

TRATAMENTO DO GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES

Treatment of Central Giant Cell Granuloma

Ana Cláudia Amorim Gomes*

Érica Cristina Marchiori**

Luiz Barbosa de Oliveira Filho**

Gabriela Granja Porto***

Recebido em 11/2004

Aprovado em 02/2005

RESUMO

Com o objetivo de discutir as principais formas de tratamento do granuloma central de células gigantes (GCCG), foi realizada uma pesquisa nas bases de dados BBO, LILACS, Scielo (BIREME), Medline e Pubmed à procura de artigos científicos que trouxessem informações a respeito da administração de calcitonina, interferon e corticoesteróides no tratamento do GCCG. O GCCG é uma lesão proliferativa não-neoplásica, que tem sido reportada como a segunda lesão mais ocorrente nos ossos maxilares, logo após os cistos odontogênicos na mandíbula. Apresenta crescimento predominantemente lento, bem circunscrito e assintomático, sendo geralmente diagnosticado através de exame radiográfico de rotina. Essa patologia apresenta comportamento agressivo, expandindo corticais e apresentando considerável grau de recidiva. Os aspectos clínicos, radiográficos e histológicos não são patognomônicos, sendo a etiologia ainda muito discutida entre os autores. O tratamento de eleição para essa lesão é curetagem simples ou ressecção em bloco. No entanto, em pacientes adultos, jovens e crianças, principalmente quando portadores de lesões extensas, o efeito mutilante que esse tipo de tratamento pode acarretar deve ser levado em consideração. Nesses casos, uma extensa reconstrução para restabelecer a forma e a função é necessária. Há alternativa de tratamento não-cirúrgico, como injeções intralesionais de corticoesteróides, administração de interferon e calcitonina.

Descritores: Granuloma de células gigantes. Calcitonina. Corticoesteróides. Interferons.

ABSTRACT

For the purpose of discussing the main forms of treatment of central giant cell granuloma (CGCG), a search was made in the databases of BBO, Lilas, Scielo, Bireme, Medline and Pubmed for articles containing information on the administration of calcitonin, interferon and corticosteroids in the treatment of CGCG. CGCG is a neoplastic proliferative lesion that has been reported to be the second most common injury affecting the mandible after odontogenic cysts. Its growth is predominantly slow, well-circumscribed and asymptomatic and it is usually diagnosed by routine radiography. It presents an aggressive behavior, expanding bone corticals and presenting a considerable degree of recurrence. Its clinical, radiographic and histological features are not pathognomonic and its causation is still a matter of controversy. The treatment of choice for this lesion is local curettage or en bloc resection, which is mutilating in a growing child or young adult, so an alternative treatment needs to be considered for such patients. In these cases an extensive reconstruction to recover form and function is required. Nonsurgical treatment exists in the form of intralesional corticosteroid injection or the administration of interferon and calcitonin.

Descriptors: Granuloma, giant cell. Calcitonin. Corticosteroids. Interferons.

* Especialista, Mestre e Doutoranda em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Professora da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Faculdade de Odontologia de Pernambuco/ Universidade de Pernambuco. Camaragibe, Brasil.

** Alunos da Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Pernambuco/ Universidade de Pernambuco. Camaragibe, Brasil.

*** Especialista e mestranda em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Faculdade de Odontologia de Pernambuco/ Universidade de Pernambuco. Camaragibe, Brasil.

INTRODUÇÃO

O granuloma central de células gigantes (GCCG) é uma lesão proliferativa não-neoplásica (CARLOS; SEDANO, 2002), que tem sido reportada como a segunda lesão mais ocorrente nos ossos maxilares, logo após os cistos odontogênicos na mandíbula (TERRY; HILL, 2003). Mais de 60% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 30 anos de idade, sendo mais freqüente em mulheres. A relação entre mandíbula e maxila tem sido verificada em uma proporção de 2:1 (NEVILLE *et al.*, 1998, LANGE *et al.*, 1999, BATAINEH AL-KHATEEB; RAWASHDEB, 2002).

Baseado no comportamento clínico, o GCCG pode ser classificado como agressivo e não-agressivo. As lesões não agressivas caracterizam-se por crescimento lento, geralmente assintomático, sem perfurar corticais ou induzir reabsorção radicular, apresentando baixa taxa de recorrência. As lesões agressivas caracterizam-se por dor, crescimento rápido, expansão e perfuração das corticais, reabsorção radicular e alta incidência à recorrência (NEVILLE *et al.*, 1998, KURTZ; MESA; ALBERTO, 2001). Esses fatores determinam o planejamento cirúrgico e o prognóstico, uma vez que essa lesão pode causar destruição local bem como apresentar comportamento maligno (ALBERGARIA-BARBOSA *et al.*, 2001).

As descobertas radiográficas não são específicas para o diagnóstico (NEVILLE *et al.*, 1998). A lesão pode ser unilocular ou multilocular com margens bem definidas e graus variados de expansão das corticais (BATAINEH; AL-KHATEEB; RAWASHDEB, 2002). As pequenas lesões uniloculares podem ser confundidas com granulomas periapicais ou cistos, e as multiloculares não podem ser distinguidas de ameloblastomas ou outras lesões multiloculares (NEVILLE *et al.*, 1998, ADORNATO; PATICOFF, 2001). Quando ocorre na maxila, essa lesão pode invadir o assoalho do seio maxilar ou órbita como também as fossas nasais. Quando acontece na mandíbula, é

capaz de expandir e perfurar as corticais. Deslocamento dentário ou reabsorção radicular podem também ser achados radiográficos (NEVILLE *et al.*, 1998).

A Organização Mundial de Saúde tem definido essa patologia 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 (PAZOKI; BALTIMORE, 2003). As descobertas histológicas lembram bastante, e podem ser idênticas às observadas no querubismo e no tumor castanho do Hiperparatireoidismo (NEVILLE *et al.*, 1998). Valores séricos de cálcio e fosfatase alcalina aumentados e fósforo reduzidos são indicativos de Hiperparatireoidismo, o que não ocorre em portadores de GCCG (REGESI; SCIUBBA, 1991).

A etiologia dessa lesão é ainda muito discutida entre os autores. Acredita-se que ela possa envolver tanto causas locais como sistêmicas. As causas locais incluem traumas e insultos vasculares, que produziram hemorragia intramedular com conseqüente reação do tecido conjuntivo ao substituí-lo (FRANCO *et al.*, 2003). Dentre as causas sistêmicas, pode-se citar a associação com síndromes, como a Neurofibromatose I, Síndrome de Noonan e distúrbios hormonais, como o Hiperparatireoidismo e a gravidez (LANGE *et al.*, 1999, FRANCO *et al.*, 2003).

O tratamento de eleição do GCCG é curetagem simples ou ressecção em bloco (LANGE *et al.*, 1999, BATAINEH; AL-KHATEEB; RAWASHDEB, 2002, POGREL, 2003). A maioria dos estudos indica uma taxa de recorrência de 15 a 20% (NEVILLE *et al.*, 1998, POGREL, 2003). A ressecção é realizada em tumores mais agressivos e recorrentes, o que pode levar a muitos defeitos na face e à perda de dentes, particularmente mutilante em crianças e em adultos jovens. Nesses casos, uma extensa reconstrução para restabelecer a forma e a função é necessária. Há alternativa de tratamento não cirúrgico, como injeções intralesionais de corticoesteróides, administração de interferon e calcitonina, com o objetivo

de reduzir, ou até mesmo, extinguir a lesão (ADORNATO; PATICOFF, 2001, POGREL, 2003).

O objetivo do presente estudo é discutir o emprego da calcitonina, interferon e corticoesteróides no tratamento do GCCG.

REVISÃO DA LITERATURA

Os GCCG normalmente são tratados com curetagem, no entanto, a maioria dos estudos indica uma taxa de recorrência de 15-20%. As lesões consideradas clínico-radiograficamente como agressivas revelam uma frequência maior de recorrência. As lesões recorrentes frequentemente respondem à curetagem posterior, embora, para algumas lesões agressivas, uma cirurgia mais radical seja necessária para a cura (NEVILLE *et al.*, 1998). Lesões com mais de 5 cm, crescimento rápido, deslocamento dental, reabsorção radicular, expansão ou perfuração das corticais são consideradas agressivas. O tratamento "padrão ouro" para essas lesões é ressecção em bloco com margem de segurança (KABAM; DODSON, 2003).

Bataineh; Al-Khateeb e Rawashdeb (2002) trataram dezoito pacientes portadores de lesão central de células gigantes do tipo agressiva, que apresentavam dor, mobilidade dental e edema facial que aumentava rapidamente. Após ressecção cirúrgica associada à ostectomia periférica, observou-se parestesia do lábio inferior permanente em dois pacientes, e foi detectada recorrência em apenas um caso, três meses após a remoção cirúrgica da lesão. O mesmo tratamento foi instituído, não havendo recidiva. Com base nesses achados, os autores concluíram que este tipo de tratamento sugere ser satisfatório com uma baixa taxa de recorrência e função pós-operatória favorável. Minic e Stajsic (1996) afirmam que a recorrência está usualmente associada a lesões que perfuram corticais e envolvem tecidos moles adjacentes.

Além da curetagem e ressecção cirúrgica, a administração de interferon alfa, de calcitonina e de

injeções intralesionais de corticoesteróides têm sido descrita na literatura como opções de tratamento do GCCG (PAZOKI; BALTIMORE, 2003). O mecanismo de ação da calcitonina é especulativo, sendo capaz de inibir a atividade osteoclástica, o que acarreta um aumento dos níveis séricos de cálcio e estimula a atividade osteoblástica (POGREL *et al.*, 1999). A calcitonina é encontrada em diversas espécies, embora a proveniente do salmão é a mais utilizada devido às características que a tornam altamente potente: meia-vida longa, resistência à degradação plasmática e grande afinidade para receptores específicos (BERNE; LEVY, 1990). Em humanos, o efeito da calcitonina de salmão é superior à calcitonina humana; 50 UI de calcitonina de salmão parece ser equipotente a 75-90 UI de calcitonina humana. As formas de administração comumente utilizadas são injeções subcutâneas diárias de 100 UI de calcitonina e spray nasal, sendo que neste caso uma dose mais elevada é necessária devido à diferença quanto à disponibilidade entre o spray nasal e injeções subcutâneas (LANGE *et al.*, 1999). Os mesmos autores utilizaram a calcitonina em quatro pacientes, obtendo resultados bastante satisfatórios. Os efeitos colaterais observados foram mínimos e consistiram de um curto período de náuseas e tonturas imediatamente após a administração do medicamento. Baseados nesses achados, os autores concluíram que a terapia com calcitonina para GCCG dos maxilares é uma alternativa promissora, particularmente para lesões grandes, porém investigações adicionais são necessárias com relação à dosagem, duração do tratamento, recorrência e resposta contínua após o tratamento.

O'Regan *et al.* (2001) relataram um caso clínico de uma paciente grávida portadora de GCCG, que se localizava na maxila esquerda e se estendia até os ossos nasais. Devido à extensão da lesão e ao fato de a paciente estar grávida, optou-se por realizar, inicialmente, um tratamento suporte com calcitonina humana para uma cirurgia futura. Foi iniciado um regime de 0,5 mg (100 UI) de calcitonina humana

diariamente, por injeções subcutâneas. Náuseas e vômitos foram controlados com 50mg diárias de ciclizina administradas imediatamente antes da injeção de calcitonina. Devido aos excelentes resultados observados, o tratamento passou a ser considerado como primário. A resolução da lesão se deu após quinze meses de terapia. Achados clínico-radiográficos evidenciaram uma pequena lesão considerada aceitável para a paciente que se recusou a realizar um procedimento cirúrgico. Após 4,5 anos, a paciente retornou com o intuito de realizar o procedimento cirúrgico por razões estéticas. Foi retirada uma pequena lesão que não apresentou células multinucleadas nem estromas compatíveis com GCCG. Com base nesses resultados, os autores concluíram que a calcitonina parece ser segura e efetiva no tratamento de GCCG com rápido crescimento durante a gestação.

Pogrel (2003) analisou o efeito da calcitonina de salmão em dez pacientes portadores de GCCG, classificados clínico-radiograficamente como lesões do tipo agressivas. Os pacientes receberam diariamente 100 UI de calcitonina de salmão, pela via subcutânea (nove pacientes) e spray nasal (um paciente). A terapia foi concluída até se observar resolução total da lesão radiograficamente, e os pacientes foram preservados por uma média de trinta e três meses. Todos os pacientes que receberam a droga pela via subcutânea apresentaram resolução da lesão em 19-21 meses, e em apenas 1 caso foi detectado recidiva após vinte e seis meses. O paciente, que recebeu a droga na forma de spray nasal, abandonou o tratamento, tendo a lesão sido curetada posteriormente. Diante dos resultados obtidos, o autor conclui que o emprego da calcitonina de salmão parece ser uma opção viável para o tratamento dessas lesões, entretanto, em virtude do tempo necessário à sua administração, a terapia com calcitonina deveria ser reservada para lesões múltiplas, recorrentes e particularmente agressivas.

Segundo Kaban *et al.* (2002), o GCCG

representa uma lesão vascular proliferativa e, devido a isso, responde bem à terapia com drogas antiangiogênicas, como o interferon alfa. A atividade antiangiogênica do interferon-alfa baseia-se diretamente na inibição da migração de células endoteliais (BROUTY-BOYE; ZETTER, 1980).

Kaban *et al.* (1999) relataram um caso clínico de uma paciente do sexo feminino que foi submetida, inicialmente, à enucleação cirúrgica de um suposto cisto ósseo aneurismático, cujo diagnóstico histopatológico foi de GCCG. Foi observada recorrência da lesão, e, devido ao comportamento agressivo do tumor, optou-se por realizar uma hemimandibulectomia, com diagnóstico histopatológico de GCCG associado a cisto ósseo aneurismático. No entanto, dois meses após, nova recidiva tumoral foi observada e este continuou a crescer apesar de um tratamento de três meses com calcitonina. Devido à similaridade da lesão à fase proliferativa do hemangioma infantil, foi analisada a possibilidade de ser usado o tratamento com interferon alfa-2a. A terapia com interferon foi, então, iniciada, persistindo por um ano, quando o tumor desapareceu completamente. Com isso, os autores concluíram que a administração de interferon foi responsável pela total regressão da lesão.

Kaban *et al.* (2002) trataram oito pacientes com diagnóstico histopatológico de GCCG, classificadas como agressivas, com enucleação cirúrgica da lesão, seguindo-se de terapia com interferon alfa-2a e interferon alfa-2b, aplicados 48-72 horas após o ato cirúrgico. A média de duração do tratamento foi correspondente a 7,3 +/- 0,8 meses, cujos pacientes eram reavaliados a cada seis semanas. Nenhum deles exibiu crescimento tumoral durante o tratamento, observando-se redução progressiva do tamanho da cavidade como resultado da rápida neoformação óssea. Todos os pacientes apresentaram febre e sintomas de gripe nas primeiras 24 a 48 horas de tratamento, os quais regrediram espontaneamente. Dois pacientes apresentaram rush cutâneo e tiveram o tratamento interrompido temporariamente, retornando à terapia

após regressão deste, sem apresentar recorrência. Dois deles descontinuaram o tratamento por duas semanas devido à fadiga, e outros dois tiveram a dose diminuída em decorrência de apresentarem neutropenia. Essas complicações, no entanto, não impediram que o tratamento fosse concluído. Durante o período de observação, não houve recorrência. Desta forma, os autores concluíram que a terapia antiangiogênica associada à curetagem é uma estratégia promissora para o tratamento dessas lesões, devido ao controle tumoral obtido e à diminuição da morbidade em comparação ao tratamento convencional.

O emprego de corticoesteróides no tratamento do GCCG tem sido relatado por vários autores. Segundo Terry, Hill (2003), o mecanismo de ação dos esteróides nessas lesões não é bem conhecido, porém estes parecem inibir a atividade osteoclástica, resultando em rápida resolução, incluindo regeneração óssea e retorno das funções normais. O tratamento com esteróides está baseado na semelhança microscópica existente entre o GCCG e a sarcoidose. Hirayama; Sabokbar; Athanasou (2002), baseados em um estudo sobre o efeito da dexametasona nos osteoclastos, afirmaram ter ela tem um efeito direto na formação e na atividade dos osteoclastos, estimulando a proliferação e diferenciação dos precursores dessas células e inibindo a atividade dos osteoclastos maduros.

Terry; Jacoway (1994) publicaram um protocolo para o tratamento de GCCG, que consiste em injeções intralesionais de uma solução de partes iguais de triancinolona acetona (Kenalog 10, 10ml/mg) e anestésico local (marcaína 0,5ml com epinefrina 1: 200.000). A dose sugerida é 2ml/2cm de radiolúcência. A injeção é administrada em locais distintos por toda a lesão, num regime semanal por, no mínimo, seis semanas. Segundo Kurtz; Mesa; Alberto (2001), a injeção intralesional de corticóides é preferível à administração sistêmica, por alcançar uma concentração mais elevada do medicamento no

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

Kermer; Milles; Watzke (1994) relataram um caso de um paciente portador de GCCG tratado com injeções intralesionais de corticóide, segundo o protocolo de Terry; Jacoway (1994), por seis semanas. A regeneração óssea foi detectada radiograficamente, três semanas após a última injeção, porém, com quatorze meses de preservação, foi detectado recidiva da lesão, e o protocolo, novamente instituído. A consolidação óssea foi observada dentro de semanas e recidiva da lesão não foi detectada em três anos de acompanhamento. Com os resultados satisfatórios apresentados por esse paciente, é de opinião dos autores que o tratamento sugerido por Terry; Jacoway (1994) parece ser muito bem sucedido, porém uma avaliação estatística de um grande número de pacientes num estudo prospectivo é necessária.

Carlos; Sedano (2002) analisaram o efeito de injeções intralesionais de corticóide em quatro pacientes, e, dos pacientes analisados, três apresentaram lesão residual, preservadas por uma média de cinco anos e quatro meses, sem apresentar recidiva ou efeitos colaterais associados à terapia com esteróides. Segundo os autores, a posologia empregada não compromete a função da glândula

adrenal, pois doses maiores administradas diariamente seriam necessárias para produzir supressão glandular. Em adição, acreditam que esta forma de tratamento pode ser usada como tratamento alternativo à remoção cirúrgica da lesão, principalmente nos casos de lesões extensas cuja remoção cirúrgica poderia acarretar comprometimento de estruturas nobres.

Adornato e Patcoff (2001) relataram um caso clínico de um paciente do sexo feminino de 10 anos de idade submetida à terapia com corticoesteróides, segundo o protocolo de Terry; Jacoway (1994). Exames radiográficos de controle mostravam um aumento na consolidação óssea, sendo observado um preenchimento quase completo da área osteolítica por osso neoformado, após 7 meses. Diante do exposto, os autores afirmaram que essa técnica é uma boa alternativa à cirurgia no tratamento de GCCG, por ser simples, barata e conservadora. E acreditam que existem evidências suficientes que garantam esse tratamento como primeira escolha no manejo de GCCG.

DISCUSSÃO

A etiologia do GCCG ainda continua pouco esclarecida. Essas lesões não se enquadram dentro do conceito de lesões reativas ou neoplásicas, pois esse grupo de lesões possui características de ambas. Talvez exista uma forma reativa e uma neoplásica, entretanto não se possuem, no momento, recursos para separá-las (REGEZI; POGREL, 2003).

Quando comparamos o GCCG, o granuloma dos ossos longos com o granuloma reparador de osso pequenos, observamos que essas lesões são histológica e patogeneticamente similares. Porém, o comportamento biológico do GCCG é mais parecido com o granuloma de ossos pequenos, pois o granuloma dos ossos longos apresenta-se, geralmente, mais agressivo (MIYAMOTO *et al.*, 2000, ITONAGA *et al.*, 2002, LIU; YU; LI, 2003).

O extravasamento de células vermelhas pode ser extenso em alguns GCCG, porém esses tumores não são fundamentalmente vasculares, pois as

células proliferantes não são células endoteliais (O'MALLEY *et al.*, 1997). A explicação para o extravasamento de células vermelhas está associada à liberação de citocinas pelas células mononucleares fusiformes. Alguns granulomas dos ossos longos podem exibir hipervascularização, a qual é atribuída a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o qual não tem sido avaliado em GCCG (ZHENG *et al.*, 2000).

A exérese cirúrgica da lesão, com ou sem ostectomia periférica, normalmente realizada em lesões do tipo agressivas, freqüentemente resulta em perda de dentes e estruturas adjacentes e, em algumas ocasiões, defeitos ósseos de continuidade (TERRY; HILL, 2003). No entanto, em pacientes jovens e crianças com lesões extensas e/ou recorrentes, terapias alternativas são indicadas para que haja regressão ou eliminação da lesão, o que pode evitar procedimentos cirúrgicos mais invasivos e mutilantes. Tratamentos com interferon-alfa, injeções intralesionais de corticoesteróides e calcitonina podem ser citados como exemplo dessa terapia alternativa (POGREL *et al.*, 1999, KURTZ; MESA; ALBERTO, 2001, KABAN *et al.*, 2002, FRANCO *et al.*, 2003).

A utilização do interferon-alfa é baseada na crença que o GCCG é uma lesão vascular proliferativa. No entanto, a imunohistoquímica revela que as células do tumor mononuclear são fibroblásticas e não endoteliais (POGREL, 2003). Devido a este fato, não está claro se o fator de crescimento endotelial ou outros receptores possam ser alvos adequados para o tratamento. Como o GCCG é geralmente de crescimento lento, focalmente expansivo e com provável origem fibroblástica, além de não ter capacidade de desenvolver metástases, o papel das drogas antiangiogênicas ficaria menos significativo do que em neoplasmas malignos (REGEZI; POGREL, 2003). No entanto, os marcadores para endotélio vascular são positivos somente na periferia do tumor, o que pode ser a causa para a regressão inicial da lesão (POGREL, 2003).

Kaban e Dodson (2003) acreditam na hipótese de que o GCCG possa ser uma lesão proliferativa vascular, o que implica que a angiogênese, sob influência das células tumorais, é necessária para o crescimento tumoral com conseqüente invasão e destruição dos tecidos locais. A atividade antiangiogênica do interferon-alfa baseia-se, diretamente, na inibição da migração de células endoteliais (BROUTY-BOYE; ZETTER, 1980).

O controle do crescimento tumoral está provavelmente mais relacionado à inibição da osteoclastogênese, pois, além de esse processo ser mais bem conhecido, agentes com o potencial de bloquear a ação dos osteoclastos estão freqüentemente disponíveis (REGEZI; POGREL, 2003). Um desses agentes é a calcitonina, que tem sido fundamentada como tratamento alternativo de GCCG devido ao fato de as células osteoclásticas expressarem receptores para essa droga o que promove a inibição da atividade osteoclástica (KUDO *et al.*, 2002). O impacto da calcitonina nas células proliferativas fusiformes é indeterminado, porém estudos clínicos no tratamento de GCCG com calcitonina têm mostrado resultados positivos provavelmente devido ao controle da osteoclastogênese (POGREL *et al.*, 1999).

O mecanismo de ação da calcitonina é especulativo, sendo capaz de inibir a atividade osteoclástica, o que acarreta um aumento dos níveis séricos de cálcio, e estimular a atividade osteoblástica (POGREL *et al.*, 1999). O uso desta droga está baseado na similaridade histológica do GCCG com o tumor marrom do hiperparatireoidismo; conseqüentemente, um hormônio semelhante ao paratormônio poderia ser capaz de induzir o aparecimento dessa lesão (POGREL, 2003).

A terapia com injeções intralesionais de corticoesteróides foi preconizada por Jacoway em 1988 e é baseada no fato de essas drogas possuírem um efeito direto na formação e na atividade dos osteoclastos, estimulando a proliferação e a diferenciação dos precursores dessas células e inibindo

a atividade dos osteoclastos maduros (HIRAYAMA; SABOKBAR; ATHANASOU, 2002). O esteróide ainda tem sua ação relacionada à ação inflamatória ou angiogênica da lesão (POGREL, 2003). Apesar de haver estudos nos quais houve evidência de formação óssea após três meses (KERMER; MILLES; WATZKE, 1994, KURTZ; MESA; ALBERTO, 2001), existem relatos de tratamentos não efetivos e casos onde houve aumento da lesão (O'REGAN *et al.*, 2001).

Os corticóides têm sido utilizados para o tratamento de GCCG, porém a razão para seu uso é um tanto tênue. Em casos que se obteve benefício com o uso de corticóides, isso pode estar relacionado à redução de monócitos na lesão. Outra explicação para o sucesso ocasional pode estar ligada aparentemente ao efeito contraditório na reabsorção óssea, proliferação e diferenciação de osteoclastos (HIRAYAMA; SABOKBAR; ATHANASOU, 2002).

De acordo com Terry; Jacoway (1994), a razão para o uso de corticóides no tratamento de GCCG está na possível semelhança histológica com a sarcoidose e sua eficácia no tratamento dessa doença. Porém, é sabido que essa semelhança é incidental e superficial e, ainda, não existem semelhanças etiológicas entre as duas lesões. Os esteróides podem atuar na supressão da angiogênese ou nos componentes inflamatórios do GCCG, o que justificaria seu possível sucesso.

Outro grupo de drogas que pode ser utilizado no tratamento do GCCG são os bifosfanatos. Segundo Martin (1997), são compostos insolúveis que se ligam avidamente à hidroxiapatita. Suprimem a reabsorção óssea e também podem suprimir a diferenciação osteoclástica, e, em doses elevadas, podem inibir o crescimento dos cristais de hidroxiapatita. De acordo com Davis; Archer e Fisher (1991), os bifosfanatos não são utilizados em crianças, porque podem predispor ao desenvolvimento de raquitismo. Além disso, podem persistir no esqueleto durante anos, depois de cessado o tratamento. No entanto, são bem utilizados em adultos.

Segundo Kaban e Dodson (2003), todas essas drogas aumentam o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea, o que ajuda a obliterar a cavidade, podendo, dessa forma, auxiliar na involução espontânea do GCCG por facilitação da osteogênese.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento medicamentoso do GCCG parece ser uma opção viável para o tratamento dessa lesão. Casos com sucesso foram relatados em vários estudos com o uso de drogas, como interferon, calcitonina e corticóides. Porém, muitos não puderam ser reproduzíveis, por não possuírem prognósticos estáveis e previsíveis. Logo, sobre os protocolos para o tratamento do GCCG com a terapia medicamentosa, como forma de tratamento ou para tornar a cirurgia mais conservadora, parece ainda não haver evidências científicas. No entanto, é importante que estudos sejam direcionados para essa alternativa de tratamento com o objetivo de permitir ao paciente uma menor morbidade e melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADORNATO, M. C.; PATICOFF, K. A. Intralesional corticosteroid injection for treatment of central giant-cell granuloma. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, vol. 132, p. 186-190, 2001.

ALBERGARIA-BARBOSA, J. R. et al. Granuloma Central de Células Gigantes dos Maxilares - Relato de Caso Clínico. **BCI**, Curitiba, v. 8, p. 320-323, 2001.

BATAINEH, A. B.; AL-KHATEEB, T.; RAWASHDEB, M. A. The surgical Treatment of Central Granuloma of the Mandible. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, vol. 60, p. 756-761, 2002.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1990. 707 p.

BROUTY-BOYE, D.; ZETTER, B. Inhibition of Cell

Motility by Interferon. **Science (Wash.)**, Washington, vol. 208, p. 516, 1980.

CARLOS, R.; SEDANO, H. O. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, St. Louis, vol. 93, no. 2, p. 161-166, 2002.

DAVIS, J. P. *et al.* Multiple recurrent giant cell lesions associated with high circulating levels of parathyroid hormone related peptide in a young adult. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburgh, vol. 29, p. 102, 1991.

FRANCO, R. L. et al. Granuloma de células gigantes central: revisão de literatura. **Rev. Bras. Patol. Oral**, Natal, v. 2, p. 10-16, 2003.

HIRAYAMA, T.; SABOKBAR, A.; ATHANASOU, N. A. Effect of corticosteroid on human osteoclast formation and activity. **J. Endocrinol.**, London, vol. 175, p. 155-163, 2002.

ITONAGA, I. *et al.* Phenotypic Characterization of Mononuclear and Multinuclear Cells of Giant Cell Reparative Granuloma of Small Bones. **J. Pathol.**, Edinburgh, vol. 198, 2002.

KABAN, L. B. et al. Antiangiogenic Therapy of a Recurrent Giant Cell Tumor of the Mandible with Interferon Alfa-2a. **Pediatrics**, Evanston, vol. 103, p. 1145-1149, 1999.

KABAN, L. B. et al. Antiogenic Therapy with Interferon Alpha for giant cell lesions of the jaws. **J. Maxillofac. Surg.**, Stuttgart, vol. 60, p. 1103-1111, 2002.

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

- KERMER, C.; MILLES, W.; WATZKE, I. M. Local injection of corticosteroids for central giant cell granuloma. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, vol. 23, p. 366-368, 1994.
- KUDO, O. et al. Isolation of Human Osteoclast Formed in Vitro: Hormonal Effects on the Bone-resorbing Activity of Human Osteoclast. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, vol. 71, 2002.
- KURTZ, J.; 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.**, St. Louis, vol. 91, p. 636-637, 2001.
- LANGE, J. et al. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, vol. 28, p. 372-376, 1999.
- LIU, B; YU, S. F.; LI, T.J. Multinucleated Giant Cell in Various Forms of Giant Cell Containing Lesions of the Jaws Express features of Osteoclasts. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, vol. 32, p. 367, 2003.
- MARTIN, J. M. Osteoporosis: opciones para su tratamiento. **Infomédica.com.ar**. Disponível em: <<http://www.infomedica.com.ar/info-medica/numero4/osteoporosis.htm>>. Acesso em: 15 out. 2004.
- MINIC, A.; STAJCIC, Z. Prognostic significance of cortical perforation in the recurrence of central giant cell granulomas of the jaws. **J. Cranio-maxillo-fac. Surg.**, Stuttgart, vol. 24, p. 104, 1996.
- MIYAMOTO, N. et al. Spindle-shaped Cells Derived from Giant-cell Tumor of Bone Support Differentiation of Blood Monocytes to Osteoclast-like cells. **J. Orthop. Res.**, New York, vol. 18, p. 647, 2000.
- NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. A.; BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.441-443, 1998.
- O'MALLEY M.; POGREL M.A.; STEWART J.C.B. et al. Central Giant Cell Granuloma of the Jaws: Phenotype and Proliferation Markers. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, vol. 26, p.159, 1997.
- O'REGAN, E. M.; GIBB, D. H.; ODELL, E. W. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, vol. 92, p. 532-538, 2001.
- PAZOKI, A. E.; BALTIMORE. The Role for Curettage. In: Symposium on Pediatric Oral and Maxillofacial Pathology. **AAOMS**, 2003. p. 21-22.
- POGREL, M. A. et al. Calcitonin Treatment for Central Giant Cell Granulomas of the Mandible: Perport of Two Cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, vol. 57, p. 848-853, 1999.
- POGREL, M. A. Calcitonin Therapy for Central Giant Cell Granuloma. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, vol. 61, p. 649-653, 2003.
- REGESI, J.A.; SCIUBBA, J. **Patologia bucal: correlações clínico-patológicas**. Philadelphia: Saunders, 1991.
- REGEZI, J. A.; POGREL, M. A. Comments on the Pathogenesis and Medical Treatment of Central Giant Cell Granuloma. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, vol. 61, p. 116-118, 2003.
- TERRY, B. C.; HILL, C. The role for intralesional steroids. In: Symposium on Pediatric Oral and Maxillofacial Pathology. **AAOMS**, 2003. p. 21-22.
- TERRY, B. C.; JACOWAY, J. R. Management of Central

GOMES et al.

Giant Cell Lesions: An Alternative to Surgical Therapy.

Oral Maxillofac. Clin. North. Am., Philadelphia, vol. 6, 1994.

ZHENG, M. H. et al. Gene Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Giant Cell Tumors of Bone.

Hum. Pathol., Philadelphia, vol. 31, 2000.