



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

CAIO BELÉM RODRIGUES BARROS SOARES

**ESTUDO DA MATURAÇÃO ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA
FALCIFORME POR MEIO DA TELERRADIOGRAFIA LATERAL**

Recife

2019

CAIO BELÉM RODRIGUES BARROS SOARES

**ESTUDO DA MATURAÇÃO ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA
FALCIFORME POR MEIO DA TELERRADIOGRAFIA LATERAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Odontologia área de concentração Clínica Integrada.

Orientador: Profa. Dra. Maria Luiza dos Anjos Pontual.

Coorientador: Profa. Dra. Flávia Maria de Moraes Ramos-Perez.

Recife

2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S676e Soares, Caio Belém Rodrigues Barros.
Estudo da maturação óssea em pacientes portadores de anemia falciforme por meio da telerradiografia lateral / Caio Belém Rodrigues Barros Soares. – Recife, 2019.
92 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Maria Luiza dos Anjos Pontual.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2019.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Anemia falciforme. 2. Crescimento. 3. Desenvolvimento ósseo. 4. Radiografia. I. Pontual, Maria Luiza dos Anjos (Orientadora). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2020-107)

CAIO BELÉM RODRIGUES BARROS SOARES

ESTUDO DA MATURAÇÃO ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME POR MEIO DA TELERRADIOGRAFIA LATERAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Odontologia área de concentração Clínica Integrada.

Aprovada em: 28 / 08 / 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dra. Maria Luiza dos Anjos Pontual (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dra. Andrea dos Anjos Pontual (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Mariana Fampa Fogacci (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dra. Luciane Farias de Araújo (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

A meu pai, minha mãe, meu irmão e minha noiva, Juliana Melcop, por toda compreensão e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, **Lourival Barros Soares e Siceleg Belém Barros Rodrigues**, cujo exemplo de vida e amor sempre foi grande demais para que eu pudesse reconhecer e agradecer nos momentos corretos. Nada que eu escreva aqui seria capaz de mostrar-lhes o quanto sou feliz e grato pela parte de vocês que existe em mim.

Ao meu irmão, **Vinicius Belém Rodrigues Barros Soares**, por toda parceria e amizade inata ao longo de nossa vida.

A minha noiva, **Juliana Melcop de Castro Schor**, sem cujo apoio este trabalho não seria possível. Você me inspira a ser uma pessoa melhor todos os dias. É o maior e melhor presente que eu poderia pedir. Obrigado por tudo. Te amo.

Aos meus sogros, **Flávia Cristina Melcop de Castro Schor e Amir Schor**, os quais sempre me apoiaram a seguir em frente com meus estudos.

A minha cunhada, **Rafaela Melcop de Castro Schor**, pelo carinho e pela leveza de sua personalidade, sempre me ensinando cada vez um pouco mais sobre como a vida deve ser.

A meu cunhado, **Paulo Melcop de Castro Schor**. Obrigado pelas excelentes sugestões de livros e por me mostrar novas e empolgantes áreas do conhecimento.

A minha orientadora, **Maria Luiza dos Anjos Pontual**. Da mesma forma que meus pais, não tenho palavras para descrever a importância que você tem. Agradeço todos os dias por você ter decidido entrar na minha vida ao me escolher como seu orientando. Obrigado por ser esse exemplo maravilhoso de ser humano e educador.

A Profa. Dra. **Andrea dos Anjos Pontual de Andrade Lima** e Profa. Dra. **Flávia Maria de Moraes Ramos-Perez**, que integram a Radiologia UFPE e permitem que nos reconheçamos como uma verdadeira família de pesquisadores. Obrigado por toda dedicação, atenção e paciência ao longo de todos nossos anos juntos.

A professora **Lia Pontes Arruda Porto**. Ao longo dos anos que estivemos trabalhando juntos, você, com sua doçura e pureza de caráter, foi a melhor amiga que eu poderia pedir. Obrigado.

A minhas colegas e amigas **Mariana Feitosa Barros, Deanne Freire Medeiros, Nathalie de Queiroz Jordão, Maria Alzilene Lopes Lira, Mayara Duarte**

Pereira, Camila de Moraes e Santiago e Joanna Martins Barbosa Immisch. Obrigado pelos ensinamentos, bons momentos e conversas descontraídas. É um privilégio poder trabalhar com vocês.

Ao Prof. Dr. **Marco Antônio Gomes Frazão**, Profa. Dra. **Niedje Siqueira de Lima** e Profa. Dra. **Kátia Maria Gonçalves Marques**, sem cujo apoio e colaboração científica esse trabalho não seria possível.

A todos os **professores e professoras do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco** pelos ensinamentos de hoje e de sempre.

Aos **meus amigos**, os quais, felizmente, são numerosos demais para serem citados um a um sem o risco de cometer injustiças. Em sua infinita compreensão e paciência vocês ajudaram este trabalho a se tornar realidade.

À **toda equipe da Pediatria Médica e Odontológica da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco**. Obrigado por reconhecer a importância deste trabalho não só para a comunidade científica, mas também para nossos pacientes. Sem o apoio e colaboração de vocês este projeto não seria possível.

À **Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco** pela oportunidade maravilhosa de trabalhar em conjunto para o melhor entendimento das doenças que afetam nossos pacientes.

À **Universidade Federal de Pernambuco** por todo suporte e infraestrutura mais do que necessários para o bom desempenho de minhas atividades acadêmicas ao longo dos 11 anos que estivemos juntos.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** por todo auxílio e confiança prestados durante todo meu período de graduação e pós-graduação.

A **Pingo**. Sempre na minha lembrança.

“He who has a Why can bear almost any How” (NIETZSCHE, 1889, §12).

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o processo de maturação de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme por meio da avaliação dimensional em telerradiografias de perfil das vértebras C3 e C4. Os autores analisaram 59 documentações ortodônticas (radiografias cefalométricas laterais e da região da mão e punho) de indivíduos não tratados com diagnóstico confirmado de anemia falciforme (31 meninos e 28 meninas; faixa etária de 7 a 18 anos) de um serviço público de referência em tratamento de doenças sanguíneas. Como padrão-ouro, a idade óssea foi determinada nas radiografias de mão e punho, de acordo com o método de Greulich e Pyle. O método quantitativo de Caldas et al. (2010) foi utilizado para avaliar a idade óssea usando a C3 e C4, como exibido em radiografias telerradiografias de perfil. A comparação da distribuição das idades ósseas avaliadas nos dois métodos foi realizada pelo teste de Wilcoxon. A sensibilidade e especificidade (antes e depois do pico da velocidade de crescimento) da idade óssea cervical e a idade cronológica foram calculadas considerando a idade óssea do punho de mão como o padrão ouro. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as idades ósseas obtidas para pacientes portadores de anemia falciforme com aqueles de uma população controle (90 pacientes do sexo masculino e 97 do feminino). Toda análise estatística inferencial foi realizada considerando o nível de significância de 5%. A concordância intraexaminador variou de quase perfeita a perfeita no que diz respeito à determinação da idade óssea por meio da radiografia da região da mão e punho usando o método de Greulich e Pyle e foi substancial para a avaliação quantitativa de C3 e C4 de acordo com Caldas et al. (2010). Não foram encontradas diferenças significativas entre a idade óssea cervical e carpal nos pacientes do sexo masculino ($p = 0,422$) e feminino ($p = 0,856$). Tanto a idade cronológica quanto a idade óssea cervical mostraram alta sensibilidade. No entanto, melhores resultados de especificidade foram verificados para a idade cronológica. Somente nas idades de 8 e 11 anos em pacientes do sexo feminino foi observado um atraso na maturação óssea de indivíduos dos pacientes portadores de anemia falciforme em relação à população controle. A fórmula desenvolvida por Caldas et al. (2010) é aplicável em uma população de indivíduos com anemia falciforme. Em comparação com a idade óssea cervical, a idade cronológica mostrou maior precisão na alocação de pacientes da população estudada, especialmente aqueles do sexo masculino, antes ou após o

pico da velocidade de crescimento do crescimento. A maturação óssea tardia foi observada em pacientes do sexo feminino com anemia falciforme com 8 e 11 anos de idade. Essas diferenças foram mais pronunciadas nas pacientes mais jovens.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Crescimento. Desenvolvimento Ósseo. Radiografia.

ABSTRACT

The aim of this study was to objectively examine whether the formula developed by Caldas et al. (2010) is adequate for the study of cervical skeletal maturation of children with sickle cell anemia and to compare the results with a control population. The authors analyzed 69 sets of digital radiographs (lateral cephalometric radiographs and hand-wrist) of untreated subjects with a confirmed diagnosis of sickle cell anemia (31 boys and 28 girls; age range, 7-18 years) from a Brazilian reference service in blood diseases care. As the gold standard, skeletal age was determined on the hand-wrist radiographs according to the method of Greulich and Pyle. The quantitative method of Caldas et al. (2010) was used to assess skeletal maturation using the third and fourth cervical vertebrae (C3 and C4, respectively) as displayed on lateral cephalometric radiographs. Comparison of the distribution of skeletal ages assessed in both methods was carried out using the Wilcoxon test. Sensitivity and specificity (before and after peak height velocity) of cervical bone age and chronological age were calculated taking hand-wrist bone age as the gold standard. Mann-Whitney test was used to compare the bone ages obtained for patients with Sickle Cell Anemia and those from a control population. All conclusions were taken considering the level of significance of 5%. Intraexaminer agreement ranged from Almost perfect to Perfect regarding the hand-wrist radiograph assessment using the method of Greulich and Pyle and was substantial for the quantitative assessment of the C3 and C4 according to Caldas et al. (2010). No significant differences were found between cervical and hand-wrist bone age on both males ($p = 0.422$) and females ($p = 0.856$). Both chronological and cervical bone age showed high sensitivity. However, better specificity results were verified for chronological age. Only at the ages of 8 and 11 years of the skeletal maturation of female subjects with sickle cell anemia were significantly low when compared to a control population. The formula developed by Caldas et al. (2010) is applicable in a population of subjects with sickle cell anemia. Compared to cervical bone age, chronological age demonstrated greater precision in allocating patients from the studied population, especially males, before and after peak height velocity of the growth spurt. Delayed bone maturation was observed in female patients with sickle cell anemia at the ages of 8 and 11 years. These differences were more pronounced in younger patients.

Keywords: Sickle cell anemia. Growth. Bone development. Radiography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Figura 1 – Construtor de análises utilizado para reproduzir a análise de Caldas et al. (2010).....	21
Figura 2 –	Recorte de telerradiografias de perfil demonstrando a localização e marcação dos pontos C#ps (a), C#ai (b), C#as (c) e C#pi (d).....	21
Figura 3 –	Recorte de telerradiografias de perfil demonstrando a localização e marcação dos pontos C#ai' (a), C#pi' (b), C#mi (c), C#ms (d), Cam (e) e C#pm (f).....	22
Figura 4 –	Medidas tomadas automaticamente nas vértebras C3 e C4 após a marcação dos pontos cefalométricos.....	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	17
2.1	GERAL	17
2.2	ESPECÍFICOS	17
3	METODOLOGIA	18
3.1	ASPECTOS ÉTICOS	18
3.2	PADRONIZAÇÃO E NORMATIZAÇÃO	18
3.3	UNIVERSO E AMOSTRA	18
3.4	REALIZAÇÃO DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS	19
3.5	AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA	20
3.6	ANÁLISE DOS DADOS	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5	OUTROS TRABALHOS DESENVOLVIDOS DURANTE O DOUTORADO	27
6	CONCLUSÕES	28
___	REFERÊNCIAS	29
___	APÊNDICE A – ARTIGO A SER SUBMETIDO À AMERICAN JOURNAL OF ORTHODONTICS AND DENTOFACIAL ORTHOPEDICS (AJODO)	32
	APÊNDICE B - Normas para submissão de artigos na American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics (AJODO)	59
___	ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO E DA FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE PERNAMBUCO	87
___	ANEXO B – CHECKLIST STROBE PARA ELABORAÇÃO DE ESTUDO DE CASO-CONTROLE	91

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios hereditários da hemoglobina são as doenças genéticas mais difundidas no mundo, principalmente na África e na América. A doença falciforme é uma doença hematológica autossômica recessiva nas quais os glóbulos vermelhos se apresentam em formato de foice devido à polimerização da hemoglobina S (HbS). Esses glóbulos apresentam menor tempo de vida, o que leva à oclusão vascular e isquemia, resultando em efeitos prejudiciais em muitos órgãos do corpo (NAUFEL et al., 2007; KAWAR et al. 2018).

Existem numerosas manifestações orais e maxilofaciais de doenças falciformes. Os achados mais comuns (porém não específicos da doença) são: palidez da mucosa oral, atraso na erupção dentária, periodontite – incomum em crianças – língua lisa, descorada e despapilada, necrose pulpar assintomática e dor orofacial. Dentre os achados radiográficos, os mais comuns são as calcificações pulpares, hipercementose, hipomaturação e hipomineralização do esmalte e dentina, aumento dos espaços ósseos medulares além de deformidades ósseas craniofaciais (NAUFEL et al., 2007; LITTLE et al., 2013).

Além das manifestações orais, crianças portadoras de anemia falciforme apresentam baixa estatura e peso quando comparados à uma população controle (PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984; PLATT; ROSENSTOCK; ESPELAND, 1984; RHODES et al., 2009; STEVENS et al., 1986; ZEMEL et al., 2007), especialmente após os 7 anos de idade (PLATT; ROSENSTOCK; ESPELAND, 1984). Logo, é possível que esses pacientes apresentem atrasos na maturação óssea e/ou no surto de crescimento puberal quando comparados à uma população controle.

O uso prevalente de radiografias da região da mão e punho para avaliação do crescimento e maturação óssea se deve ao fato dessa região apresentar uma quantidade elevada de centros de ossificação em uma área relativamente pequena, à simplicidade da técnica radiográfica e à baixa dose de radiação que o paciente é exposto para a realização do exame (DAMIAN et al., 2006).

Apesar da relativa baixa dose de radiação recebida pelo paciente durante a realização da radiografia da região da mão e punho, essa técnica consiste em uma exposição adicional, considerando a documentação ortodôntica padrão usualmente requisitada. Logo, a fim de economizar recursos e reduzir a exposição radiográfica, esforços têm sido feitos para usar radiografias que já fazem parte da documentação

ortodôntica, como as telerradiografias de perfil, para a avaliação da maturação óssea do paciente (AGUIAR et al., 2013; BEIT et al., 2013; CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2007, 2010; CAMARGO; CUNNA, 2007; CARINHENA; SIQUEIRA; SANNOMIYA, 2014; DANAEI et al., 2014; KHALIDI et al., 2016; MITO; SATO; MITANI, 2002; SAN ROMÁN et al., 2002; SANTIAGO et al., 2014; TÜRKOZ et al., 2017; ZHAO et al., 2012).

As telerradiografias de perfil podem conter informações importantes que exigem atenção e conhecimento da anatomia da cabeça e pescoço, bem como das vértebras cervicais (TETRADIS; KANTOR, 1999). Logo, mudanças no tamanho e forma das vértebras durante o crescimento do indivíduo podem ser usadas como um indicador de maturação óssea (BURGESS et al., 2006; LAMPARSKI, 1975; MITO; SATO; MITANI, 2002). Com base nesses achados e uma vez que as telerradiografias de perfil são rotineiramente requisitadas na ortodontia e ortopedia facial, parece de fato que a radiografia da região da mão e punho para o estudo da maturação óssea torna-se supérflua (BEIT et al., 2013).

No passado, alguns estudos relatam restrições à avaliação das vértebras C3 e C4 para avaliação do crescimento e maturação óssea (FUDALEJ; BOLLEN, 2010; GABRIEL et al., 2009; NESTMAN et al., 2011; SANTIAGO et al., 2012; ZHAO et al., 2012). Esses relatos basearam-se principalmente na dificuldade apresentada por diversos autores em classificar morfologicamente os corpos vertebrais de C3 e C4 (NESTMAN et al., 2011), tornando seu uso questionável como uma diretriz clínica rigorosa para o momento do tratamento ortodôntico (GABRIEL et al., 2009; NESTMAN et al., 2011). Ademais, Patcas et al (PATCAS et al., 2013). em seu artigo publicado em 2013 questionaram a eliminação da radiografia de mão e punho para fins de determinação da maturação óssea. Segundo esses autores, a realização de telerradiografias de perfil com o uso do colar cervical de chumbo juntamente com uma radiografia da região de mão e punho apresenta uma dose efetiva na glândula tireoide 1,5 vezes menor do que a dose efetiva de uma telerradiografia de perfil realizada sem colar cervical de chumbo.

Em contrapartida, por meio de seu estudo de 2007, Caldas et al (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2007) estabelecerem duas fórmulas (uma para o sexo masculino e uma para o feminino) para o estudo da maturação óssea de crianças e adolescentes brasileiros de uma cidade do interior de São Paulo. Eles utilizaram medições dos corpos das vértebras C3 e C4, como visualizadas em telerradiografias

de perfil, para criar fórmulas de regressão que determinam a idade óssea desses pacientes. Os resultados encontrados pelos autores mostram que a avaliação dimensional das vértebras C3 e C4 são confiáveis e podem ser utilizadas para avaliação da maturação óssea de crianças e adolescentes da região estudada.

Posteriormente, Caldas et al (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2010) testaram a aplicabilidade da fórmula desenvolvida em 2007 (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2007) para avaliação da maturação óssea de crianças e adolescentes em todas as regiões do Brasil. Os resultados apresentados sugerem que a fórmula desenvolvida previamente pelos autores é aplicável nessa população. O que mostra que métodos quantitativos de análise das vértebras cervicais para fins de estudo da maturação óssea demonstram maior confiabilidade em relação aos qualitativos (avaliação morfológica). Outros autores apoiam esta conclusão (KHALIDI et al., 2016).

Em seu estudo publicado em 2013 Beit et al (BEIT et al., 2013) também buscaram superar as desvantagens do estadiamento em avaliações morfológicas comuns da coluna cervical por meio do desenvolvimento de uma abordagem quantitativa das mudanças morfológicas dessas vértebras. Apesar da comprovação da viabilidade e confiabilidade do método desenvolvido, os resultados desse estudo mostraram que a idade óssea calculada por meio da morfologia das vértebras cervicais estudadas não ofereceu vantagens em relação à idade cronológica na avaliação da maturação óssea ou na predição do surto de crescimento puberal.

Aguiar et al (AGUIAR et al., 2013), levando em consideração que deficiências nutricionais em bebês e crianças podem influenciar o início da puberdade, testaram o método de Caldas et al (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2010) para o estudo da maturação óssea em crianças e adolescentes de uma cidade da zona rural do Nordeste brasileiro (IDH de 0,678). Uma nova fórmula para a determinação da idade óssea desses pacientes foi desenvolvida, uma vez que aquelas estabelecidas por Caldas et al (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2010) não foram aplicáveis à população estudada.

Apesar da relevância científica, nenhum estudo foi encontrado na literatura recente avaliando a maturação óssea de crianças e adolescente portadores de anemia falciforme com enfoque voltado para a ortodontia e ortopedia facial.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o processo de maturação de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme por meio da

avaliação dimensional em telerradiografias de perfil das vértebras C3 e C4 e comparar os resultados obtidos com os de uma população controle para melhor entender as diferenças entre as duas populações.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o processo de maturação óssea de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme por meio da avaliação dimensional em telerradiografias de perfil das vértebras C3 e C4. Ademais, comparar os achados dos pacientes portadores de anemia falciforme com aqueles de uma população controle.

2.2 ESPECÍFICOS

- I. Identificar as diferenças entre idade cronológica e idade óssea em uma população de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme;
- II. Testar a adequação da fórmula desenvolvida por Caldas et al. (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2010) para determinação da idade óssea por meio das vértebras cervicais em população de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme;
- III. Caso a fórmula desenvolvida por Caldas et al. (2010) não seja adequada para a população estudada, propor uma nova fórmula para determinação da idade óssea de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme a partir da avaliação dimensional das vértebras C3 e C4;
- IV. Comparar as idades ósseas obtidas nos pacientes portadores de anemia falciforme com àqueles de uma população controle;

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), parecer de nº 2.214.157, protocolo de nº 70879617.9.3001.5195 (Anexo A). 2.214.157

3.2 PADRONIZAÇÃO E NORMATIZAÇÃO

Foi utilizado o STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) checklist para estudos de caso-controle a fim de melhorar a qualidade científica do presente estudo (Anexo B).

3.3 UNIVERSO E AMOSTRA

O universo foi composto por todos os pacientes portadores de anemia falciforme com idade entre 07 e 18 anos completos atendidos na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco que manifestaram interesse em serem avaliados quanto à necessidade de tratamento ortodôntico na Clínica Escola da Universidade Federal de Pernambuco. Foram selecionados para compor a amostra do presente estudo pacientes de ambos os sexos, portadores do genótipo HbSS e com indicação de diagnóstico complementar utilizando a telerradiografia lateral, radiografia panorâmica dos maxilares e de mão e punho. Pacientes que referissem qualquer outra condição sistêmica ou congênita capaz de causar alterações de forma e tamanho das vértebras cervicais e tecidos adjacentes, que fazem uso de Hidroxiuréia, submetidos a terapia transfusional por longos períodos e com histórico de tratamento ortodôntico prévio foram excluídos do presente estudo.

Esses pacientes foram então encaminhados a um serviço privado de Radiologia Odontológica para realização dos exames radiográficos necessários para avaliação ortodôntica.

As idades ósseas cervicais dos pacientes portadores de anemia falciforme foram comparadas àquelas obtidas da população controle composta por 187 crianças e adolescentes da mesma faixa etária (90 do sexo masculino e 97 do feminino) e que realizaram os exames de telerradiografia de perfil e radiografia da região da mão e punho para fins ortodônticos em um serviço privado de Radiologia Odontológica da cidade do Recife/PE. Nenhuma informação clínica acerca desses pacientes foi coletada.

3.4 REALIZAÇÃO DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS

Os exames radiográficos foram realizados no período entre agosto de 2017 e novembro 2018 em um serviço privado de Radiologia Odontológica por um técnico treinado e com experiência na realização de radiografias panorâmicas, telerradiografias de perfil e radiografias de mão e punho. Todos os exames radiográficos foram realizados no mesmo dia utilizando o aparelho misto Orthopantomograph/Orthoceph OP 200 D (Instrumentarium®, Milwaukee, EUA). Para fins de reprodutibilidade, o cefalostato e guias luminosas presentes no aparelho de raios X foram utilizadas para se obter um posicionamento padrão da cabeça do paciente durante as aquisições radiográficas. Os parâmetros de exposição e tamanho da área exposta foram ajustados automaticamente a partir da escolha do biotipo físico aproximado de cada paciente no painel de controle do *software* de aquisição do aparelho.

Em relação à telerradiografia de perfil, os pacientes foram posicionados no cefalostato, o qual auxiliava na manutenção de perpendicularidade do plano sagital e de paralelismo do plano de Frankfurt da cabeça do paciente com o plano horizontal, respectivamente. A distância focal padrão para telerradiografias de perfil de 1,52m foi respeitada. O feixe de raios X foi então direcionado à cabeça do paciente com um ângulo de vertical de 0° e horizontal de 90°.

Para a aquisição da radiografia da região de mão e punho, a mão esquerda do paciente foi apoiada na região central do suporte específico do aparelho com a palma voltada para o sensor radiográfico. A ponta do dedo médio (falange distal do 3° dedo) foi posicionada formando uma linha reta com o longo eixo do antebraço, todos os dedos separados, de forma que o polegar (1° dedo) formasse um ângulo de

aproximadamente 30° com o indicador (2º dedo). Os ângulos vertical e horizontal de incidência dos raios X e distância focal foram iguais àqueles usado na telerradiografia de perfil.

Após aquisição todas as imagens foram exportadas em formato JPEG (*Joint Photographic Experts Group*) para posterior análise.

3.5 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

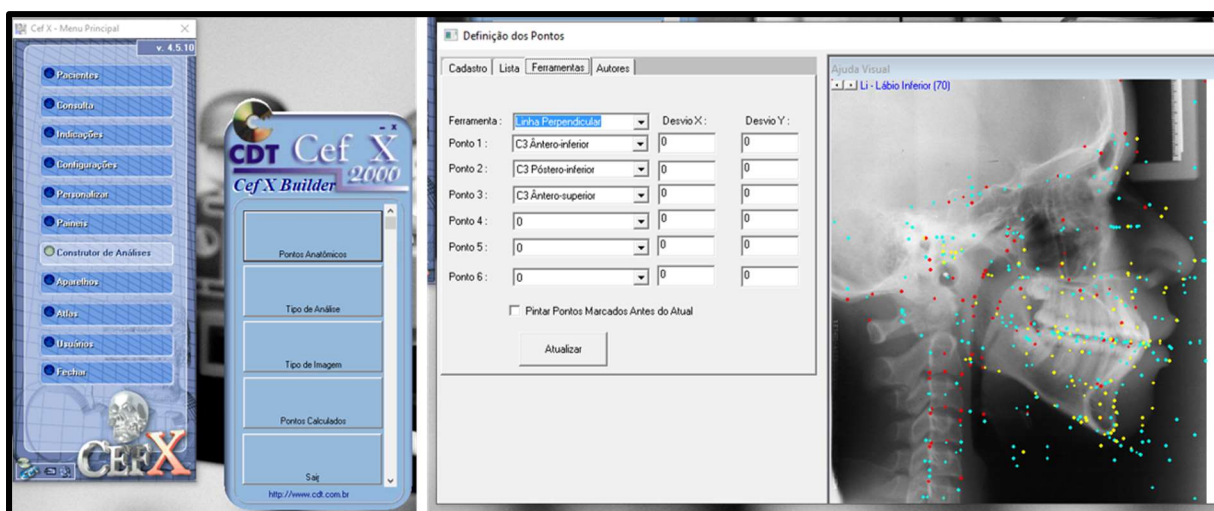
Uma análise das vértebras C3 e C4 foi criada na seção do construtor de análises (*Cef X Builder*) do *software* Cef X® (CDT Software, Bauru, São Paulo, Brasil) utilizando os parâmetros estabelecidos por Caldas et al. (2010) para determinação da idade óssea. Apenas os pontos C#ai, C#pi, C#as e C#ps se encontravam previamente determinados dentro do *software* utilizado. Os demais pontos e as medidas obtidas a partir da marcação dos mesmos foram construídos utilizando as ferramentas de combinação e programação disponíveis no construtor de análises (Figura 1).

Logo, na telerradiografia de perfil foram marcados os seguintes pontos cefalométricos nas vértebras C3 e C4 (Figuras 2 e 3):

- I. C#ai e C#pi: o ponto mais inferior da borda anterior e posterior, respectivamente, do corpo da vértebra analisada;
- II. C#as e C#ps: o ponto mais superior da borda anterior e posterior, respectivamente, do corpo da vértebra analisada;
- III. C#ai': marcado na intersecção entre a linha-base (C#ai-C#pi) e uma reta perpendicular passando por C#as;
- IV. C#pi': marcado na intersecção entre a linha-base (C#ai-C#pi) e uma reta perpendicular passando por C#ps;
- V. C#mi: marcado na metade do comprimento da linha base (C#ai-C#pi);
- VI. C#ms: marcado na borda superior do corpo da vértebra analisada no local onde é cruzada por uma linha que corta a linha base (C#ai-C#pi) perpendicularmente na altura do C#mi;
- VII. Cam: marcado na metade do comprimento da linha C#ai-C#as;
- VIII. C#pm: marcado na borda posterior do corpo da vértebra analisada no local onde é cruzada por uma linha que corta a linha C#ai-C#as perpendicularmente na altura do Cam.

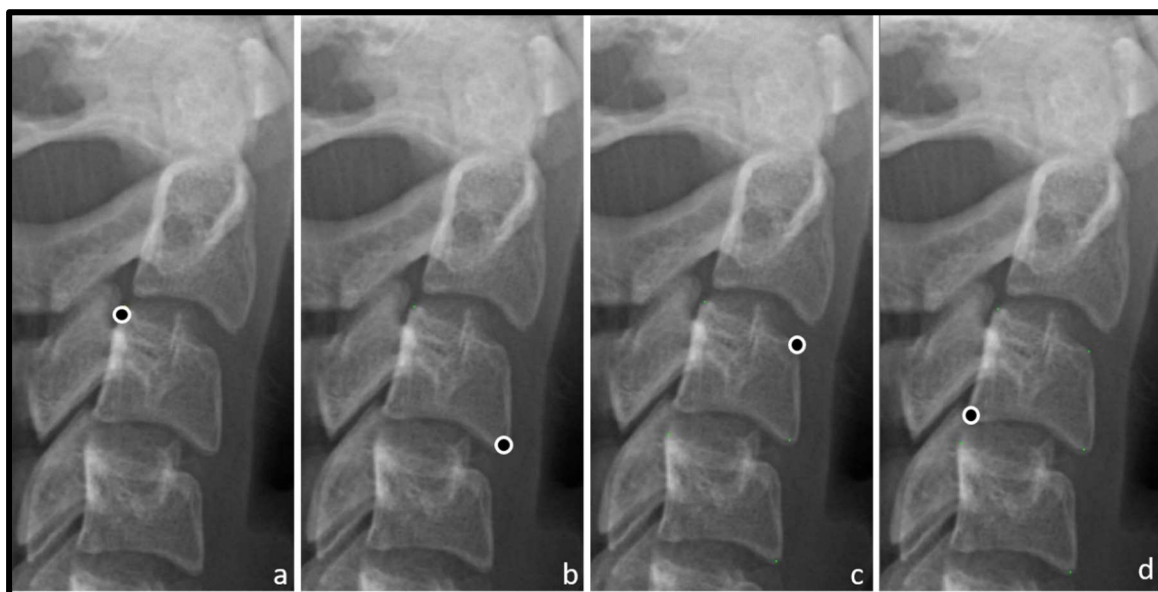
O símbolo “#” representa o número da vértebra cervical analisada. Vale ressaltar que a avaliação foi realizada em um ambiente escurecido e silencioso com o auxílio de um monitor de 40”. Ao avaliador era permitido o uso das ferramentas de zoom, contraste, brilho e inversão disponíveis no *software* utilizado para melhor identificação dos pontos a serem marcados. Durante a avaliação, o nome e a descrição da localização de cada ponto cefalométrico era exposto na tela.

Figura 1 – Construtor de análises utilizado para reproduzir a análise de Caldas et al. (2010).



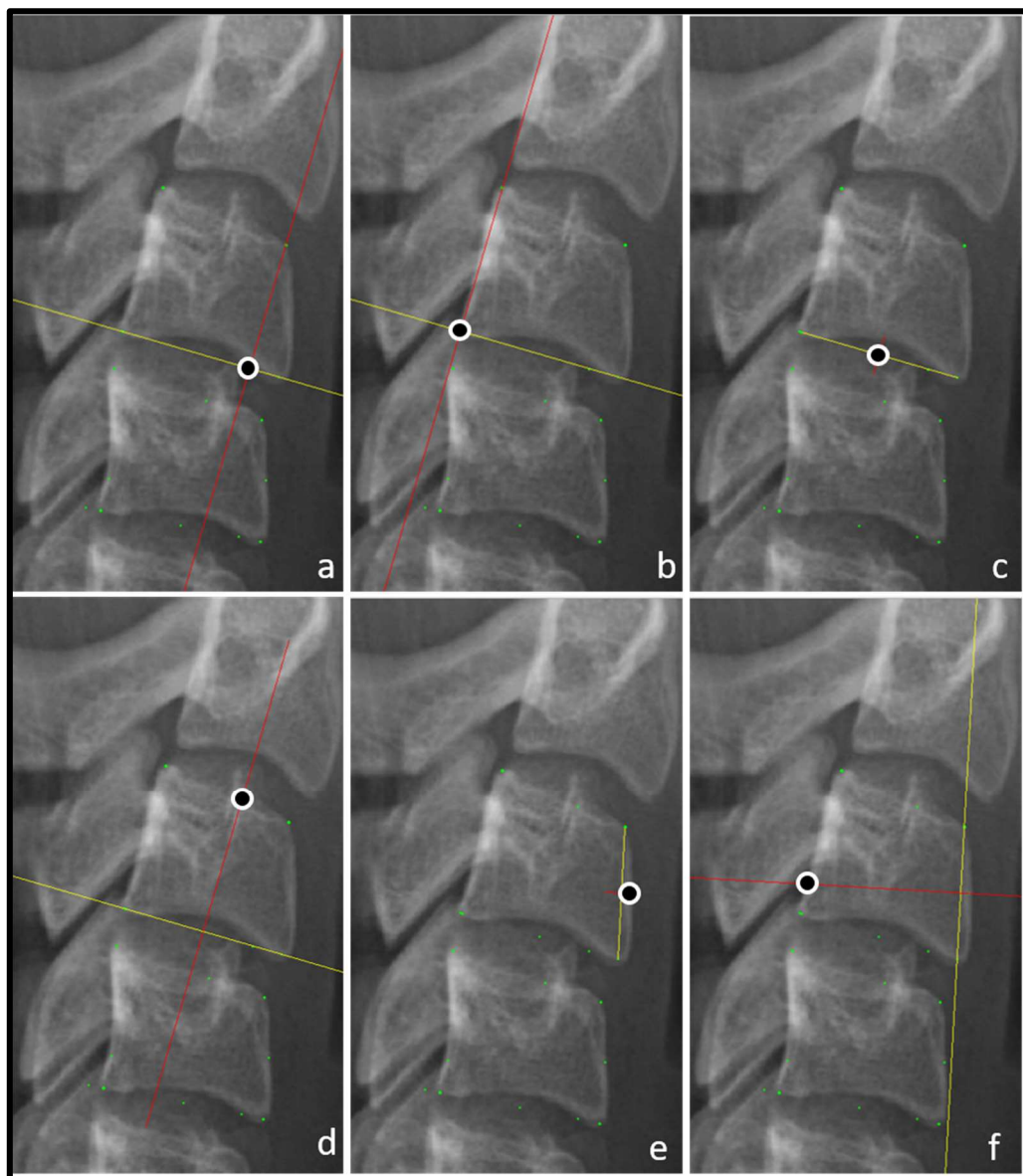
Fonte: Soares, 2019.

Figura 2 – Recorte de telerradiografias de perfil demonstrando a localização e marcação dos pontos C#ps (a), C#ai (b), C#as (c) e C#pi (d).



Fonte: Soares, 2019.

Figura 3 – Recorte de telerradiografias de perfil demonstrando a localização e marcação dos pontos C#ai' (a), C#pi' (b), C#mi (c), C#ms (d), Cam (e) e C#pm (f).



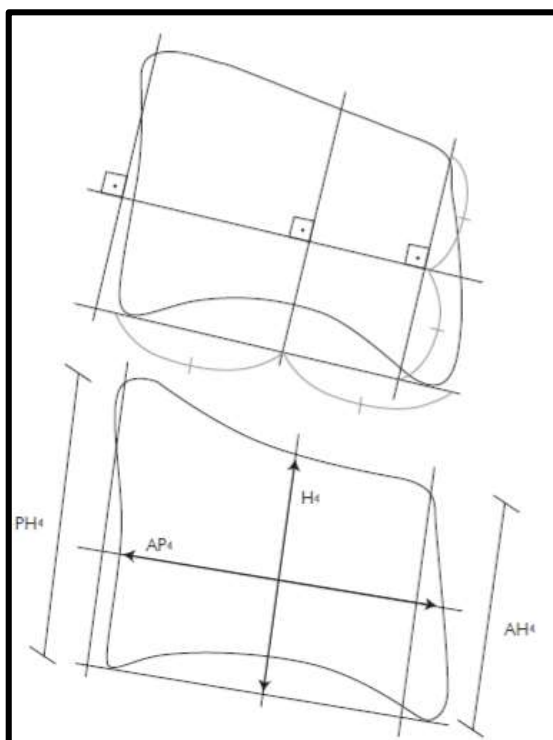
Fonte: Soares, 2019.

A partir da marcação dos pontos citados, as seguintes medidas foram determinadas automaticamente pelo software de análise (Figura 4):

- I. Altura anterior do corpo da vértebra (AH#): distância linear entre C#as e C#ai';
- II. Altura do corpo da vértebra (H#): distância linear entre C#mi e C#ms;

- III. Altura posterior do corpo da vértebra (PH#): distância linear entre C3ps e C#pi';
- IV. Altura anteroposterior do corpo da vértebra (AP#): distância linear entre C#am e C#pm.

Figura 4 – Medidas tomadas automaticamente nas vértebras C3 e C4 após a marcação dos pontos cefalométricos.



Fonte: (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2007).

As medidas de AH#, H#, PH# e AP# foram então inseridas na fórmula desenvolvida por Caldas et al. (CALDAS; AMBROSANO; HAITER NETO, 2010) para obtenção da idade óssea. Para pacientes do sexo masculino: Idade óssea = $1,4892 + 11,3736 \times AH3/AP3 + 4,8726 \times H4/AP4$; enquanto para o sexo feminino: idade óssea = $1,3523 + 6,7691 \times AH3/AP3 + 8,6408 \times AH4/AP4$.

Para testar adequação da fórmula aos pacientes portadores de anemia falciforme, foi utilizada como padrão ouro a idade óssea carpal, obtida a partir da avaliação dos ossos da mão e punho através do método comparativo de Greulich & Pyle (1959). Um único examinador (CBRBS) realizou as avaliações radiográficas do presente estudo.

Antes da avaliação, para fins de reproducibilidade, a confiabilidade intraexaminador foi calculada utilizando o Coeficiente de Correlação de Concordância (CCC) de Lin, para a avaliação das vértebras cervicais, e o teste Kappa de Cohen, para a avaliação dos ossos da região da mão e do punho, utilizando 30 telerradiografias de perfil e 30 radiografias de mão e punho escolhidas aleatoriamente do banco de dados de um serviço privado de Radiologia Odontológica. Estas imagens foram avaliadas em um primeiro momento e depois reavaliadas após um intervalo de 10 dias. Os valores de AH#, H#, PH# e AP#, bem como as idades ósseas obtidas nos dois momentos foram comparados para a obtenção do CCC e índice Kappa.

As tabelas 1 e 2 mostram os valores e classificação do CCC e do índice Kappa obtidos, respectivamente, para cada variável estudada na avaliação das vértebras C3 e C4 e para as idades obtidas na avaliação da idade óssea carpal.

Tabela 1 – Resultado da confiabilidade intraexaminador por meio o teste CCC de Lin.

Variável	CCC	Classificação
AH3	0,9780	Substancial
H3	0,9934	Substancial
PH3	0,9598	Substancial
AP3	0,9817	Substancial
AH4	0,9872	Substancial
H4	0,9776	Substancial
PH4	0,9897	Substancial
AP4	0,9860	Substancial

Tabela 2 – Resultado da confiabilidade intraexaminador por meio do teste Kappa de Cohen.

Sexo	Kappa	Classificação
Masculino	1,00	Perfeito
Feminino	0,98	Quase perfeito

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Para análise dos dados foi construído um banco na planilha eletrônica Microsoft Excel a qual foi exportada para o software SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences – International Business Machines*, Armonk, Nova Iorque, EUA), versão 20, onde foi realizada a análise. A distribuição em relação ao sexo dos pacientes portadores de anemia falciforme e controle foi resumida em valores

absolutos e relativos. Para avaliar a normalidade da idade cronológica, idade óssea cervical e a idade óssea carpal, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. A partir da indicação da não normalidade da distribuição das idades avaliadas foi calculada a mediana e a amplitude interquartil. A comparação da distribuição das idades avaliadas nos dois métodos mais a idade cronológica foi feita através do teste de Wilcoxon. Ademais, a sensibilidade e especificidade da idade óssea cervical e idade cronológica foram calculadas levando em consideração a idade carpal como padrão ouro. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as idades ósseas obtidas para os pacientes portadores de anemia falciforme com aquelas obtidas de uma população controle. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os itens resultados e discussão do presente trabalho estão descritos no artigo contido na seção “Artigos Científicos” desta tese.

5 OUTROS TRABALHOS DESENVOLVIDOS DURANTE O DOUTORADO

Além desses artigos, o doutorando participou nos trabalhos de 4 outros artigos dos quais é autor/co-autor, e que não fazem parte desta tese:

- I. Soares C, Figueiroa J, Dantas R, Kurita L, Pontual A, Ramos-Perez F et al. Evaluation of third molar development in the estimation of chronological age. *Forensic Science International* [Internet]. 2015; 254:13-17.
- II. Soares CBRB, Almeida MSC, Lopes PML, Beltrão RV, Pontual AA, Ramos-Perez FMM, Figueiroa JN, Pontual MLA. Human identification study by means of frontal sinus imaginological aspects. *Forensic Science International*. 2016; 262:183-189.
- III. Waked J, Barbosa A, Nascimento A, Soares C, Vasconcelos M, Rosenblatt A et al. Logistic Regression Analysis of Tooth Loss in a Brazilian Subpopulation. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2016;11(4):1-7.
- IV. Soares CBRB, Santiago CM, Ramos-Perez FMM, Barbosa GLR, de Sales MAO, Neves FS. Imaging findings of a dilated odontoma shaped type II dens in dente in a mesiodens. *Rev Cubana Estomatol*. 2017; 54(2).
- V. da Silva Leonel ACL, Soares CBRB, de Castro JFL, Bonan PRF, de Moraes Ramos-Perez FM, da Cruz Perez DE. Knowledge and Attitudes of Primary Health Care Dentists Regarding Oral Cancer in Brazil. *Acta Stomatologica Croatica*. 2019; 53(1): 55.

6 CONCLUSÕES

Os dados analisados permitem concluir que o estudo da maturação óssea de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme por meio da C3 e C4 em telerradiografias de perfil é possível e confiável, eliminando assim a necessidade da realização de radiografias da região da mão e punho para tal finalidade. Ademais, os resultados do presente estudo representam uma significativa contribuição para o conhecimento ortodôntico acerca dos pacientes portadores de anemia falciforme, uma vez que foi demonstrado que, apesar da já reconhecida baixa estatura e peso, esses pacientes completam o processo de maturação óssea na mesma idade que pacientes sem doenças de base.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Luciana Barreto Vieira et al. A methodology to measure cervical vertebral bone maturation in a sample from low-income children. **Brazilian Dental Journal**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 30–34, 2013.

BEIT, Philipp et al. Evaluating the agreement of skeletal age assessment based on hand-wrist and cervical vertebrae radiography. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 144, n. 6, p. 838–847, 2013.

BURGESS, C. A. et al. Correlation of skeletal maturation Stages Determined by Cervical Vertebrae and Hand-wrist Evaluations. **Angle Orthodontist**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 1–5, 2006.

CALDAS, Maria de Paula; AMBROSANO, Gláucia Maria Bovi; HAITER NETO, Francisco. New formula to objectively evaluate skeletal maturation using lateral cephalometric radiographs. **Brazilian Oral Research**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 330–335, 2007.

CALDAS, Maria de Paula; AMBROSANO, Gláucia Maria Bovi; HAITER NETO, Francisco. Computer-assisted analysis of cervical vertebral bone age using cephalometric radiographs in Brazilian subjects. **Brazilian Oral Research**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 120–126, 2010.

CAMARGO, GT; CUNNA, T. Study of the synchronism among skeletal age, dental age and vertebral age with the chronological age. **SOTAU R Virtual Odontol**, [s. l.], v. 2, p. 2–7, 2007.

CARINHENA, Glauber; SIQUEIRA, Danilo Furquim; SANNOMIYA, Eduardo Kazuo. Skeletal maturation in individuals with Down's syndrome: Comparison between PGS curve, cervical vertebrae and bones of the hand and wrist. **Dental Press Journal of Orthodontics**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 58–65, 2014.

DAMIAN, Melissa Feres et al. Análise da confiabilidade e da correlação de dois índices de estimativa da maturação esquelética: índice carpal e índice vertebral. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 110–120, 2006.

DANAEI, Shahla Momeni et al. Measuring agreement between cervical vertebrae and hand-wrist maturation in determining skeletal age: Reassessing the theory in patients with short stature. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 146, n. 3, p. 294–298, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.05.023>>

FUDALEJ, Piotr; BOLLEN, Anne Marie. Effectiveness of the cervical vertebral maturation method to predict postpeak circumpubertal growth of craniofacial structures. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 137, n. 1, p. 59–65, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.01.018>>

GABRIEL, Daniel B. et al. Cervical vertebrae maturation method: Poor reproducibility. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 136, n.

4, p. 478.e1-478.e7, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.08.028>>

KAWAR, Nadia e ALRAYYES, Sahar e ALJEWARI, Haider. Sickle cell disease: An overview of orofacial and dental manifestations. *Disease-a-Month*, v. 64, n. 6, p. 290–295, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.12.004>>.

KHALIDI, Fatima et al. Original Article Variability of Subjective v / s Objective Method of determination of skeletal age. [s. l.], v. 2, n. 2, 2016.

LAMPARSKI, D. G. Skeletal age assessment utilizing cervical vertebrae. **American Journal of Orthodontics**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 458–459, 1975.

KAWAR, Nadia e ALRAYYES, Sahar e ALJEWARI, Haider. Sickle cell disease: An overview of orofacial and dental manifestations. *Disease-a-Month*, v. 64, n. 6, p. 290–295, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.12.004>>.

LITTLE, James W. et al. Dental Management of the Medically Compromised Patient. Eighth ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013.

MITO, Toshinori; SATO, Koshi; MITANI, Hideo. Cervical vertebral bone age in girls. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 122, n. 4, p. 380–385, 2002.

NAUFEL, Claudia C. S. et al. Hyper-hemolytic transfusional reaction in sickle cell patients: Two case reports. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, [s. l.], v. 24, n. 04, p. 292–299, 2007.

NESTMAN, Trenton S. et al. Cervical vertebrae maturation method morphologic criteria: Poor reproducibility. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 140, n. 2, p. 182–188, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.04.013>>

PATCAS, Raphael et al. Is the use of the cervical vertebrae maturation method justified to determine skeletal age? A comparison of radiation dose of two strategies for skeletal age estimation. **European Journal of Orthodontics**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 604–609, 2013.

PHEBUS, Carol K.; GLONINGER, Margaret F.; MACIAK, Barbara J. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 28–33, 1984.

PLATT, Orah S.; ROSENSTOCK, Wendy; ESPELAND, Mark A. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 311, n. 1, p. 7–12, 1984.

RHODES, Melissa et al. Growth patterns in children with sickle cell anemia during puberty. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 635–641, 2009.

SAN ROMÁN, Paloma et al. Skeletal maturation determined by cervical vertebrae development. **European Journal of Orthodontics**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 303–311, 2002.

SANTIAGO, R. C. et al. New software for cervical vertebral geometry assessment and its relationship to skeletal maturation-a pilot study. **Dentomaxillofacial Radiology**, [s. l.], v. 43, n. 2, 2014.

SANTIAGO, Rodrigo César et al. Cervical vertebral maturation as a biologic indicator of skeletal maturity: A systematic review. **Angle Orthodontist**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 1123–1131, 2012.

STEVENS, M. C. et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. **Pediatrics**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 124–32, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3725483>>

TETRADIS, S.; KANTOR, M. L. Prevalence of skeletal and dental anomalies and normal variants seen in cephalometric and other radiographs of orthodontic patients. **American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics**, [s. l.], v. 116, n. 5, p. 572–577, 1999.

TÜRKOZ, Çağrı et al. A practical formula for determining growth. **Diagnostic and Interventional Radiology**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 194–198, 2017.

ZEMEL, Babette S. et al. Effects of Delayed Pubertal Development, Nutritional Status, and Disease Severity on Longitudinal Patterns of Growth Failure in Children With Sickle Cell Disease. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 61, n. 5, p. 607–613, 2007.

ZHAO, Xiao Guang et al. Validity and reliability of a method for assessment of cervical vertebral maturation. **Angle Orthodontist**, [s. l.], v. 82, n. 2, p. 229–234, 2012.

APÊNDICE A – ARTIGO A SER SUBMETIDO À AMERICAN JOURNAL OF ORTHODONTICS AND DENTOFACIAL ORTHOPEDICS (AJODO)

CERVICAL VERTEBRAE DEVELOPMENT AS A BONE AGE MARKER FOR SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

A SER SUBMETIDO NA AMERICAN JOURNAL OF ORTHODONTICS AND DENTOFACIAL ORTHOPEDICS: fator de impacto: 1.98; qualis: A1

Caio Belém Rodrigues Barros Soares^a, Maria Luiza dos Anjos Pontual^{b*}

^aPrograma de pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

^bDepartamento de Clínica e Odontologia Preventiva, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

*Autor correspondente: Maria Luiza dos Anjos Pontual. E-mail: mlpontual@gmail.com, telefone: +55 81 99656-6861

Palavras-chave: anemia falciforme, crescimento, desenvolvimento ósseo, radiografia

Cervical vertebrae development as a bone age marker for sickle cell anemia patients

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to evaluate cervical vertebrae development of sickle cell anemia patients and determine whether it can be used to assess skeletal maturation. **Methods:** The authors analyzed 59 lateral cephalometric and hand-wrist radiographs of children and adolescent with sickle cell anemia (31 boys and 28 girls). As gold standard, bone age was determined using hand-wrist radiographs (Greulich and Pyle). The method of Caldas et al. (2010) was used to obtain the bone age using the third and fourth cervical vertebrae as displayed on lateral cephalometric radiographs. **Results:** No significant differences were found between cervical and hand-wrist bone age on both males and females (Wilcoxon test; $p = 0.422$ and 0.856 , respectively). Cervical bone age and chronological age showed high sensitivity; however better specificity results were verified using chronological age. Only at the ages of 8 and 11 years the skeletal maturation of female subjects with sickle cell anemia were delayed when compared to a control population (Mann-Whitney test; 0.014 and 0.013 , respectively). **Conclusion:** The formula developed by Caldas et al. (2010) is applicable in a population of subjects with sickle cell anemia. Compared to cervical bone age, chronological age showed greater precision allocating patients from the studied population before and after peak height velocity of the growth spurt. Although sickle cell anemia patients finished their skeletal maturation at the same age as healthy subjects, delayed skeletal maturation was observed in female patients at the ages of 8 and 11 years.

Keywords: sickle cell anemia, growth, bone development, radiography

INTRODUÇÃO

Os distúrbios hereditários da hemoglobina são as doenças genéticas mais difundidas no mundo, principalmente na África e na América. A doença falciforme é uma doença hematológica autossômica recessiva nas quais os glóbulos vermelhos se apresentam em formato de foice devido à polimerização da hemoglobina S (HbS). Esses glóbulos apresentam menor tempo de vida, o que leva à oclusão vascular e isquemia, resultando em efeitos prejudiciais em muitos órgãos do corpo.^{1,2}

Existem numerosas manifestações orais e maxilofaciais de doenças falciformes. Os achados mais comuns (porém não específicos da doença) são: palidez da mucosa oral, atraso na erupção dentária, periodontite – incomum em crianças – língua lisa, descorada e despapilada, necrose pulpar assintomática e dor orofacial. Dentre os achados radiográficos, os mais comuns são as calcificações pulpares, hipercementose, hipomaturação e hipomineralização do esmalte e dentina, aumento dos espaços ósseos medulares além de deformidades ósseas craniofaciais.^{1,3}

Além das manifestações orais, crianças portadoras de anemia falciforme apresentam baixa estatura e peso quando comparados à uma população controle,⁴⁻⁸ especialmente após os 7 anos de idade.⁷ Logo, é possível que esses pacientes apresentem atrasos na maturação óssea e/ou no surto de crescimento puberal.

O desenvolvimento ósseo é um processo fundamental no desenvolvimento humano e é quase inteiramente responsável pelo aumento da estatura. Sabe-se que o tecido ósseo se desenvolve, cresce e amadurece ao longo de linhas definidas, desde um centro primário cartilaginoso de ossificação até atingir um estágio de desenvolvimento final.⁹

O uso prevalente de radiografias da região da mão e punho para avaliação do crescimento e maturação óssea se deve ao fato dessa região apresentar uma quantidade elevada de centros de ossificação em uma área relativamente pequena, à simplicidade da técnica radiográfica e à baixa dose de radiação que o paciente é exposto para a realização do exame.¹⁰

Apesar da relativa baixa dose de radiação recebida pelo paciente durante a realização da radiografia da região da mão e punho, essa técnica consiste em uma exposição adicional, considerando a documentação ortodôntica padrão usualmente requisitada. Logo, a fim de economizar recursos e reduzir a exposição radiográfica, esforços têm sido feitos para usar radiografias que já fazem parte da documentação ortodôntica, como as telerradiografias de perfil, para a avaliação da maturação óssea do paciente.¹¹⁻²³

As telerradiografias de perfil podem conter informações importantes que exigem atenção e conhecimento da anatomia da cabeça e pescoço, bem como das vértebras cervicais.²⁴ Logo, mudanças no tamanho e forma das vértebras durante o crescimento do indivíduo podem ser usadas como um indicador de maturação óssea.^{22,25,26} Com base nesses achados e uma vez que as telerradiografias de perfil são rotineiramente requisitadas na ortodontia e ortopedia facial, parece de fato que a radiografia da região da mão e punho para o estudo da maturação óssea torna-se supérflua.¹²

No passado, alguns estudos relatam restrições à avaliação das vértebras C3 e C4 para avaliação do crescimento e maturação óssea.^{15,27-29} Esses relatos basearam-se principalmente na dificuldade apresentada por diversos autores em classificar morfológicamente os corpos vertebrais de C3 e C4²⁸ e ao benefício ao paciente em

termos de diminuição da dose de radiação,³⁰ tornando seu uso questionável como uma diretriz clínica rigorosa para o momento do tratamento ortodôntico.^{28,31}

Em contrapartida, por meio de seu estudo de 2007, Caldas et al¹⁶ estabeleceram duas fórmulas (uma para o sexo masculino e uma para o feminino) para o estudo da maturação óssea de crianças e adolescentes brasileiros de uma cidade do interior de São Paulo. Eles utilizaram medições dos corpos das vértebras C3 e C4, como visualizadas em telerradiografias de perfil, para criar fórmulas de regressão que determinam a idade óssea desses pacientes. Os resultados encontrados pelos autores mostram que a avaliação dimensional das vértebras C3 e C4 são confiáveis e podem ser utilizadas para avaliação da maturação óssea de crianças e adolescentes da região estudada.

Posteriormente, Caldas et al¹⁷ testaram a aplicabilidade da fórmula desenvolvida em 2007¹⁶ para avaliação da maturação óssea de crianças e adolescentes em todas as regiões do Brasil. Os resultados apresentados sugerem que a fórmula desenvolvida previamente pelos autores é aplicável nessa população. O que mostra que métodos quantitativos de análise das vértebras cervicais para fins de estudo da maturação óssea demonstram maior confiabilidade em relação aos qualitativos (avaliação morfológica). Outros autores apoiam esta conclusão.²¹

Em seu estudo publicado em 2013 Beit et al¹² também buscaram superar as desvantagens do estadiamento em avaliações morfológicas comuns da coluna cervical por meio do desenvolvimento de uma abordagem quantitativa das mudanças morfológicas dessas vértebras. Apesar da comprovação da viabilidade e confiabilidade do método desenvolvido, os resultados desse estudo mostraram que a idade óssea calculada por meio da morfologia das vértebras cervicais estudadas não

ofereceu vantagens em relação à idade cronológica na avaliação da maturação óssea ou na predição do surto de crescimento puberal.

Aguiar et al,¹¹ levando em consideração que deficiências nutricionais em bebês e crianças podem influenciar o início da puberdade, testaram o método de Caldas et al¹⁷ para o estudo da maturação óssea em crianças e adolescentes de uma cidade da zona rural do Nordeste brasileiro (IDH de 0,678). Uma nova fórmula para a determinação da idade óssea desses pacientes foi desenvolvida, uma vez que aquelas estabelecidas por Caldas et al¹⁷ não foram aplicáveis à população estudada.

Apesar da relevância científica, nenhum estudo foi encontrado na literatura recente avaliando a maturação óssea de crianças e adolescente portadores de anemia falciforme com enfoque voltado para a ortodontia e ortopedia facial.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o processo de maturação de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme por meio da avaliação dimensional em telerradiografias de perfil das vértebras C3 e C4 e comparar os resultados obtidos com os de uma população controle para melhor entender as diferenças entre as duas populações.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) sob o protocolo de nº 70879617.9.3001.5195.

Ademais, foi utilizado o STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) checklist para estudos observacionais para fim de reproducibilidade e padronização.

UNIVERSO E AMOSTRA

O universo foi composto por todos os pacientes portadores de anemia falciforme, com idade entre 07 e 18 anos completos atendidos na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), que manifestaram interesse em ser avaliados quanto à necessidade de tratamento ortodôntico na Clínica Escola da Universidade Federal de Pernambuco. Foram selecionados para compor a amostra do presente estudo pacientes de ambos os sexos, portadores do genótipo HbSS e com indicação de diagnóstico complementar utilizando a telerradiografia lateral, radiografia panorâmica dos maxilares e de mão e punho. Pacientes que referissem qualquer outra condição sistêmica ou congênita capaz de causar alterações de forma e tamanho das vértebras cervicais e tecidos adjacentes, que fazem uso de Hidroxiuréia, submetidos a terapia transfusional por longos períodos e com histórico de tratamento ortodôntico prévio foram excluídos do presente estudo.

Os pacientes selecionados foram encaminhados a um serviço privado de Radiologia Odontológica para realização dos exames radiográficos necessários ao início do tratamento.

As idades ósseas cervicais dos pacientes portadores de anemia falciforme foram comparadas àquelas obtidas em uma população controle, selecionada aleatoriamente e composta por 187 crianças e adolescentes da mesma faixa etária (90 do sexo masculino e 97 do feminino) e que realizaram os exames de telerradiografia de perfil e radiografia da região da mão e punho para fins ortodônticos

em um serviço privado de Radiologia Odontológica da cidade do Recife/PE. Nenhuma informação clínica acerca desses pacientes foi coletada.

AQUISIÇÃO DAS IMAGENS RADIOGRÁFICAS

Os exames radiográficos foram realizados no período entre agosto de 2017 e novembro de 2018, em um serviço privado de Radiologia Odontológica, por um técnico com experiência na realização de radiografias panorâmicas, telerradiografias de perfil e radiografias de mão e punho. Todos os exames radiográficos foram realizados no mesmo dia utilizando o aparelho misto Orthopantomograph/Orthoceph OP 200 D (Instrumentarium®, Milwaukee, EUA). Para fins de reprodutibilidade, o cefalostato e guias luminosas presentes no aparelho de raios X foram utilizadas para se obter um posicionamento padrão do paciente durante a tomada radiográfica. Os parâmetros de exposição e tamanho da área exposta foram ajustados automaticamente a partir da escolha do biotipo físico aproximado de cada paciente no painel de controle do *software* de aquisição.

Em relação à telerradiografia de perfil, os pacientes foram posicionados no cefalostato, o qual auxiliava na manutenção de perpendicularidade do plano sagital e de paralelismo do plano de Frankfurt da cabeça do paciente com o plano horizontal, respectivamente. A distância focal padrão para telerradiografias de perfil de 1,52m foi respeitada. O feixe de raios X foi então direcionado à cabeça do paciente com um ângulo de vertical de 0° e horizontal de 90°. Para a aquisição da radiografia da região de mão e punho, a mão esquerda do paciente foi apoiada na região central do suporte específico do aparelho com a palma voltada para o sensor radiográfico. A ponta do dedo médio (falange distal do 3° dedo) foi posicionada formando uma linha reta com o longo eixo do antebraço, todos os dedos separados, de forma que o polegar (1°

dedo) formasse um ângulo de aproximadamente 30° com o indicador (2° dedo). Os ângulos vertical e horizontal de incidência dos raios X e distância focal foram iguais àqueles usado na telerradiografia de perfil.

Após aquisição todas as imagens foram exportadas em formato JPEG (*Joint Photographic Experts Group*) para posterior análise.

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

Uma análise das vértebras C3 e C4 foi criada na seção do construtor de análises (Cef X Builder) do software Cef X® (CDT Software, Bauru, São Paulo, Brasil) utilizando os parâmetros estabelecidos por Caldas et al. (2010) para determinação da idade óssea. Apenas os pontos C#ai, C#pi, C#as e C#ps se encontravam previamente determinados dentro do software utilizado. Os demais pontos e as medidas obtidas a partir da marcação dos mesmos foram construídos utilizando as ferramentas de combinação e programação disponíveis no construtor de análises.

Logo, na telerradiografia de perfil foram marcados os seguintes pontos cefalométricos nas vértebras C3 e C4 (Figuras 1 e 2): C#ai e C#pi: o ponto mais inferior da borda anterior e posterior, respectivamente, do corpo da vértebra analisada; C#as e C#ps: o ponto mais superior da borda anterior e posterior, respectivamente, do corpo da vértebra analisada; C#ai': marcado na intersecção entre a linha-base (C#ai-C#pi) e uma reta perpendicular passando por C#as; C#pi': marcado na intersecção entre a linha-base (C#ai-C#pi) e uma reta perpendicular passando por C#ps; C#mi: marcado na metade do comprimento da linha base (C#ai-C#pi); C#ms: marcado na borda superior do corpo da vértebra analisada no local onde é cruzada por uma linha que corta a linha base (C#ai-C#pi) perpendicularmente na altura do C#mi; Cam: marcado na metade do comprimento da linha C#ai-C#as; e C#pm: marcado na borda posterior

do corpo da vértebra analisada no local onde é cruzada por uma linha que corta a linha C#ai-C#as perpendicularmente na altura do C#am.

O símbolo “#” representa o número da vértebra cervical analisada. Vale ressaltar que a avaliação foi realizada em um ambiente escurecido e silencioso com o auxílio de um monitor de 40”. Ao avaliador era permitido o uso das ferramentas de zoom, contraste, brilho e inversão disponíveis no *software* utilizado para melhor identificação dos pontos a serem marcados. Durante a avaliação, o nome e a descrição da localização de cada ponto cefalométrico era exposto na tela.

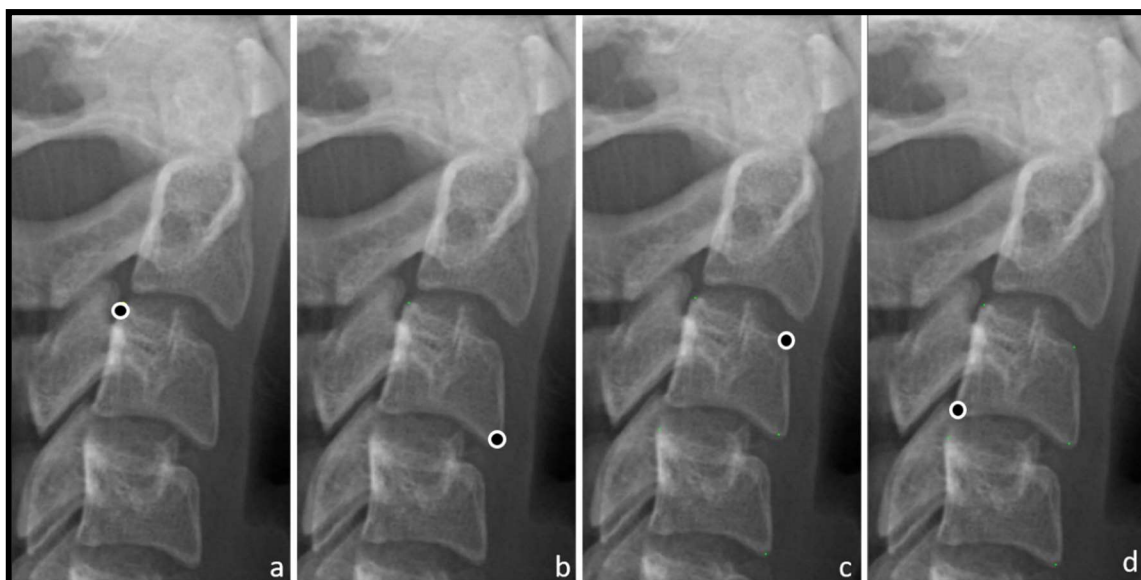


Figura 1 – Recorte de telerradiografias de perfil demonstrando a localização e marcação dos pontos C#ps (a), C#ai (b), C#as (c) e C#ps (d).

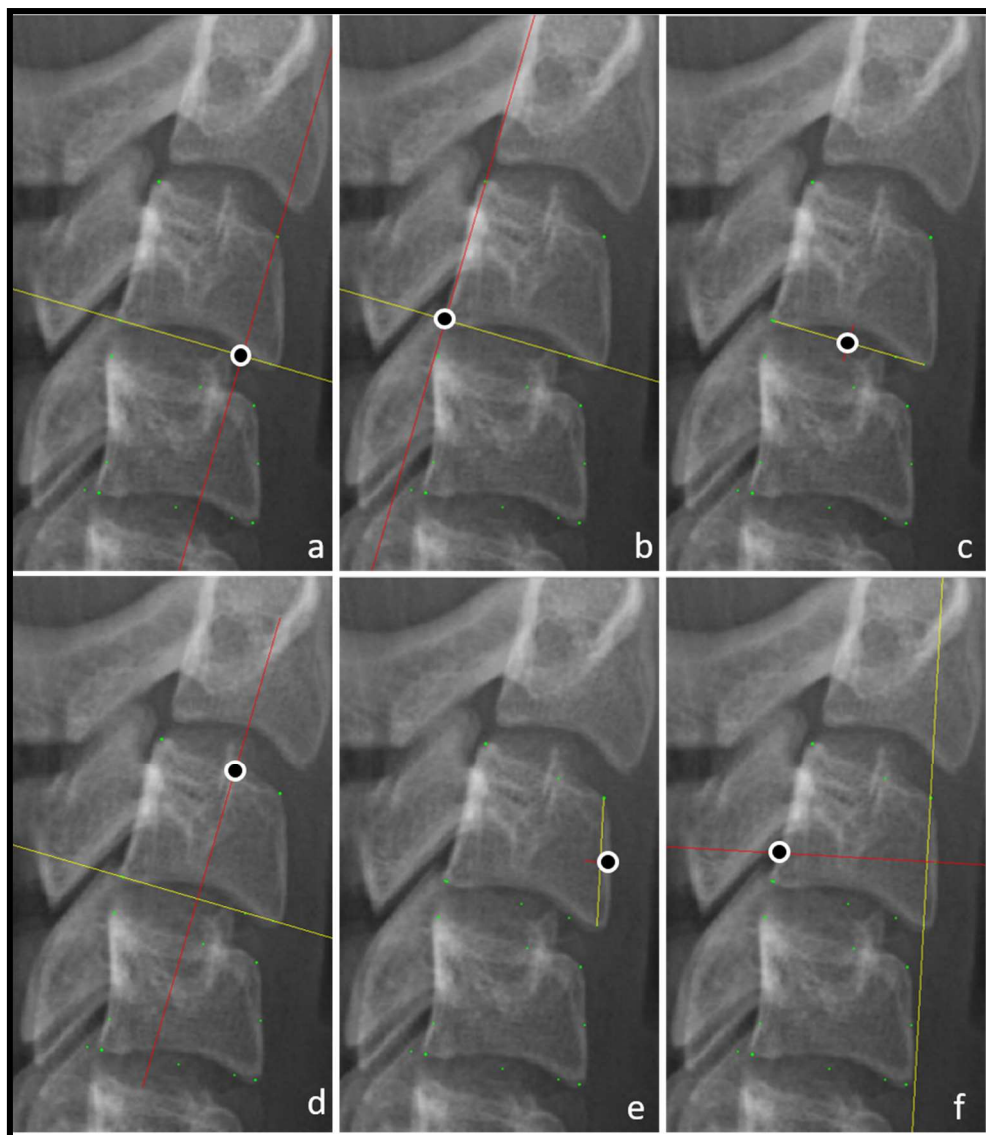


Figura 2 – Recorte de telerradiografias de perfil demonstrando a localização e marcação dos pontos C#ai' (a), C#pi' (b), C#mi (c), C#ms (d), Cam (e) e C#pm (f).

A partir da marcação dos pontos citados, as seguintes medidas foram determinadas automaticamente: Altura anterior do corpo da vértebra (AH#): distância linear entre C#as e C#ai'; altura do corpo da vértebra (H#): distância linear entre C#mi e C#ms; altura posterior do corpo da vértebra (PH#): distância linear entre C3ps e C#pi'; e altura anteroposterior do corpo da vértebra (AP#): distância linear entre C#am e C#pm.

As medidas de AH#, H#, PH# e AP# foram então inseridas na fórmula desenvolvida por Caldas et al.¹⁴ para obtenção da idade óssea. Para pacientes do sexo masculino: Idade óssea = $1,4892 + 11,3736 \times AH3/AP3 + 4,8726 \times H4/AP4$; enquanto para o sexo feminino: idade óssea = $1,3523 + 6,7691 \times AH3/AP3 + 8,6408 \times AH4/AP4$.

Para testar adequação da fórmula à população do presente estudo, foi utilizada como padrão ouro a idade óssea carpal, obtida a partir da avaliação dos ossos da mão e punho através do método comparativo de Greulich & Pyle.¹⁶

Considerando a avaliação das vértebras C3 e C4, a confiabilidade intraexaminador foi calculada utilizando o Coeficiente de Correlação de Concordância (CCC) de Lin utilizando 30 telerradiografias de perfil escolhidas aleatoriamente do banco de dados do serviço privado de Radiologia Odontológica. Estas imagens foram avaliadas em um primeiro momento e depois reavaliadas após um intervalo de 10 dias. Os valores obtidos de AH#, H#, PH# e AP# nos dois momentos foram comparados para a obtenção do CCC. O teste Kappa de Cohen foi utilizado para obtenção da confiabilidade intraexaminador em relação à determinação da idade óssea carpal. Foram utilizadas 30 radiografias de mão e punho (15 de pacientes do sexo masculino e 15 do feminino), escolhidas aleatoriamente do banco de dados de uma clínica privada de Radiologia Odontológica. De forma semelhante às telerradiografias laterais, as imagens foram avaliadas e após o mesmo intervalo de tempo reavaliadas para fins de comparação da idade óssea.

A comparação dos valores obtidos para AH#, H#, PH# e AP# nos dois momentos resultou em um CCC $\geq 0,9598$ para todas as variáveis, resultando, logo em uma classificação de concordância intraexaminador substancial. Ao comparar as

idades ósseas carpais obtidas nos dois momentos da calibração obteve-se um índice Kappa de 1,00 (concordância perfeita) e 0.98 (concordância quase perfeita) para o sexo masculino e feminino, respectivamente.

ANÁLISE DOS DADOS

Para análise dos dados foi construído um banco na planilha eletrônica Microsoft Excel a qual foi exportada para o software SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences – International Business Machines*), versão 20, onde foi realizada a análise. A distribuição em relação ao sexo dos pacientes portadores de anemia falciforme foi resumida em valores absolutos e relativos. Para avaliar a normalidade da idade cronológica, idade óssea cervical e a idade óssea carpal, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. A partir da indicação da não normalidade da distribuição das idades avaliadas, foi calculada a mediana e a amplitude interquartil. A comparação da distribuição das idades avaliadas nos três métodos foi feita através do teste de Wilcoxon. Ademais, a sensibilidade e especificidade da idade óssea cervical e idade cronológica foram calculadas levando em consideração a idade carpal como padrão ouro. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as idades ósseas obtidas para os pacientes portadores de anemia falciforme com aquelas obtidas de uma população controle. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra a distribuição em valores absolutos e relativos dos pacientes portadores de anemia falciforme e pacientes controle de acordo com o sexo.

Tabela 1 – Distribuição da população de pacientes portadores de anemia falciforme e pacientes controle avaliada de acordo com o sexo.

Presença de anemia falciforme	Sexo	n	%
Não	Masculino	90	47,8
	Feminino	97	52,2
	Total	187	100
Sim	Masculino	31	52,5
	Feminino	28	47,5
	Total	59	100

A tabela 2 mostra a análise da idade cronológica, idade óssea cervical e idade óssea carpal nos pacientes portadores de anemia falciforme. Verifica-se que no sexo masculino houve maior mediana da idade do paciente quando medida na coluna cervical (9,85 anos) seguida da idade cronológica (9,25 anos) e idade medida na radiografia da mão e punho (9,00 anos). Ao comparar a distribuição da idade mensurada entre as três diferentes formas, foi verificada diferença significativa da distribuição da idade cronológica com a idade óssea carpal (p -valor = 0,001), semelhança entre a idade cronológica e idade óssea cervical (p -valor = 0,063) e semelhança entre a idade óssea cervical e carpal (p -valor = 0,422) nos pacientes do sexo masculino. Nos pacientes do sexo feminino, verificou-se semelhança apenas entre a idade óssea cervical e carpal (p -valor = 0,524). No geral, não foram encontradas diferenças significativas entre idade óssea cervical e carpal (p -valor = 0,856).

Tabela 2 - Mediana e amplitude interquartil da idade dos pacientes de acordo com o sexo.

Fator avaliado	Sexo		Grupo geral
	Masculino	Feminino	
Idade cronológica (Cr)	9,25 (6,75)	10,42 (3,90)	9,91 (5,00)
Idade óssea cervical (Ce)	9,85 (3,14)	9,55 (2,96)	9,82 (3,26)
Idade óssea carpal (Car)	9,00 (5,50)	10,00 (3,17)	9,00 (3,67)
Cr x Ce	0,063 ¹	0,017 ¹	0,003 ^{1†}
Cr x Ca	0,001 ^{1†}	0,009 ^{1†}	<0,001 ^{1†}
Ce x Ca	0,422 ¹	0,524 ¹	0,856 ¹

¹p-valor do teste de Wilcoxon; † diferenças significativas

A tabela 3 mostra os valores de sensibilidade e especificidade obtidos para a idade cronológica e idade óssea cervical dos pacientes portadores de anemia falciforme utilizando a idade óssea Carpal como padrão ouro. Para fins de análise estatística, agrupou-se as idades em dois grupos: (1) antes do pico do surto de crescimento puberal (PSCP) e (2) após o PSCP. Tanto a idade cronológica quanto a idade óssea cervical apresentaram alta sensibilidade. No entanto, melhores resultados da especificidade foram verificados para a idade cronológica.

Tabela 3 – Sensibilidade e especificidade da idade cronológica e idade óssea cervical em relação à idade óssea carpal dos pacientes portadores de anemia falciforme.

Variável	Idade óssea carpal		Sensibilidade	Especificidade
	Antes do PSCP	Após o PSCP		
Idade cronológica				
(Masculino)				
Antes do PSCP	22(84,6%)	0(0,0%)	0,846	1,000
Após o PSCP	4(15,4%)	5(100,0%)	(0,664 - 0,938)	(0,610 - 1,000)
Idade cronológica				
(Feminino)				
Antes do PSCP	22(100,0%)	0(0,0%)	1,000	1,000
Após o PSCP	0(0,0%)	6(100,0%)	(0,851 - 1,000)	(0,566 - 1,00)
Idade óssea cervical				
(Masculino)				
Antes do PSCP	26(100,0%)	2(40,0%)	1,000	0,600
Após o PSCP	0(0,0%)	3(60,0%)	(0,871 - 1,000)	(0,231 - 0,882)
Idade óssea cervical				
(Feminino)				
Antes do PSCP	21(95,4%)	3(50,0%)	0,954	0,500
Após o PSCP	1(4,6%)	3(50,0%)	(0,782 - 0,992)	(0,188 - 0,812)

Os valores da mediana e da amplitude interquartil da idade óssea cervical dos pacientes portadores de anemia falciforme e da população controle de acordo com idade e sexo são mostrados na tabela 4. Verifica-se que no sexo masculino a mediana da idade óssea cervical foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos em cada idade cronológica fixada. Para o sexo feminino, foi observada semelhança da idade óssea cervical entre os dois grupos na maior parte das idades cronológicas. Apenas nas idades de 8 e 11 anos dos pacientes do sexo feminino foram observadas diferenças significativas entre os pacientes controle e os portadores de anemia falciforme.

Tabela 4 – Comparação das medianas (amplitude interquartil) das idades ósseas cervicais obtidas dos pacientes portadores de anemia falciforme com as do Controle.

Sexo/Idade cronológica (em anos completos)	Idade óssea cervical		p-valor [†]
	Controle	Falciforme	
Masculino			
7	10,04 (5,14)	9,16 (2,70)	0,144
8	10,76 (-)	7,65 (1,85)	0,053
9	9,28 (-)	9,28 (2,46)	0,439
10	11,82 (2,43)	11,52(-)	0,770
11	11,46 (1,56)	9,40 (-)	0,109
12	11,69 (2,29)	9,70 (-)	0,167
13	13,35 (1,90)	11,79(-)	0,343
14	13,76 (1,84)	11,86 (-)	0,062
15	14,82 (1,87)	11,29 (-)	0,079
16	17,07 (-)	13,01 (-)	0,121
17	-	15,28 (-)	-
18	-	-	-
Feminino			
7	9,13 (1,98)	8,80 (1,88)	0,462
8	9,73 (1,84)	7,54 (0,92)	0,014 [†]
9	9,66 (1,17)	9,60 (3,27)	1,000
10	10,53 (2,01)	8,24 (-)	0,053
11	11,39 (1,91)	10,13 (1,51)	0,013 [†]
12	12,73 (3,37)	7,60(-)	0,107
13	12,70 (2,04)	12,18 (-)	0,390
14	13,45 (3,95)	11,23 (-)	0,197
15	13,45 (1,33)	14,56(-)	0,439
16	14,13 (0,94)	10,69(-)	0,127
17	-	-	-
18	-	-	-

† diferenças significativas

DISCUSSÃO

No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas entre a idade óssea carpal e cervical obtidas para os pacientes portadores de anemia falciforme. Logo, a análise dimensional das vértebras C3 e C4 para o estudo da maturação da idade óssea dessa população por meio da avaliação é possível

confiável. Outros estudos também observaram resultados semelhantes ao comparar a idade óssea obtida por meio das mais diversas análises dos ossos da região de mão e punho com a idade óssea determinada pela análise, morfológica e/ou dimensional, das vértebras cervicais.^{11-14,19-21}

Apesar do uso de métodos diferentes para a determinação da idade óssea carpal e cervical, resultados semelhantes ao do presente estudo foram reportados por estudos anteriores envolvendo pacientes com baixa estatura²⁰ e com síndrome de Down.¹⁹ Vale ressaltar que é a primeira vez que uma população de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme é estudada por meio de uma modalidade de imagem relativamente barata e amplamente difundida, tal como a telerradiografia de perfil, para fins de validação do desenvolvimento vertebral como indicador da idade óssea.

Durante o tratamento ortodôntico ou ortopédico facial, o conhecimento se o pico do surto de crescimento puberal já foi atingido ou ainda está por vir é por vezes mais relevante do que a determinação precisa da idade óssea do paciente.¹² Os resultados do presente estudo apontam, assim como no trabalho realizado por Beit et al.,¹² que a idade cronológica de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme mostra-se como elemento mais confiável do que a idade óssea cervical para alocação desses pacientes antes ou após o pico do surto de crescimento puberal. A idade óssea cervical apresentou maior quantidade de resultados falso-negativos em ambos os sexos. Isso ocorre tanto nas situações de conclusões equivocadas i) em que se espera que o pico do surto crescimento puberal ainda fosse ocorrer, porém este já havia passado, quanto nas situações ii) em que se imaginava que já houvesse ocorrido, porém ainda estivesse por vir.

No presente estudo, verificou-se que no sexo masculino os valores medianos de idade óssea cervical obtidos para os pacientes portadores de anemia falciforme foram inferiores aos dos pacientes controle em todas as faixas etárias à exceção da faixa dos 9 anos, na qual a idade óssea foi igual em ambos os grupos– 9,28 anos. Também foram obtidos menores valores medianos de idade óssea cervical para os pacientes portadores de anemia falciforme do sexo feminino quando comparados à população controle, exceto na faixa etária de 15 anos, na qual a idade óssea cervical se mostrou maior – 14.56 anos. As maiores diferenças foram encontradas dentro do surto de crescimento puberal: aos 16 anos para o sexo masculino (4 anos) e aos 12 anos para o feminino (5,13 anos). Apesar dos resultados obtidos, diferenças significativas entre as idades ósseas cervicais do grupo de pacientes portadores de anemia falciforme e pacientes do grupo controle foram observadas apenas para sexo feminino nas idades de 8 e 11 anos.

Juntamente com outros fatores a serem determinados em estudos futuros, esses achados podem justificar a baixa estatura que crianças portadoras de anemia falciforme apresentam quando comparados à uma população controle, ⁴⁻⁸ uma vez que a ausência de diferenças significativas entre as idades ósseas é indicativo de que essa população deve cessar o crescimento por volta da mesma idade que pacientes hígidos.

Na busca pela validação de diferentes métodos para o estudo da maturação óssea, é de suma importância que os resultados obtidos sejam comparados aos daqueles já bem estabelecidos na literatura, tal como a avaliação radiográfica dos ossos da mão e punho. Existem vários métodos para a avaliação dos ossos dessa região sem um consenso na literatura sobre qual o melhor.^{27,33-35} O presente estudo fez uso do método comparativo de Greulich & Pyle³² devido à sua simples aplicação,

alta reprodutibilidade, sensibilidade e precisão na avaliação do pico do surto de crescimento puberal em decorrência do aparecimento do osso sesamoide.^{27,34,35} A boa concordância intraexaminador obtida (1,00 e 0,98 para o sexo masculino e feminino, respectivamente) no presente estudo é um indicativo da simplicidade e precisão do método e do bom treinamento do avaliador para aplicação do método de escolha. Outros estudos também fizeram uso do método comparativo de Greulich & Pyle para fins de comparação da idade óssea carpal com outros métodos de determinação da idade óssea.^{32,12,14}

Entre os princípios fundamentais da radioproteção, destaca-se o da otimização. Também conhecido como ALARA, este princípio diz que exposições aos raios X com fins diagnósticos ou terapêuticos devem ser realizadas com doses tão baixas quanto razoavelmente exequíveis (*as low reasonably achievable - ALARA*).³⁶ Nesse sentido, e de forma semelhante a outros estudos na literatura recente,^{11-14,17,19-21} ao validar o estudo das vértebras cervicais por meio das telerradiografias de perfil em uma população específica para fins de determinação da idade óssea, o presente estudo teve como um de seus objetivos eliminar a dependência de radiografias da região da mão e punho em documentações ortodônticas. Ademais, objetivo semelhante foi alcançado por outros estudos utilizando os estágios de mineralização de dentes mandibulares,³⁷⁻⁴³ dentes maxilares⁴⁰ e sincondrose esfeno-occipital⁴² como parâmetro.

Patcas et al.³⁰, contudo, em seu artigo publicado em 2013, questionaram a eliminação da radiografia de mão e punho para fins de determinação da maturação óssea. Segundo esses autores, a realização de telerradiografias de perfil com o uso do colar cervical de chumbo, juntamente com uma radiografia da região de mão e punho, apresenta uma dose efetiva na glândula tireoide 1,5 vezes menor do que a

dose efetiva de uma telerradiografia de perfil realizada sem colar cervical de chumbo. No entanto, é de conhecimento comum que o uso desse dispositivo de radioproteção na telerradiografia de perfil pode acarretar repetições da técnica e, logo, um aumento da dose de radiação efetiva nas demais estruturas radiosensíveis da face, tais como o cristalino.⁴⁴ Medidas como a adequação do tamanho da área irradiada durante a aquisição do exame radiográfico, realizada no presente estudo, se mostram mais eficazes na otimização da dose de radiação à qual o paciente é exposto.⁴⁵

É importante ressaltar que mais estudos ainda são necessários a fim de melhor entender certos aspectos envolvidos no processo de maturação óssea dos pacientes portadores de anemia falciforme, duração e intensidade do surto de crescimento puberal por exemplo. Ademais, recomenda-se que pesquisas semelhantes sejam realizadas em populações de regiões diferentes da contemplada no presente estudo a fim de melhor entender o papel que fatores como condição socioeconômica, nutricional e acesso à serviços de saúde especializados, por exemplo, desempenham no crescimento e maturação dos pacientes portadores de anemia falciforme.

CONCLUSÕES

1. A avaliação dimensional da C3 e C4 em telerradiografias de perfil para o estudo da maturação óssea de pacientes portadores de anemia falciforme é possível e confiável, tornando dispensável a análise dos ossos da mão e punho por meio da radiografia carpal.
2. A idade óssea cervical mostrou confiabilidade em alocar os pacientes portadores de anemia falciforme, especialmente os do sexo masculino, nas fases crescente ou decrescente do surto de crescimento puberal.

3. Mesmo com atraso no processo de maturação óssea encontrado nos pacientes portadores de anemia falciforme, diferenças significativas entre as idades ósseas foram encontradas apenas entre pacientes do sexo feminino na idade de 8 e 11 anos.

REFERÊNCIAS

1. Naufel CCS, Braga JAP, Caçado RD, Langhi DM, Bordin JO. Hyper-hemolytic transfusional reaction in sickle cell patients: Two case reports. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;24(04):292–9.
2. Kwar N, Alrayyes S, Aljewari H. Sickle cell disease: An overview of orofacial and dental manifestations. *Disease-a-Month* 2018;64(6):290–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.12.004>.
3. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. Eighth. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2013.
4. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong KO, Schall JI, Stallings VA. Effects of Delayed Pubertal Development, Nutritional Status, and Disease Severity on Longitudinal Patterns of Growth Failure in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatr. Res.* 2007;61(5):607–13.
5. Stevens MC, Maude GH, Cupidore L, Jackson H, Hayes RJ, Serjeant GR. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986;78(1):124–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3725483>.
6. Phebus CK, Gloninger MF, Maciak BJ. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. *J. Pediatr.* 1984;105(1):28–33.

7. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N. Engl. J. Med.* 1984;311(1):7–12.
8. Rhodes M, Akohoue SA, Shankar SM, et al. Growth patterns in children with sickle cell anemia during puberty. *Pediatr. Blood Cancer* 2009;53(4):635–41.
9. Sachan K, Sharma V, Tandon P. A correlative study of dental age and skeletal maturation. *Indian J. Dent. Res.* 2011;22(6):882.
10. Damian MF, Woitchunas FE, Cericato GO, et al. Análise da confiabilidade e da correlação de dois índices de estimativa da maturação esquelética: índice carpal e índice vertebral. *Rev. Dent. Press Ortod. e Ortop. Facial* 2006;11(5):110–20.
11. Aguiar LBV, Caldas M de P, Haiter Neto F, Ambrosano GMB. A methodology to measure cervical vertebral bone maturation in a sample from low-income children. *Braz. Dent. J.* 2013;24(1):30–4.
12. Beit P, Peltomäki T, Schätzle M, Signorelli L, Patcas R. Evaluating the agreement of skeletal age assessment based on hand-wrist and cervical vertebrae radiography. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2013;144(6):838–47.
13. Santiago RC, Cunha AR, Júnior GC, et al. New software for cervical vertebral geometry assessment and its relationship to skeletal maturation-a pilot study. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2014;43(2).
14. Türkoz Ç, Kaygısız E, Ulusoy Ç, Ateş C. A practical formula for determining growth. *Diagnostic Interv. Radiol.* 2017;23(3):194–8.
15. Zhao XG, Lin J, Jiang JH, Wang Q, Hong SNG. Validity and reliability of a method for assessment of cervical vertebral maturation. *Angle Orthod.* 2012;82(2):229–34.

16. Caldas M de P, Ambrosano GMB, Haiter Neto F. New formula to objectively evaluate skeletal maturation using lateral cephalometric radiographs. *Braz. Oral Res.* 2007;21(4):330–5.
17. Caldas M de P, Ambrosano GMB, Haiter Neto F. Computer-assisted analysis of cervical vertebral bone age using cephalometric radiographs in Brazilian subjects. *Braz. Oral Res.* 2010;24(1):120–6.
18. Camargo G, Cunna T. Study of the synchronism among skeletal age, dental age and vertebral age with the chronological age. *SOTAU R Virtual Odontol* 2007;2:2–7.
19. Carinhena G, Siqueira DF, Sannomiya EK. Skeletal maturation in individuals with Down's syndrome: Comparison between PGS curve, cervical vertebrae and bones of the hand and wrist. *Dental Press J. Orthod.* 2014;19(4):58–65.
20. Danaei SM, Karamifar A, Sardarian A, et al. Measuring agreement between cervical vertebrae and hand-wrist maturation in determining skeletal age: Reassessing the theory in patients with short stature. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2014;146(3):294–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.05.023>.
21. Khalidi F, Hegde C, Sahaf N, Darsan J, Roy A. Original Article Variability of Subjective v / s Objective Method of determination of skeletal age. 2016;2(2).
22. Mito T, Sato K, Mitani H. Cervical vertebral bone age in girls. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2002;122(4):380–5.
23. San Román P, Palma JC, Oteo MD, Nevado E. Skeletal maturation determined by cervical vertebrae development. *Eur. J. Orthod.* 2002;24(3):303–11.
24. Tetradis S, Kantor ML. Prevalence of skeletal and dental anomalies and normal

variants seen in cephalometric and other radiographs of orthodontic patients. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 1999;116(5):572–7.

25. Burgess CA, Champney M, Flores-Mir C, Jensen RJ, Major PW, Pitcher MR. Correlation of skeletal maturation Stages Determined by Cervical Vertebrae and Hand-wrist Evaluations. *Angle Orthod.* 2006;76(1):1–5.

26. Lamparski DG. Skeletal age assessment utilizing cervical vertebrae. *Am. J. Orthod.* 1975;67(4):458–9.

27. Schmidt S, Nitz I, Ribbecke S, Schulz R, Pfeiffer H, Schmeling A. Skeletal age determination of the hand: A comparison of methods. *Int. J. Legal Med.* 2013;127(3):691–8.

28. Nestman TS, Marshall SD, Qian F, Holton N, Franciscus RG, Southard TE. Cervical vertebrae maturation method morphologic criteria: Poor reproducibility. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2011;140(2):182–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.04.013>.

29. Santiago RC, De Miranda Costa LF, Vitral RWF, Fraga MR, Bolognese AM, Maia LC. Cervical vertebral maturation as a biologic indicator of skeletal maturity: A systematic review. *Angle Orthod.* 2012;82(6):1123–31.

30. Patcas R, Signorelli L, Peltomäki T, Schätzle M. Is the use of the cervical vertebrae maturation method justified to determine skeletal age? A comparison of radiation dose of two strategies for skeletal age estimation. *Eur. J. Orthod.* 2013;35(5):604–9.

31. Gabriel DB, Southard KA, Qian F, Marshall SD, Franciscus RG, Southard TE. Cervical vertebrae maturation method: Poor reproducibility. *Am. J. Orthod. Dentofac.*

Orthop. 2009;136(4):478.e1-478.e7. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.08.028>.

32. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959.

33. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM. Bone age assessment: A large scale comparison of the Greulich and. *Arch Dis Child* 1999;81:172–3.

34. King DG, Steventon DM, O’Sullivan MP, et al. Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: An audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. *Br. J. Radiol.* 1994;67(801):848–51.

35. Cole AJL, Webb L, Cole TJ. Bone age estimation: A comparison of methods. *Br. J. Radiol.* 1988;61(728):683–6.

36. ICRP. Annals of the ICRP Annals of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 2007;37(3–4):332.

37. Cossellu G, Biagi R, Pisani L, Barbieri V, Farronato G. Relationship between mandibular second molar calcification stages and cervical vertebrae maturity in Italian children and young adults. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2014;15(4):355–9.

38. Goyal S, Goyal S, Gugnani N. Assessment of Skeletal Maturation using Mandibular Second Molar Maturation Stages. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2015;39(1):79–84.

39. Srkoc T, Mestrović S, Anić-Milosević S, Slaj M. Association Between Dental and Skeletal Maturation Stages in Croatian Subjects. *Acta Clin. Croat.* 2015;54(4):445–52.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017718>.

40. Trakiniene G, Smailiene D, Kučiauskiene A. Evaluation of skeletal maturity using maxillary canine, mandibular second and third molar calcification stages. *Eur. J. Orthod.* 2016;38(4):398–403.
41. Camacho-Basallo P, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Iglesias-Linares A. Five radiographic methods for assessing skeletal maturity in a Spanish population: is there a correlation? *Acta Odontol. Scand.* 2017;75(2):106–12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/00016357.2016.1265145>.
42. Demirturk Kocasarac H, Altan AB, Yerlikaya C, Sinanoglu A, Noujeim M. Correlation between speno-occipital synchondrosis, dental age, chronological age and cervical vertebrae maturation in Turkish population: is there a link? *Acta Odontol. Scand.* 2017;75(2):79–86. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/00016357.2016.1255352>.
43. Lecca-Morales RM, Carruitero MJ. Relationship between dental calcification and skeletal maturation in a Peruvian sample. *Dental Press J. Orthod.* 2017;22(3):89–96.
44. Shore RE, Neriishi K, Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing is Believing. *Radiat. Res.* 2010;174(6b):889–94.
45. Pakbaznejad Esmaeili E, Ekholm M, Haukka J, Evälahti M, Waltimo-Sirén J. Are children's dental panoramic tomographs and lateral cephalometric radiographs sufficiently optimized? *Eur. J. Orthod.* 2016;38(1):103–10.

APÊNDICE B - NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS NA AMERICAN JOURNAL OF ORTHODONTICS AND DENTOFACIAL ORTHOPEDICS (AJODO) –

Disponível online em <https://www.elsevier.com/journals/american-journal-of-orthodontics-and-dentofacial-orthopedics/0889-5406/guide-for-authors>

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms sex and gender should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be

indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Conflict of interest

Each author should complete and submit a copy of the International Committee of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflicts of Interest, available at <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead

of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of existing agreements are available online.

Open access

The American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics offers authors a choice in publishing their research:

Traditional Access

Articles are available at no additional cost to subscribers through individual or library subscriptions. Users in some developing countries and patient groups can access articles through our universal access programs.

Other users can access articles on a pay-per-view basis.

No publication fees are charged for traditional publication.

Open access

Open access articles are available to subscribers and nonsubscribers, and to the wider public with permitted reuse.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses.

The open access publication fee for this journal is \$3000, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

Green open access embargo period

For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Blinding

The AJO-DO uses a blind review process; the identity of the author and the location of the research are concealed from the reviewers, and the identities of the reviewers are concealed from the author. The following submission items are sent to reviewers during the review process and should not contain any identifying information.

Manuscript * Figures * Tables * Other Material

The title page, which should contain complete author information, is not sent to reviewers. In the manuscript, please pay special attention to Material and Methods and Acknowledgments sections; wherever author is mentioned, use the "hidden" format in Word to conceal it, or move it to the title page.

Guidelines for Original Articles

Submit Original Articles via EES: <http://ees.elsevier.com/ajodo>.

Before you begin, please review the guidelines below. To view a 7-minute video explaining how to prepare your article for submission, go to [Video on Manuscript Preparation](#).

1. **Title Page.** Put all information pertaining to the authors in a separate document. Include the title of the article, full name(s) of the author(s), academic degrees, and institutional affiliations and positions; identify the corresponding author and include an address, telephone and fax numbers, and an e-mail address. This information will not be available to the reviewers.

2. **Abstract.** Structured abstracts of 250 words or less are preferred. A structured abstract contains the following sections: Introduction, describing the problem; Methods, describing how the study was performed; Results, describing the primary results; and Conclusions, reporting what the authors conclude from the findings and any clinical implications.

3. **Manuscript.** The manuscript proper should be organized in the following sections: Introduction and literature review, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, and figure captions. Express measurements in metric units, whenever practical. Refer to teeth by their full name or their FDI tooth number. For style questions, refer to the *AMA Manual of Style*, 10th edition. Cite references selectively, and number them in the order cited. Make sure that all references have been mentioned in the text. Follow the format for references in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (*Ann Intern Med* 1997;126:36-47); <http://www.icmje.org>. Include the list of references with the manuscript proper. Submit figures and tables separately (see below); do not embed figures in the word processing document.

4. Figures. Digital images should be in TIF or EPS format, CMYK or grayscale, at least 5 inches wide and at least 300 pixels per inch (118 pixels per cm). Do not embed images in a word processing program. If published, images could be reduced to 1 column width (about 3 inches), so authors should ensure that figures will remain legible at that scale. For best results, avoid screening, shading, and colored backgrounds; use the simplest patterns available to indicate differences in charts. If a figure has been previously published, the legend (included in the manuscript proper) must give full credit to the original source, and written permission from the original publisher must be included. Be sure you have mentioned each figure, in order, in the text.

5. Tables. Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. Number them with Roman numerals, in the order they are mentioned in the text. Provide a brief title for each. If a table has been previously published, include a footnote in the table giving full credit to the original source and include written permission for its use from the copyright holder. Submit tables as text-based files (Word is preferred, Excel is accepted) and not as graphic elements. Do not use colors, shading, boldface, or italic in tables. Do not submit tables as parts A and B; divide into 2 separate tables. Do not "protect" tables by making them "read-only." The table title should be put above the table and not as a cell in the table. Similarly, table footnotes should be under the table, not table cells.

6. Model release and permission forms. Photographs of identifiable persons must be accompanied by a release signed by the person or both living parents or the guardian of minors. Illustrations or tables that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and original author, and the legend must properly credit the source. Permission also must be obtained to use modified tables or figures.

7. Copyright release. In accordance with the Copyright Act of 1976, which became effective February 1, 1978, all manuscripts must be accompanied by the following written statement, signed by all authors: "The undersigned author(s) transfers all copyright ownership of the manuscript [insert title of article here] to the American Association of Orthodontists in the event the work is published. The undersigned author(s) warrants that the article is original, does not infringe upon any copyright or other proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, has not been previously published, and includes any product that may derive from the published journal, whether print or electronic media. I (we) sign for and accept responsibility for releasing this material." Scan the printed copyright release and submit it via EES.

8. Use the International Committee of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest (ICMJE Conflict of Interest Form). If the manuscript is accepted, the disclosed information will be published with the article. The usual and customary listing of sources of support and institutional affiliations on the title page is proper and does not imply a conflict of interest. Guest editorials, Letters, and Review articles may be rejected if a conflict of interest exists.

9. Institutional Review Board approval. For those articles that report on the results of experiments of treatments where patients or animals have been used as the sample, Institutional Review Board (IRB) approval is mandatory. No experimental studies will be sent out for review without an IRB approval accompanying the manuscript submission.

Checklist for Authors

____ Title page, including full name, academic degrees, and institutional affiliation and position of each author; brief description of each author's contribution to the submission; and author to whom correspondence and reprint requests are to be sent, including address, business and home phone numbers, fax numbers, and e-mail address

____ Highlights (up to 5 Highlights, written in complete sentences, 85 characters each)

____ Abstract (structured, 250 words; a graphical abstract is optional)

____ Manuscript, including references and figure legends

____ Figures, in TIF or EPS format

____ Tables

____ Copyright release statement, signed by all authors

____ Photographic consent statement(s)

____ ICMJE Conflict of interest statement for each author

____ Permissions to reproduce previously published material

____ Permission to reproduce proprietary images (including screenshots that include a company logo)

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. More information is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Article structure

Introduction

Provide an adequate background so readers can understand the nature of the problem and its significance. State the objectives of the work. Cite literature selectively, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and Methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. If methods have already been published, indicate by a reference citation and describe only the relevant modifications. Include manufacturer information (company name and location) for any commercial product mentioned. Report your power analysis and ethics approval, as appropriate.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

Explain your findings and explore their significance. Compare and contrast your results with other relevant studies. Mention the limitations of your study, and discuss the implications of the findings for future research and for clinical practice. Do not repeat information given in other parts of the manuscript.

Conclusions

Write a short Conclusions section that can stand alone. If possible, refer back to the goals or objectives of the research.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Abstract

A structured abstract using the headings Introduction, Methods, Results, and Conclusions is required for Original Article, Systematic Review, Randomized Controlled Trial, and Techno Bytes. An unstructured abstract is acceptable for Case Report and Clinician's Corner.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration Services to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Acknowledgments

Collate acknowledgments in a separate section at the end of the article before the references; do not include them on the title page, as a footnote to the title page, or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (eg, providing help with language or writing assistance, or proofreading the article).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following

formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. Further information on the preparation of electronic artwork.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data

references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/american-journal-of-orthodontics-and-dentofacial-orthopedics>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Sci Commun* 2010;16351-9.

Reference to a book:

2. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*. New York: E-Publishing Inc; 2009. p. 281-304.

Note shortened form for last page number. e.g., 51-9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions here to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to Mendeley Data. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)

For any further information please visit our customer support site at <https://service.elsevier.com>.

Permissions

To use information borrowed or adapted from another source, authors must obtain permission from the copyright holder (usually the publisher). This is necessary even if you are the author of the borrowed material. It is essential to begin the process of obtaining permissions early; a delay may require removing the copyrighted material from the article. Give the source of a borrowed table in a footnote to the table; give the source of a borrowed figure in the legend of the figure. The source must also appear in the list of references. Use exact wording required by the copyright holder. For more information about permission issues, contact permissionshelpdesk@elsevier.com or visit <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>.

Permission is also required for the following images:

- Photos of a product if the product is identified or can reasonably be identified from the photo
- Logos
- Screenshots that involve copyrighted third-party material, whether a reasonably identifiable user interface or any nonincidental material appearing in the screenshot

ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO E DA FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE PERNAMBUCO.

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "AVALIAÇÃO DA IDADE ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME POR MEIO DA ANÁLISE DA MATURAÇÃO VERTEBRAL CERVICAL UTILIZANDO TELERRADIOGRAFIAS LATERAIS"

Pesquisador: Flávia Maria de Moraes Ramos Perez

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70879617.9.3001.5195

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.214.157

Apresentação do Projeto:

A determinação da idade óssea, como indicador da maturação esquelética em crianças, tem um papel importante dentro das diversas áreas da odontologia. Este projeto de pesquisa tem o objetivo de avaliar a idade óssea em uma população de crianças e adolescentes com anemia falciforme (AF), conforme a fórmula desenvolvida por Caldas et al. (2010); além de analisar a relação desta com a idade dentária. Dessa forma, os autores esperam avaliar o pico de crescimento que indique a melhor fase para o início do tratamento ortodôntico. Alguns estudos afirmam que crianças com AF são progressivamente mais afetadas com a idade e apresentam dimensões craniofaciais reduzidas, com faces menores em todas as idades, provavelmente devido à hipóxia crônica resultante da anemia hemolítica. Devido à doença falciforme, a face pode se tornar hiperdivergente, havendo um aumento do plano palatino, oclusal e mandibular, especialmente em adolescentes (Jacobson e Bandeen, 2006). Os portadores de AF tendem a desenvolver mal oclusões severas (Jacomacci, 2014) com a presença de diastemas e atraso na erupção dos dentes como consequência da anemia hemolítica crônica (Soares, 2013).

Os autores pretendem realizar um estudo experimental com 20 crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme (10 do sexo feminino e 10 do masculino), com idade entre 7 a 18 anos. Os pacientes serão selecionados dentre aqueles atendidos no Departamento de Odontologia do

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171

Bairro: Graças

CEP: 52.011-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3182-4771

Fax: (81)3182-4660

E-mail: cep.hemope@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO



Continuação do Parecer: 2.214.157

Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE). Os mesmos serão divididos em 4 grupos (n=5) em relação à idade: G1(7-9a); G2(10-12a); G3(13-15a) e G4 (16-18a) e gênero (feminino ou masculino). O grupo controle será composto por 20 imagens cefalométricas de perfil e de mão e punho de crianças e adolescentes, em quantidades iguais quanto ao gênero, pertencentes a um banco de dados de um serviço privado de radiologia odontológica da cidade do Recife-PE.

A avaliação da maturação óssea será realizada na Clínica de Radiologia Odontológica da UFPE através das radiografias de mão e punho e telerradiografia lateral, através da metodologia de Caldas et al.(2010), a qual preconiza a realização de mensurações no corpo das vértebras C3 e C4, com o auxílio de uma análise computadorizada digital. A idade dentária será avaliada pela radiografia panorâmica, obedecendo os critérios preconizados por Demirjian et al.(1973).

Objetivo da Pesquisa:

GERAL: Avaliar a idade óssea e dentária em uma população de pacientes falciformes, para se determinar o pico de crescimento que indique a melhor fase para o início do tratamento ortodôntico.

ESPECIFICOS:

- 1.Avaliar se existe concordância entre idade cronológica e idade óssea nos pacientes falciformes e controles;
- 2.Avaliar concordância entre idade cronológica e idade dentária em ambos os grupos utilizando o método de Demirjian et al.(1973);
- 3.Avaliar diferença entre os gêneros em relação à idade óssea em ambos os grupos;
- 4.Avaliar diferenças entre a idade dentária do grupo falciforme e do grupo controle;
- 5.Avaliar diferenças entre a idade óssea do grupo anemia falciforme e do grupo controle,
- 6.Avaliar se a fórmula desenvolvida por Caldas et al.(2010) é aplicável à população de pacientes falciformes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: a pesquisa apresenta risco de efeitos prejudiciais devidos à radiação ionizante nos primeiros 10 anos de vida, e os autores descrevem que para minimizar este risco será utilizado um avental de proteção de chumbo nos pacientes de acordo com os conceitos de proteção radiológica e observação da relação risco-benefício dos exames (PASLER,2005).

Benefícios: Todos os pacientes examinados receberão como benefício o diagnóstico clínico, orientações sobre características e fatores de risco para as doenças bucais que apresentar, bem como orientações sobre prevenção e controle das doenças, recebendo instruções sobre a

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171
Bairro: Graças CEP: 52.011-000
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3182-4771 Fax: (81)3182-4660 E-mail: cep.hemope@gmail.com

**FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO**



Continuação do Parecer: 2.214.157

adequada higienização da cavidade bucal. Caso os pacientes apresentem problemas de saúde bucal terão assegurado atendimento na Clínica de Odontologia do HEMOPE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Consideramos a pesquisa relevante e segundo os autores ainda não existem estudos que comprovem o pico de crescimento esquelético destes pacientes. A pesquisa cumpre os requisitos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde-MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados e estão adequados.

Recomendações:

Projeto aprovado conforme a Resolução 466/12.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_756315.pdf	07/07/2017 11:16:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.docx	07/07/2017 11:15:55	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_ASSINADA.pdf	07/07/2017 11:14:30	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	ANUENCIA_HEMOPE.png	25/06/2017 23:50:07	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA.pdf	25/06/2017 23:46:29	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_BORIS.pdf	25/06/2017 23:45:55	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_USO_DADOS_BORIS.pdf	25/06/2017 23:45:35	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	25/06/2017	Flávia Maria de	Aceito

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171
Bairro: Graças **CEP:** 52.011-000
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3182-4771 **Fax:** (81)3182-4660 **E-mail:** cep.hemope@gmail.com

**FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO**



Continuação do Parecer: 2.214.157

Outros	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	23:43:49	Moraes Ramos Perez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_DO_ME_NOR.docx	25/06/2017 23:42:50	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.docx	25/06/2017 23:42:29	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CURRICULO_MARIA_LUIZA_DOS_ANJOS_PONTUAL.pdf	25/06/2017 23:41:20	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CURRICULO_MONICA_SCHAFFER_LOPES.pdf	25/06/2017 23:40:56	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CURRICULO_ANDREA_DOS_ANJOS_PONTUAL.pdf	25/06/2017 23:40:37	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CURRICULO_FLAVIA_MARIA_DE_MORAES_RAMOS_PEREZ.pdf	25/06/2017 23:40:11	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito
Outros	CURRICULO_CAIO_BELEM_RODRIGUES_BARROS_SOARES.pdf	25/06/2017 23:39:47	Flávia Maria de Moraes Ramos Perez	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 11 de Agosto de 2017

Assinado por:
Tânia Maria Rocha Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171
Bairro: Graças **CEP:** 52.011-000
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3182-4771 **Fax:** (81)3182-4660 **E-mail:** cep.hemope@gmail.com

ANEXO B – CHECKLIST STROBE PARA ELABORAÇÃO DE ESTUDO DE CASO-CONTROLE.

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *case-control studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls (b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period

Other analyses 17 Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results 18 Summarise key results with reference to study objectives

Limitations 19 Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision.
Discuss both direction and magnitude of any potential bias

Interpretation 20 Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity
of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence

Generalisability 21 Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable,
for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.