cell Granuloma in a Renal Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc.* 2009;41(7):2920–2922. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19765474/>
27. Auclair PL, Cuenin P, Kratochvil FJ, Slater LJ, Ellis GL. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(2):197–208. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3174054/>
28. O'Regan EM, Gibb DH, Odell EW. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(5):532–538. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11709690/>
29. Adekeye EO. Rapid bone regeneration subsequent to subtotal mandibulectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;44(4):521–526. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/269349/>
30. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab Induces Tumor Reduction and Bone Formation in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4415–4424. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/16/4415>
31. Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, Yilmaz B, Agus S, Soyler G, et al. Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(6):536–546. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/683161>
32. Allon DM, Anavi Y, Calderon S. Central giant cell lesion of the jaw: Nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):811–818. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464656/>
33. Pogrel MA, Regezi JA, Harris ST, Goldring SR. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(7):848–853. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10416634/>
34. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(5):630–640. Acesso em 10/07/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19157919/>
35. Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(4):406–415. Acesso em 10/07/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11027375/>

36. Body JJ, Jortay AM, De Jager R, Ardichvili D. Treatment with steroids of a giant cell granuloma of the maxilla. *J Surg Oncol*. 1981;16(1):7–13. Acesso em 10/09/2021 Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/7464149>
37. De Oliveira LJ, Lehman LFC, Gomez RS, Castro WH. Intralesional injection of corticosteroid for treatment of central giant cell lesions: case report and literature review. *J Oral Surg*. 2015;9(1):52–57. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ors.12161>
38. Kermer C, Millesi W, Watzke IM. Local injection of corticosteroids for central giant cell granuloma. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1994;23(6):366–368. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/7699277>
39. Waldron CA, Shafer WG. The Central Giant Cell Reparative Granuloma of the Jaws. An Analysis of 38 Cases. *Am J Clin Pathol*. 1966;45(4):437–447. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5910047/>
40. Von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, Schafer G, Schirner M, Oberg K, et al. Effects of Interferon Alpha on Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription and Tumor Angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(6):437–448. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644537/>
41. Jonasch E. Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities. *The Oncologist*. 2001;6(1):34–55. Acesso em 10/08/2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11161227/>
42. 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*. 2005;100(3):285–291. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/16122654>
43. Blei F, Orlow SJ, Geronemus RG. Interferon alfa-2a therapy for extensive perianal and lower extremity hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(1): 98–99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8315084/>
44. Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of Central Giant Cell Granuloma With Subcutaneous Denosumab Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(12):2469–2484. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262402/>
45. Silva NG, Carreira ASD, Pedreira EN, Tuji FM, Ortega KL, de Jesus VPJ. Treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. *Head Face Med*. 2012;8(1):8-23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3489779/>