



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO - UNIFAMETRO
ODONTOLOGIA**

**ISAAC SANTOS ARAÚJO
JARDIEL DA SILVA CASTRO**

**EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO DENOSUMABE COMO TRATAMENTO
ALTERNATIVO DO GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES**

**FORTALEZA
2023**

ISAAC SANTOS ARAÚJO
JARDIEL DA SILVA CASTRO

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO DENOSUMABE COMO TRATAMENTO
ALTERNATIVO DO GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES

Artigo TCC apresentado ao curso de Odontologia da UNIFAMETRO como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação do prof. Dr. Jandenilson Alves Brígido.

FORTALEZA

2023

ISAAC SANTOS ARAÚJO
JARDIEL DA SILVA CASTRO

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO DENOSUMABE COMO TRATAMENTO
ALTERNATIVO DO GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES

Artigo TCC apresentado no dia 06 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia da UNIFAMETRO, tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jandenilson Alves Brígido
Orientador - UNIFAMETRO

Prof. Me. Osias Vieira de Oliveira Filho
Membro - UNIFAMETRO

Prof. Me. João Eudes Teixeira Pinho Filho
Membro – UNIFAMETRO

AGRADECIMENTOS

A minha graduação toda foi vivida por meio de uma montanha russa de emoções, sempre de altos e baixos. Muitas vezes quando estava na parte mais alta, a descida era sempre muita rápida pela minha falta de confiança. Lidar com a incerteza da troca de curso, questionando se havia feito a escolha certa, foi um dos momentos mais desafiadores que passei.

Hoje, sinto-me mais grato do que nunca por ter a certeza de que empenhei todos os esforços possíveis para orgulhar as pessoas mais importantes da minha vida: a minha família, que foi meu maior suporte ao longo desses anos e a quem mais desejo retribuir.

Agradeço ao meu bom Deus e à minha querida Mãe Santíssima por terem sido meu refúgio em todas as situações, desde os desafios na clínica, trabalhos apresentados até as seleções nas quais participei. Foi sempre por meio da intercessão deles e no tempo certo que alcancei todos os meus objetivos.

Aos membros da banca, João Eudes e Osias, são fontes de inspiração e admiração tanto como professores quanto como profissionais. Contribuíram significativamente para os meus conhecimentos na futura área que desejo seguir.

Ao meu orientador, Professor Brígido, expressei toda a minha gratidão por ser um dos principais responsáveis pelo meu crescimento acadêmico. Sem dúvida, é uma das pessoas mais dedicadas, solícitas e comprometidas que já conheci, sua habilidade em extrair o melhor de cada aluno faz toda a diferença no nosso futuro.

E, por fim, aos meus amigos, que apesar da demora para encontrá-los, tornaram essa montanha-russa mais divertida e tranquila. Sempre estiveram ao meu lado, oferecendo apoio e enxergando um potencial em mim que eu não conseguia ver. Não poderia ser mais sortudo por tê-los comigo.

Isaac Santos Araújo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao criador Deus, por todo suporte em nossa caminhada.

Agradeço aos meus familiares que sempre me apoiaram e ajudaram para que concluísse essa etapa da minha vida.

Ao nosso Orientador, Jandenilson Alves Brígido, pelas orientações e direcionamento a conclusão desta pesquisa. Obrigado pela disposição para nos ajudar e sanar nossas dúvidas.

Aos meus amigos queridos que tivemos a sorte de encontrar pelo caminho.

Aos meus professores que serviram de espelho e exemplo.

Jardiel da Silva Castro.

“Um brinde aos tolos que sonham, por mais loucos que pareçam”

La La Land.

“Quando as raízes são profundas, não há razão para temer o vento.”

Provérbio Chinês.

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO DENOSUMABE COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO DO GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES.

Isaac Santos Araújo¹

Jardiel da Silva Castro¹

Jandenilson Alvez Brígido²

RESUMO

O Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG) é uma lesão intra-óssea benigna e sua variante agressiva demonstra uma taxa mais elevada de recidiva e morbidade cirúrgica, especialmente em indivíduos jovens. Esse cenário tem impulsionado a busca por abordagens terapêuticas não cirúrgicas, como o denosumabe, um inibidor de reabsorção óssea. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia terapêutica do tratamento com denosumabe como alternativa no manejo conservador do GCCG e suas principais implicações. A estratégia foi realizar buscas eletrônicas de artigos clínicos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e espanhol, na base de dados PubMed, Scopus e BVS utilizando os descritores: “central giant cell granuloma”, “denosumab” e “treatment”. Após leitura criteriosa e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 9 artigos. Em 3 artigos utilizaram denosumabe na posologia de 70 mg e 8 artigos adotaram a terapêutica com posologia 120 mg, utilizando diferentes intervalos e quantidades de aplicação. Os pacientes variaram entre pediátricos e adultos. Todos os artigos mostraram resultados promissores relatando alguma melhora no quadro clínico como redução do tamanho da lesão, reparo ósseo, diminuição das recorrências ou até mesmo eliminação completa da necessidade de intervenção cirúrgica. Apesar dos efeitos colaterais encontrados e da necessidade cirúrgica adicional em alguns casos, o tratamento com denosumabe pode reduzir a morbidade ao paciente, sendo, portanto, uma terapia alternativa para o manejo do GCCG. Para tanto, são necessárias mais pesquisas para estabelecer um protocolo futuro mais eficaz, com mínimos efeitos adversos.

Palavras-chave: Tratamento Conservador, Denosumabe, Granloma Central de Células Gigantes.

¹ Graduando do curso de Odontologia pelo Centro Universitário Fametro - Unifametro.

² Prof. Orientador do curso de Odontologia do Centro Universitário Fametro - Unifametro.

THERAPEUTIC EFFICACY OF DENOSUMAB AS ALTERNATIVE TREATMENT OF CENTRAL GIANT CELL GRANULOMA.

Isaac Santos Araújo¹

Jardiel da Silva Castro¹

Jandenilson Alvez Brígido²

ABSTRACT

Central Giant Cell Granuloma (GCCG) is a benign intraosseous lesion, and its aggressive variant demonstrates a higher rate of recurrence and surgical morbidity, especially in young individuals. This situation has spurred the search for non-surgical therapeutic approaches, such as denosumab, a bone resorption inhibitor. The objective of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of denosumab treatment as an alternative in the conservative management of GCCG and its main implications. The strategy involved conducting electronic searches for clinical articles published in the last 5 years in both English and Spanish, utilizing the PubMed, Scopus, and BVS databases with the descriptors: central giant cell granuloma, denosumab, and treatment. After thorough reading and application of eligibility criteria, 9 articles were selected. In 3 articles, denosumab was administered at a dosage of 70 mg, while therapy at a dosage of 120 mg was adopted in 8 articles, employing varied intervals and amounts of application. The patient age range spanned from pediatric to adult. All studies presented promising outcomes, reporting improvements in the clinical presentation, including a reduction in lesion size, bone repair, decreased recurrence rates, or even complete elimination of the necessity for surgical intervention. Despite encountering side effects and the necessity for additional surgery in certain cases, denosumab treatment has the potential to reduce patient morbidity, making it a viable alternative therapy for the management of GCCG. Therefore, further research is warranted to establish a more effective protocol for the future, minimizing adverse effects

Key words: Conservative Treatment; Denosumab; Central Giant Cell Granuloma.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA.....	10
2.1 Delineamento do estudo.....	10
2.2 Busca literária e definição dos critérios de seleção	11
2.3 Coleta e organização de dados.....	11
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

O granuloma central de células gigantes (CGCG) é uma lesão benigna intra-óssea, caracterizada por uma proliferação reacional do tecido conjuntivo fibroso ou do periósteo dos maxilares. Sua etiologia permanece desconhecida, embora possa estar relacionada a traumas anteriores, focos inflamatórios ou predisposição genética. Esta lesão, na maioria dos casos, afeta a porção anterior da mandíbula, sendo mais prevalente no sexo feminino e em indivíduos jovens, principalmente nas primeiras três décadas de vida (Chrcanovic; Gomes; Gomez, 2018).

A manifestação clínica do CGCG é caracterizada por destruição óssea, perda de simetria facial e deslocamento dos dentes. Geralmente, é assintomático, raramente causando dor ou distúrbios sensoriais. Entretanto, esses sintomas podem estar presentes em lesões agressivas com crescimento rápido e expansivo (Camarini; Tolentino, 2022).

O diagnóstico frequentemente é realizado através de exames radiográficos de rotina, que podem indicar diferentes dimensões da lesão. Com base nas características clínico-radiográficas, a lesão é classificada como agressiva, intermediária ou não agressiva. A confirmação do diagnóstico ocorre por meio de biópsia, sendo a presença de células gigantes multinucleadas uma característica histológica distintiva (Bredell *et al.*, 2018).

Entretanto, o CGCG e o tumor ósseo de células gigantes (GCTB) compartilham características histopatologicamente similares. Ambas as condições são marcadas por células neoplásicas mononucleadas e fusiformes que superexpressam o ativador do receptor do fator nuclear kappa-B (RANKL) e recrutam células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclastos, resultando na destruição óssea (Rhou *et al.*, 2022). Apesar dessa semelhança, as duas condições apresentam comportamentos clínicos discrepantes. Enquanto o CGCG é benigno e geralmente não agressivo, o tumor ósseo de células gigantes segue um padrão clínico diferente (Lee; Haung, 2020).

O tratamento do GCGG pode basear-se em diversas abordagens terapêuticas, dependendo da agressividade da lesão. As opções cirúrgicas de primeira linha incluem a curetagem com remoção ou não dos dentes envolvidos e em casos mais agressivos, pode-se recorrer a uma ressecção em bloco, parcial ou total (Nogueira *et*

al., 2020). Embora a cirurgia seja considerada o tratamento tradicional mais aceito, ela é contraindicada em alguns pacientes devido à elevada taxa de recidiva da variante agressiva ou pela extensa área afetada, o que leva a uma alta morbidade, motivando a busca por terapias não cirúrgicas (Schreuder *et al.*, 2017).

Em decorrência disso, surgiram abordagens de tratamento focadas na inibição da diferenciação e proliferação de células gigantes semelhantes aos osteoclastos. Uma dessas abordagens é o uso de denosumabe, um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que tem como alvo o RANKL. Ele se liga com alta afinidade e especificidade ao RANKL, prevenindo a ativação do seu receptor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos. A prevenção da interação entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo, assim, a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular (Bertollo; Calvagno, 2014).

Dessa forma, essa abordagem tem o potencial de prevenir a perda óssea progressiva, reduzindo as chances de fraturas devido à fragilidade e perda da dentição. Além disso, essa estratégia pode contribuir para reduzir as taxas de recidiva. Tudo isso a torna uma perspectiva promissora para terapias destinadas a combater doenças ósseas que se caracterizam por atividade osteoclástica excessiva (Camarini; Tolentino, 2022).

Diante desse contexto, o objetivo do estudo foi avaliar, por meio de uma revisão da literatura, a eficácia da utilização do denosumabe no tratamento não cirúrgico ou complementar como alternativa no manejo conservador do granuloma central de células gigantes e suas principais implicações.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

O estudo refere-se a uma revisão integrativa da literatura narrativa, estruturada em seis etapas distintas, previamente estabelecidas: 1) identificação da temática do estudo e elaboração da pergunta norteadora; 2) busca bibliográfica e estabelecimento dos critérios para inclusão e exclusão; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e caracterização; 4) análise crítica dos estudos incluídos;

5) interpretação e discussão dos resultados; 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Souza *et al.*, 2010).

2.2 Busca literária e definição dos critérios de seleção

O levantamento bibliográfico ocorreu em julho de 2023, mediante acesso virtual às bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus utilizando dos seguintes Descritores em Ciências da saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): “central giant cell granuloma” AND “denosumab” AND “treatment”. Adotaram-se como critérios de inclusão: estudos clínicos que apresentassem como tema central as respostas do denosumab como forma de tratamento para pacientes diagnosticados unicamente com GCCG, publicados no período de 2018 a 2023 e com texto completo disponível eletronicamente no idioma inglês ou espanhol.

Foram utilizados como critérios de exclusão: 1) artigos de teses, estudos em animais ou *in vitro*, revisões de literatura, 2) estudos que utilizavam outras abordagens terapêuticas, além de não abordarem a intervenção utilizada ou os resultados após a utilização da terapia de forma clara, 3) estudos que após leitura de título e resumo não estavam diretamente ligados à temática proposta.

2.3 Coleta e organização de dados

O processo de seleção e elegibilidade dos artigos foi realizado conforme instruções e etapas, sendo encontrados na busca inicial 69 artigos. A figura 1 mostra a síntese dos dados alcançados em cada etapa metodológica.

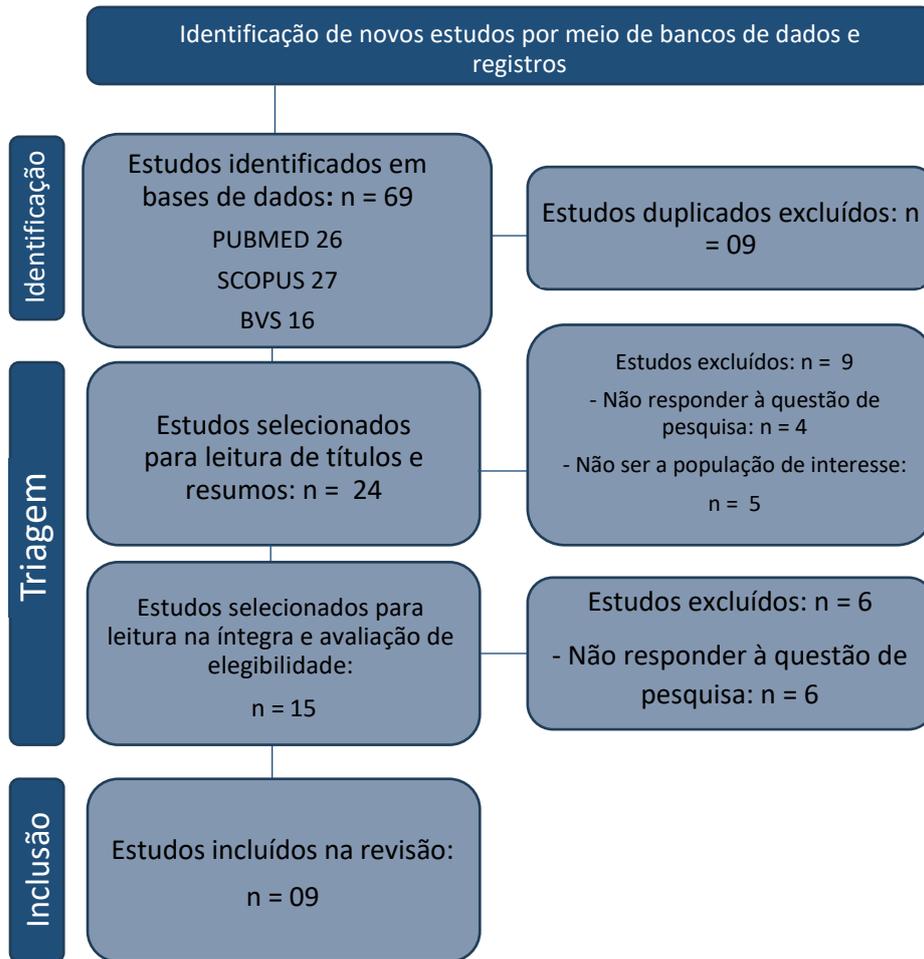


Figura 1 – Fluxograma da busca e seleção dos artigos encontrados nas bases de dados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o levantamento bibliográfico e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, nove artigos foram selecionados para compor esta revisão, distribuídos da seguinte forma: dois estudos retrospectivos, um estudo de coorte, um estudo observacional prospectivo, um estudo de série de casos e quatro relatos de casos. Em relação ao período de publicação, há uma maior concentração de estudos no ano de 2021 (33,33%). Autores, desenho do estudo, número de pacientes, idade média, local da lesão, protocolo de tratamento, resultados, acompanhamento e eventos adversos estão resumidos nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Estudos selecionados, tipos de estudo e metodologia utilizada.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA			
		AMOSTRA	DOSAGEM	TEMPO	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO
RHOU et al., 2022	Estudo Observacional Prospectivo de 6 anos.	08 pacientes com idade média de 20 anos.	120mg de denosumabe em via subcutânea.	Receberam 13 doses iniciais envolvendo aumento gradual no intervalo de dosagem cada 2 meses, 3 meses e 6 meses.	Mandíbula (três casos) e Maxila (quatro casos), um caso em ambos os locais.
VANDERNIET et al., 2022	Estudo Restrospectivo.	04 pacientes pediátricos entre 3 e 12 anos.	70 mg/m ² e 120mg por via subcutânea. Administrado cálcio 500 mg duas vezes ao dia e colecalciferol 1.000 UI diariamente e Zoledronato intravenoso 0,025 mg/kg semanas após a última dose de denosumabe	Dias 1, 8 e 15, depois em intervalos de 4 semanas a partir do dia 29. Após a 15ª dose de denosumabe (12 meses de tratamento), foi tomada a decisão de interromper.	Maxila (quatro pacientes) e Mandíbula.
PELAÉZ et al., 2022	Relato de Caso	Criança de 12 anos.	120mg de denosumabe por via subcutânea	Semanalmente durante 3 semanas e, posteriormente a cada 4 semanas resultando em 12 doses.	Maxila.
POGREL et al., 2021	Séria de Casos.	08 pacientes com idades entre 19 e 32 anos.	120mg de denosumabe (Prolia) injetado por via subcutânea.	Regime de três injeções em intervalos semanais seguidas de cinco injeções em intervalos mensais durante um período de 6 meses.	Todos em mandíbula.
MARIZ et al., 2021	Relato de Caso.	Criança de 09 anos.	120mg de denosumabe por via subcutânea.	Doses de ataque seguidas por doses mensais por 10 meses.	Maxila.
CHOE et al., 2020	Estudo Restrospectivo	06 pacientes pediátricos entre 5 e 12 anos.	70mg/m ² de denosumabe subcutâneo. Após doses de ataque iniciaram suplementação oral diária de cálcio e vitamina D.	Dia 1 de cada ciclo de 4 semanas e doses de ataque nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 1.	Maxila (cinco pacientes) e um em Mandíbula.
HAMEED; O'CONNELL; ROGERS, 2019	Relato de Caso.	Mulher de 51 anos.	120 mg, combinadas com suplementação diária de vitamina D (400 UI) e cálcio (500 mg).	Três doses no período de três meses.	Mandíbula.

RYTKONEN et al., 2018	Relato de Caso	02 pacientes de 27 e 29 anos.	120 mg de denosumabe por via subcutânea.	Três injeções no período de três meses.	Ambas em Mandíbula.
BREDELL et al., 2018	Estudo de coorte retrospectivo de longo prazo.	05 pacientes com idade entre 04 e 26 anos.	120mg de denosumabe em via subcutânea. A criança de 04 anos recebeu 70mg e suplementação de vitamina D (1000 U por dia) e cálcio (500 mg por dia).	Doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 e depois a cada 4 semanas, seguido por um ano nesses pacientes. Todos receberam de 12 a 15 doses.	Maxila (um caso) e mandíbula (três casos) e um caso em ambos os locais.

Tabela 2. Principais resultados dos estudos e efeitos adversos relatados.

AUTOR	RESULTADOS	EVENTOS ADVERSOS
RHOU et al., 2022	Todos demonstraram uma resposta clínica ao denosumabe, como redução do edema, em uma média de 3 doses. A resposta radiológica foi demonstrada em todos os casos com um aumento mediano de ossificação. A terapia facilitou a curetagem cirúrgica de baixa morbidade em 3 pacientes, com biópsia no momento da curetagem confirmada a cura após essa terapia. A recorrência após a interrupção do denosumabe foi observada em quatro dos sete pacientes com tempo médio de recorrência em 12 meses após a interrupção.	Dois indivíduos desenvolveram hipocalcemia, e um apresentou hipofosfatemia durante o tratamento com denosumabe. Além disso, observou-se uma hipercalcemia de rebote leve, assintomática e autolimitada em dois adultos após a interrupção do denosumabe.
VANDERNIET et al., 2022	Todos demonstraram uma ligeira redução ou nenhuma alteração no diâmetro da lesão durante o tratamento, porém, apresentaram um aumento acentuado na radiodensidade e uma redução na captação de atividade metabólica, juntamente com um aumento na densidade óssea observado aos 3 e 6 meses de tratamento. Essas tendências persistiram até o final do tratamento. No entanto, três tumores reativaram-se 6 meses após a interrupção do denosumabe como indicado por um aumento significativo na captação de atividade na PET CT, acompanhado por uma diminuição média na radiodensidade. Isso levou à retomada do tratamento.	Três pacientes apresentaram hipocalcemia assintomática, a qual foi resolvida por meio do aumento da suplementação de cálcio. Após a interrupção do denosumabe, esses pacientes desenvolveram hipercalcemia sintomática.
PELAÉZ et al., 2022	O paciente apresentou boa resposta clínica com desaparecimento do edema maxilar ao exame clínico após administração da terceira dose. No controle realizado com PET-CT para avaliar o tamanho e a atividade metabólica da lesão 8 meses após o início do tratamento foi observada resposta parcial com diminuição do tamanho e da captação metabólica da lesão. Dada a melhora clínica e radiológica alcançada, optou-se por não realizar a cirurgia e	O paciente apresentava hipocalcemia levemente sintomática com parestesias nas mãos e cálcio iônico mínimo. A hipocalcemia normalizou após suplementação com comprimidos mastigáveis de cálcio e vitamina D nas respectivas doses máximas.

	continuar com o anticorpo monoclonal até completar um ano de tratamento.	
POGREL et al., 2021	Todos os pacientes relatam resolução de seus sintomas dentro de um mês. Esses sintomas, se presentes, consistiam principalmente em um vago desconforto ou uma sensibilidade. Em todos os casos, a lesão não diminuiu significativamente de tamanho. Radiograficamente, as lesões começaram a calcificar em torno de 3 meses após a primeira injeção e continuaram a se tornar mais radiopacas até cerca de 1 ano, quando se estabilizaram.	Não houve relatos.
MARIZ et al., 2021	A terapia resultou na regressão da lesão e formação óssea. Seis meses após a descontinuação do denosumabe, foi realizado um recontorno cirúrgico maxilar para remover parte do osso maxilar e qualquer lesão remanescente. Após 30 meses, ela permanece em acompanhamento de longo prazo, apresentando controle adequado da doença, com melhora significativa dos aspectos intra e extrabuciais, sem recidivas ou outros episódios de hipercalcemia.	Durante o tratamento ela desenvolveu uma área autolimitada de osteonecrose após cirurgia de aumento de coroa, que se resolveu rapidamente após antibioticoterapia. Duas semanas após o procedimento de recontorno, foi diagnosticada uma hipercalcemia rebote grave. Após o tratamento adequado, os níveis de cálcio foram normalizados.
CHOE et al., 2020	Todos os pacientes tiveram uma resposta favorável à terapia com denosumabe, com melhora dos sintomas (ou seja, edema, dor, dormência facial) dentro do primeiro ciclo de terapia. Em todos os seis casos, houve diminuição do tamanho da lesão e remodelação óssea e evidência de remineralização da matriz óssea interna.	Quatro pacientes foram diagnosticados com hipocalcemia de grau 1 a 3, que se manifestou de forma assintomática. Receberam tratamento de suplementação de cálcio, enquanto a administração de denosumabe foi temporariamente interrompida. Após a retomada da terapia, não houve recorrência da hipocalcemia.
HAMEED; O'CONNELL; ROGERS, 2019	Uma tomografia computadorizada realizada mostrou preenchimento ósseo satisfatório. Outro exame foi realizado 4 meses após a interrupção do denosumabe mostrou preenchimento ósseo continuado, a duração do acompanhamento é de 6 meses e não houve evidência radiográfica ou clínica de recorrência, eliminando completamente a necessidade de intervenção cirúrgica	Paciente relatou aumento de cansaço após início da terapia.
RYTKONEN et al., 2018	Duas irmãs, ambas com um histórico de múltiplas lesões recorrentes de granuloma central de células gigantes, optaram pelo tratamento com denosumabe devido à agressividade das lesões e à recorrência após tratamentos cirúrgicos e injeções de triancinolona. Nos próximos quatro anos de acompanhamento ativo, não foram observadas recorrências ou novas lesões de CGCG em ambas as irmãs desde o início da administração de denosumabe.	Não houve relatos.

BREDELL et al., 2018	A maioria dos pacientes obteve uma resposta clínica completa após um ano de tratamento. Em dois pacientes submetidos a biópsias, observou-se que a atividade negativa das células gigantes estava correlacionada com uma significativa redução na atividade metabólica, conforme evidenciado em exames de PET anteriores. Dois pacientes necessitaram de intervenção cirúrgica pela persistência da dor após aproximadamente seis meses de terapia com denosumabe devido ao processo de mineralização ativa, que possivelmente exercia pressão sobre os nervos sensoriais, apesar de terem apresentado uma boa resposta ao tratamento. É importante salientar que a cirurgia realizada não teve o objetivo de cura.	Dor durante a terapia com denosumabe foi observada em dois pacientes, mas não interferiu no curso do tratamento.
----------------------	---	--

No contexto de casos agressivos de CGCG, é evidente que a cirurgia, incluindo a ressecção cirúrgica completa, é eficaz na cura e leva a taxas reduzidas de recorrência. No entanto, é importante destacar que essa abordagem cirúrgica pode estar associada a uma alta morbidade, resultando em sérios problemas estéticos e funcionais (Lin *et al.*, 2021).

Essa situação se torna ainda mais desafiadora, considerando que esses casos são mais comuns em pacientes de faixa etária muito jovem, incluindo crianças, como nos estudos citados acima. Além disso, apesar de a curetagem cirúrgica ser o tratamento mais frequente, é importante notar que ela pode resultar em taxas significativas de recorrência, variando entre 11% e 49%. (Naidu *et al.*, 2014).

Embora a corticoterapia ter emergido como uma opção de tratamento viável para o CGCG, os resultados têm demonstrado ser inconsistentes e sujeitos a grande variação. A experiência dos autores é que a calcificação progressiva impede o acesso adequado da agulha à parte mais profunda das lesões após várias aplicações, especialmente em lesões maiores; assim, não há necessariamente uma formação óssea completa, sendo esse tratamento limitado para lesões extensas (Camarini; Tolentino., 2022). Como mostrado no estudo de Nogueira (2010), em que dentre as lesões agressivas, 50% tiveram uma boa resposta enquanto 50% responderam negativamente ao tratamento ou manifestaram um comportamento mais agressivo, requerendo procedimentos adicionais, como curetagem ou ressecção.

A calcitonina tem sido incorporada em tratamentos não cirúrgicos com o objetivo de inibir a atividade dos osteoclastos. No entanto, a eficácia desse tratamento se revela impreciso, e essa variação na resposta pode ser associada à presença variável de receptores de calcitonina nas células gigantes do CGCG (Gupta *et al.*,

2023). De acordo com as descobertas do estudo realizado por Severo *et al.* (2017), que analisou 52 casos de lesões, incluindo tanto as agressivas quanto as não agressivas, somente 67% dos casos demonstraram positividade imuno-histoquímica para esses receptores. Essa variabilidade pode influenciar significativamente nos resultados do tratamento, uma vez que a eficácia depende da expressão dos receptores de calcitonina na própria lesão.

Outra alternativa terapêutica envolve a administração de injeções de interferon, que têm a capacidade de retardar o crescimento e reduzir o tamanho do CGCG. No entanto, é importante ressaltar que a remissão completa raramente é alcançada a menos que a terapia com interferon seja complementada com cirurgia de redução. É crucial mencionar que, embora tenha havido algum sucesso no tratamento, existem complicações potencialmente graves associadas a essa terapia, incluindo o risco de desenvolver lúpus eritematoso induzido por medicamentos e pancreatite. (Goldman *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, o foco do tratamento do GCTB e do CGCG tem sido a inibição da diferenciação e proliferação dos osteoclastos, com os bifosfonatos demonstrando eficácia na redução do crescimento e na minimização da morbidade associada à cirurgia. No entanto, o denosumabe, em comparação com os bifosfonatos, têm demonstrado aumentar a densidade mineral óssea de forma mais rápida e significativa (Brown *et al.*, 2009).

Além disso, uma distinção importante entre o denosumabe e os bifosfonatos é que estes se integram à matriz óssea e têm uma meia-vida potencialmente superior a dez anos, enquanto o denosumabe bloqueia a ativação dos osteoclastos mediada pelo receptor. Por esse motivo, quando o tratamento com denosumabe é interrompido dentro de 6 meses, os marcadores de remodelação óssea começam a aumentar e retornam aos níveis normais (Pelázes *et al.*, 2022).

Apesar de três estudos apresentarem recidiva quando o medicamento foi suspenso, todos os estudos demonstraram uma significativa resposta radiográfica, clínica e histológica. Assim, o uso de Denosumabe tem emergido como uma alternativa promissora, uma vez que demonstraram benefícios significativos, tais como a redução do tamanho da lesão, estimulação do reparo e/ou a redução das recorrências dessa condição, e até mesmo a eliminação da necessidade de intervenção cirúrgica como evidenciado pelo estudo de Hammed *et al* (2019). Esses resultados levaram todos os autores a considerá-lo uma opção bem-sucedida.

No entanto, alguns efeitos adversos foram identificados em pacientes submetidos a essa forma de tratamento, incluindo hipercalcemia (3 estudos), hipocalcemia (4 estudos), fadiga (1 estudo), hipofosfatemia (1 estudo) e osteonecrose (1 estudo). A hipercalcemia rebote parece ser mais comum em crianças, possivelmente devido ao aumento da taxa de remodelação óssea em comparação com pacientes com esqueleto maduro. Além disso, a literatura também relata outros efeitos colaterais, como artralgia, dor de cabeça, náusea, dor nas extremidades, infecção do trato urinário e anemia, que podem estar associados ao uso desse medicamento (Mariz *et al.*, 2021).

Dessa forma, autores adotam implementar um novo protocolo menos intensivo, mas de maior duração, com o objetivo de melhorar os resultados e evitar esses efeitos, principalmente por ser menos agressivo que o GCTB, assim o regime de denosumabe em altas doses para tratar o Granuloma Central pode ser desnecessário para induzir uma resposta de tratamento (Pelázes *et al.*, 2022).

Embora haja a ocorrência de efeitos colaterais e a necessidade de cirurgias adicionais em alguns pacientes, fatores a serem considerados ao escolher qualquer terapia medicamentosa, de maneira geral, os tratamentos não cirúrgicos podem oferecer resultados positivos como uma alternativa viável para o manejo do CGCG, especialmente em relação à redução do tamanho da lesão (Pogrel *et al.*, 2022).

Em grande parte dos estudos, as dosagens seguiram um padrão, com 8 estudos utilizando uma dosagem de 120mg e 3 estudos empregando 70mg. Contudo, até o momento, não existe consenso quanto a um protocolo ideal para a posologia, a duração de intervalos, e o período de interrupção mais apropriado no uso de denosumabe, permanecendo essas questões em aberto. (Rhou *et al.*, 2022).

Além disso, em termos mais amplos, o lugar do denosumabe no algoritmo de tratamento para CGCG não é claro, ficando a dúvida entre usar na terapia inicial para minimizar a morbidade cirúrgica ou como terapia adjuvante para doença residual pós-cirúrgica ou na terapia isolada em doença irrissecável (Bredell *et al.*, 2018).

É evidente que, devido à falta de investigações clínicas randomizadas controladas ou estudos de coorte padronizados, ainda não se dispõe de respostas conclusivas para essas questões. Além disso, deve-se levar em consideração a raridade e a complexidade da gestão de CGCG, uma vez que essa lesão pode apresentar um amplo espectro, variando desde lesões indolentes e relativamente

pequenas até lesões de crescimento rápido com sinais e sintomas agressivos (Choe *et al.*, 2020).

Dessa forma, a realização de estudos com uma metodologia ideal que assegure uma distribuição equilibrada em termos de características entre os grupos de tratamento e amostras mais padronizadas e amplas, como a segmentação entre indivíduos jovens e idosos, bem como entre lesões agressivas e não agressivas, pode se revelar desafiadora. No entanto, esses esforços representariam contribuições significativas para o desenvolvimento de um protocolo futuro mais apropriado e específico para o tratamento dessa lesão.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos estudos selecionados, é possível concluir que o denosumabe surge como uma alternativa promissora ao tratamento potencialmente mutilador para CGCG, oferecendo resultados positivos e uma abordagem mais conservadora, especialmente em casos da variante agressiva, uma vez que técnicas mais invasivas tendem a gerar defeitos ósseos extensos, geralmente demandando múltiplas etapas de intervenção e resultando em custos elevados para o tratamento reabilitador.

É crucial destacar a necessidade de medidas profiláticas e monitoramento regular para gerenciar eventuais efeitos adversos, especialmente durante o tratamento de pacientes pediátricos. O acompanhamento rigoroso após a interrupção do denosumabe, que envolve a avaliação contínua dos níveis séricos de cálcio, é altamente recomendado.

Para tanto, são necessárias mais pesquisas observacionais a longo prazo para estabelecer um protocolo futuro mais eficaz, com mínimos efeitos colaterais. Além disso, avaliar de maneira mais abrangente as taxas de recorrência em pacientes submetidos a esse tratamento, a fim de chegar a conclusões mais definitivas sobre o potencial desse agente no tratamento do CGCG.

REFERÊNCIAS

- BERTOLLO, N.; CALVAGNO, M. Neuroartropatía de Charcot. **Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes**, v. 48, n. 2, p. 75-94, 2014.
- BREDELL, M. et al. Denosumab as a treatment alternative for central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 76, n. 4, p. 775-784, 2018.
- BROWN, J. P. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. **Journal of bone and mineral research**, v. 24, n. 1, p. 153-161, 2009.
- CAMARINI, C.; TOLENTINO, E.S. Non-surgical treatment as an alternative for the management of central giant cell granuloma: A systematic review. **Clinical Oral Investigations**, p. 1-22, 2022.
- CHOE, M. et al. Treatment of central giant cell granuloma in children with denosumab. **Pediatric blood & cancer**, v. 68, n. 3, p. e28778, 2021.
- CHRCANOVIC, B. R.; GOMES, C. C.; GOMEZ, R. S. Central giant cell lesion of the jaws: an updated analysis of 2270 cases reported in the literature. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 47, n. 8, p. 731-739, 2018.
- GOLDMAN K. E et al. Complications of alpha-interferon therapy for aggressive giant cell lesion of the maxilla. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2005.
- GUPTA, S. et al. Unravelling the role of immunohistochemistry in giant cell lesions of jaws: A systematic review. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP**, v. 27, n. 1, p. 181, 2023.
- HAMEED, M.; O'CONNELL, J. E.; ROGERS, S. N. Management of an aggressive giant cell granuloma of the mandible with denosumab: a case report. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 57, n. 7, p. 691-693, 2019.
- LIN, J. et al. Pediatric mandibular central giant cell granuloma: neoadjuvant immunotherapy to minimize surgical resection. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 32, n. 3, p. e267-e269, 2021.
- MARIZ, B. A. L. A. et al. Successful denosumab treatment for central giant cell granuloma in a 9-year-old child. **Special Care in Dentistry**, v. 41, n. 4, p. 519-525, 2021.
- NAIDU, A. et al. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. **Journal of oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 12, p. 2469-2484, 2014.

NOGUEIRA, R. L. M. et al. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant cell lesions: a prospective study. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 10, p. e283-e289, 2020.

NOGUEIRA, R. L. M. **Avaliação clínica da corticoterapia intralesional em lesão central de células gigantes dos maxilares: relevância da expressão dos receptores de corticóide e calcitonina, Cox-2, p16 e amplificação da ciclina D1.** 2010. 117 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2010.

RHOU, Y. J. J. et al. Clinical and radiologic response of central giant cell granuloma to denosumab: a 6-year prospective observational study. **Calcified Tissue International**, v. 110, n. 4, p. 464-474, 2022.

RYTKÖNEN, E. et al. Denosumab treatment for aggressive multiple recurrent familial central giant-cell granulomas. **Annals of maxillofacial surgery**, v. 8, n. 2, p. 265, 2018.

SCHREUDER, W. A. et al. Pharmacological and surgical therapy for the central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 2, p. 232-243, 2017.

SEVERO, M. L. B et al. Immunoexpression of calcitonin and corticosteroid receptors in central giant cell lesions of the jaw. **Oral surgery, Oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 124, n. 2, p. e123, 2017.

PELAEZ, L. H et al. Experiencia con Denosumab en granuloma central de células gigantes. **Andes pediátr.**, Santiago, v. 93, n. 2, p. 247-252, abr. 2022.

POGREL, M. A.; HOSSAINI-ZADEH, M. Denosumab for the management of central giant cell granuloma of the jaws—a case series. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 50, n. 8, p. 1019-1022, 2021.

VANDERNIET, J. A. et al. Denosumab for central giant cell granuloma in an Australian tertiary paediatric centre. **Bone**, v. 159, p. 116395, 2022.