



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

CAMILA CAMARINI

**TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO PARA O GRANULOMA CENTRAL DE
CÉLULAS GIGANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Maringá

2021

CAMILA CAMARINI

**TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO PARA O GRANULOMA CENTRAL DE
CÉLULAS GIGANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-graduação em Odontologia Integrada do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Maringá, como requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia Integrada.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elen de Souza Tolentino

Maringá

2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

C172t

Camarini, Camila

Tratamento não cirúrgico para o Granuloma Central de Células Gigantes : revisão sistemática / Camila Camarini. -- Maringá, PR, 2021.
44 f.color., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Elen de Souza Tolentino.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2021.

1. Corticoides intralesionais. 2. Granuloma Central de Células Gigantes - Revisão sistemática. 3. Tratamento não cirúrgico. I. Tolentino, Elen de Souza, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDD 23.ed. 617.6

Ademir Henrique dos Santos - CRB-9/1065

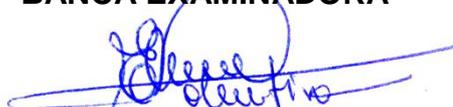
Camila Camarini

*Intervenções para o tratamento do granuloma central de células gigantes:
revisão sistemática*

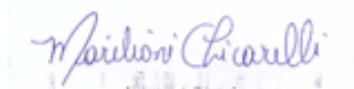
Este trabalho de conclusão de Mestrado foi julgado e aprovado para obtenção do título de Mestre em Odontologia Integrada através da Universidade Estadual de Maringá

Dissertação aprovada em: 26/02/2021.

BANCA EXAMINADORA



Presidente - Prof^a. Dra. Elen de Souza Tolentino
Universidade Estadual de Maringá (UEM)



Membro Avaliador - Prof^a. Dra. Mariliani Chicarelli da Silva (UEM)
Universidade Estadual de Maringá (UEM)



Membro Avaliador - Prof. Dr. Paulo Sergio da Silva Santos
Faculdade de Odontologia de Bauru / Universidade de São Paulo (FOB/USP)

Pontos Chaves

Pergunta Foco: Os tratamentos não cirúrgicos são eficazes no manejo do GCCG?

Achados: A calcitonina (subcutânea ou spray nasal), injeção de corticoide intralesional, injeção subcutânea de Denosumab e interferon alfa, são terapias conservadoras utilizadas no tratamento do GCCG. A diminuição do tamanho da lesão e até mesmo a sua completa resolução foram observados, principalmente com o uso da calcitonina e do corticoide intralesional.

Relevância: O tratamento deve ser individualizado para cada paciente; todas as terapias não cirúrgicas demonstraram desfechos positivos, com resultados semelhantes, especialmente quanto à diminuição do tamanho da lesão.

Key Points

Question: Are non-surgical treatments effective in the management of Central Giant Cell Granuloma (CGCG)?

Findings: Calcitonin (subcutaneous or nasal spray), intralesional corticosteroids injections, Denosumab subcutaneous injection and interferon alpha are conservative therapies used in the treatment of CGCG. The decrease in the size of the lesion and even its complete resolution were observed, mainly with the use of calcitonin and intralesional corticosteroids.

Meaning: The treatment should be individualized for each patient; all conservative treatments were effective in the management of GCCG with very similar results, especially regarding the decrease in the size of the lesion.

Resumo

Importância: Por ser uma lesão com índice de recorrência considerável, diversas opções de tratamento são reportadas para o Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG), as quais incluem modalidades cirúrgicas (como a curetagem e ressecção) e conservadoras (com as injeções intralesionais de corticosteroides e outras substâncias). Entretanto, a literatura é escassa e a melhor modalidade de tratamento para a lesão ainda não é consenso.

Objetivo: Avaliar a eficácia dos tratamentos não cirúrgicos no manejo do GCCG.

Revisão das evidências: Uma pesquisa bibliográfica foi realizada de acordo com a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) a fim de responder à pergunta “Os tratamentos não cirúrgicos são eficazes no manejo do GCCG?”. Dois examinadores avaliaram independentemente a elegibilidade e o risco de viés e extraíram os dados, que incluíram protocolo terapêutico, efeitos colaterais e necessidade de complementação cirúrgica.

Achados: Dos 1712 trabalhos identificados, 15 foram incluídos na análise, totalizando 145 pacientes. Spray nasal de calcitonina de salmão ou calcitonina humana subcutânea, corticoides intralesionais (triancinolona), Denosumab e interferon alfa foram os medicamentos utilizados. Para a calcitonina (n=61) foram observados remissão completa (n=30), redução do tamanho (n=8), completa ossificação (n=7), crescimento da lesão (n=4) limitação do crescimento (n=1), definição dos limites (n=1). Para os 68 pacientes submetidos à triancinolona intralesional houve diminuição da lesão (n=39), formação óssea (n=17), resolução total (n=7) ou não houve resposta (n=5). Quatro casos receberam o Denosumab subcutâneo e mostraram ausência de metabolismo ósseo ativo na região da lesão, dos quais 3 apresentaram ossificação. A associação de terapias foi relatada em 29 pacientes, com completa ossificação em 21 casos, diminuição da lesão em 4 e lesão residual não progressiva em 3. A complementação cirúrgica foi realizada em 59 casos (40.68%).

Conclusão e Relevância: Apesar dos efeitos colaterais apresentados e a necessidade de complementação cirúrgica em alguns pacientes, no geral, todas as terapias não cirúrgicas demonstraram desfechos positivos, com resultados semelhantes, especialmente quanto à diminuição do tamanho da lesão.

Palavras-chave: Granuloma de Células Gigantes; tratamento conservador; revisão sistemática; corticoides intralesionais.

Abstract

Importance: Because CGCG has a considerable recurrence rate, several treatment options are reported for this pathology, which include surgical (such as curettage and resection) and conservative (intralesional injections of corticosteroids and other substances). However, the literature is scarce, and the best treatment modality is still not a consensus.

Objective: To evaluate the effectiveness of non-surgical treatments in the management of CGCG.

Evidence Review: A bibliographic search was carried out according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes) statement in order to answer the question “Are non-surgical treatments effective in the management of CGCG?”. Two examiners independently assessed eligibility and risk of bias and extracted data, which included therapeutic protocol, side effects and the need for surgical supplementation.

Findings: Among 1712 studies identified, 15 were included in the analysis, totaling 145 patients. Nasal spray of salmon calcitonin or subcutaneous human calcitonin, intralesional corticosteroids (triamcinolone), Denosumab and interferon alpha were the medications used. For calcitonin (n = 61) complete remission (n = 30), reduction in size (n = 8), complete ossification (n = 7), growth of the lesion (n = 4), growth limitation (n = 1) and definition of limits (n = 1) were observed. For the 68 patients submitted to intralesional triamcinolone, the lesion was decreased (n = 39), there was bone formation (n = 17), total resolution (n = 7) or no response (n = 5). Four cases received subcutaneous Denosumab and showed absence of active bone metabolism in the region of the lesion, of which 3 presented ossification. The association of therapies was reported in 29 patients, with complete ossification in 21 cases, decreased lesion in 4 and non-progressive residual lesion in 3. Surgical supplementation was performed in 59 cases (40.68%).

Conclusion and Relevance: Despite the side effects presented and the need for additional surgery in some patients, in general, all conservative treatments were effective in the management of GCCG with very similar results, especially regarding the decrease in the size of the lesion.

Keywords: Giant Cell Granuloma; conservative treatment; systematic review; intralesional corticosteroids.

Este trabalho foi escrito de acordo com as normas da revista *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* (<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/pages/instructions-for-authors#SecSystematicReviews>).

Sumário

1. Introdução	11
2. Material e Métodos	12
2.1. Pergunta foco.....	12
2.2. Estratégia de busca.....	12
2.3. Critérios de elegibilidade	13
2.4. Avaliação da qualidade	14
2.5. Extração dos dados.....	16
3. Resultados	17
3.1. Calcitonina.....	26
3.2. Corticoide	27
3.3. Denosumab	28
3.4. Associação de terapias	29
4. Discussão	30
4.1. Calcitonina.....	30
4.2. Corticoide	31
4.3. Denosumab	32
4.4. Associação de terapias	33
4.5. Outras considerações	34
5. Conclusão	36
6. Referências	37

1. Introdução

O Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG), anteriormente denominado Lesão Central de Células Gigantes (LCCG), é considerado, de acordo com a mais recente classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma lesão óssea benigna de células gigantes¹. Acomete preferencialmente indivíduos jovens (25.8 ± 15.3 anos), com predileção pelo sexo feminino (1.56:1). A maioria dos casos ocorre na mandíbula e frequentemente as lesões cruzam a linha média². Variantes não agressivas e agressivas são determinadas de acordo com o comportamento clínico e radiográfico³⁻⁶. As lesões não agressivas têm crescimento lento, quase assintomático, sem perfuração de corticais ou reabsorção radicular e têm baixos índices de recorrência, enquanto lesões agressivas geralmente são observadas em pacientes mais jovens e crianças, podendo ser dolorosas, crescendo rapidamente com expansão ou perfuração do osso cortical, reabsorção radicular e deslocamento de dentes, tamanhos maiores que 5 cm e alta tendência à recidiva^{2,7,8}. A taxa de recidiva reportada varia de 11% a 49%^{2,3}. Somando-se à cirurgia, abordagens não cirúrgicas já foram sugeridas para o tratamento do GCCG, especialmente para lesões agressivas e extensas. Contudo, ainda não há consenso na literatura quanto à modalidade ideal de tratamento para o GCCG.

O tratamento cirúrgico varia desde a curetagem, que pode ou não estar associada a uma terapia adjuvante (como a ostectomia periférica), até a ressecção em bloco para os casos de lesões agressivas^{4,6,9}. A cirurgia radical leva a mais falhas estéticas e funcionais e requer reconstrução e reabilitação anatômica, que pode ter um resultado funcional insatisfatório^{10,11}.

Embora a terapia mais comum seja a curetagem cirúrgica, alguns fatores como a contra-indicação de procedimentos cirúrgicos em alguns pacientes, a grande extensão e alto índice de recidiva da variante agressiva e sua tendência a acometimento de crianças e pacientes muito jovens, levaram à busca por outras opções terapêuticas conservadoras, visando a diminuição progressiva dessas lesões e prevenção de recidivas. Também são alternativas para o manejo de lesões extensas, visando a redução no tamanho para que posteriormente sejam submetidas à cirurgia. Elas incluem a aplicação de corticosteroides intralesionais, calcitonina subcutânea ou nasal, injeções subcutâneas de interferon alfa¹²⁻¹⁴, imatinib e mais recentemente o Denosumab^{13,15-17}.

Considerando o desafio que é o manejo do GCCG, especialmente os casos de lesões agressivas e recidivantes, a variedade de tratamentos não cirúrgicos disponível e que protocolos baseados em evidências para estes pacientes ainda são escassos, o objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia dos tratamentos não cirúrgicos no manejo do GCCG. A hipótese nula é de que os tratamentos conservadores são eficientes no tratamento do GCCG.

2. Material e Métodos

Uma revisão sistemática das melhores evidências disponíveis na literatura foi conduzida de acordo com a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement*) para relato de revisões sistemáticas¹⁸, com registro no PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) - CRD42020152482.

2.1. Pergunta foco

Esta revisão sistemática foi realizada para responder à seguinte questão clínica: “Os tratamentos não cirúrgicos são eficazes no manejo do GCCG?”.

2.2. Estratégia de busca

Inicialmente, foi utilizada a plataforma PubMed para a busca dos estudos (todos os anos até Dezembro de 2020), sem restrições de idioma. Além disso, foram utilizados também as seguintes bases de dados: Embase, Web of Science, Scopus, Scielo, Scholar Google e The Cochrane Library. Adicionalmente, a *literatura cinza* foi consultada, por meio do IBICT (Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia). A estratégia de busca utilizou as seguintes palavras-chave e seus *entry terms*: Giant Cell Granuloma [Mesh] OR Giant Cell Granulomas OR Granulomas, Giant Cell OR Granuloma, Giant Cell Reparative OR Central Giant Cell Lesion AND Conservative Treatments [Mesh] OR Treatment, Conservative OR Treatments, Conservative OR Conservative Management OR Conservative Managements OR Management, Conservative OR Managements, Conservative OR Conservative Therapy OR Conservative Therapies OR Therapies, Conservative OR Therapy, Conservative OR Corticosteroids OR Corticoids OR Triancinolone OR Calcitoni [Mesh] OR Calcitrin OR Thyrocalcitonin OR Calcitonin(1-32) OR CIBA 47175-BA OR Ciba 47175 BA OR Ciba47175BA OR Eel calcitonin OR

Calcitonin, Eel OR Interferons OR Interferon OR Denosumab OR Xgeva OR AMG 162 OR Prolia OR Imatinib OR Mesylate Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR Methanesulfonate, Imatinib OR STI571 OR STI-571 OR STI 571 OR Gleevec OR Glivec OR ST 1571 OR ST1571 OR CGP 57148 OR CGP57148B OR CGP-57148 OR CGP57148. A pesquisa foi realizada utilizando os termos separadamente e, em seguida, os resultados foram mesclados utilizando o booleano AND (Tabela 1).

Tabela 1: Estratégia de busca para a revisão sistemática

Estratégia de busca	
População ou doença	(1) MeSH terms: Giant Cell Granuloma OR Giant Cell Granulomas OR Granulomas, Giant Cell OR Granuloma, Giant Cell Reparative OR Central Giant Cell Lesion
Intervenção	(2) MeSH terms: Conservative Treatments OR Treatment, Conservative OR Treatments, Conservative OR Conservative Management OR Conservative Managements OR Management, Conservative OR Managements, Conservative OR Conservative Therapy OR Conservative Therapies OR Therapies, Conservative OR Therapy, Conservative OR Corticosteroids OR Corticoids OR Triancinolone OR Calcitonin OR Calcitrin OR Thyrocalcitonin OR Calcitonin(1-32) OR Ciba 47175-BA OR Ciba 47175 BA OR Ciba 47175BA OR Eel Calcitonin OR Calcitonin, Eel OR Interferons OR Interferon OR Denosumab OR Xgeva OR AMG 162 OR Prolia OR Imatinib OR Mesylate Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR Methanesulfonate, Imatinib OR STI571 OR STI-571 OR STI 571 OR Gleevec OR Glivec OR ST 1571 OR ST1571 OR CGP 57148 OR CGP57148B OR CGP-57148 OR CGP57148
Comparações	Qualquer intervenção comparada a uma intervenção diferente (por exemplo, corticoides em comparação com Denosumab) ou uma intervenção cirúrgica isolada em comparação com a mesma intervenção cirúrgica com a terapia não cirúrgica previamente (por exemplo, aplicação de corticoides seguida de enucleação).
Desfecho	(3) Desfecho primário: sobrevida livre de doença (sem evidências radiográficas ou clínicas de recorrência - para ser elegível, os estudos devem relatar que a recorrência foi validada). Desfecho secundário: redução completa ou parcial da lesão após tratamento não cirúrgico. Os desfechos de interesse foram aqueles que estimaram a eficácia clínica, histológica ou radiológica de forma definida (SUÁREZ-ROA MDL, REVEIZ L, RUÍZ-GODOY RIVERA LM, ASBUN-BOJALIL J, DÁVILA-SERAPIO JE, MENJÍVAR-RUBIO AH, 2009)
Desenho do estudo	(4) MeSH term: randomized controlled clinical trials OR cohort OR prospective OR retrospective OR case series OR case control studies
Pesquisa final	1 AND 2 AND 3 AND 4
Pergunta foco	Os tratamentos não cirúrgicos são eficazes no manejo do GCCG?.

MeSH, *medical subject heading*

2.3. Critérios de elegibilidade

Dois observadores independentes fizeram a avaliação dos estudos de acordo com os critérios de elegibilidade: (1) artigos originais em humanos (ensaios clínicos randomizados controlados, estudos de coorte, prospectivo, retrospectivo, série de casos e caso-controle); (2) pacientes com GCCG submetidos à tratamento não cirúrgico

isoladamente ou previamente à cirurgia. Foram excluídos pacientes com Querubismo ou Tumor Marrom do Hiperparatireoidismo (pois poderiam resultar em viés ao estimar a recorrência); pacientes submetidos a tratamento cirúrgico previamente ao tratamento não cirúrgico; estudos em animais ou *in vitro*; casos clínicos, revisões de literatura, anais e apresentações em congressos.

Os resultados das buscas nas bases de dados foram combinados e, após a remoção das duplicatas (software EndNote web, Clarivate Analytics, Filadélfia, Pensilvânia, Estados Unidos das Américas), os revisores examinaram os títulos e resumos obtidos dos artigos. Os estudos que se adequaram aos critérios de elegibilidade e aqueles cujos dados foram insuficientes para que a decisão ficasse clara foram selecionados para serem lidos na íntegra. Também foi realizada uma busca manual nas listas de referências de todos os artigos selecionados e, se uma citação relevante fosse encontrada, a versão completa também era recuperada e incluída.

A avaliação completa dos artigos foi feita de maneira independente por ambos revisores. Se não houvesse acordo entre eles, um terceiro revisor analisou o artigo e tomou a decisão. Os artigos selecionados após a avaliação do texto completo foram submetidos à avaliação de qualidade.

2.4. Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade foi realizada considerando fatores que poderiam introduzir viés nos resultados. Estudos com alto risco de viés foram excluídos da análise.

Para os estudos clínicos randomizados controlados, as seguintes variáveis foram analisadas (de acordo com o *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials – RoB*)^{19, 20}:

- a) Domínio 1: análise do processo de randomização;
- b) Domínio 2: risco de parcialidade devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da atribuição à intervenção);
- c) Domínio 3: risco de viés devido à falta de dados;
- d) Domínio 4: análise da mensuração do resultado;

e) Domínio 5: risco de viés na seleção do resultado relatado.

Dentro de cada domínio de viés há perguntas de sinalização com objetivo de obter informações relevantes para uma avaliação de risco de viés e cujas respostas alimentam algoritmos que orientam os usuários para julgamentos sobre o risco de viés. As opções de resposta para as perguntas de sinalização são: (1) Sim; (2) Provavelmente sim; (3) Provavelmente não; (4) Não; (5) Sem informações¹⁹. Ao final de cada domínio, a classificação é gerada automaticamente pelo *RoB 2.0 toll* (www.riskofbias.info), podendo os revisores acatarem ou não o resultado da análise geral do risco de viés do estudo (Tabela 2).

Tabela 2: Classificação do risco de viés através do *RoB 2.0 tool*.

Julgamento de risco de viés geral	Critérios
Baixo risco	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios para este resultado
Médio risco	O estudo é considerado assim por levantar algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não apresenta alto risco de viés para qualquer domínio
Alto risco	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado Ou O estudo é considerado como tendo algumas preocupações para vários domínios de uma forma que reduz substancialmente a confiança no resultado

Para os estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e casos controle não randomizados, as variáveis foram avaliadas de acordo com a escala de NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*)²¹:

- a) Estudos de coorte: para as categorias **seleção** e **desfecho**, cada estudo pode receber no máximo 1 estrela dentro de cada item numérico da categoria; e o máximo de 2 estrelas para a categoria **comparabilidade**.
- b) Estudos de caso controle: para as categorias **seleção** e **exposição**, cada estudo pode receber no máximo 1 estrela dentro de cada item numérico da categoria; e o máximo de 2 estrelas para a categoria **comparabilidade**.

O maior escore que pode ser atribuído a um estudo são 9 estrelas (representando um baixo risco de viés). Estudos classificados com 6 estrelas ou menos representam um risco de viés elevado.

Para avaliação das variáveis nas séries de casos foi utilizado o *checklist* da Instituição Joana Briggs (*JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*), no qual 10 questões são aplicadas com a possibilidade de quatro respostas: sim; não; não informado/incerto; não aplicável. A resposta “não” para qualquer uma das questões reflete negativamente a qualidade do estudo²². A tabela 3 descreve a classificação final realizada através do somatório das respostas analisadas.

Tabela 3: Risco de viés para série de casos de acordo com *checklist* da JBI.

Julgamento do risco de viés	Critérios
Alto risco	Até 4 respostas assinaladas SIM
Médio risco	Até 7 respostas assinaladas SIM
Baixo risco	Até 10 respostas assinaladas SIM

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

2.5. Extração dos dados

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos selecionados: número de pacientes, sexo, idade, tamanho e localização da lesão (maxila ou mandíbula), classificação (agressiva e não agressiva), tratamento não cirúrgico aplicado, efeitos colaterais, follow-up e desfecho.

3. Resultados

Os resultados da busca de literatura estão descritos na Figura 1. No total, 1712 trabalhos foram encontrados nas bases de dados e na busca manual. Após a remoção dos duplicados (639), o título e o resumo de 1073 artigos foram lidos, sendo então selecionados 51 estudos para leitura na íntegra. De acordo com os critérios de elegibilidade, 15 artigos foram incluídos na síntese qualitativa: 13 séries de casos, 1 ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego e 1 estudo coorte retrospectivo.

Em relação a avaliação da qualidade dos artigos, os 13 artigos do tipo série de casos foram revisados de acordo com o *checklist* da Instituição Joana Briggs (Tabela 4); o artigo do tipo coorte retrospectivo de acordo com a Escala de NOS (Tabela 5); e o artigo do tipo ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego de acordo com *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials – RoB* (Figura 2).

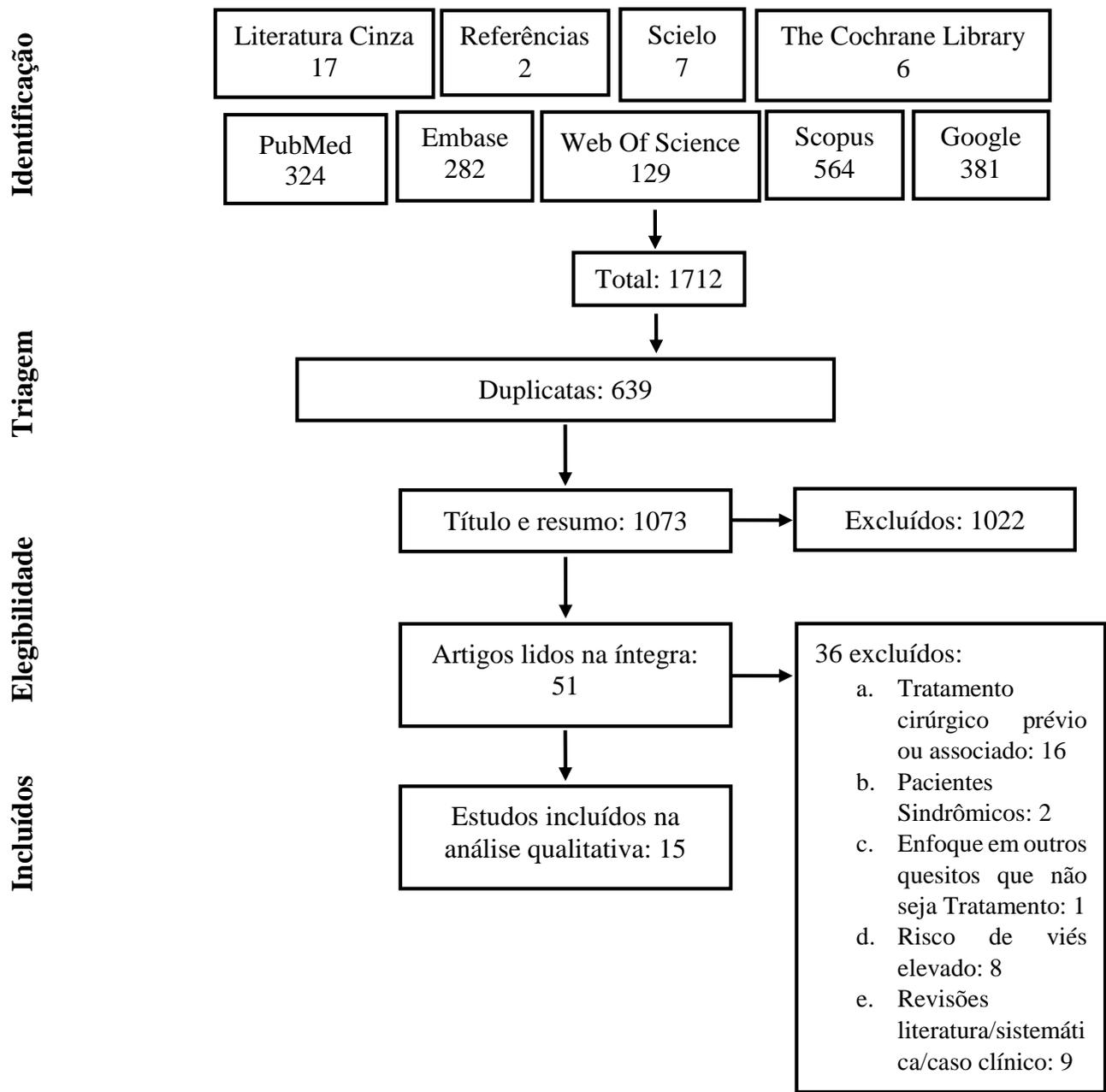


Figura 1: Diagrama PRISMA dos estudos incluídos na revisão sistemática

Tabela 4: Análise de qualidade das séries de casos de acordo com a JBI.

Autores	1. Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	6. Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo?	7. Houve relatos claros de informações clínicas dos participantes?	8. Os desfechos ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	9. Houve um relato claro das informações demográficas do (s) local (is) / clínica (s)?	10. A análise estatística foi apropriada?	Total	Risco de Viés
Allon et al., 2009	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	6	Médio
Borges et al., 2008	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	7	Médio
Bredell et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	NA	5	Médio
Cavalcante et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Incerto	NA	Sim	6	Médio
De Lange et al., 1999	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	NA	NA	5	Médio
Dolanmaz et al., 2016	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	6	Médio
Nesse et al., 2004	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	7	Médio
Nogueira et al., 2010	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	NA	5	Médio
Nogueira et al., 2020	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	NA	5	Médio
Pogrel 2003	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	NA	NA	6	Médio
Rosenberg et al., 1997	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	NA	5	Médio
Tawfik et al., 2004	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	Sim	6	Médio
Vered et al., 2007	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	NA	5	Médio

JBI: Joana Briggs Critical Appraisal Checklist

Tabela 5: Análise de qualidade do estudo coorte (SCHREUDER et al., 2017) de acordo com escala NOS.

	Resposta	Total	Risco de viés
Seleção			
1. Representatividade da Coorte exposta	a. Verdaderamente representativa da média na comunidade* b. Um pouco representativa da média na comunidade* c. Grupo selecionado de usuários d. Não há descrição de derivação da coorte	X	0
2. Seleção da Coorte não exposta	a. Selecionada da mesma comunidade que a exposta* b. Selecionada a partir de uma fonte diferente c. Não há descrição de derivação da coorte não exposta	X	1
3. Determinação da exposição	a. Registro seguro (ex.: prontuários, relatórios cirúrgicos)* b. Entrevistas estruturadas* c. Auto relato escrito d. Sem descrição	X	1
4. Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	a. Sim* b. Não	X	1
Comparabilidade			
1. Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	a. Controles do estudo através de Exames de Imagens (RX, tomografias)* b. Controles do estudo para fatores adicionais (Efeitos colaterais)*	X X	1 1
Desfecho			
1. determinação do desfecho	a. Avaliação cega independente* b. Registro acoplado* c. Auto relato d. Sem descrição	X	0
2. O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?	a. Sim* b. Não	X	1
3. Adequação de acompanhamento das coortes	a. Seguimento completo - todos os indivíduos* b. Perdas de seguimento com improvável risco de viés c. Auto relato d. Taxa de seguimento < 80%, sem descrição das perdas e. Não descrito	X	1

7 - Baixo

NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*

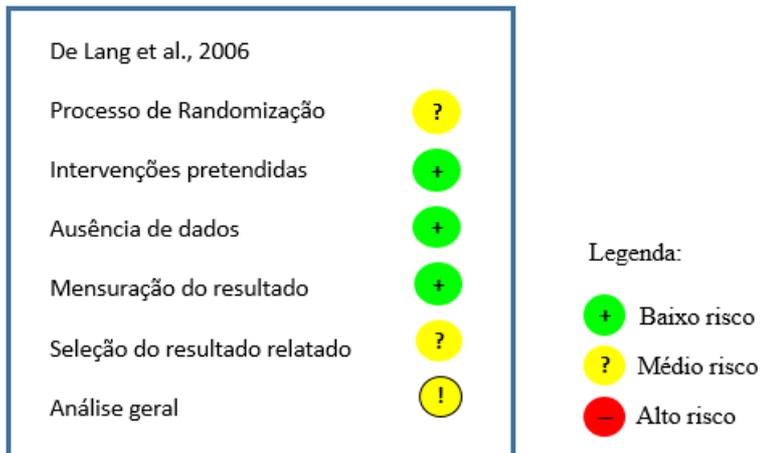


Figura 2: Análise de risco de viés do estudo clínico randomizado controlado (De LANGE et al., 2006) de acordo com o RoB 2 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*).

Autores, desenho do estudo, número de pacientes, sexo, idade média, localização e tamanho médio da lesão, classificação², protocolo do tratamento não cirúrgico, resultado, acompanhamento (follow-up) e desfecho do estudo estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6: Metodologia, protocolo de tratamento e resultados dos estudos incluídos na revisão

Autores, ano	Desenho do estudo	Número de pacientes	Idade (anos)	Localização	Tamanho (cm)	Classificação	Protocolo tratamento	Resultado	Follow-up (meses)	Efeitos colaterais	Cirurgia posteriormente	Desfecho
Allon et al., 2009	Retrospectivo	5 (4 homens e 1 mulher)	40.4	3 Mandíbula; 2 Maxila	3.2 x 2.3	3 A; 2 NA	Spray nasal de calcitonina de salmão 200 UI (Miacalcin - Novartis Pharma Ceuticals), variando de 1-2 aplicações diárias, média de 28 meses.	Radiografia panorâmica demonstrou completa ossificação em 4 pacientes; completa resolução em 1 paciente	28	Sem efeitos colaterais	Não	Os resultados clínicos foram satisfatórios em todos os casos e a radiografia panorâmica mostrou completa resolução e ossificação das lesões
Borges et al., 2008	Série de casos	4 (2 homens e 2 mulheres)	17.25	3 Mandíbula; 1 Maxila	7.62	-	3 pacientes - Spray nasal de calcitonina de salmão 200UI/dia; 1 paciente - Calcitonina subcutânea 100UI/dia/6meses + Spray nasal de calcitonina de salmão 200UI/dia/6 meses. Tratamento variou de 12-28 meses.	1 paciente - definição dos limites da lesão; 2 pacientes - redução no tamanho; 1 paciente- limitação do crescimento.	12	-	1 paciente - curetagem do remanescente da lesão; 1 paciente - osteoplastia estética.	Resultados satisfatórios em todos os pacientes, principalmente naqueles cujas as lesões eram da variante agressiva.
De Lange et al., 1999	Série de casos	4 (3 homens e 1 mulher)	12.25	4 Mandíbula	-	-	Calcitonina humana subcutânea 100UI/dia, variando de 12-15 meses; 1 paciente - inicialmente aplicação de Prednisona intralesional, 2 vezes com 6 semanas de intervalo entre as aplicações + Calcitonina humana subcutânea 100UI/dia + Spray nasal de calcitonina de salmão 200 UI/dia (paciente ficou com medo das aplicações subcutâneas e por isso modificou a forma de administração).	Em todos os pacientes foi observada remissão completa da lesão através exames de imagem	17.75	3 pacientes - náusea, diarreia, rubor e dor de cabeça	Não	O uso de Calcitonina no tratamento de grandes GCCG é uma alternativa promissora; Acompanhamento a longo prazo para observação de recidiva.
De Lange et al., 2006	Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo-cego	14 (7 Grupo Placebo - 1 homens e 6 mulheres; 7 Grupo Calcitonina - 5 homens e 2 mulheres)	26 (Grupo Placebo - 29; Calcitonina - 22).	8 Mandíbula; 4 maxila; 2 Mandíbula e Maxila.	Grupo Placebo - 2.44 x 2.6 ; Grupo Calcitonina - 3.07 x 2.48	Grupo Placebo - 1 A e 6 NA; Grupo Calcitonina - 3 A e 4 NA	Grupo Placebo - receberam spray nasal solução salina por 3 meses + após, Spray de Calcitonina de Salmão 200UI/dia, por 12 meses; Grupo calcitonina - Spray Nasal de Calcitonina de Salmão 200UI/dia, por 15 meses.	Nos 3 primeiros meses não se observou diferenças no tamanho da lesão entre os grupos; nos 6 meses após o período de acompanhamento, a lesão reduziu 22.5% nos pacientes NA (10); a diferença na proporção de pacientes com redução do tamanho foi significativamente limítrofe entre as variantes A e NA (p = 0.058). Na variante A 2 dos 4 pacientes apresentaram um crescimento da lesão; Remissão completa não foi observada.	6	Náusea, diarreia, rubor e tontura; sangramento nasal esporádico observado no início do tratamento.	Não	Devido ao número limitado de pacientes e ao efeito relativamente pequeno da calcitonina de salmão em comparação com o relatório anterior, o poder deste estudo é restrito. Outras limitações do estudo estão relacionadas ao curto período de tratamento feito no grupo placebo e a falta de equilíbrio ente os grupos nas variantes A e NA; pode ser necessário um período mais longo de tratamento e / ou uma dose mais alta de spray nasal de calcitonina para obter remissão completa nesses pacientes. É necessária uma investigação mais aprofundada com um período mais prolongado de uso de placebo para avaliar a dose e via de administração ideais para a terapia com calcitonina no GCCG.

Pogrel 2003	Série de casos	10 (4 homens e 6 mulheres)	11.6	10 Mandíbula	4.3	10 A	Calcitonina humana subcutânea 100UI/dia, variando de 19-26 meses; 1 paciente - Spray Nasal de Calcitonina de Salmão (não específica a dose), por 4 meses.	Em todos os pacientes não foi observada qualquer mudança no RX panorâmico do 4º ao 6º mês de tratamento, mas após esse período, 8 pacientes apresentaram resolução da lesão em 18 meses. 1 paciente apresentou recidiva após 26 meses do término do tratamento.	33	-	1 paciente - curetagem da lesão após recidiva	Essa proposta de tratamento continua sendo intrigante, apresentando alguma medida de sucesso.
Rosenberg et al., 1996	Série de casos	3 (2 homens e 1 mulher)	12.33	3 Mandíbula	-	-	Calcitonina Humana Subcutânea 100UI/dia, variando 6-15 meses; 2 pacientes - receberam após a aplicação subcutânea Spray Nasal de Calcitonina de Salmão 200UI/dia, variando 7-14 meses; 1 paciente - administrado 2 injeções intralésionais de Metil prednisona com 6 semanas de intervalo cada prévia ao tratamento com calcitonina.	Foi observada redução da área radiolúcida e formação óssea através do RX panorâmico em todos os pacientes.	8	2 pacientes - Náusea, diarreia, dor de cabeça e rubor.	1 paciente - curetagem do remanescente da lesão + apicectomia dentes 43 e 44	Em vista da redução contínua das lesões nas radiografias durante o tratamento, a terapia com calcitonina pode ser eficaz.
Vered et al., 2007	Série de casos	4 (3 homens e 1 mulher)	23.5	4 Mandíbula	-	4 A	Spray nasal de calcitonina de salmão 200UI - 400UI/dia (Miacalcic - Novartis Pharma Ceuticals)	3 pacientes - formação óssea discreta; 1 paciente - diminuição da lesão. Após término de todo o tratamento, observou-se resolução total da lesão e apenas 1 paciente perdeu segmento.	19.33	-	4 pacientes - curetagem do remanescente da lesão.	Apesar das lesões não terem melhorado significativamente de tamanho, o leve grau de calcificação e o aumento da espessura das placas corticais permitiram um tratamento cirúrgico mais conservador, sem prejuízo funcional grave. Além disso, o tratamento deve ser ajustado de acordo com a alteração do perfil de CTR (receptor de calcitonina) e GCR (receptor de glicocorticoide) observado nas células.
Cavalcante et al., 2018	Retrospectivo	16 (6 homens e 10 mulheres)	16.3	10 Mandíbula; 6 Maxila	-	-	6 aplicações intralésionais de Triancinolona bissemanalmente.	14(87.5%) pacientes apresentaram um aumento no número médio de pixel, demonstrando um aumento no volume de osso formado após o tratamento (estatisticamente significante - p = 0.0027); 1 paciente apresentou recidiva, onde foi feito curetagem após; 2(12.5%) pacientes não responderam positivamente e foi indicado tratamento adicional.	-	-	1 paciente - curetagem da lesão após recidiva	Ferramentas para análise de valores de pixels mostraram-se úteis para quantificar o ganho ósseo em pacientes submetidos ao tratamento com corticoide intralésional. Devem ser devidamente explorados e usados junto com o tratamento. Além disso, permitem ao cirurgião-dentista acompanhar os pacientes com mais segurança, avaliando se o tratamento está sendo eficaz ou não em cada caso.
Dolanmaz et al., 2016	Série de casos	7 (4 homens e 3 mulheres)	18.28	4 Mandíbula; 3 Maxila	3.85	-	Aplicação intralésional 7ml (solução de 3.5ml Kenacort-A + 3.5ml marcaína)/ 1 vez por semana, por 6 semanas.	4 pacientes - resolução total e ossificação através da radiografia panorâmica; 3 pacientes - diminuição do tamanho da lesão.	39	Sem efeitos colaterais	1 paciente - curetagem do remanescente da lesão; 1 paciente - curetagem do remanescente da lesão + extração dentes 34 e 35 + enxerto; 1 paciente - abandonou o tratamento após o término e realizou a curetagem do remanescente da lesão em outro serviço.	Aparentemente, o tratamento com injeções intralésionais de esteroides é vantajoso para grandes GCCG, a fim de reduzir o tamanho da lesão e, assim, minimizar a necessidade de ressecção óssea extensa e perda de dentes que podem resultar em defeitos funcionais e estéticos. O presente estudo sugere que a injeção intralésional de

												esteroides é segura e eficaz para o tratamento de GCCG em crianças e adultos jovens. O método de tratamento pode ser considerado uma alternativa à ressecção cirúrgica. O efeito do corticoide é tempo-dependente, de acordo com os achados. Foi observada uma boa resposta ao tratamento primário com corticoides intralesionais, ocorrendo uma mudança das características clínicas e microscópicas da lesão.
Nesse et al., 2004	Série de casos	3 (mulheres)	33.33	1 Mandíbula; 2 Maxila	5.5	3 A	Aplicação intralesional de Triancinolona (10mg/ml) 1 vez/semana, por 6 semanas.	Através da avaliação por tomografia computadorizada, 3 pacientes apresentaram ossificação parcial da lesão; 1 paciente também apresentou redução do tamanho da lesão.	21	Sem efeitos colaterais	1 paciente - curetagem do remanescente da lesão; 2 pacientes - curetagem do remanescente da lesão + osteoplastia estética.	
Nogueira et al., 2010	Série de casos	21 (11 homens e 10 mulheres)	15.52	13 Mandíbula e 8 Maxila	-	10 A; 11 NA	Aplicação intralesional de Triancinolona hexaacetona 20mg/ml + lidocaína 2% com adrenalina 1:200.00 - 1:1 - 1ml da solução a cada 1cm ³ de lesão, totalizando 6 aplicações bissemanalmente.	Através da avaliação por RX panorâmico, 15 pacientes tiveram boa resposta ao tratamento (estabilização ou regressão no tamanho, ausência de sintomas, aumento da radiopacidade nas radiografias e aumento da dificuldade de penetração da agulha na lesão durante o tratamento); 2 pacientes - resposta moderada (regressão no tamanho, aumento da radiopacidade e dificuldade de infiltração; 2 pacientes - resposta moderada (regressão no tamanho, aumento da radiopacidade); 1 paciente - resposta negativa (aumento da radiopacidade); 1 paciente - resposta negativa (sem diferenças clínicas e radiográficas após o tratamento).	64	Sem efeitos colaterais	4 pacientes - curetagem do remanescente da lesão; 8 pacientes - osteoplastia estética; 2 pacientes - ressecção cirúrgica (não responderam ao tratamento).	O uso da corticoterapia como uma abordagem terapêutica alternativa no tratamento da GCCG tem mostrado excelentes resultados, e a reparação total das estruturas ósseas afetadas tem sido observada na maioria dos casos, com invasão mínima do tecido, evitando mutilações desnecessárias dos pacientes. A etiopatogenia da doença deve ser esclarecida e a pesquisa enfatizando marcadores específicos para osteoclastos, macrófagos e fibroblastos deve ser incentivada para promover esse objetivo.
Nogueira et al., 2020	Série de casos	11 (4 homens e 7 mulheres)	23	8 Mandíbula; 3 Maxila	-	8 A; 3 NA	Aplicação intralesional de Triancinolona hexaacetona 20mg/ml + lidocaína 2% com adrenalina 1:200.00 - 1:1 - 1ml da solução a cada 1cm ³ de lesão, totalizando 6 aplicações bissemanalmente.	Através da TC cone beam, seguindo 4 critérios: 1º - estabilização ou regressão no tamanho do tumor; 2º - ausência de sintomas; 3º - aumento na formação óssea, indicado pela calcificação central ou periférica da lesão; 4º - aumento da dificuldade de penetração da agulha na lesão durante o tratamento. Boa resposta: os 4 critérios; Moderada: 2 a 3 critérios; Negativa: 1 ou nenhum critério. 1 ciclo de tratamento: 4 pacientes (3 boa resposta e 1 resposta negativa); 2 ciclos: 5 pacientes (2 interrompido na 4ª semana - 1 devido a boa resposta e 1 resposta negativa); 3 ciclos: 2 pacientes (1 boa resposta, 1 resposta moderada).	39.81	Sem efeitos colaterais	4 pacientes - osteoplastia; 4 pacientes - curetagem do remanescente da lesão; 1 paciente - terapia com Denosumab.	Uso de injeção de corticoide intralesional parece ser uma boa alternativa de tratamento, podendo ser utilizado isolado ou associado ao tratamento cirúrgico. O uso dele como tratamento primário não previne a necessidade de tratamentos subsequentes no caso de falha da terapia.

Tawafik et al., 2006	Série de casos	10 (3 homens e 7 mulheres)	20.7	10 Mandíbula	-	-	Aplicação intralesional de Kenakort-A 40mg/ml – 5mg/1cm de radiolúcência observada na radiografia panorâmica, 1 vez por semana, por 6semanas.	3 pacientes - grande redução da lesão após 3 meses do término do tratamento observado pela radiografia panorâmico; após 6 meses observado remodelação óssea; após 1 ano completa ossificação. 7 pacientes - pouca redução da lesão após 3 meses do término do tratamento observado pela radiografia panorâmica; após 1 ano não foram observadas mais reduções no tamanho das lesões.	12	-	7 pacientes – curetagem do remanescente do tumor.	Injeção de corticoide intralesional pode ser uma boa alternativa ao tratamento cirúrgico, especialmente nos casos de lesões grandes nas quais a cirurgia causaria danos funcionais e estéticos aos pacientes.
Bredell et al., 2018	Retrospectivo	4 (2 homens e 2 mulheres)	15.5	2 Mandíbula; 1 Maxila; 1 Maxila e Mandíbula	-	-	Todos os pacientes receberam 1 ou 2 doses de corticoide intralesional inicialmente + Aplicação de Denosumab subcutâneo 70-120mg, 3 vezes a cada 2 semanas e depois mensalmente por 1 ano.	A maioria os pacientes apresentaram uma boa ossificação através da Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico e ausência de metabolismo ativo através do PET-TC. Apenas 1 paciente apresentou recidiva da lesão após 1 ano do término do tratamento.	37.25	1 paciente - cicatrizaçãoruiu da ferida e dor.	1 paciente - debulking com corticoide devido a dorrepentina.	Apesar do uso de corticoide intralesional inicialmente em todos os pacientes, o Denosumab foi usado com sucesso em 4 pacientes. A terapia com Denosumab deve ser considerada uma opção terapêutica para grandes GCCG dos maxilares. Recomenda-se uma duração de tratamento não inferior a 12 meses e acompanhamento da resposta ao tratamento pode ser feita usando PET-CT ou ressonância magnética.
Schreuder et al., 2017	Coorte retrospectivo	29 (14 Grupo II - 9 homens e 5 mulheres; 15 Grupo III - 7 homens e 8 mulheres)*	Grupo II - 15.6; Grupo III - 23.2	14 Mandíbula; 15 Maxila	Grupo II - 2.7 x 2.72 x 2.71; Grupo III - 2.47 x 2.22 x 2.85	Grupo II - 11 A e 3 NA; Grupo II - 10 A e 5 NA	Grupo II - 1 paciente: Spray nasal Calcitonina de Salmão (200ui/dia); 1 paciente: Spray nasal Calcitonina de Salmão (200UI/dia) + corticoide intralesional; 4 pacientes: iniciaram com Spray nasal de Calcitonina de Salmão + Interferon subcutâneo (interferon alfa-2a 6-3x10 ⁶ UI/m ² /dia ; interferon alfa-2b 5x10 ⁶ UI/3 vezes/semana; interferon beta-1a 6-3x10 ⁶ UI/3 vezes/semana; interferon pegilato 180ug/semana) isolado ou associado a administração Calcitonina Humana Subcutânea (100UI/dia); 2 pacientes: Calcitonina Humana subcutânea + Interferon alfa; 6 pacientes: Calcitonina Humana subcutânea. Média de tratamento 25 meses. Grupo III - 15 pacientes terapia medicamentosa + enucleação conservadora do remanescente da lesão.	Grupo II - 9 pacientes: completa remodelação ou ossificação; 4 pacientes: lesão residual não progressiva; 1 recidiva após 1.1 ano término do tratamento. Grupo III - 12 pacientes: completa remodelação; 3 pacientes:lesão residual não progressiva (considerado fibrose).	Grupo II - 36; Grupo III - 40	Spray nasal de Calcitonina de Salmão: 10 pacientes - 2 com sintomas mínimos (epistaxe); Calcitonina Humana subcutânea: 21 pacientes - 16 com sintomas mínimos (náusea, vômito, problemas no local da injeção e rubor); Interferon não-pegilato: 5 pacientes - todos com sintomas mínimos e 4 efeitos moderados (hipotireoidismo, depressão, netropenia, transaminase elevada, perda do apetite, mialgia, fadiga, queda de cabelo, febre); Interferon pegilato: 8 pacientes - 7 com sintomas mínimos, 5 sintomas moderados (netropenia, transaminase elevada, fadiga, problemas no local da injeção, febre, diarreia, artralgia, mal-estar), 1 sem efeitos colaterais. Corticoide: 4 pacientes sem efeitos colaterais.	Grupo III - 15 pacientes enucleação conservadora do remanescente da lesão	Este estudo enfatiza o papel adquirido e a eficácia dos agentes farmacológicos no tratamento de GCCG agressivo e não agressivo. Com essa abordagem, as taxas de recorrência a longo prazo e a necessidade e morbidade associadas à cirurgia foram diminuídas. Para minimizar a toxicidade e a duração do tratamento e maximizar a sobrevida livre de doença, atualmente o tratamento pode ser individualizado apenas com base na experiência clínica e na evidência disponível limitada.

A amostra variou de três²³ a 29 pacientes⁶, totalizando 145 pacientes, sendo 75 (51,72%) mulheres e 70 (48,28%) homens, com média de idade de 19,91 anos. A maxila foi acometida em 45 (31,04%) casos, enquanto a mandíbula foi afetada em 97 (66,89%) e em 3 (2,07%) casos ambos os maxilares foram acometidos. 63 (64,95%) eram lesões agressivas e 34 (35,05%) lesões não agressivas. Em seis estudos²⁴⁻²⁹ esta classificação não foi realizada (n= 48).

Dos estudos selecionados, sete utilizaram apenas a calcitonina como tratamento principal^{12, 24-26, 30-32}, seis utilizaram injeção intralesional de corticoide^{15, 23, 27, 28, 33, 34}, um utilizou o Denosumab²⁹ e um associou terapias⁶. Nenhum estudo utilizou o imatinib.

No geral, dos 145 pacientes submetidos ao tratamento conservador, 40,68% (n=59) precisaram realizar tratamento cirúrgico adicional, sendo 44 curetagens no remanescente da lesão, 12 osteoplastias estéticas, 2 ressecções e 1 *debulking* com corticoide.

3.1. Calcitonina

Os estudos que administraram a calcitonina incluíram um total de 61 pacientes. Trinta e um apresentaram a variante agressiva da lesão e 17 a variante não agressiva. Em três estudos não foi especificada a classificação²⁴⁻²⁶. A média de idade foi de 20,36 anos, sendo a mandíbula o sítio mais acometido (42 pacientes). O tamanho médio das lesões foi de 4.12cm (comprimento), porém não foi mencionado em três estudos^{25, 26, 32}. O protocolo foi semelhante nos estudos, variando o tempo de tratamento e a forma de administração da calcitonina. O spray nasal de calcitonina de salmão foi utilizado em 34 pacientes, a administração subcutânea de calcitonina humana em 22 pacientes e em 5 pacientes ocorreu associação dos tipos.

Em todos os estudos, a avaliação dos resultados foi realizada por meio de acompanhamento por exames imaginológicos (radiografia panorâmica^{6, 24-26, 30-32} ou tomografia computadorizada helicoidal^{12, 25}). Apenas De Lang et al. (2006) relataram as diferenças encontradas entre as variantes agressiva e não agressiva, afirmando que a diferença em relação a redução do tamanho da lesão foi limítrofe entre elas, e que, após 6 meses de acompanhamento, nos pacientes com a variante não agressiva (n=10), a lesão

reduziu o seu volume em 22.5%. Em quatro pacientes com a variante agressiva ocorreu crescimento da lesão. Já a remissão completa não foi observada em nenhum paciente¹². Nos demais estudos^{6, 24-26, 30-32} (n=47), em 63.82% dos casos ocorreu completa resolução da lesão (n=30), em 17.02% redução em seu tamanho (n=8), em 14.89% completa ossificação (n=7), 2.12% limitação do crescimento (n=1) e 2.12% definição dos limites (n=1).

Em relação aos efeitos colaterais, em dois estudos isso não foi mencionado^{34, 31}, em um não houve efeitos colaterais³⁰, e em cinco foram relatados náusea, cefaléia, rubor, diarreia e epistaxe^{6, 12, 26, 32}. A média de acompanhamento foi de 19.79 meses, variando de seis¹² a 34 meses^{6, 30}.

A complementação cirúrgica não foi necessária em três estudos^{12, 25, 30} (n=23). Curetagem do remanescente da lesão foi realizada em 16 pacientes^{6, 24, 26, 31, 32} e em um paciente foi realizada apenas a osteoplastia estética²⁴. Recidivas foram encontradas em dois pacientes após 13.2 (n=7)⁶ e 26 meses (n=10)³¹ do término do tratamento. Apenas um paciente descontinuou o tratamento no estudo de Vered et al. (2007)³².

3.2. Corticoide

Dos 68 pacientes que foram submetidos a injeção intralesional com corticoide, 21 (30,89%) apresentavam a variante agressiva, 14 (20,58%) a variante não agressiva e em três estudos (n=33; 48,53%) não foi especificada a classificação^{27, 28, 34}. A média de idade dos pacientes foi de 21,18 anos. A mandíbula foi o sítio mais acometido (n=46; 67,65%), seguido pela maxila (n=22; 32,35%). Apenas dois estudos mencionaram o tamanho médio das lesões, que variou de 3,85cm²⁸ para 5,5cm (comprimento)²³.

Em todos os estudos a triancinolona foi utilizada, com uma^{23, 28, 34} ou duas^{15, 27, 33} injeções semanais, durante seis semanas e a avaliação dos resultados foi realizada por meio de radiografias panorâmicas^{15, 23, 27, 28, 33, 34}. Em 57,35% dos casos ocorreu diminuição da lesão (n=39), formação óssea em 25% (n=17), resolução total em 10,29% (n=7) e em 7,35% (n=5) não houve resposta ao tratamento.

Quatro estudos relataram não haver quaisquer efeitos colaterais^{15, 23, 28, 33} e dois^{27, 34} não mencionaram. O tempo médio de acompanhamento foi de 35.16 meses, variando de vinte e um²³ a 64 meses¹⁵. Em um estudo essa informação não constava²⁷.

A cirurgia posterior foi realizada em algum caso em todos os estudos, totalizando 34 pacientes. Em 20 pacientes foi necessário realizar a curetagem do remanescente da lesão^{15, 23, 27, 28, 33, 34}, osteoplastia estética em doze pacientes^{15, 33}, curetagem associada a osteoplastia em dois²³ e ressecção total da lesão em dois pacientes¹⁵. Apenas uma recidiva foi relatada²⁷. No estudo de Dolanmaz et al. (2016), um paciente descontinuou o tratamento²⁸.

3.3. Denosumab

Dos cinco pacientes submetidos ao tratamento com Denosumab²⁹, quatro foram incluídos nessa revisão, pois em um paciente foi realizado o tratamento cirúrgico durante a terapia medicamentosa. Os autores não especificaram a classificação e o tamanho das lesões. A média de idade dos pacientes foi de 15,5 anos. A mandíbula foi mais acometida (n=2), seguida pela maxila (n=1) e ambos os arcos (n=1).

Todos os pacientes receberam de 1 a 2 doses de corticoide intralesional no início do tratamento. A dose do Denosumab variou de 70 a 120mg, aplicado por via subcutânea 3 vezes em 2 semanas e depois 1 vez ao mês por 1 ano.

A avaliação dos resultados da terapia foi feita através da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Dos quatro pacientes, três apresentaram uma boa ossificação e, ao final do tratamento, todos apresentaram ausência de metabolismo ósseo ativo na região da lesão. O tempo médio de acompanhamento foi de 37,25 meses.

Efeito colateral foi observado em um paciente, que apresentou cicatrização ruim da ferida e dores. Em um paciente foi necessário realizar um *debulking* com corticoide intralesional devido a dor repentina após o término do tratamento com Denosumab. Recidiva foi relatada em um paciente após 1 ano do término do tratamento.

3.4. Associação de terapias

O trabalho de Schreuder et al. (2017) fez uma análise coorte retrospectiva com 33 pacientes⁶. Destes, quatro foram submetidos apenas ao tratamento cirúrgico e por isso foram excluídos desta revisão. Dos 29 pacientes restantes, 21 (72,41%) apresentavam a variante agressiva da lesão e 8 (27,59%) a variante não agressiva. A média de idade foi de 19,4 anos, sendo a mandíbula o sítio de acometimento de 14 pacientes e a maxila de 15 pacientes. O tamanho médio das lesões foi de 2,58 x 2,47 x 2,78cm (comprimento/altura/profundidade).

Em relação ao tipo de tratamento medicamentoso realizado, apenas um paciente recebeu uma medicação única (spray nasal de calcitonina de salmão). Em 13 pacientes foi realizado uma associação de medicações, como o interferon alfa (Tabela 4), e em 15 pacientes, além da terapia medicamentosa, a enucleação conservadora do remanescente lesional foi realizada.

A avaliação dos resultados dos tratamentos foi realizada através da tomografia computadorizada helicoidal. Completa ossificação foi observada em 21 pacientes, diminuição da lesão em quatro pacientes e três pacientes apresentaram lesão residual não progressiva (o que os autores consideram como fibrose). O tempo médio de acompanhamento foi de 38 meses.

Em relação aos efeitos colaterais, 30 pacientes apresentaram sintomas mínimos (epistaxe, náusea, vômito, problemas no local da injeção e rubor), nove efeitos moderados (hipotireoidismo, depressão, netropenia, transaminase elevada, perda do apetite, mialgia, fadiga, queda de cabelo, febre, problemas no local da injeção, diarreia, atralgia, mal-estar) e cinco pacientes não apresentaram quaisquer efeitos colaterais. Recidiva foi relatada em um paciente após 1,1 ano do término do tratamento.

4. Discussão

Apesar de ser uma lesão benigna, o GCCG apresenta a variante agressiva que pode levar a comprometimentos funcionais e estéticos severos^{2,4}. O tratamento mais comum é a remoção cirúrgica^{6,9}. Porém, devido principalmente ao tamanho que a lesão pode alcançar e suas altas recidivas, o tratamento conservador medicamentoso tem sido utilizado em muitos casos^{6,12,15,27,29}. O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia dessas modalidades terapêuticas em pacientes com GCCG não submetidos à excisão cirúrgica prévia. Não encontramos nenhum estudo que comparasse terapias não cirúrgicas. Encontramos apenas uma revisão sistemática, de 2009, cujo enfoque era a comparação do tratamento primário cirúrgico ao não cirúrgico do GCCG, na qual os autores concluíram que não havia ensaios clínicos randomizados suficientes para essa comparação ou mesmo evidências consistentes sobre a eficácia das terapias não cirúrgicas⁹.

O GCCG tem predileção por indivíduos jovens, do sexo feminino e acomete mais a mandíbula do que a maxila, preferencialmente a região anterior cruzando a linha média, sendo que na infância a maior ocorrência é relatada no sexo masculino^{2,4,35}. Dos 145 pacientes descritos nessa revisão, 51.72% eram mulheres. A média de idade foi de 19.91 anos e o sítio mais acometido foi a mandíbula (66.89% dos casos), corroborando a literatura.

Determinar a variante da lesão é um importante fator para guiar o tratamento. As lesões agressivas geralmente acometem crianças e adolescentes e, por apresentarem crescimento rápido, podem chegar a proporções na qual o tratamento cirúrgico (como a ressecção) pode causar danos funcionais e estéticos importantes^{2,4-6}. Nessa revisão, 64,94% dos casos eram lesões agressivas. O tratamento não cirúrgico, nestes casos, pode ser usado na tentativa de reduzir o tamanho da lesão antes da cirurgia, cessar o seu crescimento, ou mesmo prevenir recidivas^{6,12,27,29,34}.

4.1. Calcitonina

Desde sua primeira descrição por Harris em 1993 para o tratamento do GCCG, a calcitonina tem sido utilizada com frequência³⁶. Estudos imunohistoquímicos têm

demonstrado que as células gigantes presentes no GCCG atuam de maneira semelhante aos osteoclastos, além de possuírem receptores de calcitonina em sua membrana. A ligação da calcitonina com o receptor faz com que ocorram alterações na estrutura celular, levando a inibição da síntese de DNA pelas células^{6, 12, 30, 37}. Este motivo respalda a sua utilização no tratamento do GCCG. Dos estudos incluídos nessa revisão, 61 pacientes (42,06%) foram submetidos ao tratamento com calcitonina^{6, 12, 24-26, 30-32}.

O protocolo de tratamento foi semelhante: calcitonina humana subcutânea 100UI por dia ou spray nasal de calcitonina de salmão 200UI por dia. O tempo de utilização depende dos resultados, mas de acordo com nossos achados, em geral, o tratamento é longo, variando de seis²⁶ a até 34 meses³⁰. O maior número de pacientes que usaram a calcitonina de salmão na forma de spray ocorreu porque atualmente a calcitonina humana não está mais disponível e, além disso, a calcitonina de salmão parece ser mais potente⁶.

Em relação aos resultados desta terapia, apenas De Lange et al. (2006) não observaram remissão completa da lesão em nenhum paciente. Além disso, este foi o único estudo que comparou os resultados entre as variantes agressiva e não agressiva, mostrando que esta diferença foi limítrofe, com redução no tamanho da lesão em 10 pacientes com a variante não agressiva¹². Já nos demais estudos^{6, 24-26, 30-32}, destaca-se a resolução total da lesão ao término do tratamento (30 de 61 pacientes).

Uma desvantagem associada ao uso da calcitonina são os efeitos colaterais. Apesar de Allon et al. (2009) reportarem que não houve qualquer efeito colateral³⁰, em outros estudos^{6, 12, 25, 26, 32} foram relatados náusea, cefaléia, rubor, diarreia e epistaxe. A complementação cirúrgica para o término do tratamento foi realizada em 17 dos 61 pacientes^{6, 24, 26, 31, 32} e a recidiva relatada em dois casos^{6, 31}.

4.2. Corticoide

A partir da década de 1980, a utilização de corticoides intralesionais se iniciou para o tratamento de lesões intraósseas e na mucosa oral³⁸. Em 1988, Jacoway et al. administraram, pela primeira vez, uma solução com triancinolona acetonida e anestésico local (lidocaína 2% com adrenalina 1:100000) no GCCG, injetando 2 mL a cada 1 cm de lesão, uma vez na semana, por 6 semanas³⁹. Dos estudos incluídos nesta revisão (68

pacientes), três^{15, 27, 33} modificaram este protocolo, realizando duas injeções semanais ao invés de uma.

Os corticoides intralesionais têm sido utilizados porque: (1) inibem a produção extracelular de proteases lisossomais; (2) induzem apoptose em células do tipo osteoclastos; (3) inibem fatores de transcrição para proliferação intracelular; (4) induzem efeitos anti-angiogênicos nas células endoteliais. Todos esses fatores levam a uma inibição da reabsorção, impedindo assim o crescimento do GCCG^{15, 34}. Suas vantagens incluem o baixo custo e a simplicidade técnica do procedimento, bem como a preservação de estruturas adjacentes e baixa morbidade ao paciente^{12, 14, 23, 40-44}.

Embora alguns autores⁴⁵ considerem que essa terapia seja eficaz no manejo do GCCG, outros afirmam que os resultados são controversos¹². Neste estudo, em 57,35% dos pacientes houve diminuição do tamanho da lesão. Como a resolução total foi relatada apenas em sete pacientes, a cirurgia após o tratamento foi necessária em 35 pacientes. Uma possível explicação para a necessidade de intervenção cirúrgica é a neoformação óssea ocasionada pela administração do corticoide que, com o passar das aplicações, dificulta a penetração da agulha na lesão. Desta forma, não há necessariamente a total formação óssea, permanecendo uma área de radiolucidez que é observada na radiografia^{15, 23, 27, 28, 33}.

Apesar de nenhum estudo incluído relatar quaisquer efeitos colaterais, as desvantagens do uso de corticoide intralesional incluem seus efeitos sistêmicos (principalmente em pacientes imunocomprometidos e diabéticos), como úlcera péptica e infecções³⁴, além do desconforto causado pelas injeções e a assiduidade do paciente ao tratamento^{12, 14, 23, 40, 41, 43}.

4.3. Denosumab

Partindo do pressuposto que as células gigantes presentes no GCCG são análogas aos osteoclastos, a terapia com a utilização do Denosumab tem sido adotada em alguns pacientes. O Denosumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao ativador do receptor do fator nuclear- κ B ligante (RANKL). Por sua vez, o RANK é expresso na superfície de pré-osteoclastos e o RANKL na superfície de osteoblastos. Quando ocorre a ligação do

RANK com o RANKL, a célula precursora se transforma em osteoclasto, que por sua vez reabsorve o osso. Como o Denosumab também se liga ao RANKL, ele impede da ligação RANK – RANKL, impedindo assim o processo osteolítico^{29, 46}.

Apenas um estudo foi incluído nesta revisão²⁹. Todos os pacientes, ao final do tratamento, mostraram ausência de metabolismo ósseo ativo na região da lesão. Apesar de, em todos os pacientes ter sido realizado pelo menos uma injeção de corticoide intralesional antes do início do tratamento, os autores afirmam que essa quantidade não seria suficiente para interferir nos resultados do tratamento com o Denosumab²⁹.

Em decorrência da semelhança histológica e metabólica com os tumores de células gigantes (TCG) dos ossos longos e estudos comprovando a eficácia do Denosumab no tratamento destes tumores, faz-se uma tentativa de tratamento para o GCCG utilizando o mesmo protocolo. Chawla et al. (2019) realizaram um estudo multicêntrico (aberto, fase 2) com o objetivo de avaliar a eficácia do Denosumab no tratamento dos TCG ressecáveis ou não. Apesar dos efeitos adversos (os mais relatados foram a hipofosfatemia, dores nas extremidades, anemia e osteonecrose na mandíbula), eles concluíram que o Denosumab mostrou controle da doença em longo prazo e uma relação risco-benefício favorável⁴⁷. Entretanto, são necessários mais estudos para determinar a sua real eficácia no tratamento do GCCG.

4.4. Associação de terapias

A associação de terapias medicamentosas foi realizada quando a lesão não respondia positivamente ao tratamento primário, independente de ser a variante agressiva ou não agressiva⁶. Nestes casos, o interferon alfa foi usado. Ele é um fármaco anti-angiogênico utilizado no tratamento de grandes hemangiomas e tumores vasculares⁴⁸. Como o GCCG é uma lesão vascularizada, acredita-se que ele possa responder positivamente a terapia anti-angiogênica^{6, 49-51}.

A grande desvantagem de utilizar esse tipo de tratamento são os efeitos colaterais causados, que podem ser leves (como náuseas, vômito) ou severos (como pancreatites, doenças autoimunes induzidas por fármacos), além do longo período de tratamento⁶. No estudo de Schreuder et al. (2018), os efeitos colaterais foram observados apenas nos

pacientes que fizeram o uso de interferon alfa, sendo necessário ajustar as doses ou até mesmo interromper a sua administração⁶.

Durante a busca da literatura, nós encontramos outros trabalhos relevantes que também utilizaram o interferon^{49, 50}. Entretanto, como ele foi utilizado como uma terapia adjuvante (foi realizada a enucleação da lesão e depois a terapia adjuvante com interferon), esses estudos não foram incluídos na análise final.

4.5. Outras considerações

Baseado no exposto, a tabela 7 resume as vantagens e desvantagens das terapias não cirúrgicas no manejo do GCCG.

Tabela 7: Comparação entre a terapias não cirúrgicas de acordo com os estudos incluídos

	Calcitonina	Injeção intralesional de corticoide	Denosumab/ Interferon Alfa
Vantagens	Fácil administração	Fácil administração Baixo custo	Indicado quando há falhas de outras terapias
Desvantagens	Efeitos colaterais Tempo de tratamento longo Adesão do paciente Alto custo	Efeitos sistêmicos	Efeitos colaterais graves

Algumas limitações foram encontradas durante a realização desta revisão. A maioria dos estudos incluídos foram classificados como de média qualidade. Adicionalmente, a falta de estudos clínicos randomizados (que representam uma forte evidência, principalmente quando a randomização é feita de maneira adequada, reduzindo o risco de viés). A análise de subgrupos (idade; tamanho da lesão; lesões agressivas e não agressivas; tratamento de lesões primárias com lesões recorrentes) não pode ser realizada devido à falta de dados em muitos estudos (Tabela 4), a diferença no processo de avaliação dos resultados (alguns avaliaram através da radiografia panorâmica, outros pela tomografia computadorizada) e a falta de padronização na mensuração dos tamanhos das

lesões. Por fim, não foi possível realizar a metanálise devido a heterogeneidade dos estudos incluídos (apenas um ensaio clínico randomizado foi incluído).

Com base em nossos achados, destacamos que, principalmente em crianças e adolescentes, onde a variante agressiva é mais frequente, a utilização das terapias conservadoras deve ser considerada como primeira opção de tratamento, evitando cirurgias mutiladoras e prejuízos estéticos, funcionais e emocionais.

5. Conclusão

As modalidades de tratamento não cirúrgico no manejo de pacientes com GCCG são alternativas válidas, principalmente nos casos onde o tratamento cirúrgico está contraindicado ou acarreta perda importante de função e estética (ressecções). Foram encontrados estudos utilizando a calcitonina subcutânea ou spray nasal, corticoides intralesionais, denosumab e interferon alfa. No geral, todos demonstraram resultados positivos e semelhantes, especialmente quanto à diminuição do tamanho da lesão. Com base nos achados, dentre as terapias utilizadas, a corticoterapia intralesional é a de menor custo e menos efeitos colaterais relatados. Entretanto, não foram encontrados estudos que comparassem terapias não cirúrgicas. Os efeitos colaterais e a necessidade de complementação cirúrgica deve ser considerada quando a terapia não cirúrgica é eleita para o manejo do GCCG.

6. Referências

1. Speight PM, Takata T. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Archiv*. 2018;472(3):331–339. doi: 10.1007/s00428-017-2182-3
2. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS. Central giant cell lesion of the jaws: An updated analysis of 2270 cases reported in the literature. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(8):731–739. doi: 10.1111/jop.12730
3. Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas: A systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2002;31(4):213–217. doi: 10.1038/sj.dmfr.4600700
4. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, et al. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986;44(9):708–13. doi: 10.1016/0278-2391(86)90040-6
5. 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):159-75. doi: 10.1016/0030-4220(53)90151-0
6. Schreuder WH, van den Berg H, Westermann AM, et al. Pharmacological and surgical therapy for the central giant cell granuloma: A long-term retrospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(2):232-243. doi: 10.1016/j.jcms.2016.11.011
7. Balaji P, Balaji SM. Central giant cell granuloma - A case report. *Indian J Dent Res*. 2019;30(1):130–132. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_61_19
8. Gupta B, Stanton N, Coleman H, et al. A novel approach to the management of a central giant cell granuloma with denosumab: A case report and review of current treatments. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(7):1127–1132. doi: 10.1016/j.jcms.2015.04.011
9. Suárez-Roa MDL, Reveiz L, Rivera LMR, et al. Interventions for central giant cell granuloma (CGCG) of the jaws. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):CD0007404. doi: 10.1002/14651858.CD007404.pub2

10. Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, et al. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46(5):376–84. doi: 10.1016/0278-2391(88)90221-2
11. Terry BC, Jacoway J. Management of central giant cell lesions: An alternative to surgical therapy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 1996;6:579–601.
12. de Lange J, van den Akker HP, Veldhuijzen van Zanten GO, et al. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(9):791–795. doi: 10.1019/j.ijom.2006.03.030
13. 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 Endod.* 2007;104(5):603–615. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.04.003
14. Sezer B, Koyuncu B, Gomel M, et al. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma: a case report and review of the literature. *Turk J Pediatr.* 2005;47(1):75–81.
15. Nogueira RLM, Faria MHG, Osterne RLV, et al. Glucocorticoid and calcitonin receptor expression in central giant cell lesions: implications for therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(8):994–1000. doi: 10.1016/j.ijom.2012.01.017
16. O’Connell JE, Kearns GJ. Aggressive giant cell granuloma of the jaws treated with interferon alpha: a report of two cases. *Int J Med Sci.* 2013;82(2):163–170. doi: 10.1007/s11845-012-0858-x
17. Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P. The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 1979;61-B(2):200–204. doi:10.1302/0301-620X.61B2.438272
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
19. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
20. Higgins JPT. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, eds. *Cochrane Methods. Cochrane*

Database of Systematic Reviews; 2016;10(Suppl 1). doi: 10.1002/14651858.CD201601

21. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Available from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
22. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, eds. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. The Joanna Briggs Institute, 2020. Available from <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>
23. Crestanello Nese JP, Fernandez Luzardo CF, Robano Navatta AR. Corticoides intralesionales en lesiones a células gigantes. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2004;25(6):351-360.
24. Borges HO, Machado RA, Vidor MM, et al. Calcitonin: a non-invasive giant cells therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(7):959-963. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.03.016.
25. de Lange J, Rosenberg AJ, van den Akker HP, et al. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28(5):372-376. doi: 10.1034/j.1399-0020.1999.285280513.x.
26. Rosenberg AJ, Bosschaart AN, Jacobs JW, et al. Calcitonine therapie bij grote of recidiverende centrale reuzencelgranulomen van de onderkaak [Calcitonin therapy in large or recurrent central giant cell granulomas of the lower jaw]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1997;141(7):335-339.
27. Cavalcante IL, Barros CCS, Rodrigues KAM, et al. Quantification of bone gain in central giant cell granuloma of the jaws submitted to intralesional corticotherapy. *J Bras Patol Med Lab*. 2018;54(3):183-188. doi: 10.5935/1676-2444.20180032
28. Dolanmaz D, Esen A, Mihmanli A, et al. Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg*. 2016;20(2):203-209. doi: 10.1007/s10006-015-0530-5.
29. Bredell M, Rordorf T, Kroiss S, et al. 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. doi: 10.1016/j.joms.2017.09.013

30. 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. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.02.013
31. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(6):649-654. doi:10.1053/joms.2003.50129
32. Vered M, Shohat I, Buchner A, et al. Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):226-239. doi:10.1016/j.tripleo.2006.05.020
33. Nogueira RLM, Osterne RLV, Lima Verde RMB, et al. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant cell lesions: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(10):e283-e289. doi:10.1016/j.bjoms.2020.07.032
34. Tawfik MA, Gaballah ETM, Bilal M. Treatment of central giant cell granuloma of the mandible with intralesional injection of corticosteroid. *Egypt Dent J.* 2004;50(2 Part I):687-699.
35. Mooney GC, McMahon J, Ward SE, Davidson LE, North S. Management of central giant cell granuloma: discussion of two cases. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(2):139-144. doi:10.1111/j.1365-263X.2006.00787.x
36. Harris M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993;31(2):89-94. doi:10.1016/0266-4356(93)90168-v
37. Maeda A, Matsui H, Kanamori M, Yudoh K, Tsuji H. Calcitonin receptors on neoplastic mononuclear cells cultured from a human giant-cell tumor of the sacrum. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120(5):272-278. doi:10.1007/BF01236383
38. Esen A, Işık K, Dolanmaz D. Treatment of mouth and jaw diseases with intralesional steroid injection. *World J Stomatol.* 2015;4(2):87-95. doi: 10.5321/wjs.v4.i2.87
39. Jacoway JR, Howell FV, Terry BC. Central giant cell granuloma: an alternative to surgical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1988;66:572.

40. Abdo EN, Alves LC, Rodrigues AS, et al. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005;43(1):74-76. doi: 10.1016/j.bjoms.2004.08.015
41. Adornato MC, Patcoff KA. Intralesional corticosteroid injection for treatment of central giant-cell granuloma. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(2):186-190. doi: 10.14219/jada.archive.2001.0153
42. Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(2):161-166. doi: 10.1067/moe.2002.119971
43. 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 Pt 1):366-368. doi:10.1016/s0901-5027(05)80057-8
44. Rajeevan NS, Soumithran CS. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma: A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27(4):303-304. doi: 10.1016/S0901-5027(05)80620-4
45. Osterne RL, Araújo PM, Souza-Carvalho AC, et al. Intralesional corticosteroid injections in the treatment of central giant cell lesions of the jaws: A meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(2):e226–e232. doi: 10.4317/medoral.18345
46. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):275-280. doi:10.1016/S1470-2045(10)70010-3
47. Chawla S, Blay J, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour fo bone: a multicentre, open-laber, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):P1719-1729. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
48. Folkman J, Mulliken JB, Ezekowitz RAB. Antiangiogenic therapy of haemangiomas with interferon A. In: Stuart-Harris R, Penny R, eds. *The Clinical Applications of the Interferons*. London, England: Chapman & Hall Medical; 1997:255–265.
49. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, et al. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(10):1103-1113. doi:10.1053/joms.2002.34975
50. Kaban LB, Troulis MJ, Wilkinson MS, et al. Adjuvant antiangiogenic therapy for giant cell tumors of the jaws [published correction appears in *J Oral Maxillofac*

- Surg. 2007 Nov;65(11):2390. Wilkinson, Michael J [corrected to Wilkinson, Michael S]]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(10):2018-2024. doi:10.1016/j.joms.2007.03.030
51. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, Ebb D, Smith PS, Folkman J. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1145-1149. doi:10.1542/peds.103.6.1145



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. ✓	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. ✓	4, 5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. ✓	9, 10
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). ✓	10, 11
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. ✓	10
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. ✓	11, 12
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. ✓	12
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. ✓	10, 11
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). ✓	10, 11
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. ✓	12
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. ✓	14
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. ✓	12-14
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	



PRISMA 2009 Checklist

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
----------------------	----	---	--

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). ✓	12-14
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. ✓	15, 16
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. ✓	20-23
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). ✓	17-19
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group ✓ (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	24-27
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15). ✓	17-19
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). ✓	28-32
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). ✓	32
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. ✓	33
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	



PRISMA 2009 Checklist

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2