



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO EM MEDICINA DENTÁRIA E ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS NA MUCOSA ORAL: REVISÃO DA LITERATURA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para a obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

Por:

Susana Manuela Félix Alonso

Viseu, 2022



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO EM MEDICINA DENTÁRIA E ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS NA MUCOSA ORAL: REVISÃO DA LITERATURA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para a obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária

Orientador: Professor Doutor Luís Silva Santos

Co-Orientador: Professora Doutora Maria José Correia

Co-Orientador: Professora Doutora Raquel Silva

Por:

Susana Manuela Félix Alonso

EPÍGRAFE

“Eu sei que não sou nada e que talvez nunca tenha tudo. Aparte isso, eu tenho em mim todos os sonhos do mundo”.

Fernando Pessoa

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais, Cassiano e Ester,

Por todos os sacrifícios em prol da minha saúde e educação. Por toda a dedicação e amor incondicional.

Ao meu irmão, João,

Por todo o positivismo e otimismo. Por acreditar sempre nas minhas capacidades.

Aos meus avós maternos,

Pela força e confiança que sempre me transmitiram.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Professor Doutor Luís Silva Santos**, pela orientação, disponibilidade, conhecimento transmitido, exigência, dedicação e paciência que manifestou desde o primeiro dia.

Às minhas co-orientadoras, **Professoras Doutoradas Maria José Correia e Raquel Silva**, pela coorientação neste trabalho, disponibilidade, saber e dedicação.

À **minha família**, por todo o apoio e carinho.

A todos os meus amigos, por me terem permitido partilhar com eles estes 5 anos.

A todos, o meu sincero obrigado!

RESUMO

Introdução: Durante a utilização das técnicas de diagnóstico radiológico em Medicina Dentária, a mucosa oral está diretamente exposta a radiação ionizante, um agente reconhecidamente mutagénico e cancerígeno.

Objetivo: Averiguar a existência de uma eventual relação entre a utilização de técnicas de diagnóstico radiológico em medicina dentária e a ocorrência de alterações citogenéticas na mucosa oral.

Material e métodos: Revisão sistemática realizada através da metodologia PRISMA, tendo por base os critérios PICO. A busca foi realizada nos bancos de dados *PubMed* e *Web of Science*, usando uma expressão de busca baseada nos seguintes termos MeSH: (Mouth mucosa) AND ((Chromosome Aberrations) OR (Cytogenetic Analysis) OR (Cytogenetics) OR (DNA damage) OR (Mutagenicity Tests)) AND ((Dental radiography) OR ((Dentistry) AND (Diagnostic imaging))).

Resultados: Dos 246 registos obtidos através da pesquisa nos motores de busca, foram selecionados 30 artigos. A maior parte dos estudos envolveu o uso de Radiografia panorâmica (PAN) (63,3%), foi realizada em células esfoliadas da mucosa oral (50,0%) com amostragem antes (controlo) e após irradiação, maioritariamente 10 dias (56,7%). Na larga maioria dos estudos (66,7%) procedeu-se a análise citológica com determinação da frequência de micronúcleos (MN) e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise e cariorrexia). Em todos os estudos, independentemente da técnica imagiológica radiográfica utilizada, a irradiação diagnóstica foi associada a aumentos significativos ($p < 0,05$) em pelo menos um dos parâmetros indicadores de citotoxicidade. A maioria de estudos considerados evidenciou ainda resultados positivos para genotoxicidade (46,7%). Na análise estratificada por técnica radiológica e por *endpoint* analisado, verificou-se uma maior frequência de resultados positivos para genotoxicidade em estudos envolvendo o uso de CBCT (23,3% vs 63,3% na radiografia panorâmica) e em estudos empregando o ensaio cometa (10,0% vs 86,7% na análise da frequência de MN).

Conclusão: De acordo com os estudos incluídos nesta revisão sistemática, a utilização de técnicas de diagnóstico radiológico em medicina dentária está

associada a alterações citotóxicas e, eventualmente, genotóxicas na mucosa oral. Considerando a frequência de utilização destas técnicas, são necessários mais estudos para confirmar uma eventual genotoxicidade das mesmas e o reforço de medidas que minimizem os efeitos deletérios destas técnicas de ampla utilização e utilidade clínica indiscutível.

Palavras-chave: Medicina Dentária; Técnicas de diagnóstico radiológico; Alterações citogenéticas; Mucosa oral.

ABSTRACT

Introduction: During the use of radiological diagnostic techniques in dentistry, the oral mucosa is directly exposed to ionizing radiation, a mutagenic agent.

Objective: To investigate the existence of a possible relationship between the use of diagnostic radiological techniques in dentistry and the occurrence of cytogenetic changes in the oral mucosa.

Material and methods: Systematic review conducted using the PRISMA methodology, based on PICO criteria. The search was performed in *PubMed* and *Web of Science* databases, using a search expression based on the following MeSH terms: (Mouth mucosa) AND ((Chromosome Aberrations) OR (Cytogenetic Analysis) OR (Cytogenetics) OR (DNA damage) OR (Mutagenicity Tests)) AND ((Dental radiography) OR ((Dentistry) AND (Diagnostic imaging))).

Results: From the 246 records obtained by searching the search engines, 30 articles were selected. Most studies resulted from the use of Panoramic Radiography (PAN) (63.3%), were performed on exfoliated cells of the oral mucosa (50.0%), with pre-irradiation (control) and post-irradiation sampling, mostly 10 days after irradiation (56.7%). In the vast majority of studies (66.7%), cytological analysis was performed to determine the frequency of micronuclei (MN) and degenerative nuclear changes (pyknosis, karyolysis and karyorrhexis). In all studies, regardless of the radiographic imaging technique used, diagnostic irradiation was associated with significant increases ($p < 0.05$) in at least one of the cytotoxicity indicator parameters. Most studies considered also showed positive results for genotoxicity (46.7%). Upon stratification analysis, a higher frequency of positive genotoxicity results was observed for CBCT-based studies (23,3% vs 63,3% for panoramic radiography) and for comet assay-based results (10,0% vs 86,7% for MN frequency analysis).

Conclusion: According to the studies included in this systematic review, the use of radiological diagnostic techniques in dentistry is associated with cytotoxic and, eventually, genotoxic alterations in the oral mucosa. Considering the frequency of use of these techniques, further studies are needed to confirm their possible genotoxicity and policy changes are needed to reinforce measures to minimize the

deleterious effects of these vastly used techniques of indisputable clinical utility.

Keywords: Dentistry; Diagnostic radiological techniques; Cytogenetic alterations; Oral mucosa.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS.....	XV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XVII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	XIX
INTRODUÇÃO	1
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	21
CONCLUSÃO.....	25
BIBLIOGRAFIA	27
Apêndice 1:.....	35
Apêndice 2:.....	37
Apêndice 3:.....	31

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Critérios PICO	7
Tabela 2. Critérios de inclusão para a seleção dos estudos	8
Tabela 3. Dados extraídos dos estudos incluídos.....	9
Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos	13
Tabela 5. Resultados para a citotoxicidade	16
Tabela 6. Resultados para a genotoxicidade	17
Tabela Suplementar 1. Identificação dos artigos incluídos na revisão sistemática	37
Tabela Suplementar 2. Caracterização geral dos estudos.....	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA	12
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla/acrônimo	Significado
ALARA	<i>As Low As Reasonably Achievable</i>
APA	Exame periapical anterior
BW	Bitewing
CBCT	Tomografia Computorizada de Feixe Cônico
CE	Células epiteliais
cf.	Conforme
DBS	Quebras de cadeia dupla
DNA	Ácido desoxirribonucleico
LAT	Radiografia cefalométrica lateral
LF	Radiografia cefalométrica frontal
LNT	Modelo linear sem limiar
MN	Micronúcleos
n	Frequência
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
NR	Não reportado
PA	Radiografia cefalométrica posteroanterior
PAN	Radiografia panorâmica
PE	Pós exposição
PPA	Exame periapical posterior
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SCGE	Eletroforese em gel de uma célula única
SD	Desvio padrão

INTRODUÇÃO

A radiação ionizante consiste na radiação corpuscular ou eletromagnética com energia bastante para que, ao longo da interação com um átomo, possa remover elétrons fazendo com que o átomo fique carregado ou ionizado ⁽¹⁾. Esta radiação ocorre sob duas formas: ondas (radiação eletromagnética) ou partículas (radiação corpuscular). Relativamente à radiação eletromagnética, que se propaga através de um campo elétrico e magnético, sob a forma de uma onda eletromagnética, as ondas de maior comprimento e frequência mais baixa (ex: micro-ondas e rádio), possuem menos energia comparativamente com as que têm comprimentos mais curtos e frequência mais elevada (radiação X e gama). Importa referir que nem toda a radiação eletromagnética é ionizante, ou seja, somente a parte de alta frequência do espectro eletromagnético que compreende raios X e gama é ionizante ⁽¹⁻⁴⁾. Quanto à radiação corpuscular, esta é propagada através de partículas subatômicas (elétrons, prótons, neutrões, partículas alfa, entre outras), caracterizada pela sua carga, massa e velocidade. As partículas alfa são uma forma altamente ionizante de radiação corpuscular. Devido à sua carga elétrica, os raios alfa interagem significativamente com a matéria, sendo partículas muito ionizantes. A radiação beta é uma forma de radiação ionizante emitida por alguns tipos de núcleos radioativos. Este tipo de radiação assume a forma de elevada energia de elétrons ou positrões, expelidos por um núcleo atômico. ^(1, 2).

Os raios Röntgen, mais conhecidos como raios X, foram descobertos a 8 de novembro de 1895 em Würzburg, na Alemanha, durante algumas experiências com os tubos Hittorf-Crookes para a produção de raios catódicos. Em 1896, Henry Becquerel descobriu a radioatividade. Em dezembro do mesmo ano, o casal Pierre e Marie Curie, que cunharam o termo “radioatividade”, conduziram mais estudos pioneiros sobre os isótopos de rádio e de polónio. Ainda em 1896, foi realizado o primeiro diagnóstico com raio-X nos Estados Unidos por E. Frost e, em 1898, surge a primeira imagem raio-X de um feto *in útero*, seguindo-se o início da utilização deste tipo de radiação em medicina dentária ⁽¹⁻³⁾.

Nos primeiros anos do século XX, a comunidade científica chamou a atenção para a possível correlação entre os raios X e a leucemia ⁽⁵⁾. Pouco se sabia acerca do fenómeno, acreditava-se que a exposição a este tipo de radiação

poderia ser útil no diagnóstico e tratamento de várias doenças. Como tal, o uso excessivo da radiação era frequente entre os técnicos, alguns dos quais, voluntária ou inadvertidamente, se expunham aos efeitos nocivos de doses excessivas de radiação ionizante ⁽⁶⁾. Na década de 1920, os efeitos nocivos dos raios X sobre o genoma foram delineados ⁽⁶⁾.

Com efeito, sabe-se hoje que a radiação ionizante, devido à sua elevada energia, pode penetrar na matéria, ionizar os átomos, romper ligações químicas e gerar dano em materiais biológicos. Assim, apesar do uso de radiação ionizante possuir muitas aplicações com benefícios significativos, como na medicina, para fins diagnósticos e terapêuticos ⁽¹⁻⁴⁾, a exposição a doses elevadas de radiação ionizante pode igualmente ter como consequência a destruição de células ou a sua transformação maligna. A utilização de exames radiológicos é ainda assim amplamente aceite na prática clínica, o que se justifica caso haja efetivas vantagens para o paciente que superem o exíguo risco associado às radiações ⁽⁷⁾.

Em Medicina Dentária, os principais dispositivos imagiológicos que emitem raios X consistem nos equipamentos e/ou dispositivos médicos intraorais. Alguns dos exames de imagiologia intraoral são classificados em *bitewings*/interproximais, periapicais e oclusais. Dos exames extra-orais constam a Tomografia Computorizada de Feixe Cónico (CBCT), as ortopantomografias, as telerradiografias e as radiografias da mão ⁽⁸⁾.

Os efeitos nocivos para a saúde da exposição às radiações ionizantes foram identificados logo após a descoberta das radiografias em 1895 ⁽⁹⁾. A radiação ionizante é um agente comprovadamente carcinogénico e classificado como tal (Grupo 1) pela Agência Internacional de Pesquisa contra o Cancro (IARC) ^(10,11). O conhecimento atual dos efeitos da radiação depende em grande parte da evidência que resultou da exposição a radiação decorrente do uso de bombas atómicas, que levaram a um aumento de uma vasta gama de malignidades. As pessoas expostas a isótopos radioativos aquando do acidente de Chernobyl manifestaram também, nos primeiros 20 anos um aumento significativo da incidência de carcinoma da tiróide e um possível aumento do cancro da mama relacionado com a radiação, não se verificando, todavia, um aumento de outras malignidades ⁽¹²⁾.

A dose de radiação empregue em técnicas de imagiologia médica tem

aumentado significativamente ⁽¹¹⁾. Segundo os mesmos autores, a evidência científica acumulada revela um aumento do risco de cancro em pessoas frequentemente expostas a radiografias, especialmente durante a infância. Está demonstrado também que a frequência de tumores malignos secundários, seja em consequência do desdobramento metastático de um tumor primário ou tumores sem relação aparente com o tumor primário, aumenta após o tratamento quimio ou radioterapêutico ⁽¹¹⁾.

A radiação ionizante pode causar ruturas nas ligações químicas, ligações cruzadas entre biomoléculas, produzir radicais livres e causar lesões em todas as macromoléculas celulares. Estudos radiobiológicos têm sugerido o ácido desoxirribonucleico (DNA) como o principal alvo dos efeitos biológicos da radiação ionizante, os quais podem ser categorizados em três grupos: efeitos genéticos, efeitos epigenéticos e efeitos *bystander* ^(11,12).

Os efeitos genéticos das radiações ionizantes ocorrem de forma direta ou indireta, originando uma série de eventos que podem resultar em alterações genéticas permanentes ou morte celular. As lesões de DNA induzidas por radiação podem causar a morte celular, mutação, aberração cromossômica, transformação celular e carcinogénese. A radiação ionizante tem potencial para interagir diretamente com moléculas de DNA, iniciando-se uma cadeia de eventos que resultam num largo espectro de lesões, como as quebras da cadeia do DNA que, uma vez detetadas, induzem a paragem do ciclo celular, estimulam a reparação do DNA e, eventualmente, a ativação de vias apoptóticas. As lesões genéticas de maior gravidade induzidas pela radiação ionizante são as quebras de cadeia dupla (DSB) uma vez que estas lesões podem ser reparadas por um mecanismo propenso a erros: as cadeias de DNA podem voltar a juntar-se incorretamente, desencadeando a morte celular ou translocações simétricas que podem levar à expressão oncogénica durante a divisão celular. A radiação ionizante pode também causar lesões genéticas de forma indireta, através do stresse oxidativo. Quando as células são expostas a radiação, a maior parte da energia é absorvida principalmente pela água intracelular. A molécula de água excitada decompõe-se, com produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), potencialmente tóxicas para organismos vivos por reagirem facilmente com componentes celulares como o DNA, proteínas e membranas. As lesões oxidativas que não sejam eficazmente reparadas podem tornar-se permanentes,

dando origem a mutações, potencialmente oncogénicas. A acumulação intracelular de ROS está por isso na base do desenvolvimento tumoral, aumentando a sua taxa mutacional ⁽¹¹⁻¹³⁾.

A evidência quanto à ocorrência de outros efeitos, não genéticos tem crescido ao longo dos últimos anos, sendo cada vez mais evidente a ocorrência de efeitos epigenéticos induzidos pela radiação ionizante que, seja por alteração do estado de metilação geral do DNA ou em ilhéus CpG de regiões promotoras ou através de metilação/desmetilação das histonas, podem induzir alterações na expressão genética, por exemplo, de proto-oncogenes e genes supressores tumorais. Adicionalmente, é cada vez mais evidente a ocorrência de efeitos *bystander*, ou seja, a propagação dos efeitos a células não irradiadas, bem como de outros fenómenos como a propagação de lesões a células descendentes das células irradiadas e a ocorrência de respostas radioadaptativas; todos estes efeitos não específicos relacionados com processos de sinalização inter ou intra-celular parecem ser particularmente relevantes para a resposta celular a baixas doses de radiação ionizante ⁽¹⁴⁾.

Os efeitos biológicos da radiação ionizante podem ainda ser classificados em determinísticos ou estocásticos. Os efeitos determinísticos resultam da morte celular induzida por radiação, o que, quando ocorre a um ritmo suficientemente elevado, pode prejudicar a integridade, e comprometer a função dos órgãos e tecidos. Existe um limiar mínimo de dose para que as lesões se tornem clinicamente observáveis e a extensão das lesões depende da dose absorvida, taxa da dose e qualidade de radiação. Assim, a severidade do efeito aumenta com o aumento da dose absorvida ⁽⁹⁾. Na exposição a doses elevadas (acima do limiar de dose) de radiação ionizante, as primeiras reações teciduais incluem sintomas gastrointestinais, comprometimento da medula óssea, distúrbios cutâneos e outros sintomas. Entre as reações tardias dos tecidos estão as cataratas, as doenças cardiovasculares e a necrose.

Contudo, mesmo em doses baixas, a exposição a radiações ionizantes pode causar lesões no material genético das células, que podem originar patologias *a posteriori*. Estes efeitos denominam-se de estocásticos ⁽⁹⁾. A absorção da energia da radiação ionizante pelo material genético na célula leva a lesões no DNA que, por sua vez, resultam na morte celular, aberrações cromossómicas e mutações genéticas, alterações consideradas como iniciadoras

no desenvolvimento do cancro ⁽¹⁴⁾. As técnicas imagiológicas dentárias convencionais nunca causam efeitos determinísticos ⁽¹⁵⁾.

Apesar da crescente preocupação, continua a não ser claro se a exposição a baixas doses de radiação causa um risco acrescido de cancro. Todavia, de acordo com o modelo linear sem limiar (LNT), o mais aceite na extrapolação do risco de cancro para baixas doses de radiação ionizante (5-100 mSv), assume-se geralmente que o risco de cancro é proporcional à dose, não existindo um nível de exposição seguro. Assim, segundo o modelo LNT, mesmo a dose mais baixa de radiação poderá introduzir lesões genéticas e representa por isso um risco acrescido de cancro, risco este que será todavia proporcional à dose e portanto baixo para doses baixas ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Nas últimas décadas, os progressos têm sido consideráveis ao nível das técnicas de diagnóstico radiológico, resultando em melhorias no contexto da medicina dentária. Paralelamente, devido ao potencial risco do cancro associado ao uso destas técnicas e com o objetivo de minimizar estes riscos para doentes e profissionais, têm também sido cada vez mais estudados os efeitos citogenéticos induzidos pelo raio-X ⁽¹⁸⁾.

Até à data, foram desenvolvidas muitas técnicas que permitem avaliar as lesões genéticas em células eucarióticas. Entre estas, a aplicação do ensaio de micronúcleos em células epiteliais esfoliadas. Os micronúcleos resultam da não incorporação de fragmentos ou mesmo cromossomas inteiros nos núcleos principais durante a mitose. Podem ser induzidos por agentes clastogénicos, que causam quebra de cromossomas, como a radiação ionizante. Por conseguinte, a estimativa da frequência de micronúcleos é uma abordagem adequada para avaliar as lesões genéticas. É amplamente aceite que o aumento da frequência de micronúcleos em células esfoliadas da cavidade oral é útil para identificar a exposição a agentes carcinogénicos ^(19,20). Neste âmbito, também para a deteção de lesões no DNA de células eucarióticas destaca-se a eletroforese em gel de uma célula única (SCGE), mais conhecida por ensaio cometa (devido à forma característica que o arraste de DNA fragmentado origina). A SCGE é uma técnica padrão para a avaliação das lesões/reparação do DNA, biomonitorização e testes de genotoxicidade, cujos resultados são indicativos da quantidade de quebras de cadeia dupla (DSBs) presentes em cada célula. Este ensaio tem sido usado desde há muitos anos para detetar lesões induzidas por radiação ionizante no

DNA ⁽¹⁹⁾.

Considerando que os exames imagiológicos são essenciais na clínica em Medicina Dentária, como principal complemento ao diagnóstico, planeamento e monitorização do tratamento, mas que, ao fazerem uso de radiação ionizante, têm um risco intrínseco de poderem vir a causar efeitos nefastos, é importante caracterizar adequadamente os efeitos destes exames na mucosa oral, em contexto clínico real, para que se possa fazer uma avaliação de risco efetivo e, se necessário, adotar as medidas necessárias para aumentar a segurança deste meio de diagnóstico auxiliar.

Pretendemos assim, com a prossecução deste trabalho de revisão sistemática, averiguar a existência de uma eventual relação entre a utilização de técnicas de diagnóstico radiológico em medicina dentária e a ocorrência de alterações citogenéticas na mucosa oral.

MATERIAIS E MÉTODOS

Questão de investigação e estratégia de pesquisa

Esta revisão sistemática foi realizada através da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) ²⁰, tendo por base os critérios PICO (Tabela 1) ²¹, e registada na plataforma para registo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) da Universidade de York.

Tabela 1. Critérios PICO.

P - Participantes	Pacientes de medicina dentária
I - Intervenção	Técnicas imagiológicas radiográficas dentárias
C - Comparação	Antes <i>versus</i> após irradiação
O - Resultados	Alterações nos níveis de lesão citogenética na mucosa oral

Uma revisão sistemática pode ter um conjunto de objetivos a serem alcançados, mas a formulação do problema, a partir do qual evolui a questão da pesquisa, é o objetivo principal, sendo o seu foco importante ²¹. Partindo desta premissa, definiu-se a seguinte questão de investigação: “*Será que a utilização de técnicas imagiológicas radiográficas resulta em alterações nos níveis de lesão citogenética na mucosa oral nos pacientes de medicina dentária?*”

Para a identificação de estudos relevantes, que nos permitam responder à questão de investigação formulada, procedeu-se primeiramente à definição da expressão de busca e à escolha das bases de dados onde a mesma foi efetuada. O glossário MeSH da *National Library of Medicine* (NLM) foi usado para identificar os termos MeSH mais adequados para cada descritor da expressão de busca. Estes descritores foram conjugados com os operadores booleanos AND e OR, tendo resultado numa primeira expressão de busca composta exclusivamente por termos MeSH: (Mouth mucosa) AND ((Chromosome Aberrations) OR (Cytogenetic Analysis) OR (Cytogenetics) OR (DNA damage) OR (Mutagenicity Tests)) AND ((Dental radiography) OR ((Dentistry) AND (Diagnostic imaging))). O glossário MeSH foi então novamente utilizado para enriquecer esta expressão com termos em linguagem natural, sinónimos ou hierarquicamente contidos nos termos MeSH da expressão inicial. Deste processo resultou a expressão de busca final (Anexo I) que foi empregue, a 21 de dezembro de 2021, na pesquisa

de artigos nas bases de dados *Web of Science* e *PubMed*.

Seleção dos estudos

A presente revisão sistemática da literatura incluiu artigos originais, realizados em seres humanos (estudos clínicos), com exposição *in vivo* a radiação ionizante através da aplicação de técnicas imagiológicas no contexto da Medicina Dentária e que avaliem quantitativamente marcadores diretos ou indiretos de dano no DNA. Os critérios de seleção que foram aplicados, concretamente, à seleção dos estudos para inclusão nesta revisão sistemática estão descritos na Tabela 2:

Tabela 2. Critérios de inclusão para a seleção dos estudos

Critérios de Inclusão		
Design/Métodos:	Âmbito	Publicação
• Em seres humanos (estudo clínico); • Exposição <i>in vivo</i>; • Grupo/leituras de controlo válidas; • Amostra >10 indivíduos.	• Na área da Medicina dentária; • Com uso de técnicas imagiológicas que envolvam radiação ionizante; • Avaliação em células da mucosa oral; • Com avaliação quantitativa de marcadores diretos ou indiretos de dano no DNA.	• Ser artigo original (estudo primário); • Texto integral disponível; • Escrito em língua inglesa.

Foi exigida a observância cumulativa de todos os critérios enumerados na Tabela 1 para a seleção final e inclusão na presente revisão sistemática. Nesta fase, foram selecionados os estudos a incluir de acordo com os critérios pré-definidos.

Procedeu-se à remoção das entradas duplicadas nas duas bases de dados pesquisadas. Os títulos e os resumos foram avaliados a fim de se removerem os estudos que, claramente, não se enquadravam nos critérios de inclusão definidos. Este processo envolveu dois investigadores para minimizar o viés e como forma de garantir que não eram excluídos estudos importantes. Após esta primeira seleção, seguiu-se a avaliação dos textos completos, uma vez mais com vista a eliminar os que não estavam abrangidos pelos critérios de inclusão. Para todos os artigos excluídos foram registados os motivos de exclusão

Extração de dados

Todos os artigos considerados elegíveis – e por isso incluídos nesta revisão sistemática – foram sujeitos a processo de extração e tabulação de dados

com recurso ao *software* Microsoft® Excel. De cada um dos artigos, foram extraídos os dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados extraídos dos estudos incluídos.

Informações gerais	Amostra	Irradiação	Avaliação (geno e citotoxicidade)	Principais resultados
• Primeiro autor, ano • Título	• País • Tamanho • Idade • Género	• Técnica radiológica • Instrumento • Parâmetros técnicos • Dose	• Célula • Tempos de avaliação • Ensaio empregue • <i>Endpoint(s)</i> quantitativos avaliados	• Genotoxicidade • Citotoxicidade

Síntese e análise dos resultados

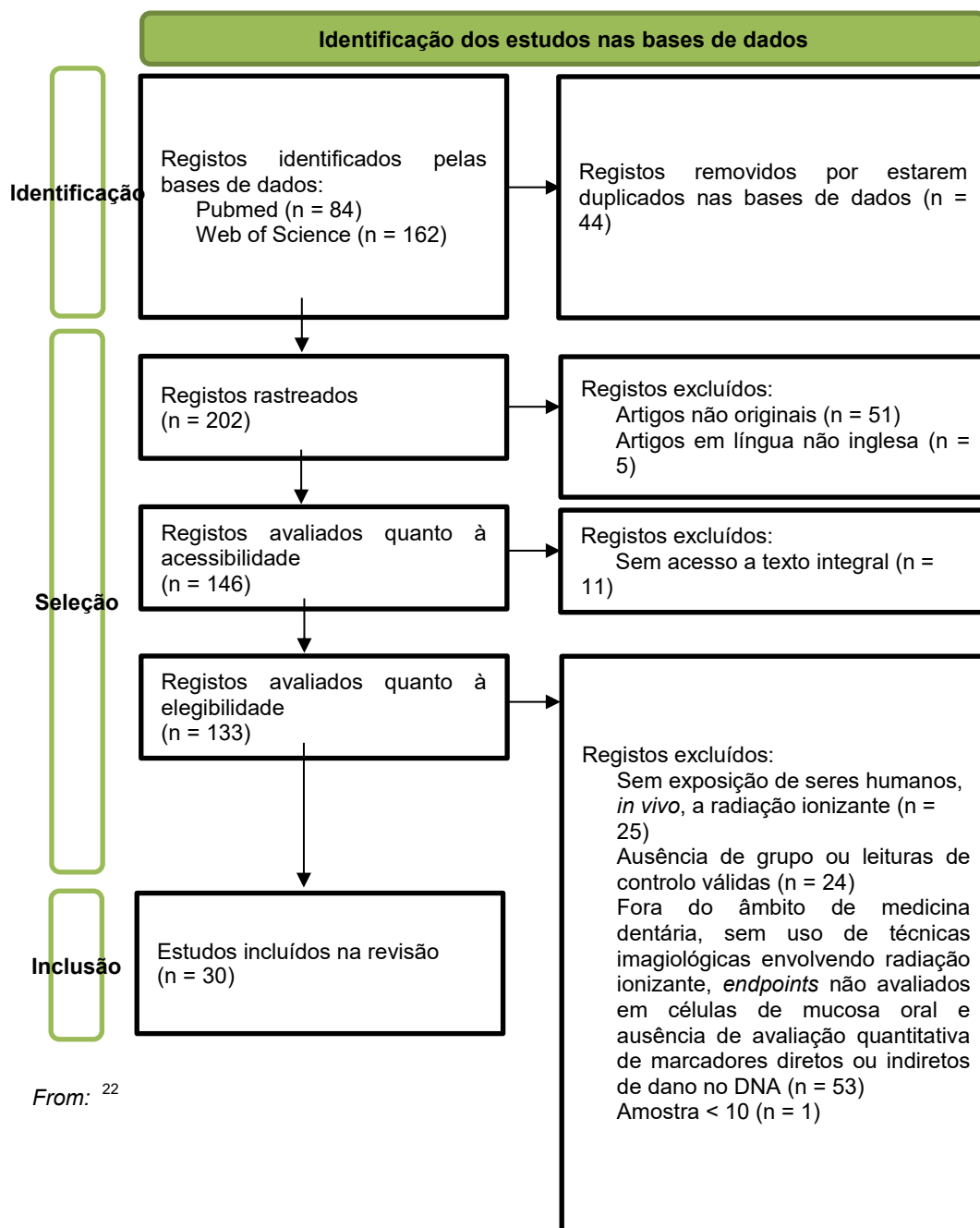
Os dados recolhidos dos artigos incluídos nesta revisão sistemática foram sintetizados e sistematizados sob a forma de tabelas, de acordo com os *endpoints* quantitativos avaliados (genotoxicidade e citotoxicidade) e a técnica radiológica usada. Finalmente, procedeu-se à análise qualitativa global e estratificada dos dados recolhidos e respetiva interpretação à luz do conhecimento atual.

RESULTADOS

Pesquisa e seleção dos estudos

As pesquisas efetuadas nas bases de dados *Pubmed* e *Web of Science* devolveram 84 e 162 registos, respetivamente, totalizando 246 registos. Os registos obtidos de ambas as pesquisas foram exportados para uma base de dados do Microsoft® Excel. Numa primeira fase removeram-se os registos duplicados em ambas as bases de dados (n=44), tendo transitado para a fase seguinte 202 registos. Destes, foram excluídos 51 por não se tratarem de artigos originais e 5 por não serem em língua inglesa. Transitaram para a fase seguinte 146 registos, não tendo sido possível obter acesso ao texto integral de 11 dos artigos correspondentes. Assim, 133 artigos foram avaliados quanto à respetiva elegibilidade, com base nos critérios de inclusão pré-definidos. Através deste procedimento foram excluídos 25 artigos por não envolverem a exposição *in vivo* de seres humanos a radiação ionizante; 24 por não apresentarem grupo ou leituras de controlo válidas; 53 por terem sido realizados fora do âmbito de medicina dentária, por não terem sido empregues técnicas imagiológicas envolvendo radiação ionizante, por os *endpoints* não terem sido avaliados em células de mucosa oral ou por não terem sido avaliados quantitativamente marcadores diretos ou indiretos de dano no DNA; Finalmente, 1 artigo foi adicionalmente excluído porque o tamanho da amostra era inferior a 10 indivíduos. Deste modo, foram incluídos na presente revisão sistemática da literatura 30 artigos que cumprem integralmente os critérios de seleção pré-definidos. Na figura 1 é possível observar o fluxograma PRISMA referente às 3 etapas de seleção dos artigos: identificação, seleção e inclusão.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA



Características gerais dos estudos incluídos

Na tabela 4 descrevem-se as principais características de cada um dos 30 estudos incluídos na presente revisão sistemática da literatura. A totalidade dos dados recolhidos relativos às características gerais destes estudos pode ser encontrada em anexo, na tabela suplementar 2.

Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	País	Tamanho (amostra)	Sexo (M/F)	Idade (média $\pm$ SD, anos)	Célula/Tecido	Tempo de amostragem	Ensaio (parâmetros)
Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CBCT)							
Altoukhi, 2021 ⁽²³⁾	Arábia Saudita	18	8/10	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes, 10 $\pm$ 2 dias e 1 mês PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + cromatina condensada).
Belmans, 2020 ⁽²⁴⁾	Bélgica, França e Romênia	170	82/88	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral), saliva	Antes e 30 min ou 24h PE.	Análise imunocitoquímica (focos gH2AX e 53BP1 co-localizados nas CE da mucosa oral); Análise ELISA (8-oxo-dG salivar)
Carlin, 2010 ⁽²⁵⁾	Brasil	19	10/9	26 $\pm$ 8,5	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
da Fonte, 2018 ⁽²⁶⁾	Brasil	29	12/17	45,8 $\pm$ 12,5	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg").
Li, 2018 ⁽²⁷⁾	China	98	28/70	23.63 $\pm$ 6.64	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + cromatina condensada).
Mounika, 2021 ⁽²⁸⁾	Índia	60	27/33	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes, 15 dias e 30 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose).
Yang, 2017 ⁽²⁹⁾	China	46	7/39	27	CE (esfoliadas, mucosa oral e gengival), células da língua.	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Radiografia panorâmica (PAN)							
Agarwal, 2015 ⁽³⁰⁾	Índia	20	NR	NR	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Aggarwal, 2019 ⁽³¹⁾	Índia	60	23/37	NR	CE (mucosa oral e palatina)	Antes e 10-12 dias PE.	Análise citológica (MN).
Angelieri, 2007 ⁽³²⁾	Brasil	17	8/9	7,70 $\pm$ 1,50	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Angelieri, 2010 ⁽³³⁾	Brasil	32	20/12	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Antonio, 2017 ⁽³⁴⁾	Brasil	30	11/19	7	CE (mucosa oral)	Antes e 7 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg").
Arora, 2014 ⁽³⁵⁾	Índia	53	21/32	25,21 $\pm$ 12,67	CE (mucosa oral e mucosa gengival)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN).
Cerqueira, 2004 ⁽³⁶⁾	Brasil	31	7/24	24 $\pm$ 1,023	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + cromatina condensada + protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg").
Cerqueira, 2008 ⁽³⁷⁾	Brasil	40	9/31	26 $\pm$ 9,18	CE (mucosa gengival queratinizada)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg").
El-Ashiry, 2010 ⁽³⁸⁾	Egito	20	12/8	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 $\pm$ 2 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia + cromatina condensada).
Karabas, 2019 ⁽³⁹⁾	Turquia	30	21/9	23	CE (mucosa oral)	Antes e 15 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia) e ensaio cometa (percentagem de DNA na cauda).

Popova, 2007 ⁽⁴⁰⁾	Bulgária	32	12/20	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 ± 2 dias PE.	Análise citológica (MN).
Ribeiro, 2008 ⁽⁴¹⁾	Brasil	34	19/15	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Ribeiro, 2008 ⁽⁴²⁾	Brasil	39	11/28	39,6 ± 13	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Ribeiro, 2011 ⁽⁴³⁾	Brasil	30	15/15	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Santhosh, 2020 ⁽⁴⁴⁾	Índia	30	15/15	28,96 ± 6,37	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 12 dias PE.	Análise citológica (MN).
Sheikh, 2012 ⁽⁴⁵⁾	Índia	80	40/40	NR	CE (gengiva anterior maxilar e mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN).
Waingade, 2012 ⁽⁴⁶⁾	Índia	60	19/41	27,63 ± 10,93	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN).
Yanuaryska, 2018 ⁽⁴⁷⁾	Indonésia	20	NR	NR	CE (mucosa oral)	Antes e 30 min ou 24 h PE.	Ensaio cometa (percentagem de DNA na cauda).
Yanuaryska, 2021 ⁽⁴⁸⁾	Indonésia	20	NR	NR	CE (mucosa oral)	Antes e 30 min ou 24 h PE.	Ensaio cometa (percentagem de DNA na cauda e "visual score") e teste de exclusão de azul tripano (viabilidade celular).
Outras / Mistas (CBCT, PAN, LAT, LF, PA, APA, PPA, BW)							
Angelieri, 2010 ⁽⁴⁹⁾	Brasil	18	6/12	14,2 ± 1,4	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Lorenzoni, 2012 ⁽⁵⁰⁾	Brasil	25	15/10	11,2 ± 1,4	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Lorenzoni, 2013 ⁽⁵¹⁾	Brasil	49	29/20	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias PE.	Análise citológica (MN + picnose + cariólise + cariorrexia).
Yoon, 2009 ⁽⁵²⁾	EUA	100	55/45	NR	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 20 min PE.	Análise imunocitoquímica (expressão de gH2AX e pChk2).

Siglas: SD, desvio padrão; CBCT, Tomografia Computorizada de Feixe Cônico; PAN, Radiografia panorâmica; LAT, Radiografia cefalométrica lateral; LF, Radiografia cefalométrica frontal; PA, Radiografia cefalométrica posteroanterior; APA, exame periapical anterior; PPA, exame periapical posterior; BW, bitewing; CE, células epiteliais; MN micronúcleos; PE, pós exposição; NR, não reportado.

Dos 30 artigos considerados, a maioria resulta da utilização de Radiografia panorâmica (PAN) (63,3%). Verificou-se também a utilização de Tomografia Computadorizada de Feixe Cónico (CBTC) (23,3%) e outros quatro estudos (13,3%) utilizaram outras técnicas radiológicas ou uma combinação de várias (CBCT, PAN, Radiografia Cefalométrica Lateral (LAT); Radiografia Cefalométrica Frontal (LF), Radiografia Cefalométrica Posteroanterior (PA); Exame Periapical Anterior (APA), Exame Periapical Posterior (PPA), Bitewing (BW)).

Verificámos que a maior parte dos estudos foi realizada em células esfoliadas da mucosa oral (50,0%) com amostragens pré-irradiação (controlo) e, maioritariamente, após irradiação a 10 dias (56,7%). Na larga maioria dos estudos procedeu-se a análise citológica com determinação da frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise e cariorrexia) (66,7%). Para além destes, alguns estudos procederam a análise imunocitoquímica, análise ELISA para avaliação de 8-oxo-dG salivar, análise citológica de protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg", cromatina condensada, ensaio cometa e teste de exclusão de azul tripano para avaliação da viabilidade celular.

Citotoxicidade dos exames imagiológicos em Medicina Dentária

Dos 30 estudos considerados elegíveis e, por isso incluídos nesta revisão sistemática, 21 (70,0%) avaliaram parâmetros relativos à citotoxicidade dos exames imagiológicos em células da mucosa oral de pacientes de Medicina Dentária. A maioria destes estudos (43,3%) avaliou o impacto da irradiação médica na frequência de diferentes tipos de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia, cromatina condensada) indicativos de degeneração nuclear e, consequentemente, de citotoxicidade. Alguns destes estudos consideraram ainda outros tipos de alterações nucleares como a ocorrência de protusões nucleares do tipo "Bud" ou "Broken egg" ou a viabilidade celular, através do teste de exclusão azul tripano. Em todos os estudos, independentemente da técnica imagiológica radiográfica utilizada, a irradiação diagnóstica foi associada a aumentos significativos ($p < 0,05$) em pelo menos um dos parâmetros indicadores de citotoxicidade (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados para a citotoxicidade

Estudo	Principais resultados	Conclusão
Tomografia Computorizada de Feixe Cônico (CBCT)		
Altoukhi, 2021 ⁽²³⁾	Aumento da frequência de cromatina condensada ($1,4 \pm 0,9$ vs $0,9 \pm 0,7$; $p = 0,04$), cariorrexia ($0,2 \pm 0,2$ vs $0,1 \pm 0,1$; $p = 0,01$), picnose ($18,3 \pm 10,7$ vs $9,9 \pm 7,7$; $p = 0,01$) e cariólise ($1,7 \pm 1,6$ vs $0,4 \pm 0,4$; $p = 0,00$), 10 dias PE; aumento da frequência de cariólise ($1,2 \pm 0,9$ vs $0,4 \pm 0,4$; $p = 0,01$), um mês PE.	Sim
Carlin, 2010 ⁽²⁵⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares (picnose, cariólise, cariorrexia), 10 dias PE ($17,84 \pm 5,47$ vs $7,45 \pm 4,61$; $p < 0,05$).	Sim
da Fonte, 2018 ⁽²⁶⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares nas células orais esfoliadas (picnose, cariólise, cariorrexia) e de protusões nucleares do tipo "Broken egg" (exposição parcial $p < 0,001$; exposição total $p < 0,001$), 10 dias PE.	Sim
Li, 2018 ⁽²⁷⁾	Aumento da frequência de picnose ($2,65$ vs $1,39$; $p = 0,0001$) e de cariólise ($62,87$ vs $46,81$; $p = 0,0003$), 10 dias PE. Ausência de alterações significativas na cariorrexia ($2,16$ vs $1,69$; $p = 0,3277$) e na cromatina condensada ($6,30$ vs $5,65$; $p = 0,4195$), 10 dias PE.	Sim
Mounika, 2021 ⁽²⁸⁾	Aumento da frequência de picnose em ambos os grupos (grupo 1: $11,03 \pm 2,042$ vs $8,83 \pm 1,724$; $p = 0,001$; grupo 2: $13,03 \pm 2,125$ vs $8,33 \pm 1,863$; $p = 0,000$), 15 dias PE; frequência de picnose sem alterações significativas, 30 dias PE (vs pré-exposição); aumento da frequência de picnose no grupo 2 em comparação com o grupo 1, PE ($p = 0,000$).	Sim
Yang, 2017 ⁽²⁹⁾	Aumento da frequência de picnose ($p < 0,05$) e cariólise ($p < 0,05$) em todos os tipos de células analisadas, 10 dias PE. Ausência de alterações significativas na frequência de outras alterações nucleares em qualquer um dos tipos de células analisadas, 10 dias PE.	Sim
Radiografia panorâmica (PAN)		
Agarwal, 2015 ⁽³⁰⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia), 10 dias PE ($15,75 \pm 3,95$ vs $8,70 \pm 2,45$; $p < 0,001$).	Sim
Angelieri, 2007 ⁽³⁷⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares (picnose, cariólise, cariorrexia), 10 dias PE ($14,84 \pm 3,67$ vs $0,05 \pm 0,06$; $p < 0,05$).	Sim
Angelieri, 2010 ⁽³³⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares (picnose, cariólise, cariorrexia), 10 dias PE ($p < 0,05$).	Sim
Antonio, 2017 ⁽³⁴⁾	Aumento da frequência de picnose ($13,8 \pm 10,8$ vs $9,1 \pm 6,7$; $p < 0,05$), protusões nucleares do tipo "Bud" ($8,8 \pm 4,7$ vs $6,0 \pm 4,4$; $p < 0,05$) e protusões nucleares do tipo "Broken egg" ($3,6 \pm 3,7$ vs $1,6 \pm 2,0$; $p < 0,05$), 7 dias PE. Ausência de alterações significativas na frequência de cariólise e cariorrexia.	Sim
Cerqueira, 2004 ⁽³⁶⁾	Aumento da frequência de cariorrexia (4401 vs 2994 ; $p < 0,0001$) e cromatina condensada (2268 vs 1596 ; $p < 0,005$), 10 dias PE. Ausência de alterações significativas na frequência de picnose e cariólise, 10 dias PE. Redução da frequência de protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg" ($p < 0,005$), 10 dias PE.	Sim
Cerqueira, 2008 ⁽³⁷⁾	Aumento da frequência de cariorrexia (1454 vs 835 ; $p < 0,01$) e cromatina condensada (535 vs 334 ; $p < 0,01$) nas células epiteliais gengivais, 10 dias PE; ausência de alterações significativas na frequência de picnose, cariólise e protusões nucleares do tipo "Broken egg", 10 dias PE.	Sim
El-Ashiry, 2010 ⁽³⁸⁾	Aumento da frequência de cromatina condensada ($0,7\%$ vs $0,2\%$; $p < 0,001$), de cariorrexia ($1,1\%$ vs $0,4\%$; $p < 0,001$) e picnose ($0,6\%$ vs $0,2\%$; $p < 0,001$) nas células epiteliais da mucosa gengival queratinizada, 10 $\pm$ 2 dias PE; ausência de alterações significativas na frequência cariólise, 10 dias PE.	Sim
Karabas, 2019 ⁽³⁹⁾	Aumento da frequência de cariorrexia ($58,67 \pm 19,87$ vs $34,07 \pm 28,96$; $p < 0,001$) e de cariólise ($69,03 \pm 49,14$ vs $48,47 \pm 49,44$; $p < 0,001$) 15 dias PE; sem alterações significativas na picnose.	Sim
Ribeiro, 2008 ⁽⁴¹⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares nas células epiteliais gengivais em crianças ($14,84 \pm 3,67$ vs $7,45 \pm 3,81$; $p < 0,05$) e adultos ($12,46 \pm 3,24$ vs $5,82 \pm 4,14$; $p < 0,05$), 10 dias PE.	Sim
Ribeiro, 2008 ⁽⁴²⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares (cariorrexia, picnose e cariólise), 10 dias PE ($10,90 \pm 4,55$ vs $6,22 \pm 3,34$; $p < 0,05$).	Sim
Ribeiro, 2011 ⁽⁴³⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares (cariorrexia, picnose e cariólise), 10 dias PE ($15,7 \pm 5,2$ vs $6,5 \pm 4,2$; $p < 0,05$).	Sim
Yanuaryska, 2021 ⁽⁴⁸⁾	Redução na viabilidade celular 30 minutos ($p < 0,05$) e 24 h ($p < 0,05$) PE. Ausência de alterações significativas na comparação entre valores 30 min e 24h PE.	Sim
Outras / Mistas (CBCT, PAN, LAT, LF, PA, APA, PPA, BW)		
Angelieri, 2010 ⁽⁴⁹⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares (picnose, cariólise, cariorrexia), 10 dias PE ($14,04 \pm 4,8$ vs $8,5 \pm 3,2$; $p < 0,05$).	Sim
Lorenzoni, 2012 ⁽⁵⁰⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares ($14,4 \pm 5,1$ vs $0,024 \pm 0,05$; $p = 0,007$), 10 dias PE.	Sim
Lorenzoni, 2013 ⁽⁵¹⁾	Aumento da frequência de alterações nucleares degenerativas (cariorrexia, picnose e cariólise), 10 dias PE (CBCT: $16,4 \pm 4,1$ vs $12,4 \pm 4,6$; $p < 0,001$; radiografias: $14,4 \pm 5,1$ vs $12,2 \pm 5,3$; $p < 0,007$).	Sim

LAT, Radiografia cefalométrica lateral; LF, Radiografia cefalométrica frontal; PA, Radiografia cefalométrica posteroanterior; APA, exame periapical anterior; PPA, exame periapical posterior; BW, bitewing; PE, pós-exposição.

Genotoxicidade dos exames imagiológicos em Medicina Dentária

De entre os estudos considerados elegíveis e, por isso incluídos nesta revisão sistemática, 30 (100%) avaliaram parâmetros relativos à genotoxicidade dos exames imagiológicos em células da mucosa oral de pacientes de Medicina Dentária (Tabela 6). A maioria destes estudos revelou resultados positivos de genotoxicidade (46,7%). Verificou-se, contudo, grande heterogeneidade destes resultados consoante o exame radiológico e o *endpoint* considerado: relativamente ao exame radiológico verificou-se que 71,4% dos estudos em que foi empregue especificamente a CBCT como técnica radiológica demonstraram efeitos genotóxicos, enquanto este tipo de efeito foi detetado em apenas 42,1% dos estudos que incidiram sobre a exposição a radiação ionizante via PAN. A diferença foi ainda mais substantiva se considerarmos os diferentes *endpoints* analisados: enquanto a maioria dos estudos incluídos (n = 26) recorre à alteração na frequência de MN como marcador de genotoxicidade com apenas 38,5% de resultados positivos, 3 estudos recorreram ao ensaio cometa para avaliação deste *endpoint*, com 100% de resultados positivos.

Tabela 6. Resultados para a genotoxicidade.

Estudo	Principais resultados	Conclusão
Tomografia Computorizada de Feixe Cónico (CBCT)		
Altoukhi, 2021 ⁽²³⁾	Aumento da frequência de MN, 10 dias PE ($2,2 \pm 2,3$ vs $0,3 \pm 0,3$; $p < 0,00$).	Sim
Belmans, 2020 ⁽²⁴⁾	Aumento dos níveis de 8-oxo-dG na saliva, em crianças ($4,11 \pm 0,62$ ng/ml vs $1,86 \pm 0,26$ ng/ml, $p < 0,0001$) mas não em adultos, 30 minutos PE; ausência de alterações significativas na frequência de DSBs, em crianças ou adultos, 30 min ou 24 h PE.	Sim
Carlin, 2010 ⁽²⁵⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
da Fonte, 2018 ⁽²⁶⁾	Aumento da frequência de MN nas células epiteliais gengivais 10 dias PE (MN_ exposição parcial $p < 0,008$; MN_ exposição total $p < 0,001$).	Sim
Li, 2018 ⁽²⁷⁾	Aumento da frequência de MN nas células orais esfoliadas ($0,65$ vs $0,41$; $p = 0,0098$), 10 dias PE.	Sim
Mounika, 2021 ⁽²⁸⁾	Aumento da frequência de MN em ambos os grupos (grupo 1: $13,90 \pm 2,746$ vs $11,27 \pm 2,612$; $p = 0,000$; grupo 2: $15,63 \pm 1,958$ vs $9,30 \pm 2,246$; $p = 0,000$), 15 dias PE; frequência de MN sem alterações significativas, 30 dias PE (vs pré-exposição); aumento da frequência de MN no grupo 2 comparativamente com o grupo 1 PE ($p = 0,000$).	Sim
Yang, 2017 ⁽²⁹⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN em qualquer um dos tipos de células analisadas, 10 dias PE.	Não
Radiografia panorâmica (PAN)		
Agarwal, 2015 ⁽³⁰⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não

Aggarwal, 2019 ⁽³¹⁾	Aumento da frequência de MN nas células da mucosa oral, 10-12 dias PE ($3,75 \pm 1,230$ vs $1,55 \pm 0,910$; $p < 0,001$); Aumento da frequência de MN nas células da mucosa palatina, 10 $\pm$ 2 dias PE ($2,03 \pm 0,736$ vs $0,98 \pm 0,792$; $p < 0,001$).	Sim
Angelieri, 2007 ⁽³⁷⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
Angelieri, 2010 ⁽³³⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
Antonio, 2017 ⁽³⁴⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 7 dias PE.	Não
Arora, 2014 ⁽³⁵⁾	Aumento da frequência de MN na mucosa oral ($1,2642 \pm 0,8122$ vs $1,0000 \pm 0,8987$; $p = 0,0038$), 10 dias PE; ausência de alterações significativas na frequência de MN na mucosa gengival queratinizada, 10 dias PE.	Sim
Cerqueira, 2004 ⁽³⁶⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
Cerqueira, 2008 ⁽³⁷⁾	Aumento da frequência de MN nas células epiteliais gengivais (62 vs 36, $p < 0,005$), 10 dias PE.	Sim
El-Ashiry, 2010 ⁽³⁸⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 $\pm$ 2 dias PE.	Não
Karabas, 2019 ⁽³⁹⁾	Aumento da % DNA na cauda ($15,96 \pm 7,66$ vs $0,11 \pm 0,24$; $p < 0,001$) e do comprimento da cauda ($29,83 \pm 19,87$ vs $3,42 \pm 2,08$; $p < 0,001$) 15 dias PE (ensaio cometa); aumento da frequência de MN ($57,53 \pm 17,16$ vs $30,2 \pm 18,12$; $p < 0,001$) 15 dias PE (ensaio MN)	Sim
Popova, 2007 ⁽⁴⁰⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 $\pm$ 2 dias PE.	Não
Ribeiro, 2008 ⁽⁴¹⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN nas células orais esfoliadas, 10 dias PE (crianças ou adultos)	Não
Ribeiro, 2008 ⁽⁴²⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN nas células orais esfoliadas, 10 dias PE.	Não
Ribeiro, 2011 ⁽⁴³⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN nas células orais esfoliadas, 10 dias PE.	Não
Santhosh, 2020 ⁽⁴⁴⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
Sheikh, 2012 ⁽⁴⁵⁾	Aumento da frequência de MN nas células epiteliais gengivais ($1,6 \pm 0,93$ vs $1,08 \pm 0,76$; $p < 0,05$), 10 dias PE; ausência de alterações significativas nas células da mucosa oral.	Sim
Waingade, 2012 ⁽⁴⁶⁾	Aumento da frequência de MN nas células orais esfoliadas, 10 dias PE (MN_ $0,61 \pm 0,23$ vs $0,56 \pm 0,25$; $p = 0,047$).	Sim
Yanuaryska, 2018 ⁽⁴⁷⁾	Aumento da percentagem de DNA na cauda do cometa aos 30 min PE ($p = 0,014$), mas não às 24 h ($p = 0,29$).	Sim
Yanuaryska, 2021 ⁽⁴⁸⁾	Aumento da percentagem de DNA na cauda do cometa e do "visual score", 30 min ($p < 0,05$), e 24 h ($p < 0,05$) PE. Ausência de alterações significativas na comparação entre valores 30 min e 24h PE.	Sim
Outras / Mistas (CBCT, PAN, LAT, LF, PA, APA, PPA, BW)		
Angelieri, 2010 ⁽⁴⁹⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
Lorenzoni, 2012 ⁽⁵⁰⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE.	Não
Lorenzoni, 2013 ⁽⁵¹⁾	Ausência de alterações significativas na frequência de MN, 10 dias PE (CBCT ou radiografias).	Não
Yoon, 2009 ⁽⁵²⁾	Aumento dos níveis de expressão de gH2AX ($0,125 \pm 0,052$ vs $0,105 \pm 0,033$ $p < 0,001$) e pChk2 ($0,139 \pm 0,038$ vs $0,114 \pm 0,035$, $p < 0,001$). 20 min PE. Ausência de correlação entre a expressão de gH2AX e de pChk2.	Sim

LAT, Radiografia cefalométrica lateral; LF, Radiografia cefalométrica frontal; PA, Radiografia

cefalométrica posteroanterior; APA, exame periapical anterior; PPA, exame periapical posterior; BW, bitewing; PE, pós-exposição; MN micronúcleos.

DISCUSSÃO

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de verificar se a utilização de técnicas imagiológicas radiográficas resulta em alterações nos níveis de lesão citogenética na mucosa oral nos pacientes de medicina dentária. Os resultados obtidos demonstram convincentemente que a exposição única a exames radiográficos no contexto da medicina dentária produz efeitos citotóxicos sobre a mucosa oral e sugerem também, embora com resultados discordantes, a possibilidade de ocorrência de efeitos genotóxicos.

Assim, de 30 estudos considerados, 70,0% avaliaram parâmetros relacionados com a citotoxicidade como diferenças da picnose, cariólise, cariorrexia e cromatina condensada. Todos estes estudos evidenciaram alterações em pelo menos um dos parâmetros considerados, demonstrando inequivocamente efeitos citotóxicos sobre a mucosa oral. A concordância absoluta entre estes estudos aponta para resultados consistentes com a literatura que concerne a efeitos nocivos das radiações ionizantes no DNA, lesões genéticas induzidas de forma direta ou indireta que podem resultar na morte celular ou em alterações permanentes como mutações e aberrações cromossômicas, transformação celular e carcinogénese ⁽⁵³⁾. Estes resultados são biologicamente plausíveis, uma vez que, durante a realização de uma técnica imagiológica radiográfica, a radiação penetra nos tecidos do indivíduo exposto, interagindo com as suas moléculas. Neste processo, através da ionização, a radiação pode causar alterações nas moléculas com as quais interage, designadamente o DNA ⁽⁵⁴⁾. Mesmo em doses baixas, a radiação ionizante pode induzir citotoxicidade bem como outros efeitos biológicos nocivos e cumulativos no organismo ⁽⁵⁵⁾. Assim sendo, os estudos observados mostram que a exposição a radiação ionizante, mesmo em doses baixas, como a que é empregue em técnicas imagiológicas como a radiografia panorâmica pode induzir alterações celulares e moleculares com potencial relevância clínica.

Adicionalmente, dos 23 estudos incluídos nesta revisão sistemática que avaliaram marcadores de genotoxicidade, 14 (46,7%) evidenciaram resultados positivos e 9 (30,0%) não detetaram qualquer ação genotóxica. Pelo que foi exposto antes, seria expectável a observação de efeitos genotóxicos na mucosa oral na exposição a radiação ionizante através de técnicas imagiológicas orais. A

inobservância de tais resultados em 9 dos estudos incluídos pode resultar de vários fatores como a técnica radiológica empregue (e consequente dose de radiação) ou o *endpoint* avaliado (e a sensibilidade da técnica correspondente), não sendo ainda de excluir a possibilidade de viés devido à eventual incorporação de resultados duplicados.

Considerando os resultados estratificados em função da técnica radiológica empregue, verificou-se que 71,4% dos estudos que avaliaram especificamente a CBCT demonstraram efeitos genotóxicos, com idêntico efeito detetado em apenas 42,1% dos estudos que incidiram sobre a exposição a radiação ionizante via PAN. É reconhecido que a dose efetiva de radiação ionizante emitida pela CBCT, comparativamente a outras técnicas imagiológicas radiográficas, é claramente superior, o que pode contribuir fortemente para as diferenças nos resultados de genotoxicidade observadas entre estudos com utilização de CBCT e de radiografia panorâmica: Scarfe et al. ⁽⁵⁶⁾ e Correia e Salgado ⁽⁵⁷⁾ referem que a dose de radiação da CBTC corresponde aproximadamente a 4-15 vezes a uma dose de uma radiografia panorâmica. Por seu lado, Ludlow et al. ⁽⁵⁸⁾ mencionam que a dose efetiva da CBTC é 4-12 vezes superior à dose efetiva da radiografia panorâmica. Neiva et al. ⁽⁵⁹⁾ também concluíram que a exposição dos pacientes à radiação da CBTC, seja parcial ou total, potencia riscos de indução de lesões genéticas, tendo promovido a indução de alterações nucleares indicadoras de efeitos genotóxicos. Uma vez que, de acordo com o modelo LNT, os efeitos decorrentes da exposição a radiação ionizante são dose-dependentes, é expectável que, como observado nesta revisão sistemática, a utilização de técnicas que empregam maior dose de radiação (como o CBCT) exerçam maior genotoxicidade que outras (como a PAN) que emprega uma dose menor. Os resultados observados são por isso biologicamente plausíveis e concordantes com a evidência científica existente.

Os resultados de genotoxicidade observados nesta revisão sistemática variam também em função do *endpoint* avaliado: todos os estudos analisados que recorreram ao ensaio cometa demonstram uma ação genotóxica enquanto apenas 40,0% dos que analisaram a frequência de MN apontam nesse sentido. Em face destas diferenças, é possível que eventuais efeitos genotóxicos não tenham sido detetados nos estudos em que se empregou a análise de MN como *endpoint*, devido a diferenças de sensibilidade entre as técnicas. Os resultados

observados sugerem que o ensaio cometa é mais adequado que a análise de MN para a deteção de efeitos genotóxicos na mucosa oral após exposição radiográfica. Estes resultados devem, todavia, ser interpretados com cautela uma vez que apenas 3 dos estudos aqui incluídos recorreram ao uso do ensaio cometa (contra 26 que recorreram à análise de MN).

Finalmente, importa ainda salientar que, de entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, vários foram realizados pela mesma equipa de investigação, no mesmo local, o que levanta a possibilidade de estarem a ser usados os mesmos pacientes em diferentes estudos. Tal resultaria numa duplicação de resultados e consequente introdução de viés. Sendo que muitos destes estudos realizados pelas mesmas equipas, nos mesmos locais, demonstram resultados de igual sentido – os estudos desenvolvidos por Ribeiro et al. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾, por exemplo, apresentam invariavelmente resultados negativos para a genotoxicidade – é possível que este *endpoint* esteja subestimado nesta meta-análise.

Globalmente, é importante ter em conta que as técnicas imagiológicas radiográficas estão entre as fontes mais comuns de exposição a radiação ionizante em pacientes saudáveis a nível global. Embora a utilização destas técnicas na medicina dentária se traduza em grandes benefícios para a prática clínica, tem sido amplamente documentado que a radiação ionizante utilizada nestas técnicas é capaz induzir lesões em células eucarióticas ⁽⁶⁰⁾. A exposição à radiação induz, direta ou indiretamente, a introdução de lesões no material genético (DSBs, lesões oxidativas e *crosslinks*, entre outras) e em lípidos e proteínas, conduzindo inevitavelmente à genotoxicidade e à citotoxicidade. Atualmente, existem várias metodologias reconhecidas que são capazes de detetar/avaliar a quebra da cadeia de DNA sob diferentes protocolos e paradigmas ⁽⁵⁸⁾, sendo essas metodologias de importância fundamental para verificar a capacidade de qualquer agente interagir negativamente com o genoma ou ativar a sinalização dos percursos estreitamente relacionados com a morte celular. Essa informação prevê o risco para os indivíduos expostos a compostos tóxicos ⁽⁶¹⁾. É importante salientar que alguns destes processos biológicos, estando envolvidos nas fases de iniciação e promoção da carcinogénese, poderão contribuir para o desenvolvimento de cancro oral ⁽¹⁸⁾.

Assim, considerando os resultados apresentados nesta revisão sistemática da literatura – em que, dos 30 estudos incluídos, todos apontam para efeitos

citotóxicos e aproximadamente metade aponta para efeitos genotóxicos em pacientes expostos a radiação ionizante emitida por diferentes técnicas imagiológicas radiográficas – pode-se concluir que existe efetivamente uma relação entre a utilização de técnicas de diagnóstico radiológico em medicina dentária e a ocorrência de alterações citogenéticas na mucosa oral. Estes resultados têm importância prática imediata para a prática clínica, reforçando a necessidade de utilização de doses mais baixas de radiação em medicina dentária, tal como proposto no princípio básico de proteção ALARA (as doses devem ser mantidas tão baixo quanto razoavelmente possível), restringindo o número de radiografias necessárias para diagnósticos ou práticas dentárias e minimização das doses recebidas pelo paciente, reduzindo, deste modo, o risco de desenvolvendo efeitos estocásticos ou determinísticos devido à indicação errada de técnicas imagiológicas radiográficas ^(15,14,63).

Os resultados desta revisão sistemática devem, não obstante, ser interpretados com cautela: a maior parte dos estudos incluídos envolveu amostras de pequena dimensão, em vários não foi possível identificar a dose de radiação absorvida pelos pacientes e, finalmente, não foi possível excluir a possibilidade de existência de resultados duplicados, o que pode ter contribuído para um viés nos resultados observados, apesar de se ter extraído estudos primários e de os revisores terem considerado cuidadosamente todos os dados quantitativos relevantes, num padrão de extração de dados padronizado, extraídos para a revisão, tendo por base o objetivo e os critérios de inclusão.

Assim, é desejável a realização de estudos independentes adicionais, com grupos amostrais maiores e com dosimetria adequada, bem como a realização de uma meta-análise que permitiria que os resultados dos estudos individuais semelhantes fossem combinados para determinar o efeito global da interação em relação a outra intervenção de controlo para um determinado resultado (*outcome*), que, no caso, se reporta à existência de uma eventual relação entre a utilização de técnicas de diagnóstico radiológico em medicina dentária e a ocorrência de alterações citogenéticas na mucosa oral.

CONCLUSÃO

Grande parte dos estudos considerados resulta da utilização de Radiografia Panorâmica (PAN), realizada em células esfoliadas da mucosa oral com amostragem antes (controlo) e, maioritariamente, após irradiação a 10 dias. Maioritariamente, os estudos realizaram análise citológica com determinação da frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise e cariorrexia). Em todos os estudos, independentemente da técnica imagiológica radiográfica usada, a irradiação diagnóstica associou-se a aumentos significativos em pelo menos um dos parâmetros indicadores de citotoxicidade. A maioria dos estudos comprovou também resultados positivos para genotoxicidade.

Ainda que os resultados aqui reportados sejam elucidativos, é desejável a realização de estudos adicionais com grupos amostrais maiores, para que se possa confirmar uma eventual genotoxicidade da aplicação de técnicas de diagnóstico radiológico em medicina dentária. Tal permitirá um reforço das medidas de redução dos potenciais efeitos nocivos dessas técnicas, que se constituem como uma parte importante no diagnóstico e planeamento de tratamentos adequados.

Os resultados do presente estudo contribuem para uma melhor compreensão das alterações induzidas por radiação ionizante nas células da mucosa oral após exposição a diferentes exames radiológicos. Considera-se que estes só devem ser usadas quando estritamente necessários, em conformidade com o Princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*).

BIBLIOGRAFIA

1. Toxicological profile for ionizing radiation. 2011. Acedido em URL:<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=484&tid=86>
2. Donya, M., Radford, M., ElGuindy, A., Firmin, D., & Yacoub, M. H. (2014). Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Global cardiology science & practice*. 2014; (4), 437–448. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.57>
3. Güven O. Ionizing radiation: a versatile tool for nanostructuring of polymers. *Pure Appl. Chem*. 2016; 88(10-11): 1049–1061. DOI 10.1515/pac-2016-0813
4. University of Rochester. Radiation safety training manual and resource book. 2008 Acedido em URL:http://extranet.urmc.rochester.edu/radiationSafety/documents/training_manual_002.pdf
5. Vardeu, M. F., Larentis, O., Vecchio, I., Gorini, I., Martini, M., Bragazzi, N., D'Ambra, A., Ruggieri, M., & Tornali, C. (2020). History of use and abuse of X-ray: the early 20th century Italian pediatrics school. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 91(1), 113–117. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.8646>
6. Vardeu MF. That Kind of new rays. *Eur Pediatr Dermatol*. 2017;27:36–40.
7. Nuis A. Council directive 97/43/EURATOM of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure. *Official Journal of the European Communities* 1997 Jul 9;180:22-27
8. Azrak B, Victor A, Willershausen B, Pistorius A, Hörr C, Gleissner C. Usefulness of combining clinical and radiological dental findings for a more accurate noninvasive age estimation. *J Forensic Sci*; 2007; 52(1):146-50. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2006.00300.x
9. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, Niwa O, Kodama K, Takamura N, Zaharieva EK, Kimura Y, Wakeford R. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):469-78. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61167-9. PMID: 26251392.
10. Suzuki K, Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. *Jpn*

J Clin Oncol. 2012 Jul;42(7):563-8. doi: 10.1093/jjco/hys078. Epub 2012 May 28. PMID: 22641644.

11. Dincer Y, Sezgin Z. Medical Radiation Exposure and Human Carcinogenesis-Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Biomed Environ Sci*; 2014; 27(9): 718-728. doi: 10.3967/bes2014.106

12. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*. 2009;27(2):S9-S18.

13. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006 Mar 10;160(1):1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009.

14. Belli M, Tabocchini MA. Ionizing Radiation-Induced Epigenetic Modifications and Their Relevance to Radiation Protection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):5993. Published 2020 Aug 20. doi:10.3390/ijms21175993

15. Suzuki K, Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Jul;42(7):563-8. doi: 10.1093/jjco/hys078.

16. White SC, Mallya SM. Update on the biological effects of ionizing radiation, relative dose factors and radiation hygiene. *Aust Dent J*. 2012 Mar;57 Suppl 1:2-8. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01665.x.

17. Nguyen PK, Wu JC. Radiation exposure from imaging tests: is there an increased cancer risk? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Feb;9(2):177-83. doi: 10.1586/erc.10.184.

18. Calabrese EJ. The linear No-Threshold (LNT) dose response model: A comprehensive assessment of its historical and scientific foundations. *Chem Biol Interact*. 2019 Mar 1;301:6-25. doi: 10.1016/j.cbi.2018.11.020

19. Ribeiro DA. Cytogenetic biomonitoring in oral mucosa cells following dental X-ray. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2012; 41, 181–184.<http://dmfr.birjournals.org>

20. De Souza DV, Suarez Alpire ME, Malacarne IT, DE Castro GM, DE Barros Viana M, DA Silva RCB, DA Silva GN, Muniz Renno AC, Ribeiro DA. Does Panoramic X-ray Induce Cytogenetic Damage to Oral Cells? A Systematic Review With Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2021 Sep;41(9):4203-4210. doi: 10.21873/anticancer.15224.

21. Donato H., Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. 28

Acta Med Port.. 2019; 32(3): 227-235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>

22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

23. Altoukhi DH, Alaki S, El Ashiry E, Nassif O, Sabbahi D. Genotoxicity and cytotoxicity of cone beam computed tomography in children. *BMC Oral Health*. 2021 Sep 4;21(1):427. doi: 10.1186/s12903-021-01792-w. PMID: 34481467

24. Belmans N, Gilles L, Vermeesen R, Virag P, Hedesiu M, Salmon B, Baatout S, Lucas S, Lambrichts I, Jacobs R, Moreels M; DIMITRA Research Group. Quantification of DNA Double Strand Breaks and Oxidation Response in Children and Adults Undergoing Dental CBCT Scan. *Sci Rep*. 2020 Feb 7;10(1):2113. doi: 10.1038/s41598-020-58746-5. PMID: 32034200

25. Carlin V, Artioli AJ, Matsumoto MA, Filho HN, Borgo E, Oshima CT, Ribeiro DA. Biomonitoring of DNA damage and cytotoxicity in individuals exposed to cone beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010 Jul;39(5):295-9. doi: 10.1259/dmfr/17573156. PMID: 20587654

26. da Fonte JB, Andrade TM, Albuquerque RL Jr, de Melo MFB, Takeshita WM. Evidence of genotoxicity and cytotoxicity of X-rays in the oral mucosa epithelium of adults subjected to cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2018 Feb;47(2):20170160. doi: 10.1259/dmfr.20170160. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29091472

27. Li G, Yang P, Hao S, Hu W, Liang C, Zou BS, Ma XC. Buccal mucosa cell damage in individuals following dental X-ray examinations. *Sci Rep*. 2018 Feb 6;8(1):2509. doi: 10.1038/s41598-018-20964-3. PMID: 29410514

28. Mounika G, Sridevi K, Krishnaveni B, Kumar NP, Naidu H, Sahi BK. Evaluation of genomic damage from buccal epithelial cells in patients subjected to cone beam computed tomography. *J Indian Acad Oral Med Radiol* [serial online] 2021; 33:372-8. Acedido em: <https://www.jjaomr.in/text.asp?2021/33/4/372/333881>

29. Yang P, Hao S, Gong X, Li G. Cytogenetic biomonitoring in individuals exposed to cone beam CT: comparison among exfoliated buccal mucosa cells, cells of tongue and epithelial gingival cells. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017

Jul;46(5):20160413. doi: 10.1259/dmfr.20160413. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28186847

30. Agarwal P, Vinuth DP, Haranal S, Thippanna CK, Naresh N, Moger G. Genotoxic and cytotoxic effects of X-ray on buccal epithelial cells following panoramic radiography: A pediatric study. *J Cytol.* 2015 Apr-Jun;32(2):102-6. doi: 10.4103/0970-9371.160559. PMID: 26229246

31. Aggarwal N, Vishal D, Aggarwal S, Bhateja S, Aggarwal R, Singla V. Micronuclei in the Oral Mucosa as a Measure of Genotoxic Damage in Dental Radiography: A Clinicopathologic Study. *Oral & Maxillofacial Pathology Journal.* 2019; Vol. 10, 1: 5-10. Doi 10.5005/jp-journals-10037-1142

32. Angelieri F, de Oliveira GR, Sannomiya EK, Ribeiro DA. DNA damage and cellular death in oral mucosa cells of children who have undergone panoramic dental radiography. *Pediatr Radiol.* 2007 Jun;37(6):561-5. doi: 10.1007/s00247-007-0478-1. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17453188.

33. Angelieri F, Carlin V, Saez DM, Pozzi R, Ribeiro DA. Mutagenicity and cytotoxicity assessment in patients undergoing orthodontic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2010 Oct;39(7):437-40. doi: 10.1259/dmfr/24791952. PMID: 20841462

34. Antonio EL, Nascimento AJD, Lima AAS, Leonart MSS, Fernandes Â. genotoxicity and cytotoxicity of x-rays in children exposed to panoramic radiography. *Rev Paul Pediatr.* 2017 Jul-Sep;35(3):296-301. doi: 10.1590/1984-0462/;2017;35;3;00010. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28977295

35. Arora P, Devi P, Wazir SS. Evaluation of genotoxicity in patients subjected to panoramic radiography by micronucleus assay on epithelial cells of the oral mucosa. *J Dent (Tehran).* 2014 Jan;11(1):47-55. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24910676

36. Cerqueira EM, Gomes-Filho IS, Trindade S, Lopes MA, Passos JS, Machado-Santelli GM. Genetic damage in exfoliated cells from oral mucosa of individuals exposed to X-rays during panoramic dental radiographies. *Mutat Res.* 2004 Aug 8;562(1-2):111-7. doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.05.008. PMID: 15279834.

37. Cerqueira EM, Meireles JR, Lopes MA, Junqueira VC, Gomes-Filho IS, Trindade S, Machado-Santelli GM. Genotoxic effects of X-rays on keratinized

mucosa cells during panoramic dental radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008 Oct;37(7):398-403. doi: 10.1259/dmfr/56848097. PMID: 18812602.

38. El-Ashiry EA, Abo-Hager EA, Gawish AS. Genotoxic effects of dental panoramic radiograph in children. *J Clin Pediatr Dent*. 2010 Fall;35(1):69-74. doi: 10.17796/jcpd.35.1.y613824735287307. PMID: 21189768.

39. Karabas HC, Ozcan I, Sener LT, Guler SD, Albeniz I, Erdem TL. Evaluation of cell and DNA damage induced by panoramic radiography. *Niger J Clin Pract*. 2019 Aug;22(8):1041-1048. doi: 10.4103/njcp.njcp_675_18. PMID: 31417045.

40. Popova L, Kishkilova D, Hadjidekova VB, Hristova RP, Atanasova P, Hadjidekova VV, Ziya D, Hadjidekov VG. Micronucleus test in buccal epithelium cells from patients subjected to panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007 Mar;36(3):168-71. doi: 10.1259/dmfr/29193561.

41. Ribeiro DA, de Oliveira G, de Castro G, Angelieri F. Cytogenetic biomonitoring in patients exposed to dental X-rays: comparison between adults and children. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008 Oct;37(7):404-7. doi: 10.1259/dmfr/58548698. PMID: 18812603.

42. Ribeiro DA, Angelieri F. Cytogenetic biomonitoring of oral mucosa cells from adults exposed to dental X-rays. *Radiat Med*. 2008 Jul;26(6):325-30. doi: 10.1007/s11604-008-0232-0. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18677605.

43. Ribeiro DA, Sannomiya EK, Pozzi R, Miranda SR, Angelieri F. Cellular death but not genetic damage in oral mucosa cells after exposure to digital lateral radiography. *Clin Oral Investig*. 2011 Jun;15(3):357-60. doi: 10.1007/s00784-010-0402-1. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20336472.

44. Santhosh K, Manzoor S, Sushanth A, Seralathan S, Rajasekar V, Jacob A. A Cross-sectional Study to Evaluate Nuclear Changes in Buccal Mucosa Following Panoramic Radiography. *J Contemp Dent Pract*. 2020 Nov 1;21(11):1258-1261. PMID: 33850072.

45. Sheikh S, Pallagatti S, Grewal H, Kalucha A, Kaur H. Genotoxicity of digital panoramic radiography on oral epithelial tissues. *Quintessence Int*. 2012 Sep;43(8):719-25. PMID: 23034425.

46. Waingade M, Medikeri RS. Analysis of micronuclei in buccal epithelial cells in patients subjected to panoramic radiography. *Indian J Dent Res*. 2012 Sep-

Oct;23(5):574-8. doi: 10.4103/0970-9290.107329. PMID: 23422599.

47. Yanuarieska, R. D. Comet Assay Assessment of DNA Damage in Buccal Mucosa Cells Exposed to X-Rays via Panoramic Radiography. J Dent Indones. 2018; 25(1): 53-57. doi: 10.14693/jdi.v25i1.1124

48. Yanuarieska RD, Aditya AA, Suryani IRS, Shantiningsih, RR. Viability and DNA Damage of Buccal Mucosa Cells in Patients Exposed to Panoramic X-ray. Archives of Orofacial Science. 2021 Supplement, Vol. 16, 43-49. DOI 10.21315/aos2021.16.s1.8

49. Angelieri F, de Cássia Gonçalves Moleirinho T, Carlin V, Oshima CT, Ribeiro DA. Biomonitoring of oral epithelial cells in smokers and non-smokers submitted to panoramic X-ray: comparison between buccal mucosa and lateral border of the tongue. Clin Oral Investig. 2010 Dec;14(6):669-74. doi: 10.1007/s00784-009-0345-6. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19798520.

50. Lorenzoni DC, Cuzzuol Fracalossi AC, Carlin V, Araki Ribeiro D, Sant' Anna EF. Cytogenetic biomonitoring in children submitting to a complete set of radiographs for orthodontic planning. Angle Orthod. 2011 Jul;82(4):585-90. doi: 10.2319/072311-468.1. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22149661.

51. Lorenzoni DC, Fracalossi AC, Carlin V, Ribeiro DA, Sant'anna EF. Mutagenicity and cytotoxicity in patients submitted to ionizing radiation. Angle Orthod. 2013 Jan;83(1):104-9. doi: 10.2319/013112-88.1. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22656641.

52. Yoon AJ, Shen J, Wu HC, Angelopoulos C, Singer SR, Chen R, Santella RM. Expression of activated checkpoint kinase 2 and histone 2AX in exfoliative oral cells after exposure to ionizing radiation. Radiat Res. 2009 Jun;171(6):771-5. doi: 10.1667/RR1560.1. PMID: 19580484.

53. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, Niwa O, Kodama K, Takamura N, Zaharieva EK, Kimura Y, Wakeford R. Long-term effects of radiation exposure on health. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992): 469-78. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61167-9.

54. Silva AE, Rados PV, Lauxen IS, Gedoz L, Villarinho EA, Fontanella V. Nuclear changes in tongue epithelial cells following panoramic radiography. Mutat Res. 2007;632:121-5. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.05.003

55. Neiva C P, Maciel M S, Suzane SB, Mitsunari WT, Calvacante RA. Avaliação

- da genotoxicidade e citotoxicidade dos raios x sobre o epitélio da mucosa oral de adultos submetidos à tomografia computadorizada de feixe cônico. *Semana De Pesquisa E Extensão Da Universidade Tiradentes - SEMPESq-SEMEX*, 2020, (21). Recuperado de <https://eventos.set.edu.br/sempesq/article/view/12877>
56. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *Journal of the Canadian Dental Association*; 2006, 72, 75–80. PMID: 16480609.
57. Correia F, Salgado A. (2012) 'Tomografia computadorizada de feixe cônico e a sua aplicação em Medicina Dentária', *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*; 2012, 53(1), 47-52. Doi:10.1016/j.rpemd.2011.11.010.
58. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL, Howerton WB. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: CB Mercuray, NewTom 3G and i-CAT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006 Jul;35(4):219-26. doi: 10.1259/dmfr/14340323.
59. Neiva C P, Maciel M S, Suzane SB, Mitsunari WT, Calvacante RA. Avaliação da genotoxicidade e citotoxicidade dos raios x sobre o epitélio da mucosa oral de adultos submetidos à tomografia computadorizada de feixe cônico. *Semana De Pesquisa E Extensão Da Universidade Tiradentes - SEMPESq-SEMEX*, 2020, (21). Recuperado de <https://eventos.set.edu.br/sempesq/article/view/12877>
60. Deckbar D, Jeggo PA, Löbrich M. Understanding the limitations of radiation-induced cell cycle checkpoints. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2011;46(4):271-283. doi:10.3109/10409238.2011.575764
61. Khan MN, Mobin M, Abbas ZK, AlMutairi KA, Siddiqui ZH. Role of nanomaterials in plants under challenging environments. *Plant Physiol Biochem.* 2017 Jan;110:194-209. doi: 10.1016/j.plaphy.2016.05.038.
62. Eduati F, Mangravite LM, Wang T, Tang H, Bare JC, Huang R, Norman T, Kellen M, Menden MP, Yang J, Zhan X, Zhong R, Xiao G, Xia M, Abdo N, Kosyk O; NIEHS-NCATS-UNC DREAM Toxicogenetics Collaboration, Friend S, Dearry A, Simeonov A, Tice RR, Rusyn I, Wright FA, Stolovitzky G, Xie Y and Saez-Rodriguez J: Prediction of human population responses to toxic compounds by a collaborative competition. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(9): 933-940.

63. Berkhout WER, Suomalainen A, Brüllmann D, Jacobs R, Horner K, Stamatakis HC. Justification and good practice in using handheld portable dental X-ray equipment: a position paper prepared by the European Academy of DentoMaxilloFacial radiology (EADMFR. *Dentomaxillofac Radiol* 2015; 44: 20140343. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20140343>

APÊNDICES

Apêndice 1:

Expressão final de busca

((Mouth mucosa) OR (Mucosa, Mouth) OR (Oral Mucosa) OR (Oral, Mucosa) OR (Buccal Mucosa)) AND (((Chromosome Aberrations) OR (Aberration, Chromosome) OR (Aberrations, Chromosome) OR (Chromosome Aberration) OR (Abnormalities, Chromosome) OR (Abnormality, Chromosome) OR (Chromosome Abnormality) OR (Cytogenetic Abnormalities) OR (Abnormalities, Cytogenetic) OR (Abnormality, Cytogenetic) OR (Cytogenetic Abnormality) OR (Chromosome Abnormalities) OR (Cytogenetic Aberrations) OR (Aberration, Cytogenetic) OR (Aberrations, Cytogenetic) OR (Cytogenetic Aberration) OR (Abnormalities, Chromosomal) OR (Abnormality, Chromosomal) OR (Chromosomal Abnormalities) OR (Chromosomal Abnormality) OR (Chromosomal Aberrations) OR (Aberration, Chromosomal) OR (Aberrations, Chromosomal) OR (Chromosomal Aberration) OR (Autosome Abnormalities) OR (Abnormality, Autosome) OR (Autosome Abnormality) OR (Abnormalities, Autosome) OR (Abnormal Karyotype) OR (XYY Karyotype) OR (Aneuploidy) OR (Monosomy) OR (Chromosome Deletion) OR (Tetrasomy) OR (Trisomy) OR (Chromosomal Instability) OR (Chromosomal Fragility) OR (Chromosomal Breakage) OR (Chromosomal Duplication) OR (Tetrasomy) OR (Trisomy) OR (Chromosome Inversion) OR (Chromothripsis) OR (Isochromosomes) OR (Micronuclei, Chromosome-Defective) OR (Mosaicism) OR (Polyploidy) OR (Tetraploidy) OR (Triploidy) OR (Ring Chromosomes) OR (Sex Chromosome Aberrations) OR (XYY Karyotype) OR (Translocation, Genetic) OR (Philadelphia Chromosome) OR (Uniparental Disomy)) OR ((Cytogenetic Analysis) OR (Analyses, Cytogenetic) OR (Analysis, Cytogenetic) OR (Cytogenetic Analyses) OR (Molecular Cytogenetic Techniques) OR (Cytogenetic Technique, Molecular) OR (Cytogenetic Techniques, Molecular) OR (Molecular Cytogenetic Technique) OR (Technique, Molecular Cytogenetic) OR (Techniques, Molecular Cytogenetic) OR (Molecular Cytogenetic Technics) OR (Cytogenetic Technic, Molecular) OR (Cytogenetic Technics, Molecular) OR (Molecular Cytogenetic Technic) OR (Technic, Molecular Cytogenetic) OR (Technics, Molecular Cytogenetic) OR (Cytogenetic Technics) OR (Cytogenetic Technic) OR (Technic, Cytogenetic) OR

(Technics, Cytogenetic) OR (Cytogenetic Techniques) OR (Cytogenetic Technique) OR (Technique, Cytogenetic) OR (Techniques, Cytogenetic) OR (Chromosome Banding) OR (Karyotyping) OR (Spectral Karyotyping) OR (Mitotic Index)) OR ((Cytogenetics) OR (Cytogenetic)) OR ((DNA damage) OR (DNA Damages) OR (Damage, DNA) OR (Damages, DNA) OR (DNA Injury) OR (DNA Injuries) OR (Injuries, DNA) OR (Injury, DNA) OR (Genotoxic Stress) OR (Genotoxic Stresses) OR (Stresses, Genotoxic) OR (Stress, Genotoxic) OR (DNA Adducts) OR (DNA Breaks) OR (Chromosome Breakage) OR (DNA Degradation, Necrotic) OR (DNA Fragmentation) OR (Breakage, Chromosome) OR (Breakages, Chromosome) OR (Chromosome Breakages) OR (Chromosomal Breakage) OR (Breakage, Chromosomal) OR (Breakages, Chromosomal) OR (Chromosomal Breakages) OR (Chromosome Breaks) OR (Break, Chromosome) OR (Breaks, Chromosome) OR (Chromosome Break) OR (Chromosomal Breaks) OR (Break, Chromosomal) OR (Breaks, Chromosomal) OR (Chromosomal Break) OR (Chromosome Breakpoints)) OR ((Mutagenicity Tests) OR (Mutagenicity Test) OR (Toxicity Tests, Genetic) OR (Mutagen Screening) OR (Mutagen Screenings) OR (Screening, Mutagen) OR (Screenings, Mutagen) OR (Tests, Genetic Toxicity) OR (Genetic Toxicity Test) OR (Toxicity Test, Genetic) OR (Genetic Toxicity Tests) OR (Genotoxicity Tests) OR (Genotoxicity Test) OR (Test, Genotoxicity) OR (Tests, Genotoxicity) OR (Comet Assay) OR (Micronucleus Tests))) AND (((Dental radiography) OR (Radiography, Dental) OR (Age Determination by Teeth) OR (Radiography, Bitewing) OR (Radiography, Dental, Digital) OR (Radiography, Panoramic) OR (Sialography)) OR ((Dentistry) OR (Diagnosis, Oral) OR (Endodontics) OR (Orthodontics) OR (Pathology, Oral) OR (Pediatric Dentistry) OR (Periodontics) OR (Prosthodontics) OR (Public Health Dentistry) OR (Surgery, Oral) OR (Dental Research) OR (Dentistry, Operative) OR (Evidence-Based Dentistry) OR (Forensic Dentistry) OR (General Practice, Dental) OR (Geriatric Dentistry) OR (Military Dentistry) OR (Occupational Dentistry) OR (Oral Medicine) OR (Preventive Dentistry) OR (School Dentistry)) AND ((Diagnostic imaging) OR (Imaging, Diagnostic) OR (Medical Imaging) OR (Imaging, Medical) OR (Radiography) OR (Tomography, X-Ray) OR (Tomography, X-Ray Computed) OR (Cone-Beam Computed Tomography) OR (Spiral Cone-Beam Computed Tomography)))).

Apêndice 2:

Tabela suplementar 1: Identificação dos artigos incluídos na revisão sistemática.

1º Autor	Ano de publicação	Título	[Ref]
El-Ashiry ⁽³⁸⁾	2021	Viability and DNA Damage of Buccal Mucosa Cells in Patients Exposed to Panoramic X-ray	Archives of Orofacial Science. 2021 Supplement, Vol. 16, 43-49. DOI 10.21315/aos2021.16.s1.8
Altoukhi ⁽²³⁾	2021	Genotoxicity and cytotoxicity of cone beam computed tomography in children	BMC Oral Health. 2021 Sep 4;21(1):427. doi: 10.1186/s12903-021-01792-w. PMID: 34481467
Mounika ⁽²⁸⁾	2021	Evaluation of Genomic Damage from Buccal Epithelial Cells in Patients Subjected to Cone Beam Computed Tomography	J Indian Acad Oral Med Radiol 2021;33:372-8. DOI: 10.4103/jiaomr.jiaomr_83_21
Santhosh ⁽⁴⁴⁾	2020	A Cross-sectional Study to Evaluate Nuclear Changes in Buccal Mucosa Following Panoramic Radiography	J Contemp Dent Pract. 2020 Nov 1;21(11):1258-1261. PMID: 33850072
Belmans ⁽²⁴⁾	2020	Quantification of DNA Double Strand Breaks and Oxidation Response in Children and Adults Undergoing Dental CBCT Scan	Sci Rep. 2020 Feb 7;10(1):2113. doi: 10.1038/s41598-020-58746-5. PMID: 32034200
Karabas ⁽³⁹⁾	2019	Evaluation of cell and DNA damage induced by panoramic radiography	Niger J Clin Pract. 2019 Aug;22(8):1041-1048. doi: 10.4103/njcp.njcp_675_18. PMID: 31417045.
Aggarwal ⁽³¹⁾	2019	Micronuclei in the Oral Mucosa as a Measure of Genotoxic Damage in Dental Radiography: A Clinicopathologic Study	Oral & Maxillofacial Pathology Journal;2019; Vol. 10, 1: 5-10. Doi 10.5005/jp-journals-10037-1142
da Fonte ⁽²⁶⁾	2018	Evidence of genotoxicity and cytotoxicity of X-rays in the oral mucosa epithelium of adults subjected to cone beam CT	Dentomaxillofac Radiol. 2018 Feb;47(2):20170160. doi: 10.1259/dmfr.20170160. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29091472
Li ⁽²⁷⁾	2018	Buccal mucosa cell damage in individuals following dental X-ray examinations	Sci Rep. 2018 Feb 6;8(1):2509. doi: 10.1038/s41598-018-20964-3. PMID: 29410514
Yanuaryska ⁽⁴⁷⁾	2018	Comet Assay Assessment of DNA Damage in Buccal Mucosa Cells Exposed to X-Rays via Panoramic Radiography	Journal of Dentistry Indonesia; 2018, Vol. 25, 1, 53-57. Doi 10.14693/jdi.v25i1.1124
Antonio ⁽³⁴⁾	2017	Genotoxicity and cytotoxicity of x-rays in children exposed to panoramic radiography	Rev Paul Pediatr. 2017 Jul-Sep;35(3):296-301. doi: 10.1590/1984-0462/2017;35;3;00010. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28977295
Yang ⁽²⁹⁾	2017	Cytogenetic biomonitoring in individuals exposed to cone beam CT: comparison among exfoliated buccal mucosa cells, cells of tongue and epithelial gingival cells	Dentomaxillofac Radiol. 2017 Jul;46(5):20160413. doi: 10.1259/dmfr.20160413. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28186847
Agarwal ⁽³⁰⁾	2015	Genotoxic and cytotoxic effects of X-ray on buccal epithelial cells following panoramic radiography: A pediatric	J Cytol. 2015 Apr-Jun;32(2):102-6. doi: 10.4103/0970-9371.160559.

		study	PMID: 26229246
Arora ⁽³⁵⁾	2014	Evaluation of genotoxicity in patients subjected to panoramic radiography by micronucleus assay on epithelial cells of the oral mucosa	J Dent (Tehran). 2014 Jan;11(1):47-55. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24910676
Lorenzoni ⁽⁵¹⁾	2013	Mutagenicity and cytotoxicity in patients submitted to ionizing radiation	Angle Orthod. 2013 Jan;83(1):104-9. doi: 10.2319/013112-88.1. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22656641
Sheikh ⁽⁴⁵⁾	2012	Genotoxicity of digital panoramic radiography on oral epithelial tissues	Quintessence Int. 2012 Sep;43(8):719-25. PMID: 23034425.
Waingade ⁽⁴⁶⁾	2012	Analysis of micronuclei in buccal epithelial cells in patients subjected to panoramic radiography	Indian J Dent Res. 2012 Sep-Oct;23(5):574-8. doi: 10.4103/0970-9290.107329. PMID: 23422599
Lorenzoni ⁽⁵⁰⁾	2012	Cytogenetic biomonitoring in children submitting to a complete set of radiographs for orthodontic planning	Angle Orthod. 2012 Jul;82(4):585-90. doi: 10.2319/072311-468.1. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22149661
Ribeiro ⁽⁴³⁾	2011	Cellular death but not genetic damage in oral mucosa cells after exposure to digital lateral radiography	Clin Oral Investig. 2011 Jun;15(3):357-60. doi: 10.1007/s00784-010-0402-1. Epub 2010 Mar 25. PMID: 2033647
Carlin ⁽²⁵⁾	2010	Biomonitoring of DNA damage and cytotoxicity in individuals exposed to cone beam computed tomography	Dentomaxillofac Radiol. 2010 Jul;39(5):295-9. doi: 10.1259/dmfr/17573156. PMID: 20587654
Angelieri ⁽³²⁾	2010	Mutagenicity and cytotoxicity assessment in patients undergoing orthodontic radiographs	Dentomaxillofac Radiol. 2010 Oct;39(7):437-40. doi: 10.1259/dmfr/24791952. PMID: 20841462
Angelieri ⁽³³⁾	2010	Biomonitoring of oral epithelial cells in smokers and non-smokers submitted to panoramic X-ray: comparison between buccal mucosa and lateral border of the tongue	Clin Oral Investig. 2010 Dec;14(6):669-74. doi: 10.1007/s00784-009-0345-6. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19798520.
El-Ashiry ⁽³⁸⁾	2010	Genotoxic effects of dental panoramic radiograph in children	J Clin Pediatr Dent. 2010 Fall;35(1):69-74. doi: 10.17796/jcpd.35.1.y613824735287307. PMID: 21189768.
Yoon ⁽⁵²⁾	2009	Expression of activated checkpoint kinase 2 and histone 2AX in exfoliative oral cells after exposure to ionizing radiation	Radiat Res. 2009 Jun;171(6):771-5. doi: 10.1667/RR1560.1. PMID: 19580484
Cerqueira ⁽³⁷⁾	2008	Genotoxic effects of X-rays on keratinized mucosa cells during panoramic dental radiography	Dentomaxillofac Radiol. 2008 Oct;37(7):398-403. doi: 10.1259/dmfr/56848097. PMID: 18812602.
Ribeiro ⁽⁴¹⁾	2008	Cytogenetic biomonitoring of oral mucosa cells from adults exposed to dental X-rays	Radiat Med. 2008 Jul;26(6):325-30. doi: 10.1007/s11604-008-0232-0. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18677605
Ribeiro ⁽⁴²⁾	2008	Cytogenetic biomonitoring in patients exposed to dental X-rays: comparison between adults and children	Dentomaxillofac Radiol. 2008 Oct;37(7):404-7. doi: 10.1259/dmfr/58548698. PMID: 18812603
Popova ⁽⁴⁰⁾	2007	Micronucleus test in buccal epithelium cells from patients subjected to panoramic radiography	Dentomaxillofac Radiol. 2007 Mar;36(3):168-71. doi: 10.1259/dmfr/29193561.

			Erratum in: Dentomaxillofac Radiol. 2008 Jan;37(1):62. PMID: 17463102.
Angelieri (32)	2007	DNA damage and cellular death in oral mucosa cells of children who have undergone panoramic dental radiography	Pediatr Radiol. 2007 Jun;37(6):561-5. doi: 10.1007/s00247-007-0478-1. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17453188.
Cerqueira (36)	2004	Genetic damage in exfoliated cells from oral mucosa of individuals exposed to X-rays during panoramic dental radiographies	Mutat Res. 2004 Aug 8;562(1-2):111-7. doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.05.008

Apêndice 3:

Tabela suplementar 2: Caracterização geral dos estudos.

Estudo (1º autor, ano)	Amostra				Exposição radiográfica				Avaliação de impacto biológico			
	País	Tamanho	Idade	Sexo	Técnica radiológica	Instrumento	Detalhes da exposição	Dose	Célula/Tecido	Tempo de amostragem	Ensaio	Parâmetros avaliados
Karabas, 2019 ⁽³⁹⁾	Turquia	30	Média = 23 anos	21 homens + 9 mulheres	PAN	Kodak 8000 Digital Panoramic System	66-74 kV, 5-8 mA e 13.1-13.9 s	Não reportado	CE (mucosa oral)	Antes e 15 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN e ensaio do cometa.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia); comprimento e percentagem de DNA na cauda do cometa.
Mounika, 2021 ⁽²⁸⁾	Índia	30 (grupo 1) + 30 (grupo 2)	36.17±7.648 (exposição única); 36.30±8.867 (exposição dupla)	27 homens + 33 mulheres	CBCT	I MAX Touch 3D CBCT	76 kV, 9 mA, 8s, FOV 9,3x8,3 cm	Não reportado (Grupo 1: exposição única; Grupo 2: exposição dupla)	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes, 15 dias e 30 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de picnose
Sheikh, 2012 ⁽⁴⁵⁾	Índia	40 (grupo 1) + 40 (grupo 2)	21,45 ± 2.20 anos (grupo 1); 44 40 ± 2.58 anos (grupo 2)	20 homens + 20 mulheres (por grupo)	PAN	Orthophos XG 5 DS Ceph, Sirona Dental Systems	64 kV, 8 mA, 14.1 s	Não reportado	CE (gengiva anterior maxilar e mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN
Agarwal, 2015 ⁽³⁰⁾	Índia	20	Crianças (idade não reportada)	Não reportado	PAN	Kodak 8000 C	65-90 kV, 15 mA, 13 s	Dose efetiva: 21.4 mSv	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Aggarwal, 2019 ⁽³¹⁾	Índia	60	grupo 1: 10-25 anos; grupo 2: 26-40 anos; grupo 3: >40 anos.	23 homens + 37 mulheres	PAN	Não reportado	Não reportado	Não reportado	CE (mucosa oral e palatina)	Antes e 10-12 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN.

Altoukhi, 2021 ⁽²³⁾	Arábia Saudita	18	10,7 ± 0,7 anos (homens); 11,3 ± 1,1 anos (mulheres)	8 homens + 10 mulheres	CBCT	i-CAT	FOV 16×6 cm, 120 kV, 10 mA, 4,8 s e 0,4 voxels	Dose efetiva: 22 µSv	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes, 10 ± 2 dias e 1 mês após exposição.	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia e cromatina condensada)
Angelieri, 2007 ⁽³²⁾	Brasil	17	7,70 ± 1,50 anos	8 homens + 9 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	250-71 kV, 15 mA 14 s	Dose de entrada: 110 mGycm	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Angelieri, 2010 ⁽³³⁾	Brasil	32	37,7 ± 6,5 anos (fumadores); 39,6 ± 5,4 anos (não fumadores)	20 homens + 12 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	250-71 kV/15 mA/14 s	Dose de entrada: 0,08R	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Angelieri, 2010 ⁽⁴⁹⁾	Brasil	18	14,2 ± 1,4 anos	6 homens + 12 mulheres	LAT + LF + PAN	Orthophos Siemens (PAN)	250-71 kV/15 mA/14 s (PAN)	110 mGy/cm ² (PAN)	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Antonio, 2017 ⁽³⁴⁾	Brasil	30	Média = 7 anos (4-10 anos)	11 homens + 19 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	60 Kv, 16 mA, 14,1 s	Não reportado	CE (mucosa oral)	Antes e 7 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN, de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia) e de outras alterações nucleares (protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg")

Arora, 2014 (35)	Índia	53	25,21 ± 12,67 anos	21 homens + 32 mulheres	PAN	Sistema orthoralix	74 kV e 10 mA, 12s	Dose de saída: 0,325 m Gy	CE (mucosa oral e mucosa gingival queratinizada)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN
Carlin, 2010 (25)	Brasil	19	26 ± 8,5 anos	10 homens + 9 mulheres	CBCT	TCFC i-CAT	0,2 mm3, 80 kV 4 mA 40 s	Não reportado	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Cerqueira, 2004 (36)	Brasil	31	24 ± 1,023 anos	7 homens + 24 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	250-71 kV/15 mA/14 s	110 mGy cm2; dose efetiva 21,4 Sv.	CE (mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN, de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia e cromatina condensada) e de outras alterações nucleares (protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg")
Cerqueira, 2008 (37)	Brasil	40	26 ± 9,18 anos	9 homens + 31 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	65-90 kV, 15 mA, 14 s	110 mGy cm2; dose efetiva: 21,4 mSv.	CE (mucosa gingival queratinizada)	Antes e 10 dias após a exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN, de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia) e de outras alterações nucleares (protusões nucleares do tipo "Bud" e "Broken egg")
da Fonte, 2018 (26)	Brasil	29	45,8 ± 12,5 anos	12 homens + 17 mulheres	CBCT	Carestream CS 9000 3D	70 kV, 10 mA e 32,4 s (exposição total) ou 10,8s (exposição parcial); < 200 µm, FOV de 50	Não reportado	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN, de alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise,

							× 37 mm.					cariorrexia) e de outras alterações nucleares (protusões nucleares do tipo "Broken egg")
El-Ashiry, 2010 ⁽³⁸⁾	Egito	20	Média não reportada (intervalo = 5-13 anos)	12 homens + 8 mulheres	PAN	Orthopantomograph (OP100)	70 kv, 24 mA 16 s	110mGy cm	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 ± 2 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorexia e cromatina condensada)
Li, 2018 ⁽²⁷⁾	China	98	23.63 ± 6.64 anos	28 homens + 70 mulheres	CBCT	DCT Pro; NewTom VG	DCT Pro: 90 kVp, 5-7 mA, 24 s; NewTom VG: 110 kVp, 6,24-14,45 mAs	Dose eficaz: 0,18-3,54mGy	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorexia e cromatina condensada)
Lorenzoni, 2012 ⁽⁵⁰⁾	Brasil	25	11,2 ± 1,4 anos	15 homens + 10 mulheres	LAT + PA + PAN + APA + PPA + BW	Rotograph Plus (LAT, PA e PAN); Spectro 70X Seletronic (APA, PPA, BW)	LAT: 80 kV, 10 mA, 1,3 s; PA: 85 kV, 10 mA, 1,6 s; PAN: 70 kV, 10 mA, 17 s; APA: 70 kV, 8 mA, 0,4 s; PPA e BW: 70 kV, 8 mA, 0,45 s	LAT: 0,003 mSv; PA e PAN: 0,03 mSv; APA, PPA e BW: 0,008 mSv	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorexia)
Lorenzoni, 2013 ⁽⁵¹⁾	Brasil	49	11 6 ± 1,2 anos (CBCT); 11,2 ± 1,4 anos (outras radiografias)	29 homens + 20 mulheres	CBCT ou LAT + PA + PAN + APA + PPA + BW	i-CAT clássico (CBCT) ou Rotograph Plus (LAT, PA e PAN) e Spectro 70X Seletronic (APA, PPA, BW)	CBCT: FOV 13 cm 120 kV, 46,72 mAs, 40 s; FOV 22 cm 120 kV, 47,74 mAs, 40 s; LAT: 80 kV/10 mA/1,3 s; PA: 85 kV/10 mA/1,6 s; PAN: 70 kV/10 mA/17 s; APA: 70 kV/8 mA/0,4 s; PPA e BW: 70 kV/8 mA/0,45 s	CBCT: não reportado; LAT: 0,003 mSv; PA e PAN: 0,03 mSv; APA, PPA e BW: 0,008 mSv	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorexia)

Popova, 2007 ⁽⁴⁰⁾	Bulgária	32	Média não reportada (intervado = 24–73 anos)	12 homens + 20 mulheres	PAN	Não reportado	Não reportado	Não reportado	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 ± 2 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN
Ribeiro, 2008 ⁽⁴¹⁾	Brasil	34	39,6 ± 5,4 anos (adultos); 7,7 ± 1,5 anos (crianças)	19 homens + 15 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	60-80 kV, 10 mA, 14 s	110 mGy cm ² ; dose de entrada: 0,08 R	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Ribeiro, 2008 ⁽⁴²⁾	Brasil	39	39,6 ± 13 anos	11 homens + 28 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	71 kV, 15 mA, 14 s	110 mGy/cm ² ; dose de entrada: 0,08 R	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Ribeiro, 2011 ⁽⁴³⁾	Brasil	30	Média não reportado (intervado = 20-23 anos)	15 homens + 15 mulheres	PAN	Orthophos Siemens	70-80kVp, 10 mA, 0,7-0,8 s	Dose de entrada: 0,046 R	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Santhosh, 2020 ⁽⁴⁴⁾	Índia	30	28,96 ± 6,37 anos	15 homens + 15 mulheres	PAN	Planmeca proline EC	70-74 kV e 10 mA, 18 s	Não reportado	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 12 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN
Waingade, 2012 ⁽⁴⁶⁾	Índia	60	27,63 ± 10,93 anos	19 homens + 41 mulheres	PAN	Gendex Orthoralix 9200	60-80 kV, 10 mA, 12 s	Dose de saída: 0,325 m Gy/s.	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN
Yang, 2017 ⁽²⁹⁾	China	46	27 anos (23-42 anos)	7 homens + 39 mulheres	CBCT	TCFC NewTom VG	FOV 15 3 15 cm, 110 kVp; 6,24-14,45 mA	Dose subsequente: 448,15-730,79 mGy cm ²	CE (esfoliadas, mucosa oral e gengival), células da língua.	Antes e 10 dias após exposição	Análise citológica com ensaio MN.	Frequência de MN e alterações nucleares degenerativas (picnose, cariólise, cariorrexia)
Yanuaryska, 2018 ⁽⁴⁷⁾	Indonésia	20	Não reportado	Não reportado	PAN	Yoshida Panoura Sistema Deluxe	90 kVp, 8-10 mA, 20 s.	Não reportado	CE (mucosa oral)	Antes e 30 min ou 24 h após exposição	Ensaio do cometa	Porcentagem de DNA na cauda do cometa.

Yanuaryska, 2021 ⁽⁴⁸⁾	Indonésia	20	Média não reportada (intervalo = 18-25 anos)	Não reportado	PAN	Yoshida Panoura Sistema Deluxe	90 kVp, 8-10 mA, 20 s.	Não reportado	CE (mucosa oral)	Antes e 30 min ou 24 h após exposição	Ensaio do cometa e teste de exclusão de azul tripano	Viabilidade celular; percentagem de DNA na cauda do cometa e "visual score" do cometa.
Yoon, 2009 ⁽⁵²⁾	EUA	100	Mediana = 47 anos (intervalo = 20-77 anos)	55 homens + 45 mulheres	Radiografia dentária de rotina	Não reportado	Não reportado	Dose: 2,34 cGy	CE (esfoliadas, mucosa oral)	Antes e 20 min após exposição	Análise imunocitoquímica (expressão de γ H2AX e pChk2).	Níveis de expressão de γ H2AX e pChk2.
Belmans, 2020 ⁽²⁴⁾	Bélgica + França + Roménia	170	11 $\pm$ 3 anos (crianças) + 43 $\pm$ 17 anos (adultos)	82 homens + 88 mulheres	CBCT	Promax 3D, Accutomo 170 or NewTom VGi-evo	FOV, kV, mAs e resolução ajustados individualmente	Dose absorvida: 1613 $\pm$ 19 μ Gy (Promax 3D), 2416 $\pm$ 324 μ Gy (Accutomo 170) e 4283 $\pm$ 353 μ Gy (NewTom Vgi-evo)	CE (esfoliadas, mucosa oral), saliva	Antes e 30 min ou 24h após exposição	Análise imunocitoquímica (focos γ H2AX e 53BP1 co-localizados; Análise ELISA (8-oxo-dG salivar)	Frequência de DSBs (cél. epiteliais mucosa oral); níveis de 8-oxo-dG (saliva).

Siglas: CBCT, Tomografia Computorizada de Feixe Cônico; PAN, Radiografia panorâmica; LAT, Radiografia cefalométrica lateral; LF, Radiografia cefalométrica frontal; PA, Radiografia cefalométrica posteroanterior; APA, exame periapical anterior; PPA, exame periapical posterior; BW, bitewing; CE, células epiteliais.