

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Odontologia

Mariana Quinaud Lara

**RISCOS RADIOBIOLÓGICOS DAS TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS
DE FEIXE CÔNICO: uma revisão sistemática**

Belo Horizonte

2016

Mariana Quinaud Lara

**RISCOS RADIOBIOLÓGICOS DAS TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS
DE FEIXE CÔNICO: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração: Clínicas Odontológicas, Área Temática: Radiologia Odontológica e Imaginologia.
Linha de Pesquisa: Métodos de diagnóstico por imagem, radiobiologia e radioproteção.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Quiroga Souki
Coorientadora: Profa. Dra. Vânia Eloísa de Araújo Silva

Belo Horizonte

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

L318r Lara, Mariana Quinaud
Riscos radiobiológicos das tomografias computadorizadas de feixe cônico:
uma revisão sistemática / Mariana Quinaud Lara. Belo Horizonte, 2016.
55 f. : il.

Orientador: Bernardo Quiroga Souki
Coorientadora: Vânia Eloísa de Araújo Silva
Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

1. Tomografia computadorizada de feixe cônico. 2. Radiobiologia. 3.
Radiação ionizante. I. Souki, Bernardo Quiroga. II. Silva, Vânia Eloísa de
Araújo. III. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-
Graduação em Odontologia. IV. Título.

SIB PUC MINAS

CDU: 616.314-089

Mariana Quinaud Lara

**RISCOS RADIOBIOLÓGICOS DAS TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DE
FEIXE CÔNICO: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Clínicas Odontológicas – Área Temática: Radiologia Odontológica e Imaginologia.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:

- 1- Profa. Dra. Livia Guimarães Zina – UFMG
- 2- Prof. Dr. Amaro Ilídio Vespasiano Silva – PUC Minas
- 3- Prof. Dr. Bernardo Quiroga Souki – PUC Minas

DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA: 20 de dezembro de 2016

A dissertação, nesta identificada, foi aprovada pela Banca Examinadora

Belo Horizonte, 19 de janeiro de 2017

Prof. Dr. Bernardo Quiroga Souki
Orientador

Prof. Dr. Martinho Campolina Rebello Horta
**Coordenador do Programa de Pós-graduação
em Odontologia**

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos orientadores, Professor Bernardo Souki e Professora Vânia Araújo, não poderia ter sido orientada por melhores professores, uma enorme dedicação, brilhantes conselhos, me fizeram crescer na ciência, não pouparam esforços para me guiar nessa jornada.

À minha família, meus pais que sempre me incentivaram a lutar pela minha carreira, me apoiam nas minhas decisões e na busca de meus sonhos. Ao meu marido, Arthur, pelo amor incondicional, por estar sempre ao meu lado, pelo excelente pai cuidando maravilhosamente de nosso filho durante essa caminhada. Ao meu filho, meu amor maior, por ser tão carinhoso e lindo. À minha tia Júnia pela ajuda e dedicação em minha dissertação.

À minha equipe do Hospital da Baleia e Hospital Lifecenter, em especial ao Professor Belini, é uma honra trabalhar ao seu lado todos esses anos, todos os dias aprendo com ele; ao André Silva que me torna cada vez mais uma profissional melhor; e ao Rodrigo Marinho por todo ensinamento e oportunidades.

À minha turma do Mestrado, fiz grandes amizades que seguirão por toda a vida. Em especial à Sâmila por toda sua ajuda.

Aos professores da banca, que cederam seu precioso tempo para examinarem meu trabalho.

A todos os professores do Mestrado, por suas excelentes aulas. Em especial ao Professor Manzi.

RESUMO

O aumento do uso da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) em Odontologia tem trazido preocupação à comunidade científica em relação ao efeito biológico da exposição às radiações ionizantes. Identificar as evidências científicas dos riscos biológicos associados ao uso de TCFC na Odontologia. Revisão sistemática baseada nas recomendações PRISMA. Pesquisa realizada nas bases de dados Medline (Pubmed), Central (Cochrane) e Lilacs, e atualizada em 17 de outubro de 2016. Adicionalmente, buscou-se manualmente a literatura cinzenta. Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizado o *Checklist* de Downs e Black. Apenas um estudo com delineamento quasi-experimental foi selecionado na revisão. Esse estudo demonstrou a existência de dano celular em indivíduos expostos à TCFC através da biomonitorização do DNA, não sendo detectada diferença significativa na frequência de células micronucleadas, apesar do aumento significativo em outras alterações nucleares. Apenas um artigo na literatura avaliou o risco biológico que a radiação ionizante das TCFC pode expor os pacientes odontológicos. Todavia, esse artigo apresentou baixa qualidade metodológica. Novos estudos baseando-se em métodos científicos de elevado nível de evidência devem ser feitos para se ter uma real avaliação dos riscos radiobiológicos associados ao uso da tomografia computadorizada de feixe cônico em humanos.

Palavras-chave: Tomografia computadorizada. Feixes cônicos. Riscos radiobiológicos. Dose efetiva.

ABSTRACT

The increase in the use of cone beam computed tomography (CBCT) in dentistry has caused concern to the scientific community regarding the biological effect of exposure to ionizing radiations. The purpose of this investigation was to identify the scientific evidence of the biological risks associated with the use of CBCT in dentistry. It was performed a systematic review based on PRISMA recommendations. A search was performed in the Medline (Pubmed), Central (Cochrane) and Lilacs databases, and updated on October 17, 2016. Additionally, the gray literature was searched manually. For the evaluation of the methodological quality of included studies, the Downs and Black Checklist was used. Only one study, with quasi-experimental design, assessed the biological risk that the ionizing radiation of the CBCT may expose the dental patients. Such study found cellular damage in individuals exposed to CBCT through DNA biomonitoring, but no significant difference was detected in the frequency of micronucleated cells, despite a significant increase in other nuclear alterations. However, this article presented low methodological quality. New studies with high-level of scientific methodology are necessary to provide a real assessment of the radiobiological risks associated with the use of cone computed tomography (CT) in humans.

Keywords: Cone-beam computed tomography. Radiobiologic risks. Effective dose.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCFC	Tomografia Computadorizada de feixes cônicos.
TC	Tomografia Computadorizada.
DNA	Ácido Desoxirribonucléico.
TDL	Dosímetros termoluminescentes.
LAR	<i>Lifetime-attributable risk.</i>
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection.</i>
BEIR VII	<i>Biological Effects of Ionizing Radiation phase 2.</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Pico	26
Quadro 2: Definição do PICO para a revisão sistemática.....	26

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Estratégia de busca realizada nesta revisão sistemática	28
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivo geral	23
2.2 Objetivos específicos.....	23
3 MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1 Definição da pergunta.....	25
3.2 Base de dados e estratégia de busca.....	26
3.3 Seleção de estudos e critérios de elegibilidade	29
3.4 Avaliação de qualidade metodológica dos estudos	30
3.5 Medida de desfecho	30
4 ARTIGO	31
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO A - Checklist PRISMA	51
ANEXO B - Registro do Protocolo na base PROSPERO.....	53

1 INTRODUÇÃO

Radiobiologia é o estudo da ação das radiações ionizantes nos seres vivos. A absorção da energia proveniente da radiação pode excitar ou ionizar um material biológico. A elevação de um elétron em um átomo ou molécula para um nível mais alto de energia, sem que ocorra uma ejeção do elétron, é denominada excitação. Quando a radiação tem energia suficiente para expulsar um ou mais elétrons de um átomo ou molécula, capacidade de formar íon positivo e negativo, reativar ou adicionar elétrons, é denominada ionizante. A característica mais importante da radiação ionizante é a grande quantidade de energia liberada. Danos no genoma celular podem ser causados por exposição à genotoxinas, procedimentos médicos (exemplos: radiação e químicos), deficiência nutricional (exemplo: folatos), estilo de vida (exemplos: uso de bebidas alcólicas, tabagismo, drogas e estresse) e fatores genéticos como defeitos inerentes ao metabolismo ou reparo do DNA. O efeito biológico das radiações ionizantes resulta em formação de radicais livres que podem causar danos ao DNA, podendo ocorrer morte celular, carcinogênese ou mutação (CARLIN et al., 2010; HALL; GIACCIA, 2012, WHITE et al., 2012).

Diariamente, ao longo de toda a vida, somos expostos à radiação ionizante por meio de fontes naturais e fontes derivadas de atividades humanas, tais como os raios X médico/odontológico. Salienta-se que a dose de radiação que é recebida naturalmente de fontes externas, tais como raios cósmicos dos raios solares ou do espaço externo, varia com a altitude e latitude. Soma-se ainda aquela radiação associada à ingestão de comidas radioativas, principalmente o potássio-40 ou inaladas, a radiação terrestre proveniente principalmente dos materiais de construção. A radiação médica é a maior fonte de radiação proveniente de atividades humanas. A Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos (*National Academy of Science*) publicou “Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante (BEIR) VII fase 2 - *Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII phase 2*”, no qual demonstrou-se que 82% da radiação é proveniente da radiação natural de fundo e 18% radiação provocada pelo homem, onde a radiação derivada de raios X significa 58% da radiação provocada pelo homem. Fora esses dois tipos de radiação (natural e artificial), existem atividades que adicionam uma pequena quantidade de radiação, tais como viajar de avião longas distâncias (0,001Sv para cada 100 milhas viajadas), morar próximo a usinas de carvão (usinas emitem 0,0003Sv), estar próximo ou viver a até 80 quilômetros de uma usina

de energia nuclear (0,00009Sv). O BEIR VII preconiza que baixa dose de radiação ionizante significa radiações de 0 a 100 μ Sv (0,1Sv). (*Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation*-BEIR VII phase 2, 2006).

Desde sua introdução na década de 1970, a tomografia computadorizada (TC), uma das mais utilizadas fontes de radiação ionizante usada na área médica na prática contemporânea, vem trazendo muitos benefícios para as áreas afins, incluindo a odontológica. Nos anos 1990, a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi apresentada para uso específico para a região oral e craniomaxilofacial (DE VOS et al., 2009). Uma vantagem da TCFC sobre a TC Multislice é a baixa dose de radiação.

A dose para o paciente irá variar individualmente, de acordo com o tamanho e massa do indivíduo como principal fator de influência. Para as TCFC isso tem uma importante relevância, pois é frequentemente usada em crianças com defeitos dentomaxilofaciais para o planejamento ortodôntico ou na avaliação de traumatismos faciais. Em crianças expostas à radiação ionizante é esperada uma maior dose absorvida nos diferentes tipos de tecidos da cabeça e pescoço (AL NAJJAR et al., 2013; PAUWELS et al., 2014). As crianças são mais sensíveis à radiação que os adultos devido ao número de divisões celulares, promovendo mutagênese do DNA e tendo elas maior tempo para expressar efeitos radioindutores como o câncer (THEODORAKOU et al., 2012).

O uso da radiação ionizante proveniente das TC vem aumentando nos últimos anos, especialmente devido ao crescente emprego nas cirurgias de implantes dentários. Com isso, uma maior utilização das TC resultou em um aumento da exposição às radiações ionizantes nos indivíduos (WU et al., 2015). Porém, o uso da informação tridimensional (3D) para auxiliar o diagnóstico dentomaxilofacial e o planejamento cirúrgico parece ser um fato que não tem volta. Os ganhos de informação são mensuráveis e cabe ao meio comercial e científico chegarem ao equilíbrio entre a viabilidade técnica e a segurança no uso. Um dos aspectos essenciais é a definição de valores de referência para a dose efetiva de radiação para o protocolo do uso da TCFC (LOUBELE et al., 2009).

A dose efetiva é definida pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP – International Commission on Radiological Protection) através da soma dos pesos das doses absorvidas de diferentes órgãos radiosensíveis (PAUWELS et al., 2014). De acordo com International Commission on Radiological Protection (2007), o

cálculo da dose efetiva (E) é dado pela soma dos pesos dos tecidos das doses equivalentes de todos os tecidos e órgãos específicos do corpo, dado pela expressão:

$$E = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} \quad \text{ou} \quad E = \sum_T w_T H_T$$

Onde, H_T ou $w_R D_{T,R}$ é a dose equivalente dos tecidos ou órgãos, w_T é o fator peso dos tecidos. A unidade de dose efetiva é a mesma para dose absorvida, $J Kg^{-1}$, e seu nome é Sievert (Sv).

A enorme preocupação da comunidade científica com o uso das radiações ionizantes é porque se tem evidências biológicas e epidemiológicas de que a exposição à radiação ionizante aumenta o risco de desenvolver câncer (WU et al., 2015; NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2006).

Assim, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão sistemática sobre o risco radiobiológico dos pacientes submetidos à radiação ionizante da TCFC.

Uma revisão sistemática busca coletar toda evidência empírica que se adapta a um critério de elegibilidade pré-estabelecido, a fim de responder ao tema da pesquisa específica. Usando-se métodos sistemáticos pré-definidos, com o objetivo de minimizar o risco de viés, fornece-se conclusões mais confiáveis extraídas de artigos com elevado nível de evidência científica, favorecendo-se a tomada de decisões. As características-chave de uma revisão sistemática são:

- a) um conjunto de objetivos claramente pré-definido, com critérios de elegibilidade;
- b) uma compreensível e reprodutiva metodologia;
- c) uma pesquisa sistemática que busca identificar todos os estudos que entram no critério de elegibilidade;
- d) uma análise da confiabilidade dos estudos incluídos, como por exemplo, a avaliação do risco de viés;
- e) uma apresentação sistemática e uma síntese das características dos estudos incluídos (COCHRANE COLLABORATION, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar quais são os riscos radiobiológicos associados à TCFC de uso odontológico por meio de uma Revisão Sistemática da literatura.

2.2 Objetivos específicos

- a) avaliar o risco biológico associado à TCFC, de acordo com o princípio de LAR - riscos atribuídos ao tempo de vida (*Lifetime-attributable risk*);
- b) entender como o aumento da dose efetiva de radiação afeta os tecidos e órgãos humanos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática que foi elaborada seguindo as recomendações do *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis)* (MOHER et al., 2010) (ANEXO A).

O protocolo da revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*) sob o número CRD42016047982 (link: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>) (ANEXO B).

As seguintes etapas foram atendidas: a) definição da questão da pesquisa (pergunta); b) definição das bases de dados; c) definição do período de busca; d) descrição das estratégias de busca; e) identificação dos descritores; f) busca ampla e sistemática na base de dados; g) definição dos critérios de inclusão dos estudos originais; h) coleta de dados; i) seleção das evidências; j) avaliação crítica da elegibilidade dos estudos originais, relação dos estudos excluídos; k) análise da qualidade dos estudos incluídos; l) análise dos resultados; m) discussão sobre as limitações do estudo e das evidências (EL DIB 2007, COCHRANE COLLABORATION, 2011; BRASIL, 2014).

3.1 Definição da pergunta

Os problemas a serem abordados pela revisão devem ser especificados sob a forma de perguntas claras, inequívocas e estruturadas antes de iniciar a revisão. É recomendado que a pergunta seja fracionada de acordo com o formato PICO, que significa:

- a) P - População (*Population*)
- b) I - Intervenção (*Intervention*)
- c) C - Comparação (*Comparison*)
- d) O - Desfecho (*Outcome*)

Pode-se ainda incluir o “S” – Tipo de estudo (*Study design*), portanto denominando-se como “PICOS” (KIM et al., 2015).

Quadro 1: Pico

Letra	Componente	Descrição
P	Pacientes/Participantes/ População	Característica do paciente ou do grupo, tais como: idade, sexo, doença, presença ou ausência de sintomas, por exemplo.
I	Intervenção	Pode ser diagnóstica, terapêutica, etiologia, indicador prognóstico, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos.
C	Comparação ou controle	Padrão, a intervenção mais utilizada ou nenhuma intervenção.
O	Desfechos ou <i>Outcome</i>	Resultado esperado.

Fonte: SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007

Assim, para este estudo, a pergunta a ser respondida foi: “Quais são os riscos biológicos associados ao uso da TCFC na Odontologia?” Trabalhou-se com o seguinte PICO, apresentado no Quadro 2:

Quadro 2: Definição do PICO para a revisão sistemática

P	Pacientes submetidos à TCFC odontológica
I	Tomografia Computadorizada de Feixes Cônicos
C	Nenhuma
O	Riscos biológicos

Fonte: Elaborado pela autora

3.2 Base de dados e estratégia de busca

A busca sistemática da literatura é uma das principais diferenças entre a revisão tradicional da literatura e a revisão sistemática. Para a estratégia de busca, três fases devem ser seguidas:

- a) Fase 1: desenvolver os termos pesquisados: 1) explorar as melhores bases de dados; 2) identificar termos chave que irão encontrar estudos relevantes para a pesquisa; 3) determinar quais bases de dados serão utilizadas; 4) documentar os termos de cada base de dados;
- b) Fase 2: realizar pesquisas: 1) pesquisar todas as bases de dados usando os termos de pesquisa identificados; 2) usar critérios de inclusão para determinar qual pesquisa deve ser recuperada;
- c) Fase 3: expandir a pesquisa: 1) pesquisar a lista de referências e bibliografia de todos os estudos incluídos; 2) pesquisas na literatura cinzenta, tais como dissertações, relatórios, anais de congressos; 3) consultar profissionais experientes no assunto pesquisado (KIM et al., 2015).

As bases de dados pesquisadas para a identificação de estudos potencialmente elegíveis foram: *Medline/ Pubmed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*; Lilacs (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde); Biblioteca Cochrane. Todas as fontes foram atualizadas até o dia 17 de outubro de 2016. Várias combinações de termos foram utilizadas, incluindo termos referentes ao risco radiobiológico e ao tipo de radiografia (Tabela 1). Para a busca manual foram investigadas referências nos anais do congresso anual e em revistas específicas da área: “CONABRO – Congresso Brasileiro de Radiologia Odontológica e Revista da ABRO Associação Brasileira de Radiologia Odontológica”; “BIR *The British Institute of Radiology*”; “*European Journal of Radiology*”; ICOMS *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*”; nas edições de 2010 até o dia 17 de outubro de 2016.

Também foi feita a busca por estudos na literatura cinzenta no banco de teses da Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações; Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo - USP; Banco de Teses da Capes; ProQuest Dissertation & Theses Database, que incluiu publicações de dissertações e teses escolares, governamentais, de congressos, livros e relatórios.

Tabela 1: Estratégia de busca realizada nesta revisão sistemática

Bases	Estratégia de Busca	Estudos
Eletrônicas		
<i>Medline (via Pubmed)</i>	((((((("Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh]) OR Cone-Beam Computed Tomography[Text Word]) OR CT Scan, Cone-Beam[Text Word]) OR Cone-Beam CT Scan) OR Volume Computed Tomography[Text Word]) OR Cone Beam CT[Text Word]) OR Dental CT[Text Word])) AND (((((((("Radiobiology"[Mesh]) OR Radiobiology[Text Word]) OR radiation dosage[MeSH Terms]) OR radiation dosage[Text Word]) OR dosages, radiation[Text Word]) OR effective dose[Text Word]) OR "Risk Assessment"[Mesh]) OR Cancer Risk*[Text Word]) OR "lifetime-attributable risk"[Text Word])	791
<i>Cochrane</i>	#3 Cone-Beam Computed Tomography:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 CT Scan, Cone-Beam:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 CT Scan, Cone-Beam:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 Cone-Beam CT Scan:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7 Volume Computed Tomography:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 Cone Beam CT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 Cone Beam CT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 Dental CT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 MeSH descriptor: [Radiation Dosage] explode all trees #12 radiation dosage:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 dosages, radiation:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14 effective dose:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #15: #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10, #16 MeSH descriptor: [Radiobiology] explode all trees #17 Radiobiology:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #18 MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees #19 Risk Assessment:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #20 Cancer Risks:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #21 lifetime-attributable risk:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22: #11 or #12 or #13 or #14 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21, #23: #15 and #22	259
<i>Lilacs</i>	(mh:(Cone-Beam Computed Tomography)) OR (tw:(Cone-Beam Computed Tomography)) AND (mh:(radiation dosage)) OR (tw:(radiation dosage)) OR (tw:(effective dose)) OR (mh:(Radiobiology)) OR (mh:(Risk Assessment)) OR (tw:(Cancer Risk\$)) OR (tw:(lifetime-attributable risk))	314

Fonte: Elaborado pelo autora

3.3 Seleção de estudos e critérios de elegibilidade

A seleção da literatura deve ser feita por pelo menos dois pesquisadores independentes. Eventuais discordâncias devem ser discutidas posteriormente entre os dois pesquisadores, para chegar-se a um consenso. Eventualmente, um terceiro pesquisador deve ser consultado, a fim de evitar qualquer erro no critério de exclusão dos estudos selecionados. A homologação do PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) fornece um exemplo de formato para guiar esse processo de seleção. Primeiramente, vários estudos que claramente não preenchem os critérios de seleção podem ser excluídos apenas com a leitura dos títulos e resumos. Após, em caso de incertezas, o texto completo deve ser cuidadosamente lido. É muito importante manter um arquivo com os motivos de exclusão de cada estudo, e essa informação deve estar no fluxograma do PRISMA (KIM et al., 2015).

Para responder a pergunta de pesquisa os critérios de inclusão dos estudos constaram de ensaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais de pacientes submetidos à TCFC no uso Odontológico. Foram considerados os estudos que tiveram como medida de desfecho os riscos radiobiológicos das TCFC, em região de cabeça e pescoço. Não houve restrição quanto à faixa etária dos pacientes. Foram selecionados estudos que foram publicados nos idiomas inglês, português e espanhol.

Foram excluídos estudos laboratoriais, estudos secundários, como relatórios e manuais e também estudos que avaliavam apenas a dose efetiva sem avaliar o risco da radiação ionizante.

Foram reunidos em uma única base (Programa *End Note*®), para exclusão de duplicatas, os estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas. A seleção e inclusão dos estudos foram realizadas em duas fases por dois pesquisadores independentes e incluiu a análise de títulos/resumos e leitura de textos completos. As discordâncias da adequação do estudo para atendimento do objetivo foram avaliadas por um terceiro revisor. Os dados, incluindo qualidade metodológica, informações dos participantes e dados de segurança, foram extraídos e coletados em duplicata em formulário do Excel (Microsoft Office, Microsoft, Santa Rosa, Califórnia, Estados Unidos) desenvolvido para esse fim e previamente testado.

3.4 Avaliação de qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio do *Checklist* proposto por Downs e Black (DOWNS; BLACK, 1998) de forma independente por dois pesquisadores e as dúvidas resolvidas por consenso, conforme recomendado pela Colaboração Cochrane (BRASIL, 2014). Essa ferramenta objetiva a avaliação da qualidade metodológica e foi especialmente desenhada para contemplar estudos randomizados e não randomizados e contém 27 itens distribuídos entre 5 sub-escalas: a) Comunicação (10 itens) – a) informação do artigo foi suficiente para permitir detectar vieses nos resultados dos estudos; b) Validade externa (3 itens) – os resultados dos estudos poderiam ser generalizados para a população da qual os sujeitos foram provenientes; c) Validade interna – viés (7 itens) – viés na medida da intervenção e no resultado; d) Validade interna- fator de confusão/viés de seleção (6 itens) – viés na seleção dos sujeitos; e) Poder do estudo (1 item) – saber se os achados negativos do estudo podem estar relacionados ao acaso. Para corresponder a estes subitens estão listados 27 critérios que, caso o avaliador os identifique, serão pontuados com valor “um”. A ausência de critério corresponde à avaliação de “zero”.

Para avaliar as respostas aos 27 critérios de qualidade foi criado um escore indicador da qualidade do artigo, dividindo-se o número de itens positivos pelo número total de itens avaliados.

3.5 Medida de desfecho

Foi considerada como medida de desfecho o risco biológico das TCFC. A radiação ionizante é um carcinógeno conhecido baseado em evidências biológicas e epidemiológicas (WU, 2015). A região de cabeça, pescoço e região acima do tórax apresenta várias estruturas radiosensíveis, tais como a glândula tireoide, glândulas salivares, osso medular, superfície óssea, mucosa oral, esôfago, espaço aéreo do tórax, nódulos linfáticos e os pulmões (ICRP 103).

4 ARTIGO

Radiobiologic risks of ionizing radiation from dental CBCT units: a systematic review

Artigo será submetido à **Dentomaxillofacial Radiology** (Qualis A1), cujas normas para submissão de artigos podem ser visualizadas no endereço eletrônico: <http://www.birpublications.org/page/ifa/bjr>.

Radiobiologic risks of ionizing radiation from dental CBCT units: a systematic review

M Q Lara¹; S G Dias¹, A I V Silva², L G Zina², V E A Silva², B Q Souki^{2*}

¹Programa de Pós-graduação em Odontologia - Mestrado em Clínicas Odontológicas da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil; ²Departamento de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

*Correspondência para o autor:

- Dr. Bernardo Quiroga Souki - Av. Dom José Gaspar, Prédio 46 - Programa de Pós-graduação em Odontologia, Coração Eucarístico, Belo Horizonte - MG - CEP: 30535-901 - Telefone: 55 31 33194414 - souki.bhe@terra.com.br

ABSTRACT

Introduction: The increase in the use of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in dentistry has caused concern to the scientific community regarding the biological effect of exposure to ionizing radiation.

Objective: The purpose of this study was to verify whether there is evidence of biological risks associated with CBCT for dental use.

Methods: This study was a systematic review, updated on October 17, 2016, based on the PRISMA recommendations. Search in databases: MEDLINE / Pubmed, CENTRAL / Cochrane, LILACS. In addition, a manual search and gray literature were performed. For the evaluation of the methodological quality of included studies, the Downs and Black Checklist was used.

Results: Of the 1342 publications captured in the search strategy, only one study with a quasi-experimental design was included in the review. That study demonstrated the existence of cellular damage in individuals exposed to CBCT through the biomonitoring of DNA. No significant difference was detected in the frequency of micronucleated cells, but there was a significant increase in other nuclear alterations.

Conclusion: The single study found was not conclusive because it presented low methodological quality, and therefore the level of evidence of biological risk is low. Although the risk of ionizing radiation from CBCT is apparently low, it is real and should not be overlooked. In the eventual need for exposure of the patient to a CBCT, safety protocols should be followed to optimize exposure to ionizing radiation and reduce radiobiological risks, especially in children.

Keywords: cone beam computed tomography; radiobiological risks; effective dose.

Introduction

Every day, people are exposed to ionizing radiation through natural sources as well as sources derived from human activities, such as medical X-rays. The National Academy of Sciences published the “Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII phase 2 - Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII phase 2” in which 82% of the radiation was shown to be natural background radiation and 18% man-made radiation, where radiation derived from medical x-ray accounted for 58% of this man-made radiation.¹

Since its introduction in the 1970s, computed tomography (CT) has become one of the most widely used sources of ionizing radiation used in the medical field in contemporary practice and has realized many benefits to related areas, including dentistry. In the 1990s, Cone Beam Computed Tomography (CBCT) was presented for specific use in the oral and craniomaxillofacial regions.²

The dose for the patient varies, with the individual's size and mass as the main influencing factor. In children exposed to ionizing radiation, a higher absorbed dose is expected in different types of head and neck tissues.^{3,4} Children are more sensitive to radiation than adults because of the number of cell divisions, promoting DNA mutagenesis and having more time to express radio-inducing effects such as cancer.⁵

Increased use of CTs resulted in increased exposure to medical ionizing radiation in individuals.⁶ However, the use of three-dimensional (3D) information to aid dentomaxillofacial diagnosis and surgical planning seems to have become a permanent element of dentistry. The information gains are measurable and it is up to the commercial and scientific environment to strike a balance between technical feasibility and safety in use. One of the essential aspects is the definition of reference values for the effective dose of radiation for the protocol of the use of CBCT.⁷

The great concern of the scientific community with the use of ionizing radiation in medical areas is because there is biological and epidemiological evidence that exposure to ionizing radiation increases the risk of developing cancer.^{1,6,8} Thus, the objective of this study was to perform a systematic review of clinical studies to verify whether there is evidence of biological risks associated with CBCT for dental use.

Methods and materials

This work is a systematic review that was elaborated following the PRISMA recommendations⁹ (Annex A). The protocol of the systematic review was recorded in the Prospero (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews) under the number CRD42016047982 (link: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>).

The Medline / Pubmed (Medical Literature Analysis and Retrieve System Online), Lilacs (Latin American Literature in Health Sciences), and Cochrane Library databases were searched for the identification of potentially eligible studies. All sources were updated through October 17, 2016. As shown in Table 1, several combinations of terms were used, including terms referring to radiobiological risk and type of radiography. For the manual search, reference was made to the annals of the annual congress and to specific journals in the area: “CONABRO - Brazilian Congress of Dental Radiology and ABRO Magazine Brazilian Association of Dental Radiology”, “BIR The British Institute of Radiology”. “European Journal of Radiology”, and “ICOMS International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery”, including editions from 2010 to October 17, 2016.

The search for studies in the gray literature in the thesis bank of the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations was also made (Digital Library of Theses and Dissertations of the University of São Paulo - USP and Banco de Teses da Capes), which included publications of dissertations and theses, government documents, congressional reports, books, and other reports.

The inclusion criteria of the studies consisted of randomized and non-randomized clinical trials and observational studies of patients undergoing CBCT in dental use. Studies that had radiobiological risks of CBCT in the head and neck region as a measurable outcome were considered. There was no restriction regarding the age group of the patients. This search included studies published in English, Portuguese, and Spanish. Laboratory studies, secondary studies (such as reports and manuals), and studies evaluating only the effective dose without assessing the risk of ionizing radiation were excluded.

The selection and inclusion of the studies were conducted in two phases by two independent researchers and included the analysis of titles and abstracts and the reading of full texts. Disagreements of the adequacy of the study to meet the objective were evaluated by a third reviewer.

The methodological quality of the included studies was evaluated independently by two researchers using the checklist proposed by Downs and Black¹⁰ and the doubts resolved were by consensus, as recommended by the Cochrane Collaboration.^{11,12}

Results

After reading the titles and abstracts of 1,342 articles, 1,291 articles were excluded due to lack of correspondence with the inclusion criteria, leaving 55 articles for a fuller reading. After reading these articles in full, 55 articles were excluded. Subsequently, one study was included by manual search.¹³ As shown in Figure 1, one article that met the inclusion criteria was selected.¹³

It is important to note that four other, initially eligible studies assessing radiobiological risks were excluded because they did not fully meet all inclusion criteria. A study by Wu et al.⁶ used Multislice CT, instead of CBCT. Studies by Kim et al.¹⁴ and Theodorakou et al.⁵ used phantoms, rather than patients, in their sample. A study by Pauwels et al.⁴ used phantoms and patients and it is a guideline.

A total of 19 patients were included in the included quasi-experimental clinical study, classified as an uncontrolled clinical study of the before and after type.¹³ The study sample by Carlin et al.¹³ was 47% female, with an average age of 26.8 years. As shown in Table 2, the study was funded by a governmental institution and the authors reported no conflicts of interest.

Carlin et al.¹³ performed biomonitoring of DNA damage and cytotoxicity in individuals exposed to the ionizing radiation of CBCT. The study evaluated 19 healthy, non-smokers and non-daily users of alcohol, 10 men and 9 women between 18 and 30 years of age (mean age 26.8 ± 5 years). The patients were attended at the Department of Dental Clinics of the Sacred Heart University, USC, in São Paulo, Brazil. The tomograph in this study was i-CAT (Image Sciences International, Hatfield, PA) used in the dentomaxillofacial region. For the micronucleus test in oral mucosa cells, exfoliation of the oral mucosa cells was performed immediately before exposure to CBCT and after 10 days of exposure. From each patient, 2000 cells were recorded for each sample time (before and after the TCFC). The data analyzed were DNA damage and the nuclear alterations included for cytotoxicity were pyknosis, caryolysis, and cariorrexe. The Wilcoxon test statistical method was used with Sigma Stat version 1.0 software, and the level of statistical significance was $p > 0.05$. After exposure to CBCT, the mean frequency of micronucleated cells was 0.04%, in contrast to the increase in other nuclear alterations, as shown in Table 3.

In the evaluation of methodological quality, the study presented scores below 0.50, failing to meet most quality items. The main methodological problems were related to the external and internal validity of the study, including lack of randomness and control of confounding factors.

Discussion

There are some factors that can cause a variation in radiation dose, such as age, sex, body mass, susceptibility to cancer and irradiated area, as well as technical parameters such as the tomograph (make, model, and version) and field of view FOV.^{15,16} The results of this work are summarized in Table 4.

Dose levels of CBCTs are difficult to understand and interpret because of the diversity of tomography units and different approaches to measuring radiation dosimetry.¹⁵ There are several factors in a tomograph that can increase or decrease the dose of radiation; for example, lower doses can be achieved with smaller FOVs. The variation of the published effective doses ranges from less than 10 to greater than 100 μSv , depending on the tomograph, FOV, and position of the radiation field in relation to the radiosensitive organ.⁵ found that the effective dose for a 10-year-old child was greater than the effective dose for an adolescent, using the same tomography and imaging protocol. This clearly demonstrates the importance of limiting FOV as a basic principle of CBCT, especially when it comes to children.⁵

This review found only one clinical study that evaluated the radiobiological risk from CT scans of conic bundles, since it evaluated only cellular risk.¹³ Other studies evaluated biological risks, but used phantoms,^{5,14} other types of tomography such as multislice,⁶ or used phantoms and patients and also acts as a guideline.⁴

Carlin et al.¹³ evaluated chromosome damage and cell death in adults exposed to CBCT. They used a small number of patients, 19 adults with similar ages, so there was no comparison between sex and age, which is an important factor for measuring the effective dose and the risks of ionizing radiation. Since cigarette smoke is a carcinogen, patients who smoke were excluded to avoid conflicting factors. They concluded that CBCT can induce cytotoxic effects on the oral cavity. Their results report that there was no significant statistical difference in the frequency of micronucleotides after exposure to CBCT, but there is an increase in other nuclear alterations like karyorrhexis, pyknosis, and karyolysis.

Pauwels et al.⁴ was excluded as a guideline study. This study measured the entry dose on the skin of patients undergoing CBCT to establish conversion factors between entry doses to the skin and organs and to estimate the risk of cancer. A sample of 266 patients, aged between 8 and 83 years, was evaluated in three different imaging centers and two different types of tomography. Exposure parameters varied between patients and CT scanners, though they used the same exposure protocol in almost all patients. The LAR (Lifetime-attributable risks) ranged from 0.00027% (above 60 years of age) to 0.00098% (8 to 11 years old). Theodorakou et al.⁵ found lifetime risk attributed to children of 0.00174% and teenagers of 0.00089%, similar to that found by Pauwels et al.⁴ despite using a different methodology.

Wu⁶ also performed an estimate of cancer risk in a retrospective study involving 505 patients aged 21-80 years, but multislice CT was used, and therefore was not included in this systematic review. The LAR for cancer incidence in the jaw region was higher in female patients up to 45 years of age (61.7 per million), after which the risk decreased with increasing age. The LAR was higher in this study, since multislice computed tomography was used, which presents a higher radiation dose than the CBCT, so it is preferable to use CBCT for the head and neck region.

According to Theodorakou et al.⁵ the lowest effective doses were found in CT scanners with small FOV and adjustments for small patients. Small and medium FOVs should be used for maxillary and mandible examinations, but in cases of tomographs that only present large FOV, a vertical and horizontal collimation should be used. Given the high radiosensitivity of children, the use of CBCT should be well-indicated, otherwise conventional radiographs are the best choice. Pauwels et al.¹⁷ also showed that smaller doses could be achieved through the use of smaller FOVs.

Every patient who undergoes tomographic examination should be protected from radiation as much as possible based on the ALARA principle (“as low as reasonably achievable”), and a new principle established by the National Council on Radioprotection and Measurement, (NCRP 2014)¹⁸, ALADA (“as low as diagnostically acceptable”). New studies on radiobiological risks and radioprotection should be conducted so that the real risk on ionizing radiation may be known, both for the professionals requesting the CBCT and the technicians who will perform the examination, as well as for the patients who will be exposed to the radiation Ionizing agent. A protocol should be designed to optimize these imaging examinations, as tomograph factors such as FOV interfere with radiation dose and special attention should be given to pediatric patients. Professionals should be aware of the factors that interfere with the dose of radiation and the most radiosensitive organs that are susceptible to a

greater risk of harm. Since conventional radiographs have a lower radiation dose than CBCT, one must evaluate whether there is a justification for using CT, since conventional radiographs are reliable and present a quality image for diagnostic examination, despite being only two-dimensional images.

This review had some limitations. The study included a quasi-experimental design and presented poor methodological quality, as shown in Table 4. Like truly experimental designs, quasi-experimental designs examine cause and effect relationships between independent and dependent variables. One of the characteristics of truly experimental design, however, is the lack of random assignment of subjects to groups. Although quasi-experimental models are useful for testing the effectiveness or safety of an intervention, they are considered to be the closest to natural scenarios. These research designs are exposed to a large number of threats to internal and external validity, which may decrease confidence and cause generalization of the study results.¹⁹ As for the identified methodological problems, according to the criteria of Downs and Black¹⁰, the main ones were related to the external and internal validity of the studies, including lack of control group, lack of randomness, and control of confounding factors.

Another problem to be considered is the publication bias, since there is a greater probability of acceptance of articles with positive results than articles with negative results.²⁰ It should be noted that a search was performed in the gray literature to minimize this bias, but no unpublished works were identified. In addition, the study selection had language limitations (English, Portuguese, and Spanish) that may have excluded some studies.

Conclusion

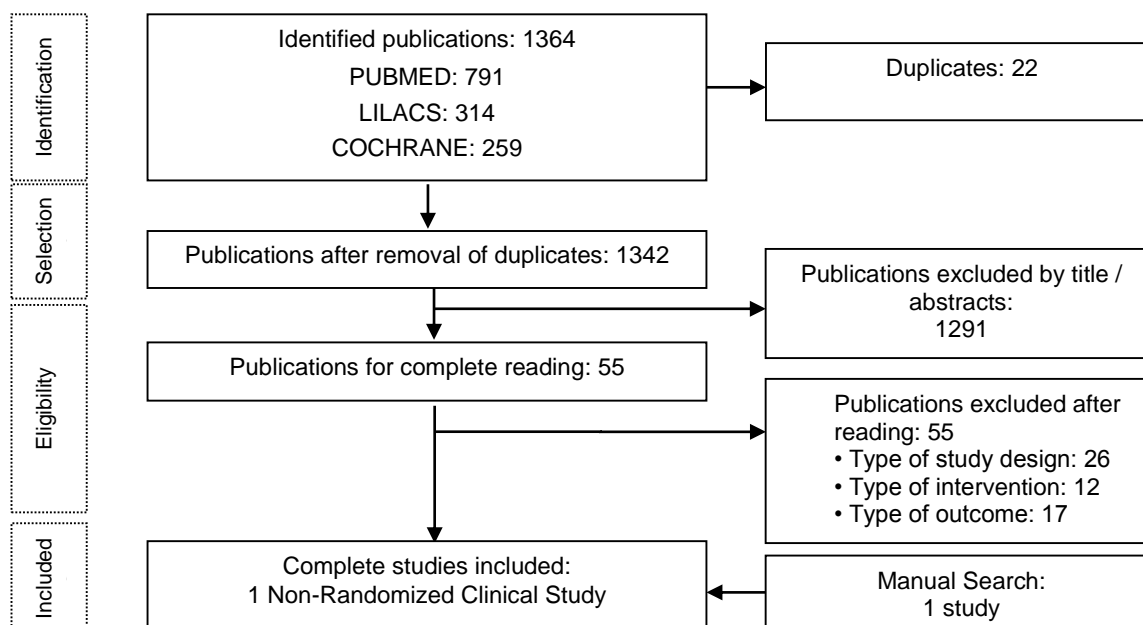
The single study found was inconclusive and presented poor methodological quality, and therefore the level of evidence of biological risk is low. New studies with a higher level of evidence should be conducted on this topic.

Although the risk of ionizing radiation from CBCT is apparently low, it is real and should not be overlooked. In the eventual need of exposure of a patient to a CBCT, safety protocols should be followed to optimize exposure to ionizing radiation and reduce radiobiological risks, especially in children.

Tables and Figures

Table 1 - Search strategy performed in this systematic review

<i>Electronic Bases</i>	Search Engine Optimization	Studies
<i>Medline (via Pubmed)</i>	((((((("Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh]) OR Cone-Beam Computed Tomography[Text Word]) OR CT Scan, Cone-Beam[Text Word]) OR Cone-Beam CT Scan) OR Volume Computed Tomography[Text Word]) OR Cone Beam CT[Text Word]) OR Dental CT[Text Word])) AND ((((((((("Radiobiology"[Mesh]) OR Radiobiology[Text Word]) OR radiation dosage[MeSH Terms]) OR radiation dosage[Text Word]) OR dosages, radiation[Text Word]) OR effective dose[Text Word]) OR "Risk Assessment"[Mesh]) OR Cancer Risk*[Text Word]) OR "lifetime-attributable risk"[Text Word])	791
<i>Cochrane</i>	#3 Cone-Beam Computed Tomography:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 CT Scan, Cone-Beam:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 CT Scan, Cone-Beam:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 Cone-Beam CT Scan:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7 Volume Computed Tomography:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 Cone Beam CT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 Cone Beam CT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 Dental CT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 MeSH descriptor: [Radiation Dosage] explode all trees #12 radiation dosage:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 dosages, radiation:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14 effective dose:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #15: #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10, #16 MeSH descriptor: [Radiobiology] explode all trees #17 Radiobiology:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #18 MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees #19 Risk Assessment:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #20 Cancer Risks:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #21 lifetime-attributable risk:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22: #11 or #12 or #13 or #14 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21, #23: #15 and #22	259
<i>Lilacs</i>	(mh:(Cone-Beam Computed Tomography)) OR (tw:(Cone-Beam Computed Tomography)) AND (mh:(radiation dosage)) OR (tw:(radiation dosage)) OR (tw:(effective dose)) OR (mh:(Radiobiology)) OR (mh:(Risk Assessment)) OR (tw:(Cancer Risk\$)) OR (tw:(lifetime-attributable risk))	314

Figure 1 - Flowchart of the selection of studies for systematic review**Table 2 - General characteristics of the included study.**

Author / Year	Carlin et al. ¹³
Participants	19
Gender Female (%)	47%
Mean age in years (SD)	26.8 (± 5)
Country of study	Brazil
Scope of study	Single center
Source of funding	Foundation for Research Support of the State of São Paulo (FAPESP)
Conflicts of interest	Not reported
Duration of the study	Once before exposure and once 10 days after exposure
Study design	Uncontrolled clinical trial (before and after)

Table 3 - Description of the objectives, methods, and synthesis of the study results included in the systematic review.

Study	Carlin et al. ¹³
Objective	To evaluate the damage to DNA (micronucleus) and cell death (picnosis, caryolysis, karyorrhexis) in oral mucosa cells of adults who underwent CBCT.
Population	19 patients
Method	Cells from the buccal mucosa were collected immediately before exposure to CBCT and 10 days later.
Outcomes	Damage to chromosomes and cell death caused by exposure to ionizing radiation from CBCT.
Scanning Features	I-Cat tomographies features: FOV - does not report; 80kV; 4mAs; Voxel of 0.2mm ³
Synthesis of results	There was no significant difference in micronucleus frequency before and after exposure. However, there was an increase in other cellular changes related to cytotoxicity.
Conclusion	TCFC may not induce damage to the chromosome, but is capable of promoting cytotoxicity.

Table 4. Evaluation of the methodological quality according to the Downs and Black Checklist.

Items	Carlin et al. ¹³
Communication	
1. Were the hypotheses and / or objectives of the study clearly described?	1
2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methodology section?	1
3. Were the characteristics of subjects included in the study clearly described?	1
4. Were the interventions of interest clearly described?	1
5. Were the distributions of the major confounding factors clearly described?	0
6. Were the main findings of the study clearly described?	1
7. Did the study provide data on the estimates of random variability of the major findings?	1
8. Have all the important adverse events potentially caused by the intervention been reported?	1
9. Were the characteristics of patients lost to follow-up described?	0
10. Have actual probability values (eg 0.035 instead of <0.05) been reported for the major outcomes except when the probability was <0.001?	0
External validity	
11. Were the subjects selected for the study representative of the entire population from which they were recruited?	0
12. Were subjects included in the study representative of the entire population from which they were recruited?	0
13. Were the staff, location and units in which patients were treated representative of the treatment received by most patients?	0
Internal validity - bias	
14. Was there an attempt to bluff the subjects for the interventions they were receiving?	0
15. Was there an attempt to blind the examiners of the main outcomes for the exposure?	0
16. If any study results were based on analyzes not defined a priori, was this clear?	0
17. In trials and cut-off studies, the analyzes were adjusted for different durations of follow-up; Or in case-control studies, was the intervention time frame and outcome the same for cases and controls?	0
18. Were the statistical tests used to measure the main outcomes appropriate?	1
19. Was adherence to the intervention reliable?	1
20. Have the measures of the main outcomes been accurate (valid and reliable)?	1
Internal validity - confounding factor (selection bias)	
21. Were the subjects in intervention groups (trials and cut-offs) or cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?	0
22. Were the subjects in different intervention groups (trials and cut-offs) or were the cases and controls (case-control study) recruited at the same time?	0
23. Was the distribution of subjects in the intervention groups random?	0
24. Has the random intervention distribution been kept secret for patients and health professionals until the recruitment is complete and irrevocable?	0
25. Has adequate fit been made for confounding in the analyzes on which the main findings were based?	0
26. Was the loss of patients taken into account during follow-up?	0
Power	
27. Has the study had sufficient statistical power to detect a clinically important effect for which the probability of a difference being due to the case is less than 5%?	0
Total	10
Quality score: Items answered yes / total items (27)	0,37
Caption: 1 (yes); 0 (Not impossible to determine)	

References

1. National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington (DC): National Academies Press. 2006.
2. De Vos W, Casselman J, Swennen GRJ. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: A systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; **38**: 609-625.
3. Al Najjar A, Colosi D, Dauer LT, Prins R, Patchell G, Branets I, et al. Comparison of adult and child radiation equivalent doses from 2 dental cone-beam computed tomography units. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013; **143**: 784-789.
4. Pauwels R, Cockmartin L, Ivanauskait D, Urbonien A, Gavala S, Donta C, et al. The SEDENTEXCT Project Consortium. Estimating cancer risk from dental cone-beam CT exposures based on skin dosimetry. *Phys Med Biol* 2014; **59**: 3877-3891.
5. Theodorakou C, Walker A, Horner K, Pauwels R, Bogaerts R, Jacobs R, et al. Estimation of pediatric organ and effective doses from dental cone beam CT using anthropomorphic phantoms. *Br J Radiol* 2012; **85**: 153-160.
6. Wu TH, Lin WC, Chen WK, Chang YC, Hwang JJ. Predicting cancer risks from dental computed tomography. *J Dental Res* 2015; **94**: 27-35.
7. Loubele M, Bogaerts R, Van Dijck E, Pauwels R, Vanheusden S, Suetens P, Marchal G, Sanderink G, Jacobs R, et al. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *European Journal of Radiology* 2009; **71**: 461-468.
8. White SC, Mallya SM. Update on the biological effects of ionizing radiation: relative dose factors and radiation hygiene. *Aust Dent J* 2012; **57**: 2-8.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; **8**: 336-341.
10. Downs S, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998; **52**: 377-384.
11. Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for Systematic Review of interventions. Version 5.1.0, 2011. Disponível a partir de: <http://www.cochrane.org/training-cochrane-handbook>.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 132.
13. Carlin V, Artioli AJ, Matsumoto MA, Filho HN, Borgo E, Oshima CTF, Ribeiro DA. Biomonitoring of DNA damage and cytotoxicity in individuals exposed to cone beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 2010; **39**: 295-299.
14. Kim KW, Lee J, Choi SH, Huh J, Park SH. Systematic Review and meta-analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy: a practical review for clinical researchers— Part I. General guidance and tips. *Korean J Radiol* 2015; **16**: 1175-1187.
15. Al-Okshi A, Lindh C, Sale H, Gunnarsson M, Rohlin M. Effective dose of cone beam CT (CBCT) of the facial skeleton: a systematic review. *Br J Radiol* 2015; **88**: 20140658.
16. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, White SC. Patient risk related to common dental radiographic examinations: the impact of 2007 International Commission on Radiological Protection recommendations regarding dose calculation. *J Am Dent Assoc* 2008; **139**: 1237-1243.
17. Pauwels R, Beinsberger J, Collaert B, Theodorakou C, Rogers J, Walker A, et al. Effective dose range for dental cone beam computed tomography scanners. *Eur J Radiol* 2012; **81**: 267-271.
18. National Council on Radiation Protection and Measurements. NCRP: achievements of the past 50 years and addressing the needs of the future. Fiftieth annual meeting program. Bethesda: NCRP; 2014.
19. Sousa VD, Driessnack M, Mendes IAC. Revisão dos desenhos de pesquisa relevantes para enfermagem: Parte 1: desenhos de pesquisa quantitativa. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007; **15**: 502-507 .
20. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *Br Med J* 2000; **320**: 1574-1577.

ANNEX A - PRISMA Checklist

Sections / Topics	#	List of items	Report page
TITLE			
TITLE	1	Identifies the publication as a systematic review, meta-analysis, or both.	no
SUMMARY			
SUMMARY STRUCTURE	2	Provide a structured summary that includes, where relevant: background, objectives, data source, eligibility criteria of the studies, participants and interventions, evaluation of studies and synthesis methods, results, limitations, conclusions and implications of the main results, registration number Systematic review.	1 - 2
INTRODUCTION			
JUSTIFICATION	3	Describe the justification for termination in the context of what is already known about the issue.	2
OBJECTIVES	4	Explain the questions to be answered in relation to participants, interventions, comparisons, results and study design (PICOS - P participants, I interventions, C comparison, The results, S study design).	3
METHODS			
PROTOCOL AND REGISTRATION	5	Indicate if there is a review protocol that can be accessed (for example: web address) and if information about the record is available, including its registration number.	1
ELIGIBILITY CRITERIA	6	Specify the characteristics of the studies (eg peaks, length of follow-up) and characteristics used as eligibility and justification criteria (eg years covered, languages or publication status).	3
INFORMATION SOURCES	7	Describe all sources of information (eg databases and search periods, contact authors to identify additional studies, etc.) in the search and the date of the last search.	4 - 5
RESEARCH	8	Present the complete electronic search strategy in at least one database, including the limits used, in such a way that it can be reproduced.	4 - 5
SELECTION OF STUDIES	9	Specify the process for selecting studies (eg screening and eligibility of those included in the systematic review and, where relevant, those included in the meta-analysis)	5
DATA EXTRACTION PROCESS	10	Describe methods for extracting data from publications (for example, forms applied in duplicate and independently) and any process for obtaining and confirming data by researchers.	5 - 6
DATA LIST	11	List that defines all the variables for which the data was sought (for example, peaks, source of financing) and any assumption and simplification that has been adopted.	4 - 5
RISK OF VIES IN INDIVIDUAL STUDIES	12	Describes the methods used to assess bias risk in the individual studies (specify whether it was performed for the studies or results).	4, 5, 9
MEASURES OF SUMMARY	13	Specify key synthetic measures (eg risk ratio or mean difference)	1 - 2, 9 - 12
SUMMARY OF RESULTS	14	Describe methods for manipulating data and combining study results when possible, including consistency measures for meta-analysis.	61 - 435
RISK OF VIES BETWEEN STUDIES	15	Specify any risk assessment of bias that may affect cumulative evidence (eg, publication bias or selective communication).	9
ADDITIONAL ANALYSIS	16	Describe additional methods of analysis (eg sensitivity or subgroup analysis, meta-regression); In case they are performed, indicate which were pre-specified.	12 - 13
RESULTS			
SELECTION OF STUDIES	17	Make available the number of studies screened, assessed for eligibility, included in the review, and detail the reasons for exclusions at each stage, ideally using a flowchart.	9 - 12
CHARACTERISTICS OF STUDIES	18	To present, for each study, the characteristics for which the data were extracted (for example: size, peaks and duration of the follow-up) and to provide bibliographical references.	9 - 12; 61 - 435
RISK OF VIES IN THE STUDIES	19	Provide bias risk data in each study and, if available, any outcome assessment.	10 - 11

Sections / Topics	#	List of items	Report page
RESULTS OF INDIVIDUAL STUDIES	20	For each outcome considered in each study (benefits or damages) present: A) The given summary for each intervention group; B) Estimate the effect with your confidence interval, preferably with forest chart (FORESTPLOT).	91 - 435
SUMMARY OF RESULTS	21	Present the results of all meta-analyses performed, including confidence intervals and consistency measures.	61 - 435
RISK OF BIAS BETWEEN STUDIES	22	Provide the results of any additional analysis, if performed (eg sensitivity or subgroup analysis, meta-regression).	10 - 11
ADDITIONAL ANALYSIS	23	Provide the results of any additional analysis, if performed (eg sensitivity or subgroup analysis, meta-regression).	12 - 13
DISCUSSION			
SUMMARY OF EVIDENCE	24	Synthesize key findings, including the strength of evidence for each major outcome; Consider their relevance to key groups (eg care providers, users, and health decision makers).	13 - 14
LIMITATIONS	25	Discuss the limitations of studies and outcomes (eg risk of bias) and review (eg incomplete completion of identified studies or selective communication).	14
CONCLUSION	26	Provide general interpretation of results in the context of other evidence, as well as the implications for future research.	14 - 15
FINANCING			
FINANCING	27	Describe the sources of funding for the systematic review and other support (for example: data input), as well as the role of funders in the systematic review.	15

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

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo encontrado não é conclusivo, apresentava baixa qualidade metodológica, e, portanto o nível de evidência de risco biológico é baixo. Dessa forma, novos estudos com maior nível de evidência devem ser realizados sobre este tema.

Apesar do risco da radiação ionizante das TCFC ser aparentemente baixo; ele é real e não deve ser negligenciado. Na eventual necessidade de exposição do paciente a uma TCFC, deve-se seguir protocolos de segurança para otimizar a exposição à radiação ionizante e reduzir os riscos radiobiológicos, especialmente em crianças.

REFERÊNCIAS

- AL NAJJAR, A. et al. Comparison of adult and child radiation equivalent doses from 2 dental cone-beam computed tomography units. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v.143, n.6, p. 784-789, June 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014;132.
- CARLIN, V. et al. Biomonitoring of DNA damage and cytotoxicity in individuals exposed to cone beam computed tomography. **Dentomaxillofacial Radiology**, v.39, n.5, p. 295-299, July 2010.
- COCHRANE COLLABORATION. Cochrane handbook for systematic review of interventions. Version 5.1.0, 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/training-cochrane-handbook>>. Acesso em: 22 out. 2016.
- DE VOS, W.; CASSELMAN, J.; SWENNEN, G.R.J. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.38, n.6, p. 609-625, June 2009.
- DOWNS, S.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v.52, n.6, p. 377-384, June 1998.
- EL DIB, R.P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vasculares Brasileiro**, v.6. n.1, p. 1-4, 2007.
- HALL, E.J.; GIACCIA, A.J. **Radiobiology for the radiologist**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. The 2007 recommendations of the ICRP. ICRP Publication 103. Ann ICRP, v.37, p. 1-332, 2007.
- KIM, K.W. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy: a practical review for clinical researchers - Part I. General guidance and tips. **Korean Journal of Radiology**, v.16, n.6, p. 1175-1187, Nov./Dec. 2015.
- LOUBELE, M. et al. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. **European Journal of Radiology**, v.71, n.3, p. 461-468, Sept. 2009.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, v.6, n.7, p. e1000097, July 2009.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement. **International Journal of Surgery**, v.8, n.5, p. 336-341, 2010.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington (DC): National Academies Press. 2006.

PAUWELS, R. et al. Estimating cancer risk from dental cone-beam CT exposures based on skin dosimetry. **Physics in Medicine and Biology**, v.59, n.14, p. 3877-3891, July 2014.

SANTOS, C.M.C., PIMENTA, C.A.M.; NOBRE, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.15. n.3, maio/jun. 2007 (online).

THEODORAKOU, C. et al. Estimation of pediatric organ and effective doses from dental cone beam CT using anthropomorphic phantoms. **The British Journal of Radiology**, v.85, p. 153-160, 2012.

WHITE, S.C.; MALLYA, S.M. **Update on the biological effects of ionizing radiation:** relative dose factors and radiation hygiene. **Australian Dental Journal**, v.57, n.Suppl. 1, p. 2-8, 2012

WU, T.H. et al. Predicting cancer risks from dental computed tomography. **Journal of Dental Research**, v.94, n.1, p. 27-35, Jan. 2015.

ANEXO A - Checklist PRISMA

Seções / tópicos	#	Lista de itens	Continuação... Relatar a página
TÍTULO			
TÍTULO	1	Identifica a publicação como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambas.	não
RESUMO			
ESTRUTURA DO RESUMO	2	Disponibilizar um resumo estruturado que inclua, quando pertinente: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade dos estudos, participantes e intervenções, avaliação dos estudos e métodos de síntese, resultados, limitações, conclusões e implicações dos resultados principais, número de registro da revisão sistemática.	Pág.1 - 2 - sim
INTRODUÇÃO			
JUSTIFICATIVA	3	Descrever a justificativa da rescisão no contexto do que já se conhece sobre o tema.	Pág. 2 - sim
OBJETIVOS	4	Explicitar as perguntas que se deseja responder em relação aos participantes, às intervenções, às comparações, aos resultados e ao desenho dos estudos (PICOS – P participantes, I intervenções, C comparação, O resultados, S desenho do estudo).	Pág. 3 - sim
MÉTODOS			
PROTOCOLO E REGISTRO	5	Indicar se existe um protocolo de revisão que se possa acessar (por exemplo: endereço na web) e se está disponível a informação sobre o registro, incluindo seu número de registro.	Pág.1 - sim
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	6	Especificar as características dos estudos (por ex.: picos, duração do acompanhamento) e das características utilizadas como critérios de elegibilidade e justificativa (por ex.: anos abrangidos, idiomas ou status de publicação).	Pág. 3 - sim
FONTES DE INFORMAÇÃO	7	Descrever todas as fontes de informação (por exemplo: bases de dados e períodos de busca, contato com os autores para identificar estudos adicionais, etc.) na busca e a data da última busca realizada.	Pág.4 e 5 - sim
BUSCA	8	Apresentar a estratégia completa de busca eletrônica em pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de tal forma que possa ser reproduzida.	Pág.4 e 5 - sim
SELEÇÃO DE ESTUDOS	9	Especificar o processo de seleção dos estudos (por exemplo: a triagem e a elegibilidade dos incluídos na revisão sistemática e, quando pertinente, dos incluídos na meta-análise)	Pág. 5 - sim
PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	10	Descrever os métodos para a extração de dados das publicações (por exemplo: formulários aplicados em duplicata e de forma independente) e qualquer processo para obter e confirmar dados por parte dos investigadores.	Pág.5 e 6 - sim
LISTA DE DADOS	11	Lista que define todas as variáveis para as quais se buscaram os dados (por exemplo: picos, fonte de financiamento) e qualquer assunção e simplificação que se tenha adotado.	Pág.4 e 5 - sim
RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	12	Descreve os métodos usados para avaliação do risco de viés nos estudos individuais (especificar se foi realizado para os estudos ou de resultados).	Pág.4 e 5 e 9 - sim
MEDIDAS DE SÍNTESE	13	Especificar as principais medidas de síntese (por exemplo: razão de riscos ou diferença de médias)	Pág.1 e 2, 9 a 12 - sim
SÍNTESE DE RESULTADOS	14	Descrever os métodos para manipular os dados e combinar resultados dos estudos quando isso for possível, incluindo medidas de consistência para a meta-análise.	Pág.61 a 435 - sim

			Conclusão
Seções / tópicos	#	Lista de itens	Relatar a página
RISCO DE VIES ENTRE OS ESTUDOS	15	Especificar qualquer avaliação de risco de viés que possa afetar a evidência acumulativa (por exemplo: viés de publicação ou comunicação seletiva).	Pág.9 - sim
ANÁLISES ADICIONAIS	16	Descrever os métodos adicionais de análise (por exemplo: análise de sensibilidade ou de subgrupos, meta-regressão); no caso de serem realizados, indicar quais foram pré-especificados.	Pág.12 e 13 - sim
RESULTADOS			
SELEÇÃO DE ESTUDOS	17	Disponibilizar o número de estudos triados, avaliados quanto à sua elegibilidade, incluídos na revisão, e detalhar as razões para as exclusões em cada etapa, idealmente mediante um diagrama de fluxo.	Pág.9 a 12 - sim
CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	18	Apresentar, para cada estudo, as características para as quais se extraíram os dados (por exemplo: tamanho, picos e duração do acompanhamento) e proporcionar as referências bibliográficas.	Pág.9 a 12; 61 a 435
RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS	19	Apresentar dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se estiver disponível, qualquer avaliação de vies nos resultados.	Pág.10 e 11 - sim
RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	20	Para cada resultado considerado em cada estudo (benefícios ou danos) apresentar: A) O dado síntese para cada grupo de intervenção; B) A estimativa do efeito com seu intervalo de confiança, preferencialmente com gráfico de floresta (FORESTPLOT).	Pág.91 a 435-sim
SÍNTESE DE RESULTADOS	21	Apresentar os resultados de todas as meta-análises realizadas, incluindo os intervalos de confiança e as medidas de consistência.	Pág.61 a 435 -sim
RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	22	Apresentar os resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre os estudos.	Pág.10 e 11 - sim
ANÁLISES ADICIONAIS	23	Disponibilizar os resultados de qualquer análise adicional, no caso de se ter realizado (por exemplo: análise de sensibilidade ou de subgrupos, meta-regressão).	Pág.12 e 13 - sim
DISCUSSÃO			
SÍNTESE DE EVIDÊNCIA	24	Sintetizar os achados principais, incluindo a força das evidências para cada resultado principal; considerar sua relevância para grupos-chave (por exemplo: provedores de cuidados, usuários e tomadores de decisão na saúde).	Pág.13 e 14 - sim
LIMITAÇÕES	25	Discutir as limitações dos estudos e dos resultados (por exemplo: risco de viés) e da revisão (por exemplo: obtenção incompleta dos estudos identificados ou comunicação seletiva).	Pág.14 - sim
CONCLUSÃO	26	Proporcionar interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências, assim como as implicações para a futura investigação.	Pág.14 e 15 - sim
FINANCIAMENTO			
FINANCIAMENTO	27	Descrever as fontes de financiamento da revisão sistemática e outro tipo de apoio (por exemplo: aporte dos dados), assim como o papel dos financiadores na revisão sistemática.	Pág.15 - sim

ANEXO B - Registro do Protocolo na base PROSPERO

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Radiobiologic risks of ionizing radiation from dental CBCT units: a systematic review

Mariana Lara, Bernardo Souki, Vania Araujo, Samila Barra, Flavio Manzi

Citation

Mariana Lara, Bernardo Souki, Vania Araujo, Samila Barra, Flavio Manzi. Radiobiologic risks of ionizing radiation from dental CBCT units: a systematic review. PROSPERO 2016:CRD42016047982 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016047982

Review question(s)

What are the radiobiologic risks associated with CBCT use in dentistry?

Searches

Electronic searches of relevant articles will be conducted in MEDLINE (PubMed), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) and the Cochrane Library.

In addition, manual searching will be performed and grey literature will be screened for relevant articles.

Types of study to be included

Experimental and observational studies.

Condition or domain being studied

In the 1990s, computed tomography cone beam (CBCT) was developed for specific use on the oral and craniofacial area, and has become progressively more widely used as an aid in diagnosis. The advantages of CBCT over CT are the lower radiation dose, and the minimal image distortion. However, there is still the question mark in the scientific community over the biological safety of this type of examination in routine dentistry. Several reports on the effective doses and risks for patients are available in the literature, but not as any coherent whole. The effective dose is a calculation proposed by the International Commission on Radiological Protection (ICRP), arrived at by multiplying actual organ doses by "risk weighting factors" (associated with individual organ sensitivities) and represents the dose that the total body could receive that would produce the same cancer risk as the application of different doses to various organs (an effective human equivalent dose or effective dose). In addition, new devices and new technologies have emerged which have been developed to focus on radioprotection. Thus, a systematic review on the topic is necessary for professionals seeking endorsement for the ethical use of this technology.

Participants/ population

Patients undergoing CBCT examination.

Intervention(s), exposure(s)

CBCT.

Comparator(s)/ control

None.

Outcome(s)

Primary outcomes
Radiobiologic risks.

Secondary outcomes
Effective dose.

Data extraction, (selection and coding)

The studies found in the electronic databases will be brought together in a single database and duplicates deleted. The selection will be carried out in two stages by two independent reviewers and will include analysis of the titles/abstracts and full texts. Disagreements will be resolved by a third reviewer. Data will be extracted and collected in duplicate in an Excel form developed for this purpose and previously tested.

Risk of bias (quality) assessment

The Cochrane Collaboration's tool will be utilized to appraise the risk of bias in experimental studies. The Newcastle-Ottawa scale will be used to assess the methodological quality of observational studies.

Strategy for data synthesis

If the data from the different studies are relatively homogeneous, a meta-analysis will be performed.

Analysis of subgroups or subsets

None planned.

Contact details for further information

Dr Lara

Rua Professora Bartira Mourao 331, Apto 404 B2

mariquinaud@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Pontifical Catholic University of Minas Gerais (PUC Minas)

<http://www.pucminas.br>

Review team

Dr Mariana Lara, PUC Minas

Professor Bernardo Souki, PUC Minas

Professor Vania Araujo, PUC Minas

Dr Samila Barra, PUC Minas

Professor Flavio Manzi, PUC Minas

Anticipated or actual start date

11 April 2016

Anticipated completion date

15 December 2016

Funding sources/sponsors

No funding received

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Cone-Beam Computed Tomography; Dental Care; Diagnostic Imaging; Humans; Patient Safety; Radiation, Ionizing; Radiobiology; Radiography, Dental; Risk; Risk Factors

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO

27 September 2016

Date of publication of this revision

27 September 2016

Stage of review at time of this submission	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.
