



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

DOUTORADO

JOSÉ JAILSON COSTA DO NASCIMENTO

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE ÍNDICES CEFÁLICOS PARA INVAGINAÇÃO
BASILAR**

Recife

2021

JOSÉ JAILSON COSTA DO NASCIMENTO

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE ÍNDICES CEFÁLICOS PARA INVAGINAÇÃO
BASILAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Neurociências

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Paula Rejane Beserra Diniz

Coorientador: Prof. Dr. Severino Aires de Araújo Neto

Recife

2021

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

N224a Nascimento, José Jailson Costa do
Acurácia diagnóstica de índices cefálicos para invaginação
basilar / José Jailson Costa do Nascimento. – 2021.
98 f.; il.

Orientadora: Paula Rejane Beserra Diniz.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro
de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em
Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2021.
Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Platibasia. 2. Diagnóstico. 3. Cefalometria. 4.
Craniossinostoses. I. Diniz, Paula Rejane Beserra (orientadora). II.
Título.

616.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2021 - 205)

JOSÉ JAILSON COSTA DO NASCIMENTO

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE ÍNDICES CEFÁLICOS PARA INVAGINAÇÃO
BASILAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências

Aprovada em: 02/09/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rafael Danyllo da Silva Miguel
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dr. Maurus Marques de Almeida Holanda
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Laécio Leitão Batista
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Eulâmpio José da Silva Neto
Universidade Federal da Paraíba

Prof^a. Dr^a. Rosana Christine Cavalcanti Ximenes
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta Tese a minha família, amigos e mestres.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu filho, Davi, o qual o universo em toda sua grandiosidade me concedeu esta nobre missão, ser pai, e de uma forma especial poder defender esta tese no dia de seu nascimento.

Gratidão a minha mãe Edileusa e avó “Mãe Lia”, por todo amor e suporte que me permitiram chegar até aqui.

Aos meus tios, Izaldo (*in memoriam*), Izalda e Everaldo, por todo o suporte e apoio ao longo de minha trajetória acadêmica.

Aos meus irmãos Edilson e Jandeilson (*in memoriam*), por fazerem parte de minha história de vida, meus guerreiros.

Aos meus mestres e amigos científicos, em especial a Eulâmpio e Elayne, por toda parceria acadêmica ao longo desses 10 anos, cumplicidade e amizade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, por ser via para a concretização desta etapa.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo financiamento parcial no início desse projeto.

Aos meus orientadores, Dra Paula Diniz e Dr. Severino, por todo estímulo e suporte realizados.

Agradeço a Clínica Radiológica da cidade de Patos (Pb) por conceder os exames de Ressonância Magnética para a execução deste estudo.

Agradeço ao Núcleo de Estudo e Pesquisa em Imaginologia (NEPI) da Universidade Federal da Paraíba por todo o suporte.

Às pessoas que passaram por minha vida e contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

“Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar” (ESOPO, 2002, n.p).

RESUMO

A invaginação basilar tipo B é uma alteração da junção craniovertebral caracterizada por hipoplasia e deslocamento superior do contorno ósseo do forame magno. Historicamente, ela tem sido relatada no Nordeste brasileiro e é frequentemente observada em pessoas com índices cefálicos elevados, que caracteriza a braquicefalia. O objetivo do presente estudo foi analisar o poder diagnóstico de três índices cefálicos para a IB tipo B. Este foi um estudo retrospectivo do tipo caso-controle. Foram utilizados exames de ressonância magnética provenientes de 31 pacientes com invaginação basilar tipo B e 96 controles. A projeção cefálica do ápice do dente do eixo acima do nível do óbex foi usada para definir a positividade de invaginação basilar. Essa leitura foi feita de forma independente por dois neuroradiologistas. Outros dois examinadores mensuraram, também de forma independente, os testes cefálicos (índice largura comprimento; índice altura largura; e o índice craniano total) e os parâmetros da junção craniovertebral (ângulo do forame magno; linha de Chamberlain; e ângulo clivocanal). A confiabilidade intra e interexaminador dos índices cefálicos variou entre 94% e 96% ($P < 0,05$). As áreas sob a curva ROC evidenciaram que o poder diagnóstico do índice altura largura foi maior (0,874) em relação ao índice craniano total (0,846) e índice largura comprimento (0,639) ($P < 0,05$). Os seguintes critérios de corte foram observados: índice largura comprimento ≥ 86 (sensibilidade: 53,3%; especificidade: 66,7%); índice altura largura ≤ 58 (sensibilidade: 74,7%; especificidade: 85,5%); e índice craniano total ≥ 28 (sensibilidade: 77%; especificidade: 80,4%). Correlações entre dimensões cranianas e medidas da JCV mostraram que o fenômeno da invaginação basilar estava significativamente relacionado à redução da altura craniana, aumento da largura, e redução do comprimento ($P < 0,05$). Em conclusão, os resultados mostraram evidências de que os índices cefálicos podem ajudar na investigação da invaginação basilar tipo B. O índice altura largura apresentou o maior poder diagnóstico, acima de 87%. Esses dados corroboram as postuladas relações entre o fenômeno da invaginação basilar e as alterações nas dimensões cranianas.

Palavras-chave: platibasia; diagnóstico; cefalometria; craniossinostoses.

ABSTRACT

Basilar invagination of type B is an alteration at the craniovertebral junction characterized by hypoplasia and superior displacement of the foramen magnum. Historically, it has been reported in Northeastern Brazil and is often associated with brachycephalic and people with short neck. The aim of the present study was to analyze the diagnostic power of three cephalic indices for basilar invagination type B. This was a retrospective case-control study. The MRI scans from 31 patients with basilar invagination and 96 controls were used. The cephalic projection of the axis (C2) above the obex was used to define positivity of basilar invagination. This reading was performed independently by two neuroradiologists. Two other examiners also independently measured the cephalometric tests (width-length index; height-width index; and total cranial index) and the craniovertebral junction measurements (foramen magnum angle; Chamberlain's line; and clivocanal angle). The intra- and inter-examiner reliability of cephalic indices ranged between 94% and 96% ($P < 0.05$). The areas under ROC curve showed that the diagnostic power of the height-width index was greater (0.874) compared to the total cranial index (0.846) and the width-length index (0.639) ($P < 0.05$). The following cutting criteria were observed: width-length index ≥ 86 (sensitivity: 53.3%; specificity: 66.7%); height-width index ≤ 58 (sensitivity: 74.7%; specificity: 85.5%); and total cranial index ≥ 28 (sensitivity: 77%; specificity: 80.4%). Correlations between cranial dimensions and CVJ measures showed that basilar invagination was significantly associated to reduced cranial height, increased width, and reduced length ($P < 0.05$). In conclusion, the results showed evidence that cephalic indices can help in the investigation basilar invagination of type B. The height-width index had the greatest diagnostic power, above 87%. These data corroborate the postulated relationships between the phenomenon of basilar invagination and changes in cranial dimensions.

Keywords: platybasia. diagnostic. cephalometry. craniosynostosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Distribuição temporal de publicações indexadas na PubMed sobre IB	18
Figura 2 -	Distribuição temporal de publicações indexadas na PubMed sobre IB entre 1939 e 1990	18
Figura 3 -	Distribuição temporal de publicações indexadas na PubMed sobre IB entre 1990 e 2021	19
Figura 4 -	Distribuição temporal das publicações sobre IB usando o termo de busca “basilar impression” na PubMed	20
Figura 5 -	Distribuição temporal das publicações sobre IB usando o termo de busca “basilar invagination” na PubMed	20
Figura 6 -	Distribuição temporal das publicações sobre platibasia na PubMed	21
Figura 7 -	Ilustração com vista inferior em um crânio com IB	23
Figura 8 -	Ilustração de vista interna da base do crânio evidenciando projeção cefálica da região anterior e lateral do forame magno em crânio com IB	24
Figura 9 -	Ilustração de hemicrânio direito evidenciando hipoplasia de clivo e deformação do forame magno na IB	24
Figura 10 -	Ilustração esquemática da relação de crescimento entre as diferentes regiões cranianas	28
Figura 11 -	Visão póstero-inferior do osso occipital de uma criança recém-nascida (à esquerda) e de um adulto (à direita) mostrando as 4 partes que compõe este osso	31
Figura 12 -	Hemicrânio em vista sagital com IB e encurtamento de clivo (A) e de crânio sem evidência de displasia de clivo ou invaginação basilar (B)	32

Figura 13 -	Ilustração das sincondroses da base do crânio com seus respectivos períodos de ossificação estimados	33
Figura 14 -	Imagem de RM em vista sagital de um indivíduo controle (A) e de um caso com IB tipo B (B) comparando a metade inferior do clivo nos dois participantes	34
Figura 15 -	Imagem de RM (T1 MP-RAGE) evidenciando medidas lineares na cabeça (comprimento, altura e largura) usadas para o cálculo do índice cefálico	43
Figura 16 -	Imagem de RM (T1 MP-RAGE) evidenciando medidas lineares no crânio (comprimento, altura basilar e largura) de um participante controle.	44
Figura 17	Imagem de RM (T1 MP-RAGE) mostrando o AFM em um participante controle (A) e com IB (B)	47
Figura 18 -	Imagem de RM (T1 MP-RAGE) mostrando a DOLC em um participante controle (A) e com IB (B)	48
Figura 19 -	Imagem de RM (T1 MP-RAGE) mostrando o ACC em um participante controle (A) e paciente com IB (B)	49
Figura 20	Curva ROC dos índices cefálicos na investigação de IB tipo B	55
Figura 21	Imagem de RM (T1 MP-RAGE) evidenciando o sentido de alterações das medidas lineares da cabeça em um participante com IB tipo B	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição da terminologia baseada no STARD	45
Tabela 2 -	Apresentações clínicas dos participantes do estudo	53
Tabela 3 -	Achados radiológicos presentes nos participantes do estudo	53
Tabela 4 -	Caracterização dos grupos de acordo com os parâmetros craniométricos do estudo	54
Tabela 5 -	Área sob a curva ROC dos índices cefálicos para investigação de IB tipo B	57
Tabela 6 -	Correlações entre medidas da JCV e proporções do neurocrânio	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Ângulo clivocanal
AFM	Ângulo do forame magno
DOLC	Distância entre ápice do processo odontóide e linha de Chamberlain
IAL	Índice altura largura
IB	Invaginação basilar
ICT	Índice craniano total
ILC	Índice largura comprimento
JCV	Junção craniovertebral
RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
STARD	<i>Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies</i>
TC	Tomografia computadorizada
T1	Sequência de ressonância magnética com líquidos caracterizados na cor cinza

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1	INVAGINAÇÃO BASILAR: EPIDEMIOLOGIA E NUANCES CONCEITUAIS HISTÓRICOS.....	17
2.2	BREVE HISTÓRICO DA INVAGINAÇÃO BASILAR.....	22
2.3	ETIOLOGIA E SINTOMAS DA INVAGINAÇÃO BASILAR.....	25
2.4	CRESCIMENTO DA BASE CRANIANA E A INVAGINAÇÃO BASILAR.....	27
2.5	ÍNDICES CEFÁLICOS: DA ANTROPOLOGIA À CLÍNICA.....	35
2.6	PROBLEMATIZAÇÃO.....	36
3	HIPÓTESE.....	37
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	OBJETIVO GERAL.....	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
5	MATERIAIS E MÉTODO.....	39
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	39
5.2	LOCAL DO ESTUDO.....	39
5.3	AMOSTRAGEM INICIAL DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	40
5.4	DEFINIÇÃO DOS GRUPOS CASO E CONTROLE.....	41
5.5	AFERIÇÃO DOS ÍNDICES CEFÁLICOS.....	41
5.6	AFERIÇÃO DOS PARÂMETROS DA JUNÇÃO CRANIOVERTEBRAL.....	46
5.7	TÉCNICA DOS EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	50
5.8	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	50

5.8.1	Caracterização dos grupos.....	50
5.8.2	Confiabilidade e desempenho diagnóstico.....	51
5.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	51
6	RESULTADOS.....	52
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS.....	52
6.2	CURVA ROC DOS ÍNDICES CEFÁLICOS.....	55
6.3	RELAÇÃO ENTRE MEDIDAS DA JCV E PROPORÇÕES DO NEUROCRÂNIO.....	58
7	DISCUSSÃO.....	60
7.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	64
8	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNCICE A – ARTIGO ORIGINAL.....	71
	ANEXOS A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	88
	ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DA CLÍNICA.....	92
	ANEXO C – STARD 2015.....	93
	ANEXO D – COMPROVANTE DE TEXTO ON-LINE EM PÁGINA DE REVISTA.....	94
	ANEXO E - COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 1.....	95
	ANEXO F - COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 2.....	96
	ANEXO G - COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 3.....	97
	ANEXO H - COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 4.....	98

1 INTRODUÇÃO

A partir da década de 60 tem sido observado no Nordeste brasileiro uma grande casuística de malformações da junção craniovertebral (JCV) (NETO; BERTHOLDO, 2017). Dentre as quais se destaca a invaginação basilar (IB), por vezes referida como impressão basilar (CANELAS et al., 1952). Algumas teorias foram debatidas para justificar a grande frequência de IB no Nordeste, como a colonização holandesa e a provável herança genética de populações nativas pré-históricas (VIDAL et al., 2013).

Morfologicamente, a IB pode ser classificada em tipo A e B (GOEL, 2004). O tipo B, é caracterizado por elevação da base do crânio associada à hipoplasia de componentes do osso occipital na região do forame magno, com consequente mudança conformacional da coluna cervical superior (NASCIMENTO et al., 2018). Já o tipo A é representado por uma luxação atlantoaxial anterior que não está necessariamente relacionada a deformação da base do crânio (GOEL, 2004).

A IB pode causar distúrbios motores e de sensibilidade relacionados à compressão no tronco encefálico e cerebelo (LAN et al., 2018; SILVA et al., 2011). As manifestações do tipo A são geralmente agudas e podem acometer qualquer faixa etária, enquanto as do tipo B são mais comuns em pessoas a partir da terceira e quarta década de vida (GOEL, 2004; SILVA et al., 1994). As evidências de hipoplasia nas partes ósseas circunjacentes ao forame magno sugerem que a fisiopatologia da IB tipo B ocorre durante o desenvolvimento e/ou crescimento do osso occipital (NASCIMENTO et al., 2018).

A relação entre IB e pessoas braquicefálicas e de pescoço curto (*brevis collis*) tem sido reportada no Nordeste brasileiro (BARROS et al., 1968; BERTHOLDO et al., 2017) e no subcontinente indiano (GOEL, 2017), locais que historicamente tem se destacado por produzir estudos relevantes sobre IB. As postuladas relações sugerem uma ligação entre o fenômeno da IB tipo B e adaptações conformacionais do neurocrânio (NASCIMENTO et al., 2018).

Apesar dos relatos associando IB à braquicefalia (BARROS et al., 1968; GOEL, 2017), apenas recentemente isso foi investigado através de métodos de aferição cefálica (NASCIMENTO et al., 2018). Na ocasião, o índice largura comprimento (ILC) (HASS, 1952) foi avaliado como método de investigação da IB, que revelou uma associação entre a doença e crânios largos e com comprimento reduzido (NASCIMENTO et al., 2018).

O presente estudo destaca a necessidade de explorar o poder diagnóstico de testes que também avaliem a altura craniana, uma vez que o fenômeno da IB tipo B é caracterizado, principalmente, pela redução do eixo vertical do neurocrânio (GOEL, 2017; NASCIMENTO et al., 2018).

Além da contribuição de dados para a investigação da IB tipo B, a presente pesquisa também se torna relevante pela importância regional e histórica das malformações da JCV no Nordeste brasileiro. O estudo representa continuidade dos estudos sobre IB que tivera início há mais de 60 anos nessa região.

O presente estudo comparou o ILC clássico a dois novos índices cefálicos propostos, que também integram em suas fórmulas a altura da cabeça, são eles: o índice altura largura (IAL) e o índice craniano total (ICT).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INVAGINAÇÃO BASILAR: EPIDEMIOLOGIA E NUANCES CONCEITUAIS HISTÓRICOS

A IB está inserida no contexto das alterações que podem acometer a JCV. A exata prevalência de malformações da JCV ainda não é totalmente conhecida (BOLOGNESE et al., 2019). Classicamente, os estudos clássicos a consideravam uma desordem rara (CHAMBERLAIN, 1939), entretanto atualmente ela é considerada uma das anormalidades da JCV mais comuns (BOLOGNESE et al., 2019).

A partir da década de 60 a IB começou a ser bastante relatada no Brasil, se revelando como condição frequente no Nordeste brasileiro (SILVA, 1977). De acordo com Silva (1992), a alta prevalência de IB nessa região do país era digna de nota. Na Paraíba, estimava-se que ela incidia com uma frequência de 9,56 a cada 1.000 habitantes, chegando a representar aproximadamente 7,3% dos pacientes neurocirúrgicos de um hospital público da capital paraibana na década de 70 (SILVA, 1977).

Essas evidências são corroboradas pelos estudos (CARVALHO; PEREIRA, 2015) publicados pelo Dr. José Alberto Gonçalves da Silva (*In Memoriam*), neurocirurgião paraibano que se tornou uma grande referência para o estudo das malformações occipitocervicais no Nordeste brasileiro.

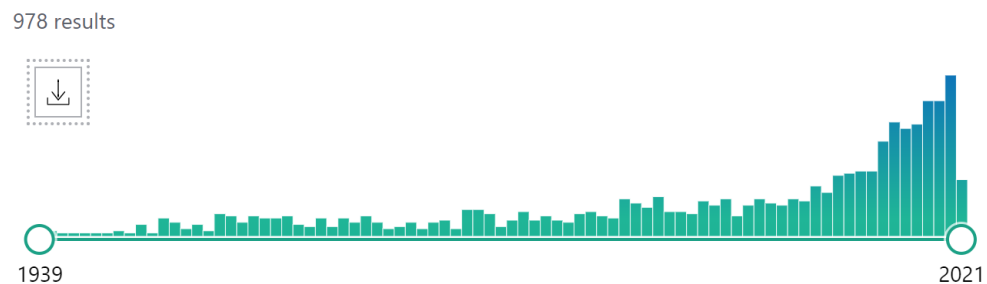
Atualmente, divergências em relação à nomenclatura da IB ainda são evidenciadas na literatura (ŞENOL; IŞIK, 2021). Os termos “*invaginação basilar*” e “*impressão basilar*” tem gerado incongruências entre estudos (ŞENOL; IŞIK, 2021).

Em recente carta publicada no *European Journal of radiology*, Nascimento e colaboradores (2020) também destacaram outra preocupação: o fato de a “*invaginação basilar*” ser considerada como uma doença única em alguns protocolos de estudos, sem considerar as apresentações morfológicas peculiares,

especialmente a distinção entre os subtipos A e B (GOEL et al., 2004; NASCIMENTO et al., 2020).

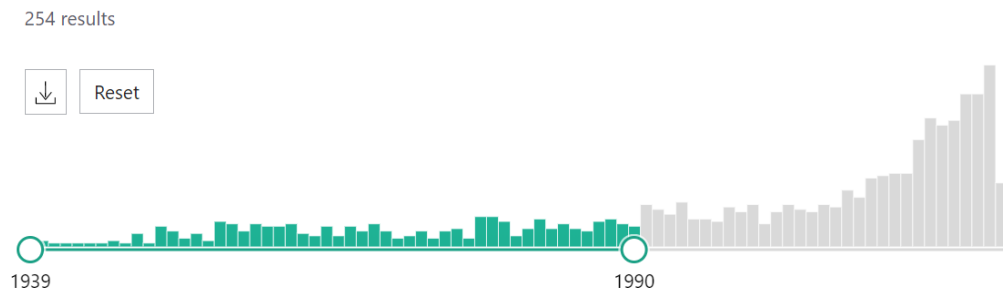
Utilizando as palavras-chave “*basilar invagination*” e/ou “*basilar impression*” uma busca na PubMed foi realizada em abril de 2021 através do campo de rastreo “All fields”. Os resultados apontaram para 978 documentos publicados utilizando essas duas palavras-chave (Figura 1), incluindo livros, artigos e e-books, e mostraram um aumento considerável no volume de manuscritos publicados a partir da década de 90 (Figura 2). De todas a publicações verificadas na PubMed, em torno de 731 ocorreram últimos 31 anos (Figura 3).

Figura 1 - Distribuição temporal de publicações indexadas na PubMed sobre IB



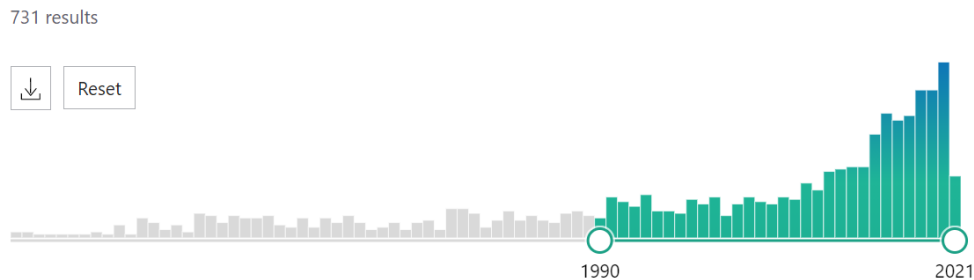
Fonte: Adaptado da PubMed.

Figura 2 - Distribuição temporal de publicações indexadas na PubMed sobre IB entre 1939 e 1990



Fonte: Adaptado da PubMed.

Figura 3 - Distribuição temporal de publicações indexadas na PubMed sobre IB entre 1990 e 2021



Fonte: Adaptado da PubMed.

Entretanto, pode-se observar que o perfil de publicação difere quando se utiliza os termos “basilar invagination” e “basilar impression” de forma isolada.

A Figura 4 mostra o resultado de busca no campo “All Fields” da PubMed utilizando o termo “basilar impression”. Essa pesquisa resgatou 404 documentos. O perfil da frequência mostra uma certa regularidade de publicações para o termo “basilar impression”, com alguns picos de maior frequência distribuídos ao longo do intervalo 82 anos a partir do trabalho de Chamberlain (1939).

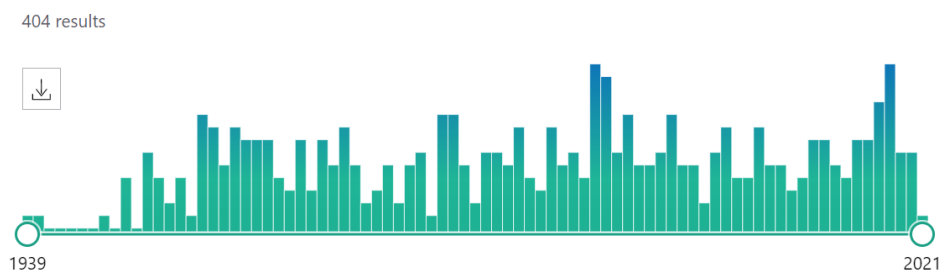
Por sua vez, a Figura 5 mostra o resultado de busca no campo “All Fields” da PubMed utilizando o termo “basilar invagination”. Essa pesquisa resgatou 606 documentos. O perfil da frequência mostra um perfil distinto daquele observado para a busca com o termo “basilar impression”. O perfil de frequência para IB tem um início a partir da década de 50.

As principais diferenças argumentadas atualmente são em relação à origem congênita da invaginação basilar e adquirida da impressão basilar (ŞENOL; IŞIK, 2021; SILVA, 1977; SILVA, 1992). Apesar das divergências em relação à nomenclatura mais adequada, os dados da literatura mostram que o termo “invaginação basilar” tem sido cada vez mais adotado.

Buscando esclarecer essa discussão, um estudo clássico conduzido por Canelas e colaboradores (1952) mostrava um caminho intermediário, ao descrever a condição como sendo “impressão basilar primária” (congenita) e “impressão basilar secundária” (adquirida). Esse estudo é considerado uma das primeiras documentações sobre IB no Brasil, e havia sido publicado há apenas 13 anos desde a publicação de Chamberlain, que foi considerado um marco sobre a avaliação clínica da IB na literatura americana.

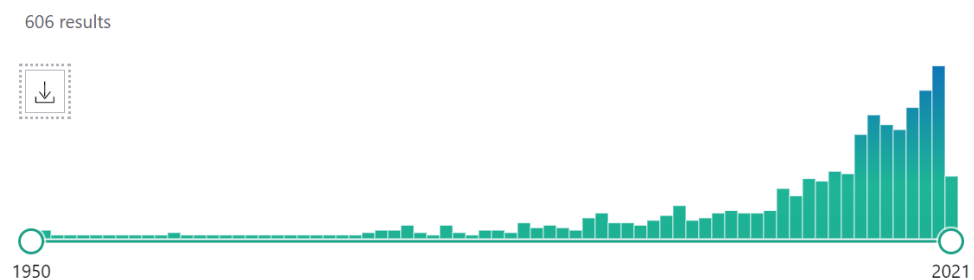
No presente estudo, adotou-se o termo IB fazendo menção à “invaginação basilar” como uma condição morfológica, desconsiderando sua origem primária ou secundária (SILVA, 1992).

Figura 4 - Distribuição temporal das publicações sobre IB usando o termo de busca “basilar impression” na PubMed.



Fonte: Adaptado da PubMed.

Figura 5 - Distribuição temporal das publicações sobre IB usando o termo de busca “basilar invagination” na PubMed.



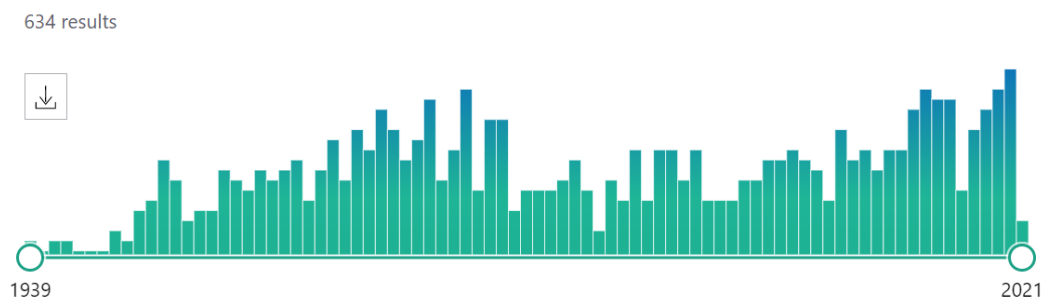
Fonte: Adaptado da PubMed.

Há também algumas divergências na literatura em relação ao termo “platibasia”, onde alguns autores a consideram como sinônimo de IB. Entretanto, platibasia significa a planificação da base do crânio, que embora esteja muito associada à IB, não implica por si só uma condição clínica (CANELAS, ZACLIS, TENUTO, 1952).

Esse conflito provavelmente foi herdado do primeiro estudo publicado por Chamberlain (1939) que utiliza o termo como sinônimo de “impressão basilar”, o trabalho é intitulado: “Basilar impression (platybasis): a bizarre developmental anomaly of the occipital bone and upper cervical spine with striking and misleading neurologic manifestations”.

A figura 6 mostra o perfil de publicações que refere o termo “platybasia”, com mais de 600 documentos indexados na PubMed. É possível observar que assim como acontece com o termo “basilar impression”, “platybasia” também é bastante difundida desde a primeira publicação de Chamberlain (1939) que utilizou platibasia como sinônimo de IB.

Figura 6 - Distribuição temporal das publicações sobre platibasia na PubMed.



Fonte: Adaptado da PubMed.

2.2 BREVE HISTÓRICO DA INVAGINAÇÃO BASILAR

Desde as suas primeiras descrições por trabalhos com anatomistas a complexidade da IB tem sido destacada (ACKERMANN, 1790; LAN et al. 2018). As evidências sugerem que a abordagem clínica iniciou somente no começo do século XX (HOMÉN, 1901; SCHULLER, 1911). Todavia, foi a partir do estudo de Chamberlain (1939) que a IB começou a ganhar grande atenção por parte de diversos pesquisadores.

Diversos estudos propuseram parâmetros de avaliação craniométrica, notadamente de trabalhos com radiografias, que são rotineiramente empregados para avaliação da IB até os dias de hoje. Destacam-se, dentre outras medidas, a linha de Chamberlain e o ângulo clivocanal (ACC), que avaliam a conformação da coluna cervical superior (PANG; THOMPSON, 2011).

Em 2004, a IB foi classificada em dois tipos. O tipo A é representado por uma luxação na articulação atlantoaxial, com o dente do áxis deslocado do arco anterior do atlas, que é comumente visto nos casos de artrite reumatóide. O tipo B está relacionado a uma complexa displasia do basioccipital e exoccipitais, que torna o forame magno projetado superiormente juntamente à coluna cervical (GOEL, 2004).

As primeiras descrições de IB foram com estudos antropológicos. Em 1790, Ackerman (1790) descreveu pela primeira vez, em uma população dos Alpes franceses, anomalias ósseas relacionadas à IB que seriam consequência de raquitismo.

O livro de Ackermann é considerado um livro raro pela Universidade de Boston. Nele podemos observar a primeira ilustração de IB documentada na literatura: Figura 7.

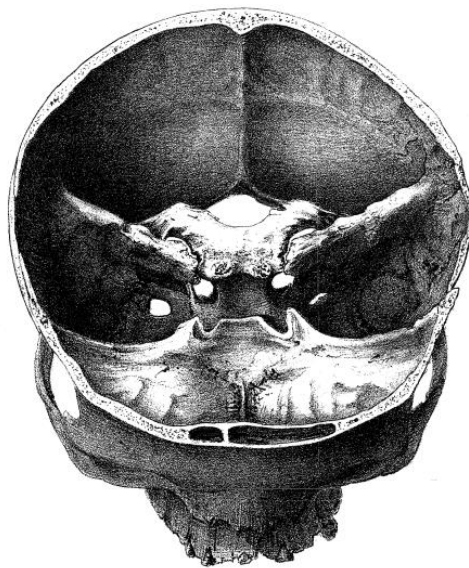
Figura 7 - Ilustração com vista inferior em um crânio com IB



Fonte: Ackermann, 1790.

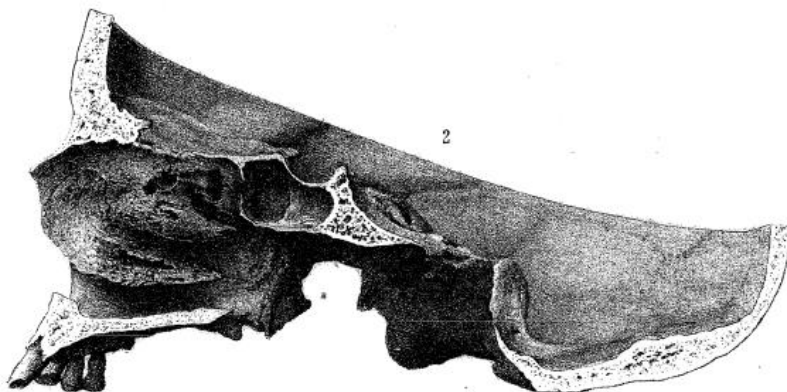
Mais tarde, as deformidades observadas na IB foram consideradas como sendo alterações degenerativas (BOOGAARD, 1865). As Figuras 8 e 9 mostram ilustrações raríssimas de IB na obra de Boogaard (1865).

Figura 8 - Ilustração de vista interna da base do crânio evidenciando projeção cefálica da região anterior e lateral do forame magno em crânio com IB.



Fonte: Boogaard, 1865.

Figura 9 - Ilustração de hemicrânio direito evidenciando hipoplasia de clivo e deformação do forame magno na IB.



Fonte: Boogaard (1865)

As primeiras descrições científicas de IB no Brasil ocorreram na década de 50, com uma coorte de 25 pacientes relatados em um estudo desenvolvido na cidade de São Paulo (CANELAS; ZACLIS; TENUTO, 1952; CANELAS et al., 1956). Esses registros ocorreram aproximadamente 10 anos após o artigo publicado por Chamberlain (1939), revelando que o curso da história da IB no Brasil seguiu em paralelo à literatura internacional.

2.3 ETIOLOGIA E SINTOMAS DE INVAGINAÇÃO BASILAR

As causas de IB podem ser diversas, constituindo um grande desafio para o seu rastreio. Inicialmente, ela pode ser classificada considerando dois grandes grupos etiológicos, a forma congênita (primária) e adquirida (secundária) (CANELAS et al., 1952; CHAMBERLAIN, 1939; SCHULLER, 1940; PHILLIPS, 1955; HINCK, 1961).

A IB primária é uma anormalidade resultante de defeitos no desenvolvimento do eixo neuro-esquelético, que lhe confere outras alterações esqueléticas associadas. Pode-se assim dizer que a forma primária de IB é resultante de alterações sindrômicas genéticas, como a doença de Paget, síndrome de Klippel-Feil, acondroplasia, osteogênese imperfeita e cretinismo congênito (FORLINO; MARINI, 2017; SAWIN; MENEZES, 1997; SHAH; SERCHI, 2016).

A forma secundária está relacionada a condições subjacentes. Pode-se destacar o comprometimento dos ossos cranianos em decorrência de: osteomalácia; raquitismo; atrofia senil; hiperparatireoidismo; ossificação defeituosa do crânio; cretinismo; e trauma (CANELAS et al., 1952; DONNALLY; MUNAKOMI; VARACALLO, 2021).

Nos casos primários, especificamente, também pode ocorrer distrofias sindrômicas, como arco anterior do atlas incompleto e assimilação atlanto-occipital, fusão de vértebras cervicais bem como fusão entre atlas e osso occipital (SHAH; SERCHI, 2016). Em recente estudo, Vasconcelos (2020) verificou que a IB estava associada à redução significativa nos diâmetros interno e externo do canal do nervo

hipoglosso, que seria uma possível causa periférica para distúrbio de nervo hipoglosso em alguns casos de IB tipo B.

Diversas apresentações clínicas podem ocorrer na IB, muitas delas sendo consequência da compressão direta no tronco encefálico, medula espinal e cerebelo. Essa compressão pode estar associada à malformação de Chiari, com taxa de 33% a 38%, bem como à siringomielia devido a defeitos de circulação do líquido na região do forame magno. No caso de disfunção medular e de tronco encefálico, distúrbios motores e de sensibilidade podem ocorrer, incluindo ataxia cerebelar e disfunção de nervos cranianos inferiores (DONNALLY; MUNAKOMI; VARACALLO, 2021).

Associações entre IB e cefaleia suboccipital relacionada ao esforço tem sido relatadas, com 80% dos casos associado à malformação de Chiari I (DONNALLY; MUNAKOMI; VARACALLO, 2021). Esses dados forneceram base para a recomendação de que pacientes com cefaleia por esforço deveriam realizar exame de RM da JCV (DONNALLY; MUNAKOMI; VARACALLO, 2021).

O aparecimento tardio dos sintomas nos casos de IB tem gerado diversas hipóteses. Uma das justificativas seria algum grau de compensação do sistema nervoso frente às alterações crônicas na hidrodinâmica líquórica que, posteriormente, teria seu equilíbrio comprometido. Havendo, assim, maior resistência do tecido nervoso na infância e juventude (CHAMBERLAIN, 1939).

Outra teoria está relacionada ao período que compreende as duas primeiras décadas de vida, onde parece haver uma influência de equilíbrio entre crescimento da coluna e medula espinal para ausência dos sintomas de IB. Assim, após o crescimento e fixação da medula, ocorreria a descompensação das relações mielo-encefálicas, o que determinaria o surgimento dos sintomas. Entretanto, essa justificativa seria restrita para aqueles casos em que os sintomas surgem no início da puberdade (CHAMBERLAIN, 1939; CANELAS et al., 1952).

2.4 CRESCIMENTO DA BASE CRANIANA E A INVAGINAÇÃO BASILAR

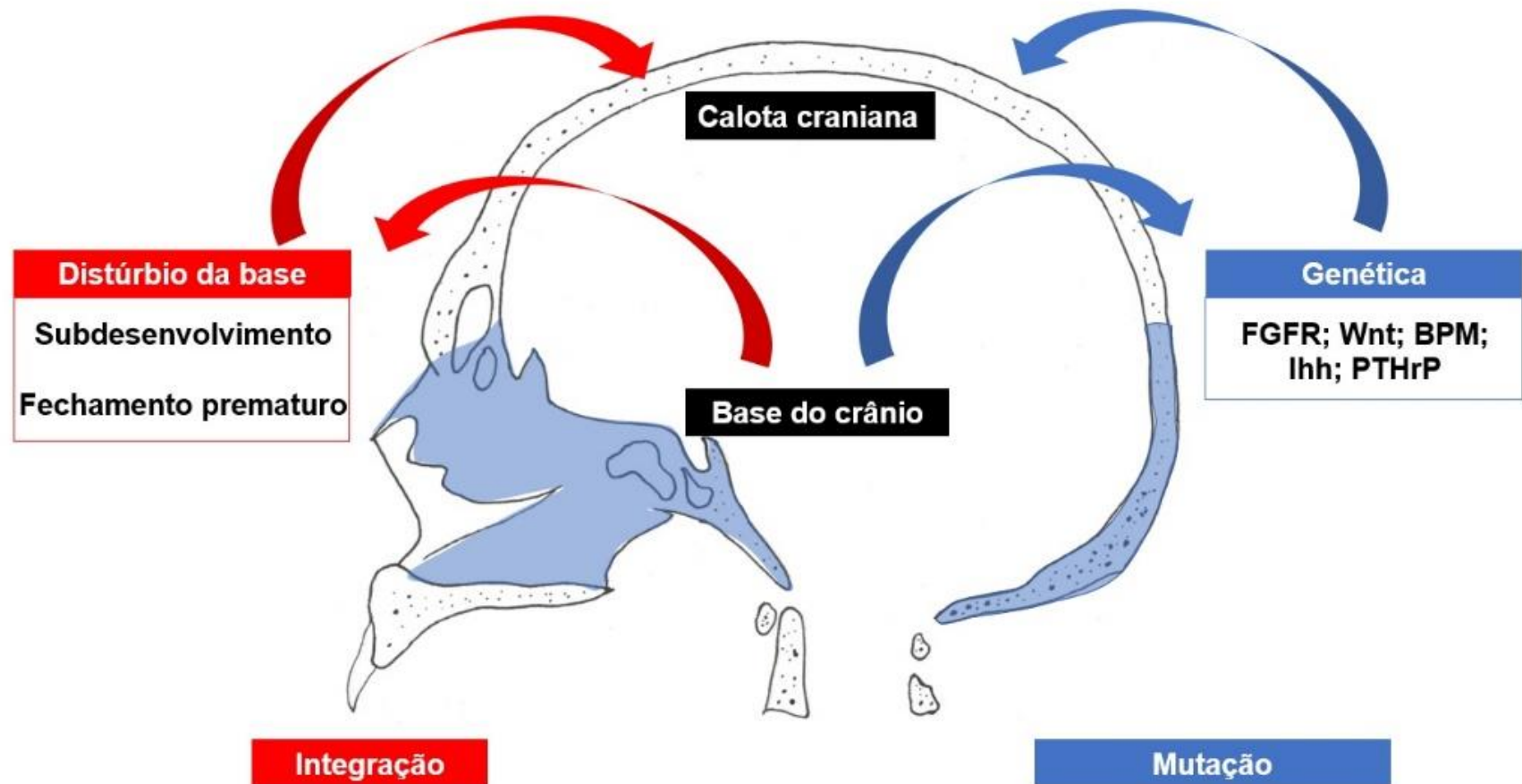
O arcabouço ósseo da região occipital e coluna cervical superior inicia o seu desenvolvimento a partir do mesoderma, por volta da terceira semana de gestação (BOTELHO; VIEIRA, 2013). Os quatro somitos occipitais inferiores, bem como os três primeiros somitos cervicais, darão origem à JCV (PANG; THOMPSON, 2011).

Todo o processo de desenvolvimento da JCV está sob estrita regulação genética (VORA, 2017). Os genes *Hox* estão envolvidos no processo de posicionamento dos segmentos mesodérmicos para determinar as características da anatomia vertebral; enquanto a família de genes *Pax*, na segmentação esclerotômica e posterior separação do crânio e coluna cervical (GEUS; BERGMAN; RAVENSWAALJ-ARTS; MEINERS, 2018; PANG; THOMPSON, 2011).

A base do crânio tem um desenvolvimento a partir da cartilagem; enquanto a calota craniana, a partir de um tecido dermal (SHOJA et al., 2018). As cartilagens da base craniana constituem as sincondroses, importantes centros de crescimento do esqueleto craniofacial (SHOJA et al., 2018). Geralmente são formações temporárias durante a fase de crescimento, até que a cartilagem interveniente se torne progressivamente mais fina durante a maturação do esqueleto e, por fim, se torne obliterada e convertida em osso (SHOJA et al., 2018).

De acordo com Vora (2017), existe uma interdependência entre crescimento da base craniana, calota e esqueleto facial, podendo haver dois tipos de ligação: integrações de alterações da base à calota craniana, e as mutações. A Figura 10 representa uma ilustração desses dois processos.

Figura 10 - Ilustração esquemática da relação de crescimento entre as diferentes regiões cranianas



Fonte: O autor, baseado em Vora (2017).

O crânio é considerado um dos componentes mais complexos do esqueleto humano e sua principal função é proteger e apoiar o encéfalo, bem como vísceras. Isso permite classificá-lo em neurocrânio e viscerocrânio (SHAH et al., 2018). A base do crânio é a primeira região craniana a atingir o tamanho adulto e é centro estrutural de muitos aspectos da arquitetura craniofacial (VORA et al. 2017)

A base do crânio mantém conexões com formações anatômicas que se interligam com diversas partes do corpo, fornecendo passagem para estruturas neurovasculares vitais entre encéfalo e as diversas regiões. A forma da base do crânio é, portanto, um produto multifatorial de numerosas interações filogenéticas, de desenvolvimento e funcionais (SHAH et al., 2018).

Três sincondroses estão presentes ao longo da linha média da base do crânio: a sincondrose esfeno-etmoidal, entre os ossos esfenoidal e etmoidal; a sincondrose interesfenoidal, entre duas partes do osso esfenoidal; e a sincondrose esfenoccipital, entre os ossos esfenóide e basioccipital (SHOJA et al., 2018; KAJAN et al., 2020).

A sincondrose esfenoccipital é considerada uma das mais importantes do crânio, pois permite o crescimento da base por mais tempo, sendo a última a sofrer o processo de ossificação (BAYRAK; BULUT, 2020). A fusão dessa sincondrose é concluída aproximadamente entre 15 e 17 anos em ambos os sexos, aproximadamente 2 anos antes nas mulheres (BAYRAK; BULUT, 2020; KAJAN et al., 2020).

Um estudo experimental encontrou que a deficiência no gene *Tbx1* estava associada à ossificação precoce da sincondrose esfenoccipital ao nascimento. O fator de transcrição desse gene é expresso em condrócitos derivados do mesoderma e desempenha um papel essencial e específico no desenvolvimento da sincondrose esfenoccipital ao inibir a expressão de genes envolvidos na hipertrofia de condrócitos e na osteogênese (FUNATO et al. 2020).

As sincondroses na base do crânio são importantes centros de crescimento para a região craniofacial. Anormalidades nas sincondroses afetam o desenvolvimento de regiões adjacentes, incluindo o esqueleto craniofacial (PANG; THOMPSON, 2011).

À medida que a base do crânio cresce, ele se alonga e flexiona na região esfeno-etmoidal. Um aumento na largura e no comprimento da base também ocorrem em suturas cranianas. Este crescimento integrado ocorre por meio de muitos mecanismos. Os mais importantes são a expansão sutural, a deposição de sincondroses, a derivação e a flexão (CENDEKIAWAN; WONG; RABIE, 2010).

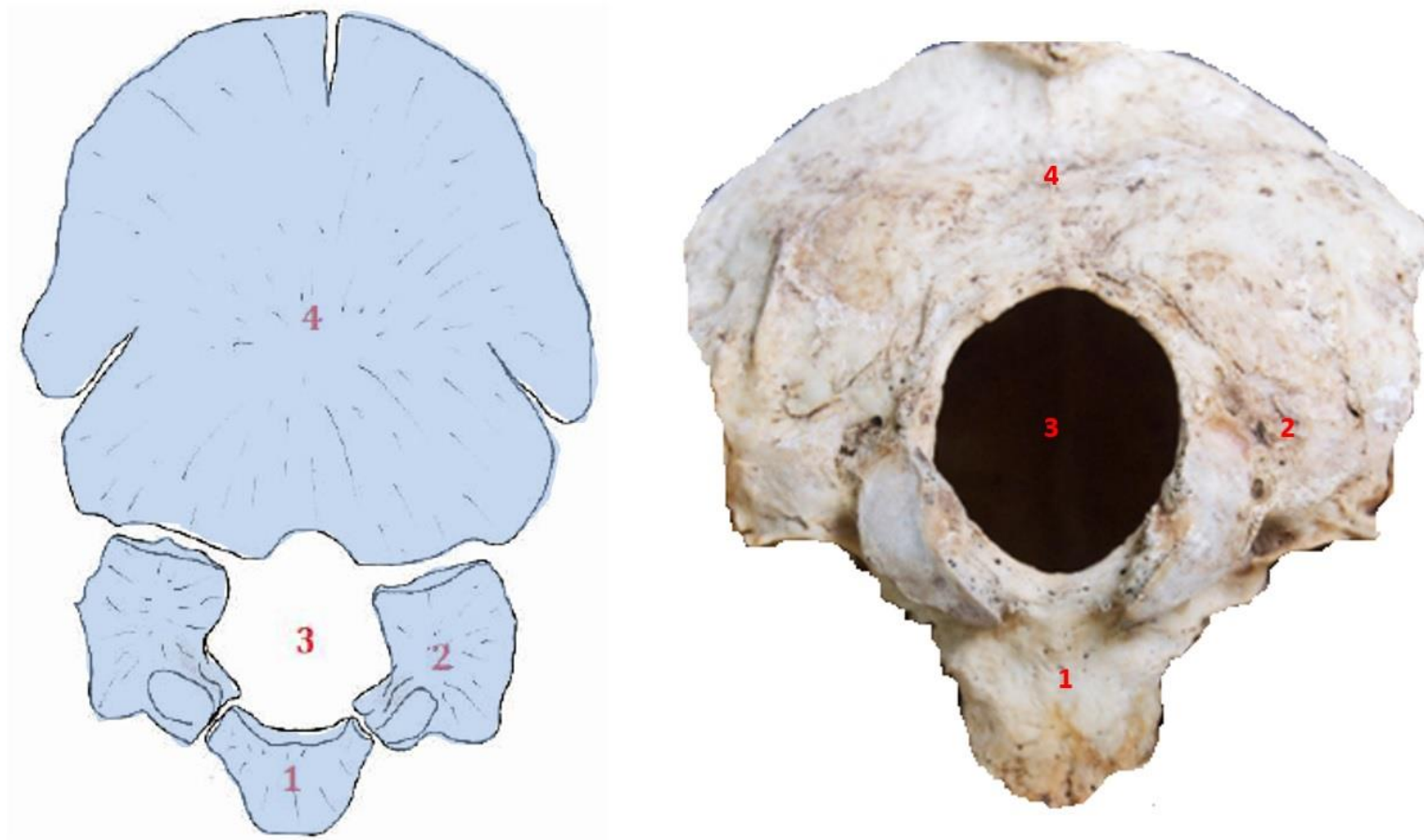
Durante o crescimento encefálico há uma tensão ao longo da superfície endocraniana. Isso ativa a deposição de osteoblastos dentro do periósteo intra-sutural em toda a parte superior da abóbada, bem como deriva nas porções inferiores da abóbada e da base do crânio e crescimento endocondral dentro de certas sincondroses (CENDEKIAWAN; WONG; RABIE, 2010)

As evidências de displasias observadas na IB tipo B parecem desempenhar um papel importante acerca da relação entre IB e determinados padrões fenotípicos da calota craniana, sobretudo a braquicefalia e hiperbraquicefalia observada nesses pacientes (GOEL, 2017; NASCIMENTO et al., 2018).

Desde a primeira descrição de Ackerman (1790), a relação da IB com o formato do crânio já tinha sido referida na literatura internacional. No Nordeste brasileiro isso é frequentemente reportado, sugerindo evidências de que a IB está fortemente associada a mudanças morfológicas não apenas da base do crânio, mas também da calota craniana (NASCIMENTO et al., 2018).

A partir do terceiro mês de desenvolvimento intrauterino, o osso occipital apresenta quatro partes diferenciadas: uma anterior (basioccipital) que forma a parte inferior do clivo; duas laterais (exoccipitais) que delimitam o forame magno lateralmente e apresentam duas massas articulares (côndilos occipitais); e a supraoccipital que delimita o forame magno posteriormente e contém a fossa cerebelar (RAI et al., 2018; SHOJA et al., 2018;). Com frequência, o basioccipital está hipoplásico na IB (NASCIMENTO, et al. 2018). A Figura 11 representa uma ilustração dos componentes do osso occipital.

Figura 11 - Visão pósterio-inferior do osso occipital, de uma criança recém-nascida (à esquerda) e de um adulto (à direita), mostrando as 4 partes que compõe este osso.



1: basiooccipital; 2: exoccipital apresentando o seu respectivo côndilo; 3: forame magno; 4: supraoccipital

Fonte: O autor

A diminuição simultânea e proporcional da altura craniana e, em particular, da fossa craniana posterior, pode estar associada ao encurtamento do pescoço nos pacientes com IB (GOEL, 2017). Na clínica, essa “redução” de altura do pescoço em decorrência da alteração primária na base craniana é denominada de brevicollis (BARROS et al., 1968; NASCIMENTO et al., 2018). O encurtamento do comprimento do clivo parece ser um sinal morfológico relevante para o entendimento da IB, uma vez que representa a alteração óssea mais evidente que sugere flexão da base craniana, sobretudo em avaliações sagitais de exames radiológicos (DINIZ; BOTELHO, 2020). As Figura 12 a 14 mostram essas alterações em peças anatômicas e por RM, bem como um esquema das sincondroses da base do crânio.

Figura 12 - Hemicrânio em vista sagital com IB e encurtamento de clivo (A) e de crânio sem evidência de displasia de clivo ou invaginação basilar (B)



A: Clivo (CLI) hipoplásico; B: Clivo com tamanho preservado. Fonte: O autor

Figura 13 – Ilustração das sincondroses da base do crânio com seus respectivos períodos de ossificação estimados.

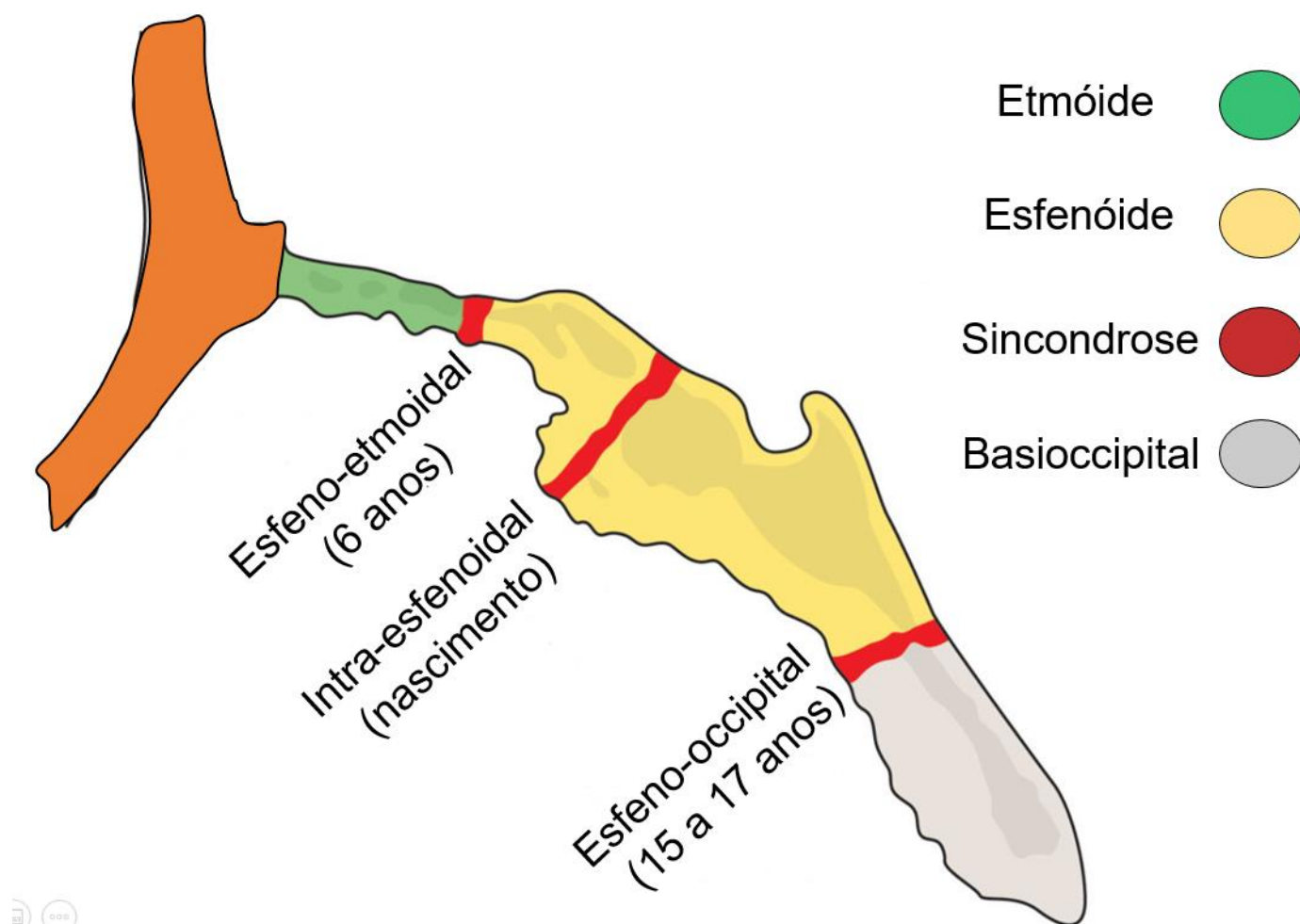
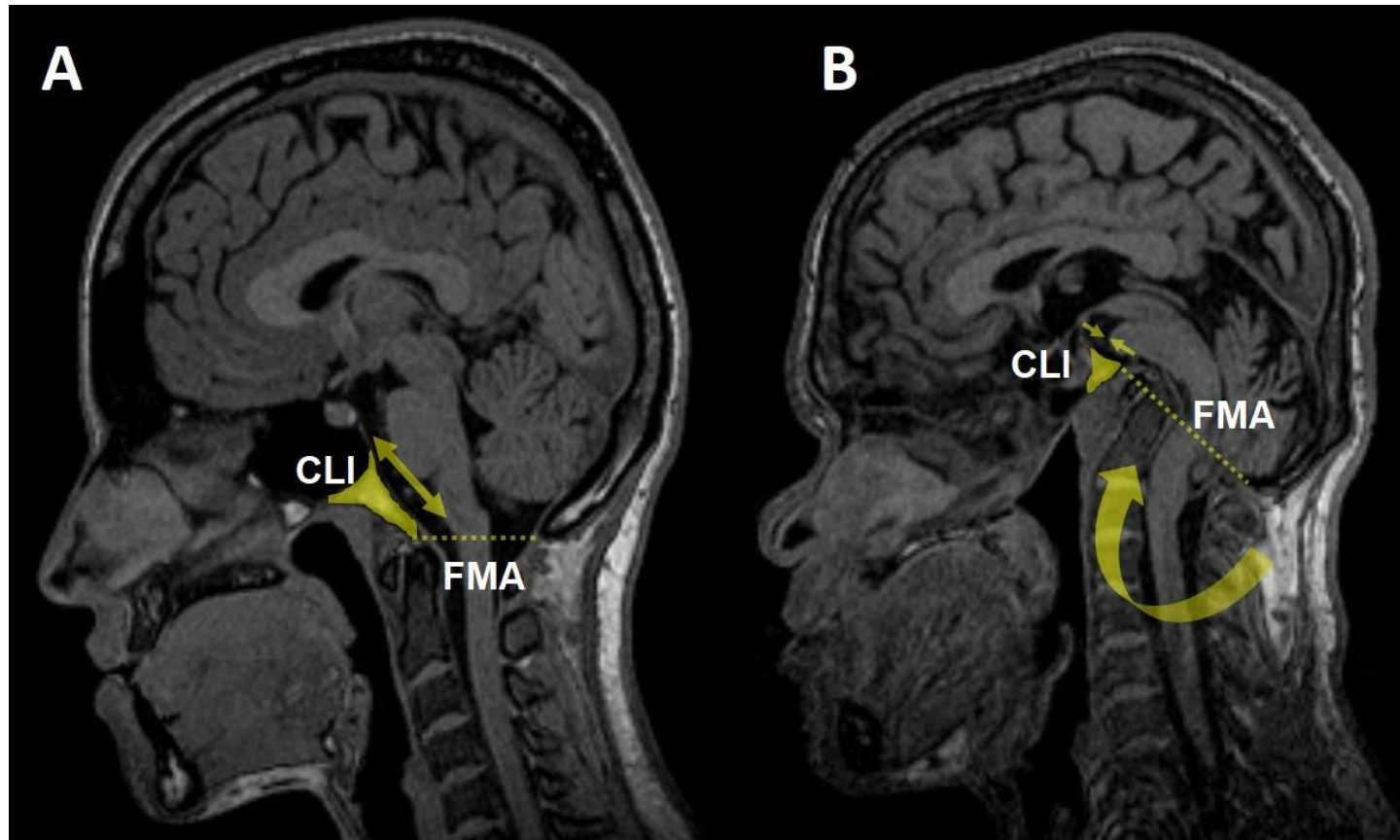


Figura 14 - Imagem de RM em vista sagital de um indivíduo controle (A) e de um caso com IB tipo B (B) comparando a metade inferior do clivo nos dois participantes.



A: Metade inferior do clivo (CLI) com tamanho preservado e contribuindo para a inclinação normal do forame magno (FMA). B: Clivo hipoplásico, a sua redução está associada à consequente aumento da inclinação do plano do forame magno (FMA). Fonte: O autor

2.5 ÍNDICES CEFÁLICOS: DA ANTROPOLOGIA À CLÍNICA

Por definição, um índice cefálico qualquer é representado pela proporção entre duas ou mais medidas cranianas, que representará em valores numéricos características morfológicas do crânio.

O ILC é definido como a divisão da largura biparietal pelo maior comprimento frontooccipital, que são reconhecidos clinicamente devido à sua validade e praticidade (HASS, 1952; MCINTYRE; MOSSEY, 2003). O ILC é comumente utilizado na antropologia para diversos fins, como na avaliação das diferenças populacionais e evolução dos padrões cranianos (NASCIMENTO et al., 2016; WOO; JUNG; TANSATIT, 2018).

Apesar dos relatos associando IB e crânios largos (GOEL, 2017), apenas recentemente o ILC foi testado na IB tipo B para avaliar a associação entre IB e formato do neurocrânio (NASCIMENTO et al., 2018). Os resultados indicaram uma maior projeção cefálica da JCV nos pacientes com elevados valores de ILC. Isso corroborou evidências de uma relação entre hiperbraquicefalia e IB tipo B no Nordeste do Brasil (NASCIMENTO et al., 2018).

Sabe-se que o ILC utiliza apenas medidas lineares dispostas em um plano transversal da cabeça (largura e comprimento). Tais medidas podem estar alteradas de forma secundária ao fenômeno principal da IB (NASCIMENTO et al., 2018). Nesse contexto, dados sobre o poder diagnóstico de índices cefálicos que avaliam a altura da cabeça ainda são ausentes na literatura.

Na técnica original, a avaliação do ILC era feita manualmente por meio de um paquímetro, mas com o advento dos exames de imagem, passou a ser possível determiná-lo por meio de radiografia de crânio, imagens bidimensionais e tridimensionais de tomografia computadorizada e ressonância magnética (VAN LINDERT; SIEPEL; DELYE, 2013).

Musa e colaboradores (2014) utilizaram o ILC para analisar e estimar alterações no desenvolvimento cerebral de crianças. O Índice médio para crianças com desenvolvimento cerebral normal foi $79,82 \pm 3,35$ e o das crianças com

desenvolvimento cerebral anormal foi $77,78 \pm 2,95$, porém os autores não verificaram diferença estatisticamente significativa.

Outro contexto clínico de emprego do ILC é o planejamento de procedimentos cirúrgico de deformações decorrentes de craniosinostoses em crianças (LIKUS et al. 2014). O valor médio do índice em crianças menores de 3 anos parece ter uma tendência para o perfil braquicefálico (LIKUS et al., 2014).

Além disso, a comparação da eficiência de técnicas cirúrgicas para a correção de craniosinostose também tem utilizado dentro outros critérios, a avaliação da correção dos valores do ILC, mensurados antes e após a cirurgia (HUGHES et al., 2018).

Embora seja amplamente empregado para avaliar o neurocrânio de crianças com craniosinostose, há discussões na literatura enfatizando que é necessário levar em consideração qual a sutura craniana acometida, onde outros índices podem ser melhor empregados em relação ao ILC (HUGHES et al., 2018; RUNYAN et al., 2020).

2.6 PROBLEMATIZAÇÃO

A alteração da base do crânio na IB tipo B resulta de um complexo processo de adaptação conformacional dos componentes ósseos da base, que mantém relação direta com os pontos de flexibilidade e crescimento nas sincondroses (DINIZ; BOTELHO, 2020). Isso repercute nas proporções e no formato da calota craniana (GOEL, 2017).

A perda de altura craniana tem sido constantemente relatada e associada também ao encurtamento do pescoço (BARROS et al., 1968; GOEL, 2017; NASCIMENTO et al., 2018). Por utilizar medidas lineares do plano transversal (largura e comprimento craniano), o ILC clássico pode não mensurar diretamente as alterações lineares da altura do crânio (HASS, 1952; MCINTYRE; MOSSEY, 2003).

3 HIPÓTESE

O presente estudo apresenta as seguintes hipóteses:

- O índice altura/largura e o índice craniano total podem apresentar valor de acurácia diagnóstica superior ao do índice clássico;
- O índice altura/largura e o índice craniano total podem apresentar relação com medidas da JCV usadas na avaliação da IB tipo B.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a acurácia diagnóstica de índices cefálicos para a IB tipo B.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Comparar sensibilidade e especificidade dos índices: largura/comprimento, altura/largura, e craniano total;
- b) Verificar a reprodutibilidade intra e interexaminador dos índices cefálicos;
- c) Identificar possíveis correlações entre índices cefálicos e: ângulo do forame magno, parâmetro de Chamberlain e ângulo clivocanal.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é observacional analítico do tipo caso-controle, com abordagem de acurácia diagnóstica de índices cefálicos para a IB tipo B. O protocolo de pesquisa seguiu as normativas do Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies (Stard, 2015).

Por envolver critérios diagnósticos baseados em dados retrospectivos de exames de imagem, esta pesquisa está classificada como nível de evidência científica II (NORTH AMERICAN SPINE SOCIETY, 2005). Desta forma, o estudo tem potencial de contribuir com a prática clínica relacionada à investigação de IB tipo B, bem como contribuir com estudos futuros.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO

A coleta e análise dos dados foram realizadas no Núcleo de Estudos e Pesquisa em Imaginologia (NEPI) do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB. Os projetos de pesquisa desenvolvidos no grupo têm como foco principal o estudo da anatomia humana e suas alterações através de métodos diagnósticos por imagem.

5.3 AMOSTRAGEM INICIAL DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Um serviço privado de radiologia localizado no estado da Paraíba disponibilizou, mediante termo de anuência (ANEXO B), a amostra de RM para a

presente pesquisa. As imagens compõem um banco de exames cedidos ao NEPI-UFPB.

Inicialmente, um tamanho amostral de 30 pacientes com IB tipo B e 87 controles foram estimados, o que representou um poder amostral de 90%. Essa estimativa foi feita do software NCSS (V.21.0.2) considerando um critério de definição de grupos com poder de 95%. No cálculo, também foi definido que os testes cefálicos avaliados no estudo seriam representados por dados numéricos contínuos.

A coorte relatada no presente estudo foi a mesma reportada em um estudo anterior desenvolvido pelo mesmo grupo (NASCIMENTO et al., 2019). Os critérios de seleção foram pacientes maiores que 18 anos de idade, sem história prévia de cirurgias craniocervicais, e exames sem artefatos de imagem. A seleção inicial dos participantes seguiu duas etapas, descritas a seguir:

- 1ª etapa: A primeira fase de amostragem foi para incluir pacientes pertencentes ao grupo controle. Os exames de RM de 92 pacientes sem hipótese diagnóstica de malformações da JCV e outras anomalias cranianas foram recrutados de forma consecutiva e randomizada. Neste grupo inicial, os exames foram realizados de setembro de 2011 a novembro de 2012. Anomalias da JCV foram ausentes nesse grupo, porém 1 exame foi excluído devido à degradação de imagem por artefato.
- 2ª etapa: A segunda etapa de amostragem foi para incluir pacientes pertencentes ao grupo com IB. Assim, uma amostragem por conveniência foi conduzida através de uma busca automática usando os termos “invaginação basilar” e “impressão basilar” no sistema de informação radiológica local, o Radiological Information System daquele mesmo serviço. Nesta fase, foram incluídas RM de 39 pacientes adultos com exames realizados de novembro de 2012 a maio de 2017, cujo laudos referiam no texto o diagnóstico de IB.

Após a amostragem inicial, foi estabelecido o protocolo para definição final dos grupos de estudo, que representou a terceira etapa descrita na próxima seção.

5.4 DEFINIÇÃO DOS GRUPOS CASO E CONTROLE

Nesta fase, um padrão de referência para critério final de IB foi definido. Assim, o protocolo foi a análise das imagens no plano sagital mediano em T1 por dois neuroradiologistas com mais de 15 anos de experiência. Todos os exames foram avaliados de forma aleatória e independente por cada neuroradiologista, sem que este tivesse conhecimento do diagnóstico inicial ou do grupo de origem dos exames.

Na avaliação, a relação anatômica entre óbex e ápice do dente do eixo (processo odontóide) foi definida como referência. O óbex foi considerado como um marco divisório para a estratificação final dos grupos (FERNANDEZ-GIL et al., 2010; QUISLING; QUISLING; MICKLE, 1993; STANDRING et al., 2008).

Assim, o paciente era classificado como portador de IB sempre que o ápice do dente do eixo ultrapassava cefalicamente, no plano transversal, o nível do óbex. Os neuroradiologistas usaram o software Osirix® (V.3.9.2) para essa avaliação.

5.5 AFERIÇÃO DOS ÍNDICES CEFÁLICOS

Outros dois examinadores blindados para dados clínicos e de amostragem realizaram a craniometria prospectiva em duas ocasiões (duplo-cego). Os índices cefálicos avaliados no presente estudo foram: largura/comprimento (ILC), altura/largura (IAL) e craniano total (ICT).

Esses índices foram calculados a partir de três medidas principais da cabeça: Largura, altura e comprimento. Essas medidas foram calculadas usando a superfície da pele como marco. Todas as mensurações foram com reconstruções multiplanares isotrópicas de RM (Fig. 15), e estão descritas a seguir:

- a) Comprimento máximo – definido como o maior comprimento entre as regiões frontal e occipital em plano sagital;
- b) Largura biepaural – definida como a maior largura entre regiões temporais em plano coronal;

- c) Altura craniana – definida como a maior altura perpendicular entre a linha do plano auricular e vértice do neurocrânio em plano coronal. O plano auricular é aquela representada por uma linha que tangencia o poro direito e esquerdo, localizado na parte superior do poro acústico externo.

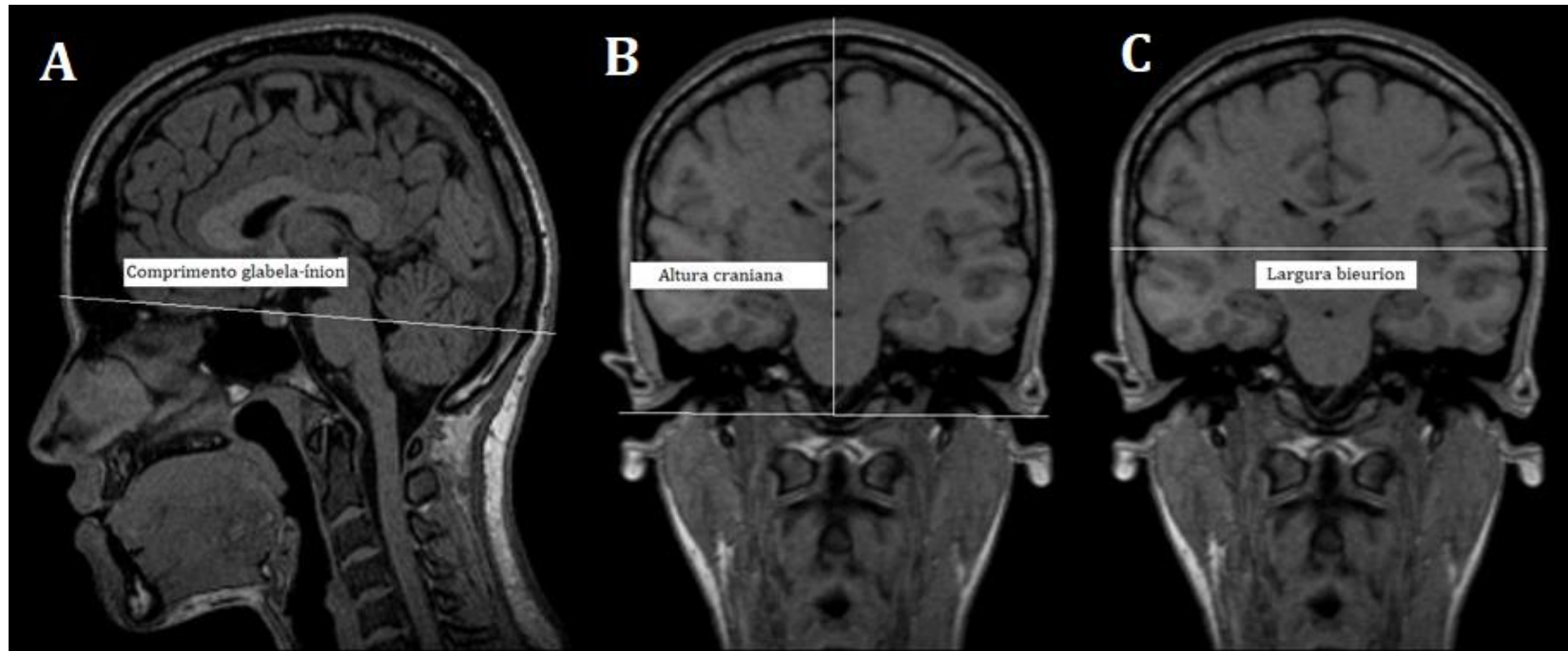
Assim, usando essas três medidas lineares da cabeça, os índices cefálicos foram avaliados, são eles: índice largura / comprimento; índice altura / largura, e [largura-altura] / comprimento, este definido como índice total). Após esses cálculos, os resultados de cada índice foram então multiplicados por 100. A craniometria foi realizada usando o software Osirix (v.3.9.2).

No intuito de verificar as proporções cranianas, também foram mensuradas distâncias usando a parte cortical óssea, as quais estão descritas abaixo:

- a) Comprimento frontoccipital – definido como o comprimento entre glabella e ínio, obtido em plano sagital;
- b) Largura bieurio – definida como a maior largura entre regiões temporais ou parietais em plano coronal;
- c) Altura basilar – definida como a maior altura entre básico (margem anterior do forame magno) e parte superior do neurocrânio, obtida em plano sagital.

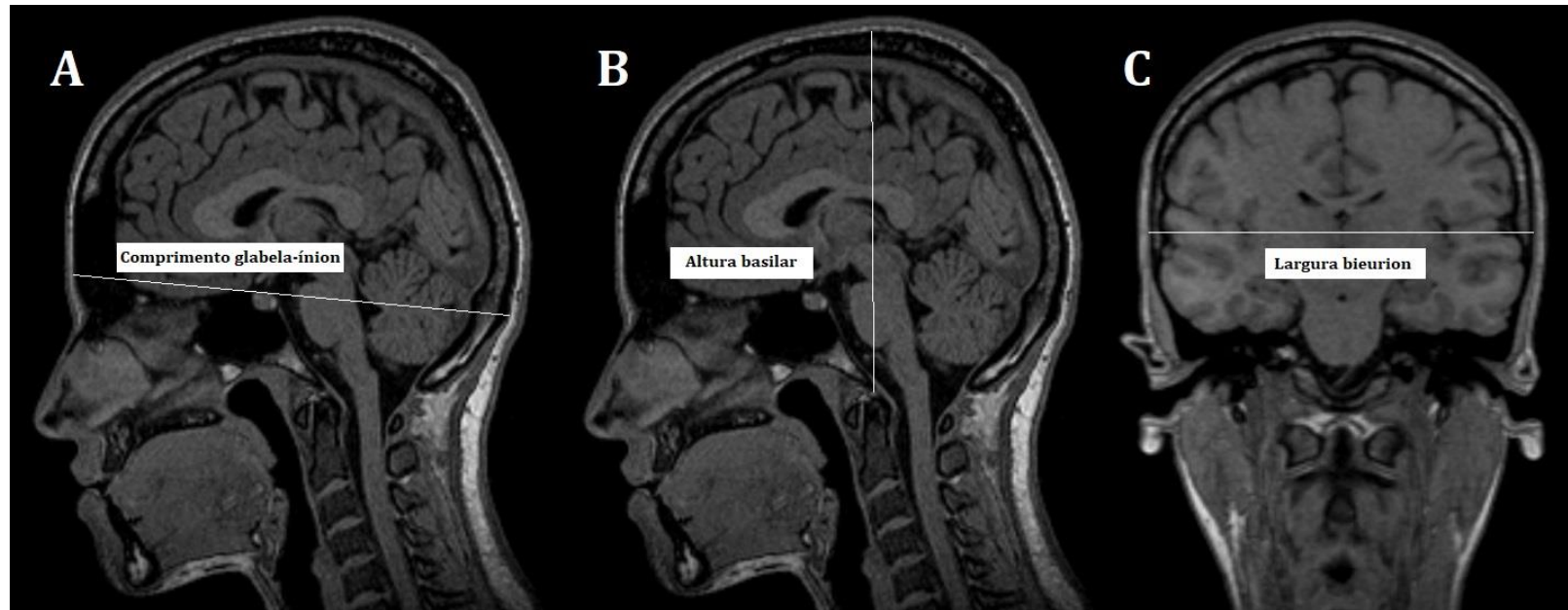
Deste modo, também foram formuladas as seguintes proporções cranianas: proporção largura / comprimento; proporção altura basilar / largura; e proporção [largura-altura basilar] /comprimento (Fig. 16). Estas proporções foram avaliadas quanto à possível relação com os parâmetros da JCV, ambas mensurações utilizando marcos anatômicos ósseos.

Figura 15 Imagem de RM (T1 MP-RAGE) evidenciando medidas lineares na cabeça (comprimento, altura e largura) usadas para o cálculo dos índices cefálicos.



A: Comprimento máximo definido como o maior comprimento fronto-occipital no plano sagital; B: Altura entre o ponto médio da linha do plano auricular (tangente ao porion) e a parte superior da cabeça no plano coronal. C: largura bieurion representada como a maior distância entre as duas regiões temporais no plano coronal. Comprimento craniano (175,5 mm), altura craniana (119,5 mm), e largura craniana (138,3mm). Fonte: O autor

Figura 16 Imagem de RM (T1 MP-RAGE) evidenciando medidas lineares no crânio (comprimento, altura basilar e largura) de um participante controle.



A: Comprimento máximo definido como o maior comprimento fronto-occipital no plano sagital; B: Altura basilar entre bácio e a parte superior do crânio no plano sagital. C: largura bieurion representada como a maior distância entre as duas regiões temporais no plano coronal. Comprimento craniano (167,3 mm), altura craniana (137,1 mm), e largura craniana (129,1mm).

Fonte: O autor

A terminologia do estudo foi baseada no STARD e está resumida na tabela 1.

Tabela 1 - Descrição da terminologia do estudo

Termo	Explicação
Teste	Avaliação cefálica para investigação da IB tipo B
Teste diagnóstico	ILC, IAL, ICT
Condição Alvo	IB tipo B
Padrão-ouro	Avaliação independente de dois neuroradiologistas
Sensibilidade	Proporção de diagnósticos positivos nos casos de IB
Especificidade	Proporção de diagnósticos negativos no grupo controle
Uso previsto	Investigação da IB tipo B

Fonte: O autor (2021).

Entende-se por avaliação cefálica no presente estudo apenas aqueles índices que utilizaram a superfície da pele, ou seja, é uma menção à avaliação da “cabeça” do indivíduo; e por avaliação das proporções cranianas apenas aqueles testes que utilizaram a superfície óssea, ou seja, em relação ao crânio propriamente dito.

As proporções cranianas foram estudadas para partir de um pressuposto de que o fenômeno da IB é ósseo, com o intuito de identificar possíveis relações entre a IB tipo B e as dimensões ósseas cranianas.

Os índices cefálicos foram estudados como meio de avaliar se as postuladas relações entre o fenômeno da IB tipo B e o crânio poderiam também ser investigadas utilizando a cabeça do indivíduo, visto que nos índices cefálicos poderia existir alguma interferência dos tecidos moles.

5.6 AFERIÇÃO DOS PARÂMETROS DA JUNÇÃO CRANIOVERTEBRAL

A IB tipo B é uma condição caracterizada por displasia da base craniana, especialmente na região do forame magno (SMOKER, 1994). Na avaliação da base do crânio o presente estudo destacou a deformação do forame magno como foco de avaliação da base craniana para posterior correlação com as proporções cranianas.

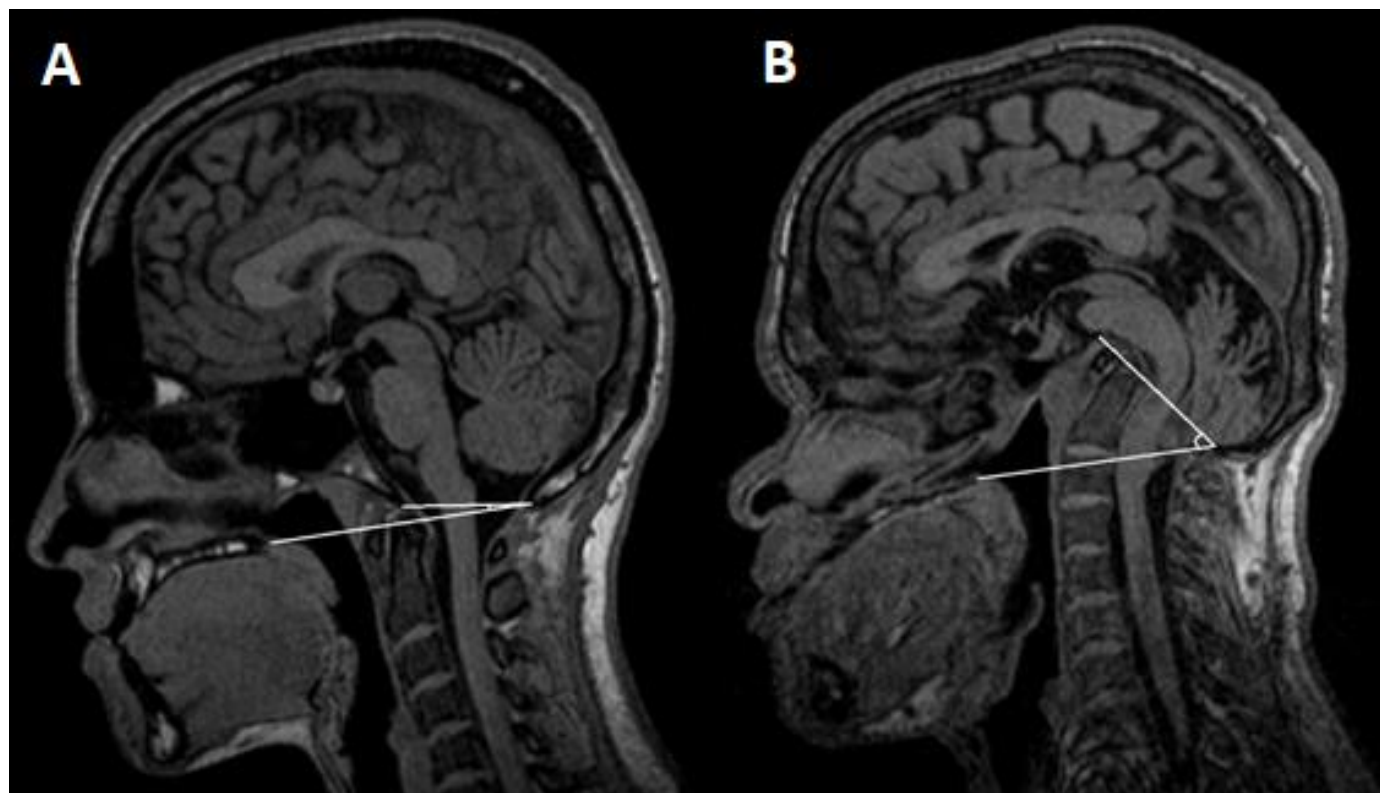
O ângulo do forame magno (AFM) foi proposto pela primeira vez no presente estudo como parâmetro para avaliação da IB tipo B (NASCIMENTO et al., 2021). Essa medida é mensurada em vista sagital, com a formação feita por duas linhas: uma que é desenhada entre margem posterior do palato duro e margem posterior do forame magno (vértice do ângulo) e outra deste ponto até a margem anterior do forame magno (básio) (Fig. 17).

O estudo também avaliou dois parâmetros de avaliação do dente do áxis. Ambos os parâmetros foram obtidos no plano sagital que melhor demonstrou o ápice do dente do áxis e aqueduto mesencefálico (SMOKER, 1994). São eles:

1 – Parâmetro de Chamberlain (1939) – primeiramente, foi traçada a linha de Chamberlain, que parte da espinha nasal posterior até a margem posterior do forame magno. Posteriormente, foi calculada a distância entre ápice do dente do áxis e a linha de Chamberlain (DOLC) (Fig. 18).

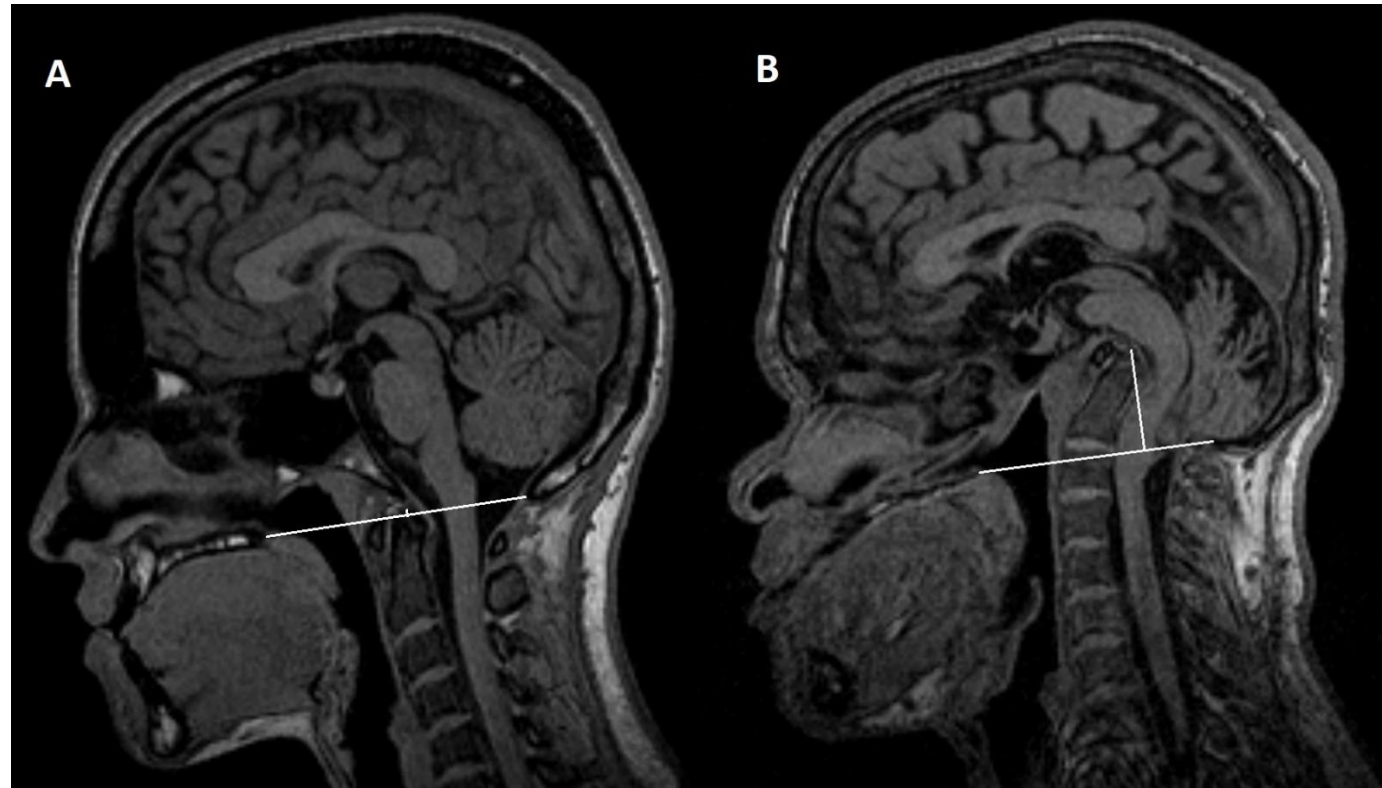
2- Ângulo clivocanal (SMOKER, 1994) – o ACC foi calculado como uma linha tangente ao clivo e outra tangente à margem posterior do dente do áxis. O ACC é definido como o ângulo anterior formado pela intersecção das duas linhas (Fig.19).

Figura 17 – Imagem de RM (T1 MP-RAGE) mostrando o AFM em um participante controle (A) e com IB (B).



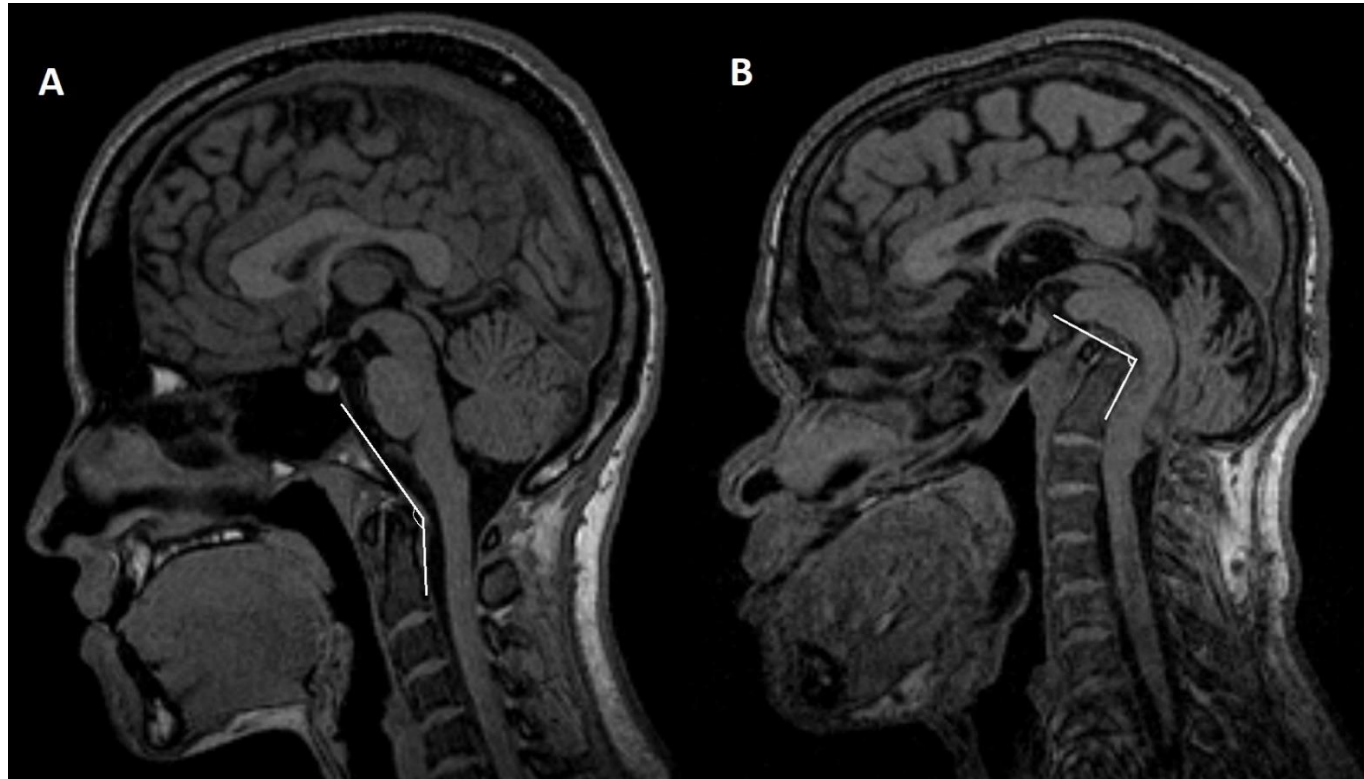
A. Participante controle com AFM de 8 graus. O clivo é robusto sem evidência de hipoplasia e deformação da base do crânio. B. Participante com IB tipo B mostrando uma grande inclinação de 59 graus do forame magno. Fonte: Elaboração própria.

Figura 18 – Imagem de RM (T1 MP-RAGE) mostrando a DOLC em um participante controle (A) e com IB (B).



A. Participante controle com DOLC de 8 graus. O clivo é robusto sem evidência de hipoplasia e deformação da base do crânio. B. Participante com IB tipo B mostrando uma grande projeção cefálica do dente do eixo associada a grande deformação do tronco encefálico. Fonte: O autor

Figura 19 – Imagem de RM (T1 MP-RAGE) mostrando o ACC em um participante controle (A) e paciente com IB (B).



A. Participante controle com ACC de 8 graus. O clivo é robusto sem evidência de hipoplasia e deformação da base do crânio. B. Participante com IB tipo B mostrando uma grande cifose craniocervical evidenciada por redução do ACC. Associado à compressão do tronco encefálico. Fonte: O autor.

5.7 TÉCNICA DOS EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A amostra de exames de RM foram realizadas em um aparelho de campo aberto de 0,35 Teslas (Magnetom CI, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany).

Por se tratar de uma coorte previamente relatada, a técnica de exame é descrita como sendo a mesma descrita por Nascimento e colaboradores (2019). As características descritas a seguir fazem parte do protocolo de RM de crânio da clínica privada. Apenas a sequência de pulso T1 sagital volumétrica foi usada, denominada pela fabricante magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP RAGE), na fase sem contraste endovenoso. Os exames de imagem foram armazenados no formato “Digital Imaging and Communications in Medicine” (DICOM).

Os parâmetros de imagem foram: Voxel isotrópico que variou de 0,9 a 1,1 mm; FOV 270 mm e fase de 81,3%; resolução base de 256; fase e resolução de 100%; número de aquisições, 1; TE de 6,5s; TR, 18s; ângulo de giro de 30°.

Limitações de sinal tecidual da RM de baixo campo foram compensadas por um longo tempo de aquisição de 7 minutos e 52 segundos, para obter uma razão satisfatória de sinal/ruído, comparável àquela usualmente obtida habitualmente dentro de 4 a 5 minutos em um aparelho de 1,5 Tesla.

5.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas no software Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 20.0. Todas as análises estatísticas foram calculadas no intervalo de confiança de 95% e estão descritas nas subseções a seguir. Tabelas e gráficos foram utilizados para representar os resumos estatísticos.

5.8.1 Caracterização dos grupos

A índice Kappa foi usado para avaliar a concordância de leitura dos dois neurorradiologistas para a definição dos grupos. Os grupos de participantes com IB tipo B e controles tiveram seu perfil caracterizados em relação as medidas de

tendência centrais e dispersão. Para isso, aplicamos o teste de Kolmogorov-Smirnov com ajuste de Lilliefors para avaliar se os índices cefálicos e parâmetros da JCV apresentaram distribuição paramétrica ou não-paramétrica. Assim, o teste t de Student foi usado para comparação dos grupos.

5.8.2 Confiabilidade e desempenho diagnóstico

O presente estudo usou o coeficiente de correlação intra-classe (CCI) para analisar a confiabilidade intra e interexaminador dos índices cefálicos. Os seguintes valores foram considerados para interpretação da confiabilidade: 0,41 – 0,60 (concordância moderada); 0,61 – 0,80 (concordância substancial); 0,81 – 1,00 (concordância alta) (XU; GONG, 2016).

A área sob a curva ROC indicou o desempenho diagnóstico dos índices cefálicos. Essa ferramenta é indicada para avaliar a sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte, sem sofrer efeito da prevalência da doença (ZWEIG; CAMPBELL, 1993).

A área formada pela curva ROC pode variar entre 0 e 1, quanto maior a distância da linha diagonal, a ROC indica um teste com melhor desempenho diagnóstico, que se aproxima de 1 (100%), enquanto a linha diagonal representa um teste de classificação aleatória (ZWEIG; CAMPBELL, 1993).

Aplicamos a correlação de Pearson para verificar a relação entre índices cefálicos e medidas da JCV.

5.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho, que foi desenvolvido com IRM de cabeça, foi aprovado pelo comitê de ética institucional, registrado sob o número 16933519.0.0000.8069 e com isenção de consentimento informado.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS

Após a leitura prospectiva das imagens, cinco pacientes caracterizados inicialmente com IB foram remanejados para o grupo controle, pois não preencheram o critério de definição final para a IB. Além disso, esses participantes não apresentaram evidência de compressão na medula espinal. Por sua vez, os participantes do grupo controle inicial não apresentaram diagnóstico de IB segundo a avaliação prospectiva dos neurorradiologistas. A concordância entre neurorradiologistas foi estatisticamente significativa ($Kappa=0,91$; $P=0,0001$).

31 exames de participantes com IB tipo B (mulheres=15) e de 96 participantes controles (mulheres=43) representaram os grupos finais de estudo, com idade média de $53,9 \pm 18,5$ e $46,2 \pm 18,6$ anos, respectivamente. Não houve diferença significativa para idade ou sexo ($P > 0,05$).

A Tabela 2 mostra as manifestações clínicas dos participantes, dados estes que foram retirados dos relatórios radiológicos. A Tabela 3 mostra os achados de imagem após a leitura prospectiva das imagens.

Tabela 2 Apresentações clínicas dos participantes do estudo

Apresentações clínicas	IB (n= 31)	Controles (n=96)
Tontura	8	0
Cefaleia	4	22
Cervicalgia	2	0
Convulsões	6	0
Distúrbios motores e/ou sensitivos	11	0
Acidente vascular encefálico	0	13
Enxaqueca	0	4
Epilepsia	0	21
Demência	0	13
Vertigem	0	15
Distúrbio auditivo	0	8

Fonte: O autor (2021).

Tabela 3 Achados radiológicos presentes nos participantes de estudo.

Achados radiológicos	IB (n= 31)	Controles (n=96)
Chiari	19	0
Siringomielia	9	
Platibasia	25	0
Hipoplasia de clivo	15	0
Hipoplasia de côndilos occipitais	22	0

Fonte: O autor (2021).

A caracterização dos grupos de acordo com os índices cefálicos e medidas da JCV está apresentada na **Tabela 4**.

Tabela 4 Caracterização dos grupos de acordo com os parâmetros craniométricos do estudo.

Grupo controle		Grupo com IB	
Testes craniométricos	Média ± DP	Média ± DP	teste T
ILC	83.9 ± 4.6	86.4 ± 4.9	$P < 0.014$
IAL	61.4 ± 3.5	54.6 ± 4.1	$P < 0.000$
ICT	22.5 ± 5.9	31.7 ± 6.6	$P < 0.000$
AFM	11.6 ± 4.9	25.9 ± 9.3	$P < 0.000$
DOLC	1.9 ± 3.7	12.1 ± 5.5	$P < 0.000$
ACC	156.8 ± 9.7	135.9 ± 16.1	$P < 0.000$

DP: Desvio padrão; ILC: índice largura/comprimento * 100; IAL: índice altura/largura * 100; ICT: índice [altura-largura] / comprimento * 100; AFM: Ângulo do forame magno; DOLC: Distância do ápice do dente do eixo para a linha de Chamberlain (mm); ACC: Ângulo clivocanal (°).

Fonte: O autor (2021).

Todos os índices cefálicos mostraram diferença significativa entre os grupos ($P < 0,05$). Quando comparados ao grupo controle, o grupo com IB mostrou valores médios altos para o ILC e ICT, mas baixos valores para o IAL.

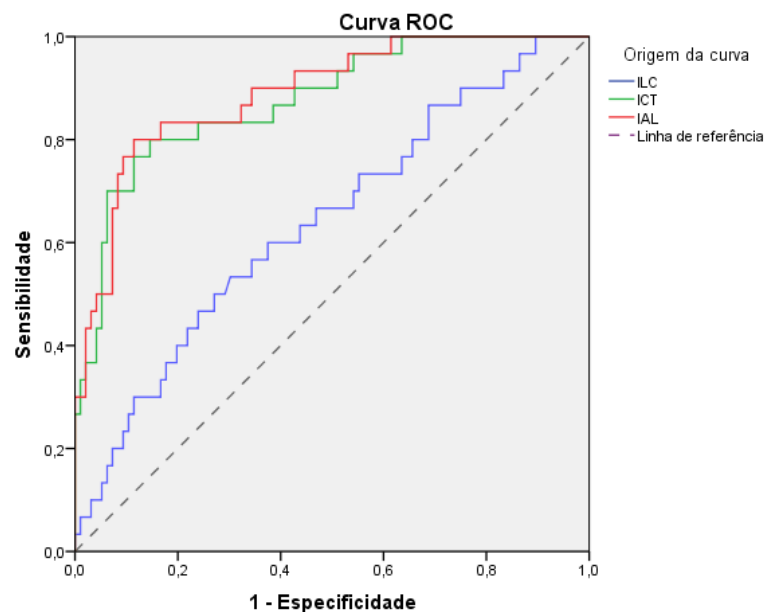
Considerando que o AFM é uma medida de avaliação proposta pelo presente estudo, os resultados mostraram que o AFM também mensurou de forma significativa a deformação do forame magno na IB tipo B.

6.2 CURVA ROC DOS ÍNDICES CEFÁLICOS

A confiabilidade intra-examinador das medidas foi: ILC= 0,94; IAL= 0,96; e ICT=0,95 ($P < 0,05$). Já a inter-examinador foi: ILC=0,94; IAL= 0,95; e ICT= 0,96 ($P < 0,05$).

A área sob a curva ROC dos índices cefálicos estão representadas na **Tabela 5** e ilustradas na **Figura 20**. Dentre todos os índices cefálicos investigados, os resultados mostraram que o IAL teve a maior área sob a curva ROC em relação aos demais índices, seguido do ICT e do ILC ($P < 0,05$).

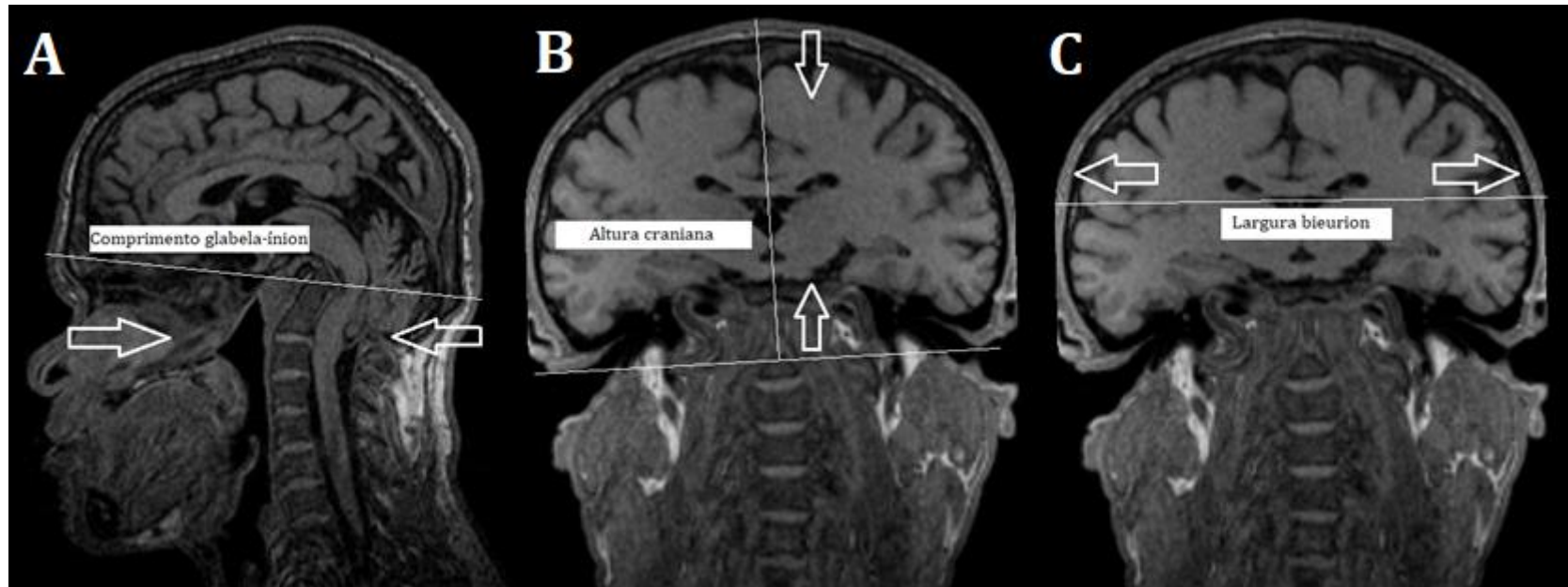
Figura 20 Curva ROC dos índices cefálicos na investigação de IB tipo B.



ILC: índice largura/comprimento * 100; IAL: índice altura/largura * 100; ICT: índice [largura-altura] / comprimento * 100; $P < 0,0001$.

Os resultados mostraram uma forte associação entre IB tipo B e a braquicefalia. Isso estava associado à redução na altura craniana, aumento de largura e redução de comprimento cranianos. **A figura 21** mostra a direção de mudanças das três medidas lineares nos pacientes com IB tipo B.

Figura 21 Imagem de RM (T1 MP-RAGE) evidenciando o sentido de alterações das medidas lineares da cabeça em um participante com IB tipo B



Apresentação clínica de estrabismo convergente e malformação de Chiari associada. A: Comprimento fronto-occipital apresenta restrição visualizada em plano sagital, (170 mm). B: Altura entre o ponto médio da linha do plano auricular e parte superior da cabeça também apresenta restrição visualizada no plano coronal, (89,2 mm). C: largura bieurion apresenta um aumento em relação as outras medidas lineares (166,9 mm). As setas indicam a direção de redução ou aumento de medidas lineares.

Fonte: O autor.

Tabela 5 Área sob a curva ROC dos índices cefálicos para investigação de IB tipo B.

Testes	AUC	Valor de P	Limite inferior	Limite superior	Cut-off	Sensibilidade.	Especificidade
ILC	0,639	<0,0001	0,525	0,753	77	1	0,083
					78	0,967	0,225
					80	0,900	0,240
					82	0,767	0,254
					84	0,667	0,500
					86	0,533	0,667
					88	0,400	0,802
					89	0,300	0,854
					90	0,167	0,927
IAL	0,874	<0,0001	0,806	0,925	62	1	0,376
					61	0,947	0,480
					60	0,913	0,667
					59	0,880	0,792
					58	0,747	0,855
					57	0,613	0,897
					56	0,580	0,917
					55	0,447	0,938
					54	0,447	0,949
ICT	0,846	<0,0001	0,772	0,912	20	1	0,293
					22	0,937	0,418
					24	0,803	0,553
					26	0,770	0,657
					28	0,770	0,804
					29	0,670	0,866
					30	0,603	0,918
					31	0,4700	0,918
					32	0,413	0,918

ILC: índice largura/comprimento * 100; IAL: índice altura/largura * 100; ICT: índice [altura-largura] / comprimento * 100; AUC: Área sob a curva ROC; Cut-off: Critérios de corte.

Fonte: O autor (2021).

6.3 RELAÇÃO ENTRE MEDIDAS DA JCV E PROPORÇÕES DO NEUROCRÂNIO.

As correlações entre as medidas da JCV e as proporções cranianas estão resumidas na **Tabela 6**.

Tabela 6. Correlações entre medidas da JCV e proporções do neurocrânio

Correlações		Pearson, valor de P
AFM	$\frac{\text{Altura basilar}}{\text{Largura}}$	Pearson (-0,840) $P=0,001$
	$\frac{\text{Largura}}{\text{Comprimento}}$	Pearson (0,464) $P=0,001$
	$\frac{\text{Largura} - \text{altura basilar}}{\text{Comprimento}}$	Pearson (0,846) $P=0,001$
ACC	$\frac{\text{Altura basilar}}{\text{Largura}}$	Pearson (0,438) $P=0,001$
	$\frac{\text{Largura}}{\text{Comprimento}}$	Pearson (-0,145) $P=0,052$
	$\frac{\text{Largura} - \text{altura basilar}}{\text{Comprimento}}$	Pearson (-0,437) $P=0,001$
DOLC	$\frac{\text{Altura basilar}}{\text{Largura}}$	Pearson (-0,759) $P=0,001$
	$\frac{\text{Largura}}{\text{Comprimento}}$	Pearson (0,348) $P=0,001$
	$\frac{\text{Largura} - \text{altura basilar}}{\text{Comprimento}}$	Pearson (0,754) $P=0,001$

Fonte: O autor (2021).

Os resultados mostrados na tabela 6 evidenciaram correlações significantes entre as medidas da JCV (AFM; ACC; DOLC) e as três proporções cranianas. As

correlações moderadas foram aquelas entre medidas da JCV e a proporção entre altura basilar/largura. Entretanto, as correlações que mais destacaram foram aquelas observadas para o AFM.

A correlação inversamente proporcional entre o AFM e a proporção altura basilar/largura sugeriu que maiores valores de AFM estavam associados à menores valores da proporção altura basilar/largura. Isso pode ser explicado pelo fato de a altura basilar e o AFM utilizarem o bázio como marco anatômico, região onde o fenômeno da IB tipo B ocorre com mais destaque.

Os valores elevados de AFM estiveram associados a um clivo mais hipoplásico e projetado superiormente, repercutindo diretamente na redução da altura basilar. Assim, a altura basilar foi reduzida nos pacientes acometidos por essa condição.

A correlação diretamente proporcional entre AFM e a proporção largura/comprimento, embora significativa, foi discreta em relação às demais proporções cranianas. Em comparação à proporção altura basilar/largura, a alteração na proporção largura/comprimento esteve menos relacionada ao fenômeno da IB.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou o poder diagnóstico de três índices cefálicos para a IB tipo B, o ILC, IAL e ICT. Os resultados mostraram que o IAL apresentou a maior área sob a curva ROC. Isso significou que a proporção da altura da cabeça em relação à largura foi um importante indicador da IB em torno de um eixo vertical, mais do que em um eixo horizontal como evidenciado até então pelo ILC clássico descrito por Hass (1952). Todos os índices cefálicos e parâmetros da JCV apresentaram precisão intra e interexaminador de no mínimo 94%, revelando-se como parâmetros reproduzíveis.

Os grupos caso e controle apresentaram valores de índices cefálicos significativamente diferentes entre os grupos, com médias representativas de crânios baixos, largos e curtos, representativos da braquicefalia, que é comum na região Nordeste (NASCIMENTO et al., 2018). Essa característica foi mais pronunciada no grupo caso, que de acordo com o ILC apresentou perfil hiperbraquicefálico. Além disso, os valores médios dos parâmetros da JCV também foram significativamente diferentes entre os grupos do estudo, porém, esse dado era esperado visto que tais parâmetros representam diretamente o fenômeno da IB.

Os pontos de corte provenientes da curva ROC mostraram que os menores valores de IAL apresentaram tendência para maior especificidade. Os dados indicaram uma especificidade de aproximadamente 95% considerando o menor critério de corte para o IAL, que foi 54. Este ponto de corte é próximo da média apresentada pelo grupo com IB. O desvio padrão do IAL no grupo com IB também revelou limites interessantes, que quando aplicados para os critérios indicados pela curva ROC apresentaram valores robustos de especificidade e sensibilidade.

As evidências da curva ROC sugeriram que o IAL foi um parâmetro de poder diagnóstico satisfatório, podendo desta forma ser testado e ajudar na investigação da IB tipo B. Aliado aos sintomas clínicos, os resultados observados em relação ao desempenho diagnóstico do IAL podem colaborar na tomada de decisão por clínicos durante o encaminhamento de um paciente para realizar exames avançados de imagem, como tomografia computadorizada e RM.

Os três índices avaliados no presente estudo podem ser obtidos com mensurações externas à cabeça de um indivíduo, isso os torna potencialmente aplicáveis durante um exame físico, e com potencial de serem reproduzidos em futuros estudos de coortes prospectivas. Juntamente aos resultados obtidos, essa viabilidade destaca a necessidade e importância das investigações morfológicas no contexto de estudos clínicos sobre a IB, de forma a compreender não apenas o fenômeno isolado na JCV, mas também as repercussões no neurocrânio como um todo.

Como a coorte avaliada no presente estudo é predominantemente braquicefálica é possível que os critérios de corte do presente estudo possam representar, em outras populações de perfis cranianos mais estreitos, tendência a menores valores de sensibilidade e maior especificidade. Isso destaca a necessidade de estudos em outros grupos populacionais, com fenótipo de cabeça mais discrepante, testarem seus próprios limites de corte e analisar a distribuição de suas respectivas sensibilidade e especificidade, evitando desta forma potenciais vieses epidemiológicos.

Quando comparado ao ILC clássico, o IAL e o ICT mostraram melhor poder diagnóstico. Uma provável teoria para justificar esses resultados é o fato de o IAL e o ICT utilizarem a altura craniana em suas fórmulas, estando deste modo, diretamente relacionado ao fenômeno de perda de altura craniana que é comum na IB tipo B (GOEL, 2017), também comprovada no presente estudo através da altura basilar reduzida.

As correlações observadas entre medidas da JCV e proporções do neurocrânio sugeriram que a IB tipo B repercute significativamente nas dimensões cranianas, com destaque para redução da altura craniana, aumento da largura, e em menor grau para redução do comprimento. Esses dados sugerem que há mecanismos de compensação craniana na tentativa de poder alojar todo o conteúdo encefálico. As relações até então postuladas entre o fenômeno da IB tipo B e a braquicefalia foram observadas, sobretudo em crânios com altura reduzida.

Considerando a correlação IAL-AFM pode-se observar que valores maiores do AFM estiveram associados à menores valores de IAL, revelando uma relação inversamente proporcional entre o aumento nos valores do AFM, provavelmente como consequência da deformação da base do crânio, e a redução do IAL, devido à perda de altura em detrimento do aumento da largura da cabeça. O presente estudo foi o primeiro a descrever o IAL e o AFM como medidas de avaliação da IB tipo B no mundo.

Recentemente, o AFM teve a sua validação e publicação realizada em um importante periódico internacional de neurocirurgia, sendo produto direto do presente estudo (NASCIMENTO et al., 2021). Esse ângulo representa a anatomia conformacional do forame magno, mais precisamente a sua inclinação em relação à um plano “transversal”, com valores elevados do AFM mais associados a displasias de IB tipo B que acometem o clivo, sendo desta forma, um importante indicador de deformações na base do crânio.

Considerando as medidas de avaliação do dente do eixo, as correlações do DOLC foram bastante destacadas quando comparadas às aquelas do ACC. Observou-se que a correlação do DOLC foi similar a verificada para o AFM, inclusive em relação sentido da correlação, se positiva ou negativa. Isso pode ser justificado pelo fato de ambas medidas apresentarem valores maiores para os casos de IB tipo B e menores para participantes controles. Quando comparados aos controles, o grupo com IB teve um valor de ACC reduzido em aproximadamente 20 graus enquanto o AFM apresentou uma maior inclinação média de 14,3 graus. Esses resultados reforçam a alteração primária da base craniana na IB tipo B.

Os resultados observados na correlação entre JCV e formato do neurocrânio fortaleceram os relatos históricos que associavam a IB e braquicefalia (BARROS et al., 1968; NETO; BERTHOLDO, 2017). Uma hipótese para isso seria que a parte petrosa dos ossos temporais acompanharia essa “invaginação” com uma maior inclinação bilateral da parte escamosa, tornando a parte lateral do crânio mais convexa e reduzindo a altura. Isso tornaria o crânio com aspecto mais achatado no eixo vertical.

Nos 12 primeiros meses de vida, é possível verificar que há uma interdependência entre as dimensões cranianas, com tendência para maior comprimento em relação à largura (MEYER-MARCOTTY et al., 2014). Esse padrão de crescimento craniano é um importante componente para compreender a relação entre IB tipo B e o formato da cabeça. As mudanças do osso occipital observadas nesses pacientes representam um fenômeno que pode ser o precursor das adaptações dimensionais do neurocrânio (BOTELHO, 2019).

A base do crânio tem um crescimento de origem cartilaginosa e a sincondrose esfenoccipital é uma das principais para o crescimento craniano em comprimento (MANN et al., 2000; MADELINE, ELSTER, 1995), no qual o processo de sinostose é completado em torno dos 16 anos de idade (BAYRAK; DUYGU; BULUT, 2020). Disfunções de crescimento nessa sincondrose são evidenciadas por hipoplasia do basisfenóide e basioccipital na IB (NASCIMENTO et al., 2020; SMOKER 1994). Há casos em que o clivo é tão curto que a JCV se torna uma cifose craniovertebral (BOTELHO et al., 2018), como observada pelos parâmetros da JCV no presente estudo.

Estudos experimentais têm mostrado que disfunções de crescimento da sincondrose esfenoccipital estão relacionadas a defeitos na via de sinalização do ácido fosfatídico (NISHIOKA et al., 2016) e mutações do gene FGFR3 (OZAKI et al., 2020; MATSUSHITA et al., 2009), que podem resultar em defeitos de crescimento de base de crânio e consequentemente influência no crescimento do neurocrânio (VORA, 2017).

O presente estudo sugere que a restrição de crescimento da base do crânio em comprimento provoca compensações de crescimento na largura com consequente redução da altura craniana nos pacientes com IB tipo B. Em futuras investigações, potenciais biomarcadores poderia também contribuir no rastreio inicial, principalmente para a identificação dos estágios iniciais e/ou se uma criança estaria no risco de desenvolver a doença durante seu crescimento e desenvolvimento.

Como reportado no método do estudo, o protocolo avaliou apenas a IB tipo B. É importante destacar isso visto que a IB tipo A não necessariamente ocorre devido

alterações primárias na base do crânio. Sendo assim, os resultados obtidos no presente estudo não podem ser extrapolados para a IB tipo A (GOEL, 2004; NASCIMENTO 2021). Destaca-se ainda que outras malformações comumente associadas à IB na literatura internacional, como a síndrome de Klippel-Feil, não foram observadas no grupo com IB.

7.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devido à predominância de cabeças braquicefálicas deste estudo, é possível que os critérios de corte observados na curva ROC sejam elevados quando comparados a outras populações dolicocefálicas, que em teoria poderia fazer esses valores com alta especificidade, mas baixa sensibilidade em outras populações. Isso poderia gerar avaliações falso-negativos, especialmente nos casos de IB mais leves. Assim, torna-se necessário aplicar estudos similares com outras populações que apresentam maior frequência de cabeças dolicocefálicas.

Outros fatores como envelhecimento associado à atrofia cerebral poderiam teoricamente influenciar as dimensões cranianas. Entretanto, sabe-se que pacientes com IB tipo B geralmente são diagnosticados a partir da terceira década de vida, antes que a atrofia senil tenha sido instalada (BARROS et al., 1968; NASCIMENTO et al., 2020; SILVA et al., 1994). O grupo caso teve uma idade média de aproximadamente 54 anos no presente estudo.

O grupo controle apresentou várias manifestações neurológicas, o ideal seria a presença de participantes assintomáticos. Essa limitação foi inerente ao fato de o estudo ser retrospectivo, ou seja, o grupo controle foi representado por participantes que realizaram o exame de RM no passado, e por indicações diversas, mas que não tiveram relação explícita ou comprovação radiológica de IB. Esse fato que pode ser observado pelos valores descritivos dos parâmetros da JCV, que estiveram dentro dos intervalos de normalidade da literatura (NASCIMENTO et al., 2019; SMOKER, 1994).

8 CONCLUSÃO

O presente estudo desenvolveu e testou o poder diagnóstico de dois novos índices cefálicos voltados para a investigação da IB tipo B, que a inclusão da altura craniana

Os resultados observados no estudo mostraram que a inclusão da altura craniana através do IAL e do ICT propiciaram maior poder diagnóstico para a IB tipo B. Esses dados sugerem que os dois novos índices propostos poderiam auxiliar na investigação de desse subtipo de IB. Por se tratar de índices que podem ser coletadas externamente na cabeça de um indivíduo durante um exame físico e anamnese, eles apresentam potencial para serem reproduzidos e testados na fase pré-radiológica.

Os dados obtidos aqui têm potencial para contribuir não só na investigação da IB tipo B, mas também servir como referência para estudos futuros. Por fim, destaca-se a relevância da temática das malformações da JCV devido à casuística na região Nordeste do Brasil, que coloca esta região como um dos grandes centros geradores de conhecimento sobre a IB no Brasil e no mundo.

REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, J. F. Über die cretinen eine besondere Menschenabart in den Alpen. Gotha, **Ettingerschen Buchhandlung**, 1790.
- BARROS, C.M. et al. Basilar impression and Arnold-Chiari malformation. A study of 66 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v.31, n.6, p: 596–605, 1968.
- BAYRAK, S.; BULUT, D. G. Relationship between condyle cortication, sphenooccipital synchondrosis, and chronological age. **Oral Radiology**. V. 36, p. 190-196, 2020.
- BAYRAK, S.; DUYGU, G.; BULUT. Relationship between condyle cortication, sphenooccipital synchondrosis, and chronological age. **Oral Radiol** 2020; 36: 190–196. doi: 10.1007/s11282-019-00398-x
- BOLOGNESE, P. A.; BRODBELT, A.; BLOOM, A.; KULA, R. W. Chiari I Malformation: Opinions on Diagnostic Trends and Controversies from a Panel of 63 International Experts. **World Neurosurg**, v.130, p. e9-e16, 2019.
- BOOGAARD, J. A. De indrukking der grondrlakte van den schedel door de wervelkolom hare oorzaken en gevolgen. Nederlands Tijdschrift voor Geneekunde. v.2, p. 81-108, 1865.
- BOSSUYT, P. M. et al. STARD 2015 – An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. **BMJ** 2015; 351 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5527>
- BOTELHO RV. In Reply to the Letter to the Editor Regarding "Basilar Invagination: A Craniocervical Kyphosis". **World Neurosurg** 2019; 133:456. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.119.
- BOTELHO, R.V.; FERREIRA, E.D. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. **Neurosurg Rev**, v.36, n.4, p.603-10, 2013, DOI: 10.1007 / s10143-013-0471-0.
- BOTELHO, R.V.; FERREIRA, J.A.; FERREIRA, E.D.Z. Basilar Invagination: A Craniocervical Kyphosis. **World Neurosurg** 2018; 117:e180-e186.
- CANELAS, H. M. et al., Malformações occipito-cervicais. A propósito de vinte novos casos. **Arq. Neuropsiquiat.**, v.14, n.1, p:1-27, 1956.
- CANELAS, H. M.; ZACLIS, J.; TENUTO, R. A. Contribuição ao estudo das malformações occipitocervical, particularmente da impressão basilar. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 10, n. 4, p. 407-476, 1952
- CARVALHO, F. F. L; PEREIRA, C. A. B. Dr José Alberto Gonçalves da Silva March 18, 1938 - July 19, 2014. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. v.73, n. 2, p. 180-182, 2015.
- CENDEKIAWAN, T.; WONG, R. W. K.; RABIE, A. B. M. Relationships Between Cranial Base Synchondroses and Craniofacial Development: A Review. **The Open Anatomy Journal**. V. 2, p. 67-75, 2010 doi: 10.2174/1877609401002010067

CHAMBERLAIN WE. Basilar impression (platybasis): a bizarre developmental anomaly of the occipital bone and upper cervical spine with striking and misleading neurologic manifestations. **Yale J. Biol. Med.** v. 11, p. 487-96. 1939

DONNALLY, C. J.; MUNAKOMI, S.; VARACALLO, M. Basilar Invagination. NCBI StatPearls Publishing. 2017. Disponível em: Acesso em: 14 de abril de 2021.

ESOPO. **As Fábulas de Esopo** (em texto bilíngue: grego-português). Tradução direta do grego, prefácio, introdução e notas de Manuel Aveleza de Sousa. Rio de Janeiro: Thex, 2002.

FERNANDEZ-GIL, A.M. et al. Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. **Semin Ultrasound CT MR.** v.31, n.3, p.196-219, 2010.

FORLINO, A.; MARINI, J.C. Osteogenesis imperfecta. **Lancet.** v. 387, n. 10.028, p. 1657-1671, 2017.

FUNATO, N. et al. TBX1 Regulates Chondrocyte Maturation in the Spheno-occipital Synchronchondrosis. **J Dent Res** v. 99, n. 10, p. 1182-1191, 2020.

GEUS, C.M.; BERGMAN, J.E.H.; RAVENSWAAIJ-ARTS, C.M.A.V.; MEINERS, L.C. Imaging of clival hypoplasia in CHARGE syndrome and hypothesis for development: a case-control study. **Am J Neuroradiol** 39:1938–1942. 2018

GOEL, A. Short neck, short head, short spine, and short body height Hallmarks of basilar invagination. **J Craniovertebr Junction Spine** v. 8, n.3, p. 165-167, 2017

GOEL, A. Treatment of basilar invagination by atlantoaxial joint distraction and direct lateral mass fixation. **J Neurosurg Spine.** v. 1, n. 3, p. 281–286, 2004.

GONÇALVES da SILVA, J. A. — Resultados do tratamento cirúrgico da impressão basilar e malformação de Arnold-Chiari: estudo de 72 casos. **Tese**, João Pessoa, Brasil, 1977.

HAAS, L.L. Roentgenological skull measurements and their diagnostic applications, **Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.** 67 (1952) 197–209.

HINCK, V. C.; HOPKINS, C. E.; SAVARA, C. S. Diagnostic Criteria of Basilar Impression. **Radiology.** v. 76, n. 4, p. 572-585, 1961

HOMÉN, E. A. Zur Kenntnis der rachitischen (?) Deformationen des Schadelbasis und der basalen Schadelhyperostosen. **Deutsche Ztschr. f. Nervenhe.** v. 20, p: 3-15, 1901.

HUGHES, C.D. et al. Modification of the Melbourne Method for Total Calvarial Vault Remodeling. **Plast Reconstr Surg Glob Open** v. 6, n. 7, p.e1848. 2018

KAJAN, Z. D.; HADINEZHAD, A.; KHOSRAVIFARD, N. et al. Fusion patterns of the spheno-occipital synchronchondrosis in the age range of 9-22: A computed tomography analysis. **Orthod Craniofac Res.** 2020. doi: 10.1111/ocr.12455.

LAN, S. et al. Atlantoaxial Joint Distraction for the Treatment of Basilar Invagination: Clinical Outcomes and Radiographic Evaluation. **World Neurosurg.** v. 111, p: e135-e141, 2018.

LIKUS et al. Cephalic index in the first three years of life: study of children with normal brain development based on computed tomography. **Scientific World Journal**. V. 4, p. 502836, 2014.

MADELINE, L.A.; ELSTER, A.D. Postnatal development of the central skull base: normal variants. **Radiology** 1995; 196:757-63. Doi: 10.1148/radiology.196.3.7644640.

MANN, S.S.; NAIDICH, T.P.; TOWBIN, R.B.; DOUNDOULAKIS, S.H. Imaging of postnatal maturation of the skull base. **Neuroimaging Clin N Am** 2000; 10:1-21, vii.

Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, *et al.* FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. **Hum Mol Genet**. V. 15, n. 18, p. 227-40. 2009.

MEYER-MARCOTTY P.; BÖHM H.; LINZ C.; KOCHER J.; STELLZIG-EISENHAUER A.; SCHWEITZER T. Three-dimensional analysis of cranial growth from 6 to 12 months of age. **Eur J Orthod**. 2014; 36:489-96. doi: 10.1093/ejo/cjt010.

MUSA, M.A. et al. Cranial index of children with normal and abnormal brain development in Sokoto, Nigeria: A comparative study. **J Neurosci Rural Pract**, v. 5, n. 2, p. 139-43, 2014.

NASCIMENTO, J. J. C. et al. CRANIAL MEASUREMENT INDICES IN THE STATE OF PARAIBA, NORTHEAST OF BRAZIL. **Int J Anat Res**, v. 4, n. 3, p. 2637-2642, 2016.

MCINTYRE, G.T.; MOSSEY, P.A. Size and shape measurement in contemporary cephalometrics. **Eur J Orthod**, v. 25, p. :231–42, 2003.

NASCIMENTO, J. J. C. et.al. Letter to the editor regarding "basilar invagination": It is not a single disease. **Eur J Radiol**. V.132, p.109280, 2020.

NASCIMENTO, J.J.C. et al. Relationship between basilar invagination and brachycephaly in Northeastern Brazil. **Eur J Radiol**. v. 104, p. 58-63, 2018.

NASCIMENTO, J.J.C., NETO, E.J.S., MELLO-JUNIOR, C.F. *et al.* Diagnostic accuracy of classical radiological measurements for basilar invagination of type B at MRI. **Eur Spine J** 28, 345–352 2019.

NETO, A. C.; BERTHOLDO, D. B. Craniocervical junction abnormalities in northeast Brazilian population. **Arq Neuropsiquiatr**., v.75, n. 7, p: 410-411, 2017.

Nishioka T. et al. ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation. **Sci Rep** 2016; 6: 23433 doi:10.1038/srep23433

NORTH AMERICAN SPINE SOCIETY. Levels of Evidence For Primary Research Question. 2005. Disponível em: Acesso em: 20 fev. 2020.

Ozaki T. et al. Evaluation of FGFR inhibitor ASP5878 as a drug candidate for achondroplasia. **Sci Rep** 2020, doi:10.1038/s41598-020-77345-y

PANG, D.; THOMPSON, D. N. P. Embryology and bony malformations of the craniovertebral junction. **Childs Nerv Syst**. v. 27, n. 4, p. 523–564, 2011.

PHILLIPS, D. G. Basilar Impression. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.** v. 18, p. 58-67, 1955

QUISLING, R.G.; QUISLING, S.G.; MICKLE, J.P. Obex/nucleus gracilis position: its role as a marker for the cervicomedullary junction. **Pediatr Neurosurg.** v. 19, p:143-50, 1993.

RAI, R. et al. A comprehensive review of the clivus: anatomy, embryology, variants, pathology, and surgical approaches. **Childs Nerv Syst.** v.34, n.8, p.1451-1458, 2018.

RUNYAN, C. M. et al. Long-Term Outcomes of Spring-Assisted Surgery for Sagittal Craniosynostosis. **Plast Reconstr Surg,** v. 146, n.4, p. 833-841, 2020.

SAWIN, P.D.; MENEZES, A.H. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: Medical and surgical management. **J Neurosurg.** v.86, p.950-60, 1997.

SCHÜLLER, A. Zur Röntgen-Diagnose der basalen Impression des Schädels. **Wien. med. Wchnschr.**, v. 61, p: 2593-2599, 1911.

SCHÜLLER, A. Zur Röntgen-Diagnose der basalen Impression des Schädels. **Wien. med. Wchnschr.**, v. 61, p: 2593-2599, 1911.

ŞENOL, M. G.; IŞIK, Ş. Basilar Invagination or Impression: Steeping at the Angle of Craniovertebral Junction. **Turk J Neurol.** v. 27, p.100-101, 2021.

SHOJA, M. M. et al., Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part I: Development of the upper vertebrae and skull. **Clin Anat.** v. 31, n. 4, p: 488-500, 2018.

SILVA, J A. G. et al. Posterior fossa decompression with tonsillectomy in 104 cases of basilar impression, Chiari malformation and/or syringomyelia. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 69, n. 5, p. 817-823, 2011.

SILVA, J. A. G. Basilar impression and Arnold-Chiari malformation. Surgical findings in 209 cases. **Neurochirurgia (Stuttg).** v. 35, p. 189-95, 1992.

SILVA, J. A. G. et al. Achados cirúrgicos em 260 casos de impressão basilar e/ou formação de Arnold-Chiari. **Arq Neuropsiquiatr,** v. 52, n. 3, p. 343-359. 1994.

SMOKER, W. R. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. **Radiographics,** v. 14, n. 2, p. 255-277, 1994.

STANDRING, S. et al. Gray Anatomia: a base anatômica para a prática clínica. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2008.

VAN LINDERT, E.J.; SIEPEL, F.J.; DELYE, H. et al. Validation of cephalic index measurements in scaphocephaly. **Childs Nerv Syst** v. 29, p.1007-1014, 2013.

VASCONCELOS, B.B.; NASCIMENTO, J.J.C.; VALENÇA, M.M. et al. Is Basilar Invagination Related with Stenosis of the Hypoglossal Nerve Canal? **World Neurosurg.** v.137, p.e354-e357. 2020. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.209.

VIDAL, C. H. F.; SILVA, J. C.; LINS, C. J. P.; LIMA, A. M. B.; VALENÇA, M. M. Craniovertebral junction malformation in Northeastern Brazil: the myth of the Dutch colonization. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 6, p. 405-407. 2013.

VORA SR. Mouse models for the study of cranial base growth and anomalies. **Orthod Craniofac Res**. V. 20, n.1, p.18-25. 2017.

WOO, E.J.; JUNG, H.; TANSATIT, T. Cranial index in a modern people of Thai ancestry. **Anat Cell Biol**, v. 51, n. 1, p. 25-30. 2018.

XU, S.; GONG, R. Clivodens Angle: A New Diagnostic Method for Basilar Invagination at Computed Tomography. **Spine**, 2016. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001509

ZWEIG, M.H.; CAMPBELL, L. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. **Clin Chem**. v.39, n.4, p. 561-77, 1993.

APÊNDICE – ARTIGO ORIGINAL FORMATADO PARA PUBLICAÇÃO

Head height-width index predicting basilar invagination type B: An MRI study

José J. C. Nascimento,¹ Leandro M. Silva,¹ Eulâmpio J. S. Neto,² Carlos F. Mello-Junior,³ Severino A. Araújo-Neto,³ Paula R. B. Diniz^{1,4,5}

¹ Postgraduate Program in Neuropsychiatry, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

Av. Prof. Moraes Rego, 1235, University City, Recife, PE CEP: 50670-901, Brazil

² Department of Morphology, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil Neurology and Neurosurgery Unit, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

³ Diagnostic imaging, Internal Medicine, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil

⁴ Internal Medicine Department, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

⁵ Telehealth Unit, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

Correspondence to:

José J. C. Nascimento, Postgraduate Program in Neuropsychiatry, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil. E-mail: josejailson64@gmail.com

Abstract

Objective: To compare the diagnostic accuracy of three head indices to predict basilar invagination (BI) type B.

Methods: This retrospective study used head MRIs from 31 participants with BI type B and 96 controls. Two examiners blinded to diagnostic data performed (double blind) the head indices, described as: width/length (WLI), height/width (HWI), and [height-width]/length (total cranial index, TCI). The distance of the odontoid process apex to Chamberlain's line (DOCL), clivus canal angle (CCA), and the foramen magnum angle (FMA) were also calculated for correlations with the cephalometric indices. The inter- and intra-examiner reproducibility of the head indices was calculated using intraclass correlation coefficient. The diagnostic accuracy was performed by the ROC curve. All analyses were at 95% confidence interval.

Results: The cephalometric tests showed intra and inter reproducibility equal to or greater than 94%. The areas under the ROC curve were 0.639 (WLI), 0.874 (HWI), and 0.846 (TCI) ($P < 0.05$). The HWI showed sensitivity 0.747 and specificity 0.85,5 for the cut-off criterion ≤ 58 . There were significant correlations between all cephalometric tests and craniovertebral junction measurements ($P < 0.05$).

Conclusion: The HWI showed the largest area under the ROC curve, with robust values of sensitivity and specificity, meaning that the proportions between cranial height and width can provide evidence to investigate BI type B.

Keywords

Skull, Foramen Magnum, Odontoid process, Cephalometry, Sensitivity and Specificity

Abbreviations

BI – Basilar invagination

CCA – Clivus canal angle

CVJ – Craniovertebral junction

DOCL - distance of the odontoid process apex to Chamberlain's line

FMA – Foramen magnum angle

HWI – height/width index

TCI – Total cranial index

WLI – width/length index

ROC – Receiver-Operating-Characteristic

Introduction

Basilar invagination (BI) is a complex entity of the craniovertebral junction (CVJ) that can be classified in two presentations [1,2]. The type B is characterized by occipital bone deformations with brainstem compression by odontoid process, and posterior cranial fossa can be reduced [3-6]. Platybasia, which is defined by the flattening of the skull base, may be associated, but does not represent a pathological abnormality. In the type A there is an atlantoaxial luxation with the odontoid process dislocated cephalically, as in patients with rheumatoid arthritis [1,2].

There are discrepancies in the literature regarding the definition of BI and "basilar impression" [4], attributing differences in relation to congenital and acquired origin, respectively. The fact is that it is difficult to define based only on the skull base deformation of an adult whether the condition has developed congenitally or acquired, especially when there is no other skeletal syndromic dysplasia involved [6].

Historically, a large proportion of CVJ abnormalities have been associated with brachycephalic individuals [4-6]. The malformations among these cases are mainly BI type B and Chiari malformation [3-8]. Their clinical importance comes mainly from symptoms due to central nervous system compression [10]. Currently, magnetic resonance imaging (MRI) is the most used test to evaluate these malformations.

The cranial shape is classically assessed by width/length index (WLI) [11]. It is obtained by dividing the largest width of the neurocranium by its largest length, and the result is multiplied by 100. The skulls are classified as dolichocephalic ($WLI \leq 74.9$), mesocephalic ($75 \leq WLI \leq 79.9$), brachycephalic ($80 \leq WLI \leq 84.9$), and hyperbrachycephalic ($WLI \geq 85$) [11]. In the brachycephaly the largest width of the neurocranium is close to the largest length, showing short heads [5,6]. In contrast, dolichocephaly is characterized by long and narrow

skulls, which makes them have a more elongated shape, while mesocephalic is an intermediate pattern of proportions [5,6].

Research data has shown that BI can be associated with changes in the cranial shape [3-6]. Head indices can contribute to BI investigation in routine clinical practice, since their values can help in the search of patterns of cranial proportions related to BI [6]. It is known that patients with BI type B have a compensatory reduction in cranial height, as also observed in brachycephaly [5,6]. In this context, the WLI considers only the measures in transversal planes of the neurocranium. We hypothesize that an index that includes cranial height may help in the investigation of BI.

The aim of the present study was to compare the diagnostic accuracy of three head indices to predict basilar invagination (BI) type B.

2 Methods

This retrospective observational study received approval from the institutional review, register number 16933519.0.0000.8069, with exempt informed consent. The research design was based on Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies [12].

2.1 Participants

Initially, a sample size of 30 BI participants and 87 controls were estimated, representing a 90% sample power. This calculation was using a NCSS software (V.21.0.2) and considered a final criterion for defining the groups with 95% power and that the head tests were two-sided with continuous numerical data. Head MRI from an imaging outpatient service were recruited in 3 phases of sample selection. The selection criteria were patient over 18 years old, with no history of previous CVJ surgery, and exams without image artifact. First, random, and consecutive search included 92 control participants with MRI performed from September 2011 to November 2012. The CVJ abnormalities are absent in this group according to the radiological reports, however one patient excluded for image degradation by artifacts. Second, a total of 39 BI participants with MRI performed from November 2012 to May 2017 were included by an electronic search in reports stored in the radiological information system that same imaging service. In this group, three patients were excluded, one for image artifact degradation, and two who had undergone prior CVJ surgery, resulting in 36 BI participants.

No BI patient had atlantoaxial luxation/instability associated (BI type A). Lastly, the 127 head MRIs of both sampling were mixed and prospectively reviewed by two experienced neuroradiologists (double-blind) with more than 15 years of practice. Data on clinical history and initial recruitment of participants were blinded to these examiners. The final criterion for BI was the odontoid process invagination using the obex as the anatomical reference [13]. The neuroradiologists used the Osirix® (V.3.9.2) for this evaluation, and divergent readings were solved in the consensus meeting.

2.2 Cephalometric indices

Two other examiners blinded for clinical and sampling data performed (double blind) the cephalometry in two occasions, with 3 linear parameters calculated using the skin surface as the landmark, all with isotropic multiplanar reconstruction (Fig. 1):

- d) The maximum length is defined as the greater length between frontal and occipital regions at the sagittal slice.
- e) Bieurion width is represented by greater width between temporal regions at the coronal slice.
- f) Neurocranial height is obtained by the highest perpendicular height between the auricular line and neurocranium vertex at the coronal slice. The plane auricular is that line between the left and right porion, which is in the porus acoustic externus.

Using these linear parameters 3 cephalometric indices were evaluated: the width/length (WLI), height/width (HWI), and [width-height]/length (total cranial index, TCI). All were calculated and then multiplied by 100.

In the skull base evaluation, a new parameter described in the present study as the foramen magnum angle (FMA) was measured, it is formed by two lines: one that is drawn between the posterior margin of the hard palate to the dorsal margin of the foramen magnum (angle vertex) and another from this to the anterior margin of the foramen Magnum. The study also evaluated the distance of the odontoid process apex to Chamberlain's line (DOCL), and clivus canal angle (CCA). The CCA was calculated as a line tangent to the clivus and another tangent to the posterior margin of the odontoid process [14]. All the CVJ measures were obtained at sagittal slice that best demonstrated the odontoid apex and mesencephalic aqueduct [14].

2.3 MRI technique

Head MRI exams were performed in a 0.35 T open-feld Magnetom C! (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). The present study used only the non-contrast sagittal volumetric isotropic T1 (magnetization-prepared rapid gradientecho), which is part of the protocol of that service.

The sequence package of exams was available in DICOM format, with 160 sagittal images for each participant. Imaging parameters were as follows: slice thickness: 0.9 -1.1 mm; FOV: 270 mm; FOV phase: 81.3%; base resolution: 256; phase and slice resolution: 100%; number of acquisitions: 1; TE: 6.5 s; TR: 18 s; and flip angle: 30°. Signal to noise ratio was adjusted by extending time acquisition up to 7–8 min, to get as close as possible of that quality acquired in high-field magnets [15]. Thus, this imaging protocol allowed the location of anatomical landmarks for measurements.

2.4 Statistical analysis procedures

All tests were calculated at 95% confidence interval using SPSS, version 25. Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors adjustment evaluated the Gaussian distribution of the craniometric tests. Concordance between neuroradiologists was assessed by the Kappa test. The intraclass correlation coefficient evaluated the reproducibility intra- and inter-examiner for the head tests.

Group differences in craniometric variables were analyzed using an independent sample t-test. The Pearson's correlation was analyzed to determine whether the cephalometric indices (WLI; HWI; TCI) could be related to the CVJ deformation (FMA; CCA; DOCL). The ROC curve [16] indicated the sensitivity and specificity of the cephalometric tests and their respective cut-off criteria.

3 Results

3.1 Characterization of the groups

Concordance between the two neuroradiologists was statistically significant (Kappa=0.91; P=0.0001). Five patients from the initial group with BI type B had the odontoid process below the obex and without spinal cord compression, being classified as control participants. Thus,

31 patients with BI type B (male=16) and 96 controls (male=43) represented the sample, with a mean age of 53.9 ± 18.5 and 46.2 ± 18.6 years, respectively. The groups had no significant difference for age or gender ($P > 0.05$). Clinical presentations for the groups are summarized in table 1.

The characterization of the groups by craniometric parameters is shown in Table 2. All the cephalometric tests showed a significant difference between groups ($P < 0.05$). In comparison to the control group, the BI type B group showed higher value for the WLI and TCI, and low for the HWI. The CVJ measures showed significant alterations for the BI type B that are suggestive of foramen magnum deformation with consequent superior and posterior protrusion of the odontoid process ($P < 0.05$).

3.2 Correlations between cephalometric tests and CVJ parameters

The correlation between cephalometric tests and CVJ parameters is shown in Table 3. There were significant correlations between all the head tests and CVJ parameters, with the strongest correlations to the HWI and FMA. The correlations for HWI-FMA, HWI-CCA, and HWI-DOCL showed a greater anterior inclination of the foramen magnum and posterior protrusion of the odontoid process related to the decrease in the HWI. In addition, the correlations for TCI-FMA, TCI-CCA, and TCI-DOCL indicated that similar anatomical deformations, however, related to the increase in the TCI.

3.3 Diagnostic accuracy of the cephalometric tests

The intra-examiner reliabilities were 0.96 (HWI), 0.94 (WLI), and 0.95 (TCI) ($P < 0.05$). The inter-examiner reliabilities were 0.95 (HWI), 0.94 (WLI), and 0.96 (TCI) ($P < 0.05$). The ROC areas of the head tests are shown in the figure 3. The HWI showed the largest area under the ROC curve, followed by TCI and WLI, respectively ($P < 0.05$). Some CI values from the ROC were described with their respective sensitivities and specificities for BI type B (table 4). These results showed a strong association between BI type B and flat heads in the vertical direction, with increased widths and reduced lengths, showing a strong relationship with brachycephaly. Figure 1b shows the direction of changes of the three linear parameters of the head.

Discussion

The present study investigated BI type B using 3 external cephalometric tests of which 2 also consider the cranial height for its values. The results showed that the HWI presented the largest area under the ROC curve. This meaning that the proportion of cranial height versus width was an important indicator for the relationship between BI and cranial flattening on a vertical axis, more than on the horizontal axis as evidenced until then by the classical WLI [6]. All the 3 indices evaluated in present study can be obtained with head external landmarks, which could make it useful in a context of physical examination. Recent data also explored other planimetric measurements in RMI as tool to investigate clinical conditions in neuroscience [17]. This reinforces the importance of morphological studies in the context of clinical investigations.

The cut-off from ROC curve showed that lower values of HWI tend to have a higher specificity, *i.e.*, the data indicate a specificity of approximately 97% considering the lowest cut-off of the HWI, which was close to the mean value of the BI group. The standard deviation of the case group also revealed interesting limits of HWI, which applied to the ROC curve data presents robust values of specificity and sensitivity. This implies that in a pre-radiological phase as in a medical consultation these data can help in the accurate identification of BI type B. Allied to clinical symptoms, these results can collaborate in the decision-making of clinicians to refer a patient to perform a CT or MRI.

In the first 12 months of life, it is possible to verify that there is an interdependence between cranial dimensions, with tendency for greater length in relation to width [18]. This pattern of cranial growth is an important step for understanding the relationship between BI type B and head shape. The changes of the occipital bone observed in these patients been shown to be increasingly important to understand this abnormality and its influence on the neurocranium shape [19]. The skull base has a growth of cartilaginous origin and the sphenoccipital synchondrosis is one of the main for the cranial growth in length [20,21], in which the synostosis process is completed at around 16 years of age [22]. Dysfunctions of growth in this synchondrosis are evidenced by hypoplasia of the basisphenoid and basioccipital in the BI [3,14]. There are cases in which the clivus so short that the upper cervical spine becomes a “craniovertebral kyphosis” [23] that can be assessed by the CCA and FMA also tested in present study.

In comparison with controls the BI group had a CCA value reduced by approximately 20° while the FMA presented a greater mean inclination of approximately 14.3°. These results

reinforce a primary alteration of the skull base in the BI type B and provides clues for relationships with the neurocranium shape. The correlations here assessed between external cephalometric indices and CVJ parameters were all significant, showing that the phenomenon of the BI here observed had a strong relationship with the neurocranium, with evidence of reduction in cranial height and increased width. One hypothesis for this would be that the petrous parts of the temporal bones accompany this "basilar invagination" with a greater bilateral inclination of the squamous part of the temporal bone. This makes the skull flattened on the vertical axis due to the occipital deformity in the foramen magnum region.

Experimental studies have shown that growth dysfunctions of the sphenooccipital synchondrosis were related to defects in the phosphatidic acid signaling pathway [24], and FGFR3 gene mutations [25,26], which can result in cranial base growth defects and subsequently influence the growth of the cranial vault [27]. This evidence would explain the relationship between BI and flat skulls. We hypothesized that the growth restriction of the cranial base in length causes compensations of growth in width and as a result there is a loss of cranial height. Further studies with BI type B are still needed since the underlying mechanisms remain incompletely understood. In future investigations, potential biomarkers could also contribute to an initial screening, mainly to the identification of the initial stages and/or if a child may be at risk of developing the disease during his growth and development. In a promising future, biological and environmental risk factors will be well understood, and interventions carried out preventively.

As reported in the method of this study, the research protocol evaluated only the BI type B. It is important to highlight this since the BI type A (*i.e.*, anterior atlantoaxial dislocation) is not necessarily due to a primary change of the skull base [3], for which the results represented here cannot be extrapolated. The FMA represents the anatomical region related to the skull base deformity. This angle clearly shows in a sagittal view the change in the foramen magnum inclination in relation to a transverse plane, which makes a measurement very intuitive and clear. The evidence found here showed a strong relationship between the cephalometric indices and the FMA, which also showed a significant difference between the case and control groups. To our knowledge, it is the first time in the literature that this measure has been evaluated.

The present study has some limitations. First, due to the predominance of brachycephalic skulls in our sample, it is possible that the cut-off criteria observed in the ROC curve are high

compared to other non-brachycephalic populations, which in theory would make these values with strong specificity but with low sensitivity. It could generate false-positive evaluations using any of the cephalometric indices, especially in the milder cases of BI. This makes it necessary to apply similar studies with a higher proportion of dolichocephalic skulls in the sample. Second, other factors such as normal aging associated with cerebral atrophy could theoretically influence cranial dimensions. Although we have not controlled this variable, it is known that patients with BI type B are usually discovered even before aging-associated brain atrophy is installed [3,4,7], and this was observed in average age of the BI group in results. Also, no patient had a history of hydrocephalus, which could also be a potential interference bias in the cranial shape. Third, the control group had several clinical manifestations; the ideal would be the presence of asymptomatic patients. However, the CVJ of the control patients may be representative of a normal population because it presented measurements according to the mean ranges of the literature studies [14, 28-30]. Fourth, clinical data were based on retrospective examination reports. In similar future studies, patients should have also their clinical neurological data, including a detailed physical examination, prospectively collected, since many clinical manifestations of BI type B are non-specific, and it may not be suspected at all in the first medical evaluation.

In conclusion, among the 3 cephalometric tests evaluated the HWI showed robust values of sensitivity and specificity, meaning that the proportions between cranial height and width can provide evidence of primary changes of the skull base in the BI type B.

References

- 1- Goel, A. Treatment of basilar invagination by atlantoaxial joint distraction and direct lateral mass fixation. *J Neurosurg Spine* 2004; 1(3):281-6. doi: 10.3171/spi.2004.1.3.0281.
- 2- Goel, A. Sharma, P. Craniovertebral realignment for basilar invagination and atlantoaxial dislocation secondary to rheumatoid arthritis. *Neurol India* 2004; 52(3):338-41

- 3- Nascimento JJC, Ribeiro ECO, Silva-Neto EJ, Araújo-Neto SA, Valenca MM, Diniz PRB. Letter to the editor regarding "basilar invagination": It is not a single disease. *Eur J Radiol* 2020; 132:109280. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109280.
- 4- Barros CM, Farias W, Ataíde L, Lins S. Basilar impression and Arnold-Chiari malformation. A study of 66 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1968; 32: 596–605.
- 5- Goel A. Short neck, short head, short spine, and short body height—Hallmarks of basilar invagination. *J Craniovertebr Junction Spine* 2017; 8:165–167
- 6- Nascimento JJC, Carreiro NMF, Oliveira GT *et al.* Relationship between basilar invagination and brachycephaly in Northeastern Brazil. *Eur J Radiol* 2018; 104:58–63
- 7- Silva JAG, Brito JCF, Nóbrega PV, Costa MDL, Souza ABL Achados cirúrgicos em 260 casos de impressão basilar e/ou formação de Arnold-Chiari. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 343–359.
- 8- Botelho RV, Ferreira ED. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurg Rev* 2013; 36:603–610.
- 9- Ferreira JA, Botelho RV. The odontoid process invagination in normal subjects, Chiari malformation and Basilar invagination patients: pathophysiologic correlations with angular craniometry. *Surg Neurol Int* 2015; 6:118
- 10- Silva JAG, Santos AA, Melo LR, Araújo AF, Regueira GP. Posterior fossa decompression with tonsillectomy in 104 cases of basilar impression, Chiari malformation and/or syringomyelia. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69:817–823.
- 11- Haas LL. Roentgenological skull measurements and their diagnostic applications. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1952; 67:197–209
- 12- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* STARD 2015—an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351:h5527
- 13- Quisling RG, Quisling SG, Mickle JP. Obex/nucleus gracilis position: its role as a marker for the cervicomedullary junction. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19:143–150
- 14- Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics* 1994; 14(2):255-277. doi: 10.1148/radiographics.14.2.8190952
- 15- Marques JP, Simonis FFJ, Webb AG. Low-field MRI: An MR physics perspective. *J Magn Reson Imaging*. 2019; 49:1528-1542.

- 16- Zweig MH, Campbell L. Receiver-operating characteristic (ROC) Plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39:561–577
- 17- Mangesius S, Huss A, Tagwercher S, et al. No effect of age, gender, and total intracranial volume on brainstem MR planimetric measurements. *Eur Radiol* 2020; 30:2802-2808.
- 18- Meyer-Marcotty P, Böhm H, Linz C, Kochel J, Stellzig-Eisenhauer A, Schweitzer T. Three-dimensional analysis of cranial growth from 6 to 12 months of age. *Eur J Orthod.* 2014; 36:489-96. doi: 10.1093/ejo/cjt010.
- 19- Botelho RV. In Reply to the Letter to the Editor Regarding "Basilar Invagination: A Craniocervical Kyphosis". *World Neurosurg* 2019; 133:456. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.119.
- 20- Mann SS, Naidich TP, Towbin RB, Doundoulakis SH. Imaging of postnatal maturation of the skull base. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10:1-21, vii.
- 21- Madeline LA, Elster AD. Postnatal development of the central skull base: normal variants. *Radiology* 1995; 196:757-63. Doi: 10.1148/radiology.196.3.7644640.
- 22- Bayrak S, Duygu G. Bulut. Relationship between condyle cortication, sphenooccipital synchondrosis, and chronological age. *Oral Radiol* 2020; 36: 190–196. doi: 10.1007/s11282-019-00398-x
- 23- Botelho RV, Ferreira JA, Ferreira EDZ. Basilar Invagination: A Craniocervical Kyphosis. *World Neurosurg* 2018; 117:e180-e186.
- 24- Nishioka T, Arima N, Kano K. *et al.* ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation. *Sci Rep* 2016; 6: 23433 doi:10.1038/srep23433
- 25- Ozaki T, Kawamoto T, Iimori Y. *et al.* Evaluation of FGFR inhibitor ASP5878 as a drug candidate for achondroplasia. *Sci Rep* 2020; 10:20915, doi:10.1038/s41598-020-77345-y
- 26- Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, *et al.* FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet.* 2009; 15:18:227-40. doi: 10.1093/hmg/ddn339.
- 27- Vora SR. Mouse models for the study of cranial base growth and anomalies. *Orthod Craniofac Res* 2017; 20 Suppl 1:18-25. doi: 10.1111/ocr.12180.

- 28- Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartigh JN, Meehan CP, Murphy J, Roche C. CT evaluation of Chamberlain's, McGregor's, and McRae's skull-base lines. *Clin Radiol* 2009; 64:64–69
- 29- Batista UC, Joaquim AF, Fernandes YB, Mathias RN, Ghizoni E, Tedeschi H. Computed tomography evaluation of the normal craniocervical junction craniometry in 100 asymptomatic patients. *Neurosurg Focus* 2015; 38:E5
- 30- Saunders WMM. Basilar impression: the position of the normal odontoid. *Radiology* 1943; 41:589–590

Table 1 Table on clinical characteristics of the study population

Presentations	BI group (n= 31)	Control group (n=96)
Dizziness	8	0
Headache	4	22
Neck pain	2	0
Seizures	6	0
Motor and/or sensitive disturbances	11	0
Chiari	19	0
Syringomyelia	9	
Platybasia	25	0
Clivus hypoplasia	15	0
Occipital condylar hypoplasia	22	0
Stroke	0	13
Migraine	0	4
Epilepsy	0	21
Dementia	0	13
Vertigo	0	15
Hearing loss with or without tinnitus	0	8

Table 2 Characterization of the groups according to the craniometric tests

Control group		BI group	
Craniometric tests	Mean±SD	Mean±SD	<i>t</i> -test
WLI	83.9 ± 4.6	86.4 ± 4.9	$P < 0.014$
HWI	61.4 ± 3.5	54.6 ± 4.1	$P < 0.000$
TCI	22.5 ± 5.9	31.7 ± 6.6	$P < 0.000$
FMA	11.6 ± 4.9	25.9 ± 9.3	$P < 0.000$
DOCL	1.9 ± 3.7	12.1 ± 5.5	$P < 0.000$
CCA	156.8 ± 9.7	135.9 ± 16.1	$P < 0.000$

SD: Standard deviation; WLI: height/width*100; HWI: height/width*100; TCI: [height-width]/length*100; FMA: Foramen magnum angle; DOCL: apex distance of the odontoid process to Chamberlain's line (mm); CCA: clivus canal angle (°).

Table 3 Correlation between cephalometric indices and CVJ parameters

Craniometric tests	Pearson, <i>P</i> -value
WLI-FMA	Pearson (0.464) $P=0.000$
HWI-FMA	Pearson (-0.809) $P=0.000$
TCI-FMA	Pearson (0.829) $P=0.000$
WLI-CCA	Pearson (-0.145) $P=0.052$
HWI-CCA	Pearson (0.501) $P=0.000$
TCI-CCA	Pearson (-0.419) $P=0.000$
WLI-DOCL	Pearson (0.348) $P=0.000$
HWI-DOCL	Pearson (-0.779) $P=0.000$
TCI-DOCL	Pearson (0.732) $P=0.000$

Table 4. Roc curve for tracking of BI type B using the cephalometric tests.

Tests	AUC	P value	Lower bound	Upper bound	Cut-off	Sensitivity	Specificity
WLI	0.639	<0.0001	0.525	0.753	77	1	0.083
					78	0.967	0.225
					80	0.900	0.240
					82	0.767	0.254
					84	0.667	0.500
					86	0.533	0.667
					88	0.400	0.802
					89	0.300	0.854
					90	0.167	0.927
HWI	0.906	<0.0001	0.846	0.965	62	1	0.396
					61	0.967	0.500
					60	0.933	0.687
					59	0.900	0.812
					58	0.767	0.875
					57	0.633	0.917
					56	0.600	0.937
					55	0.467	0.958
					54	0.467	0.969
TCI	0.866	<0.0001	0.791	0.942	20	1	0.323
					22	0.967	0.448
					24	0.833	0.583
					26	0.800	0.687
					28	0.800	0.854
					29	0.700	0.896
					30	0.633	0.948
					31	0.500	0.948
					32	0.433	0.948

WLI: height/width*100; HWI: height/width*100; TCI: [height-width]/length*100

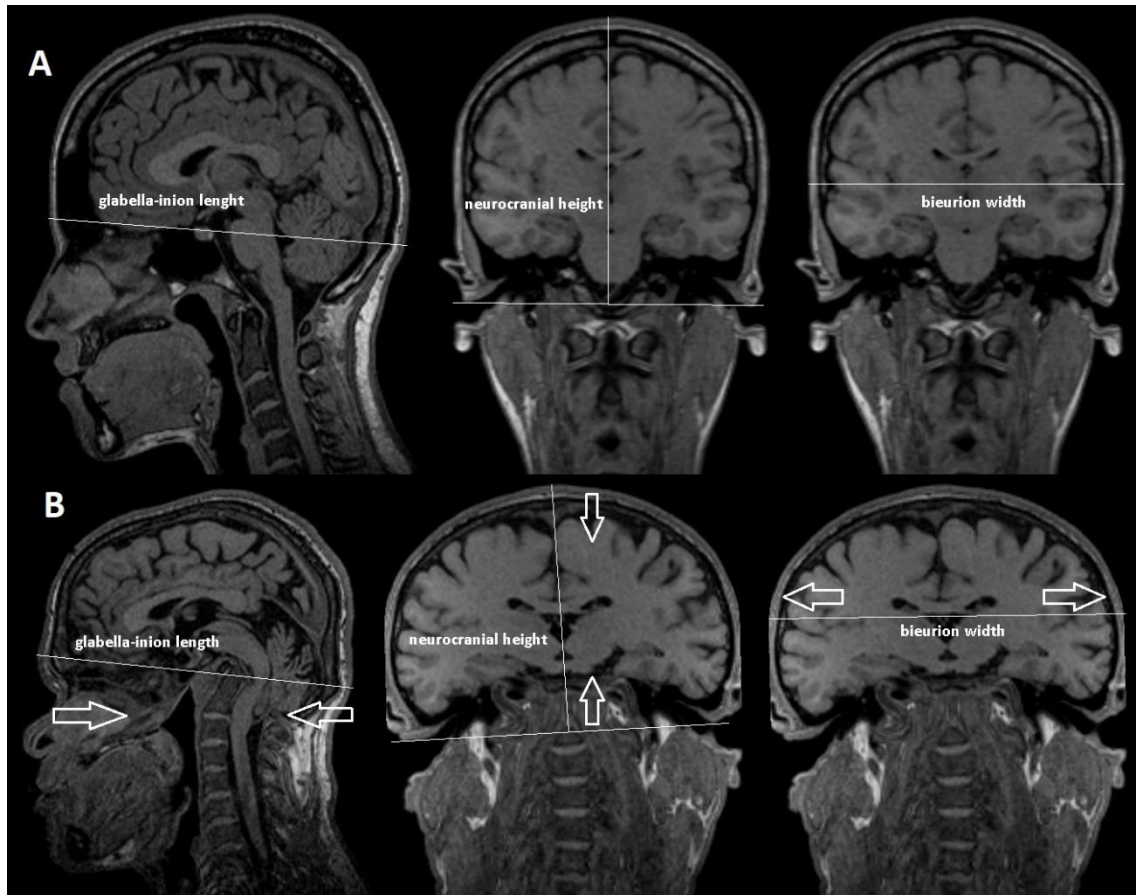
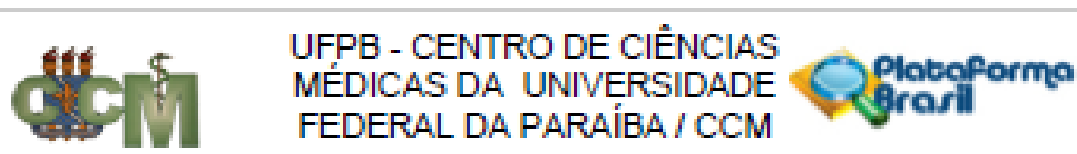


Figure 1. MRI (T1 MP-RAGE) in a control participant (A) and BI patient (B). *Left image:* the maximum length is defined as the greater length between frontal and occipital regions at the sagittal slice (left image). *Central image:* neurocranial height is obtained by the highest perpendicular height between the auricular line and neurocranium vertex at the coronal slice. The plane auricular is that line between the left and right porion, which is in the porus acousticus externus. *Right image:* bieurion width is represented by greater width between temporal regions at the coronal slice. 1a. Control participant showing: cranial length (175.5 mm), cranial height (119.5 mm), and cranial width (138.3mm). 1b. A case of BI associated with Chiari malformation. Clinical presentation of converging strabismus. There is evident compression of the pons and cerebellum. Cranial length (170 mm), cranial height (89.2 mm), and cranial width (166.9 mm).

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA DA INVAGINAÇÃO BASILAR POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: ESTUDO RANDOMIZADO CONTROLADO

Pesquisador: José Jailson Costa do Nascimento

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16933519.0.0000.8069

Instituição Proponente: UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.478.230

Apresentação do Projeto:

O presente estudo propõe estudar dois novos parâmetros de avaliação da invaginação basilar tipo B, o ângulo do forame magno como parâmetro diagnóstico e o índice cefálico como teste de rastreio clínico. Trata-se de um estudo retrospectivo de acurácia diagnóstica, com abordagem quantitativa, que seguirá o modelo de orientações da Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies (STARD) (BOSSUYT et al., 2015). O STARD contém uma lista de itens que foi desenvolvida em 2003 e atualizada em 2015 para nortear a execução de estudos de acurácia diagnóstica, visando contribuir para geração de resultados transparentes e baseados em um maior rigor científico, que pode inclusive, favorecer a replicação de estudos semelhantes por outros pesquisadores (BOSSUYT et al., 2015).

O presente estudo está classificado como nível de evidência científica II, pois envolve critério diagnóstico proveniente de dados retrospectivos de pacientes (NORTH AMERICAN SPINE SOCIETY, 2005). A pesquisa será desenvolvida no Núcleo de Estudos e Pesquisa em Imaginologia (NEPI) – Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – João Pessoa.

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7617

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 3.478.230

Objetivo da Pesquisa:

- Analisar a acurácia diagnóstica do ângulo do forame magno para a IB tipo B.
- Analisar o índice cefálico como teste de rastreio para a IB tipo B.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar sensibilidade, especificidade e critério de corte do ângulo do forame magno para a IB tipo B;
- Comparar a acurácia diagnóstica do ângulo do forame magno à acurácia do ângulo clivocanal, ângulo de Boogaard e ângulo clivopalatino;
- Verificar os valores preditivos do índice cefálico para o rastreio da IB tipo B;
- Verificar a reprodutibilidade intra e interexaminador do ângulo do forame magno e índice cefálico;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos relacionado a possível constrangimento por saber que suas informações pessoais foram compartilhadas com a equipe de pesquisa. Serão mantidas em sigilo todas as informações referentes à identificação das pessoas que realizaram os exames, oferecendo riscos mínimos relacionado a possível constrangimento por saber que suas informações pessoais foram compartilhadas com a equipe de pesquisa.

Os benefícios previstos com o estudo estão pautados na construção de evidências científicas que podem contribuir durante a avaliação e diagnóstico de IB tipo B. Além disso, o índice cefálico pode fornecer evidências sobre a presença dessa doença numa fase de exame físico, e juntamente à apresentação clínica, colaborar com critérios clínicos para o encaminhamento de um paciente para realização de exames de imagem avançados, como tomografia computadorizada e RM.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será recrutada uma amostra de exames de RM retrospectivos de pacientes e voluntários que foram atendidos pelo serviço privado de radiologia da Clínica Radiológica de Patos (PB); que no momento do exame tinham idade acima de 18 anos; ambos os sexos; sem distinção de etnia. Os exames estão armazenados no NEPI - UFPB.

Serão analisados exames de uma coorte de 96 pacientes controles e 31 pacientes com diagnóstico

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

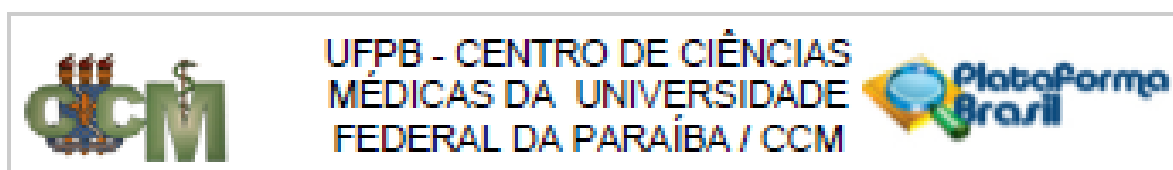
CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7817

E-mail: comitedeticos@ccm.ufpb.br



Continuação do Parecer: 3.478.200

de IB tipo B, que comporão um estudo piloto. Ambos os grupos foram, previamente, submetidos à avaliação prospectiva por dois neuroradiologistas com mais de 15 anos de experiência em um protocolo de pesquisa precedente ao do presente estudo (NASCIMENTO et al., 2019).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram devidamente apresentados possibilitando uma adequada avaliação nos aspectos éticos, conforme reza a Resolução 466/12, CNS/MS.

Recomendações:

No desenvolvimento da pesquisa observar a metodologia apresentada e aprovada pelo CEP/CCM.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

na avaliação do protocolo de pesquisa não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O protocolo de pesquisa foi APROVADO pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos -CEP/CCM/UFPB, em Reunião Ordinária realizada no dia 30 de julho de 2019, conforme recomenda a Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012, CNS e Norma Operacional Nº 001/2013, CONEP.

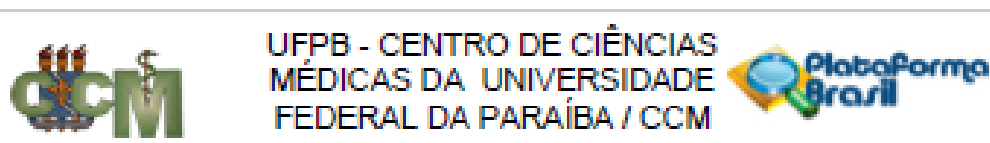
Lembramos que, após 30 dias do término da pesquisa, o pesquisador responsável, em atendimento à Resolução 466/2012, do CNS/MS, deverá anexar (via online) na Plataforma Brasil, através do ícone "notificação", o Relatório Final da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1380541.pdf	07/07/2019 12:09:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.doc	07/07/2019 12:06:33	José Jailson Costa do Nascimento	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/07/2019 22:27:23	José Jailson Costa do Nascimento	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1
 Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.061-900
 UF: PB Município: JOÃO PESSOA
 Telefone: (83)3216-7817 E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br



Continuação do Parecer 3.478.230

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOÃO PESSOA, 31 de Julho de 2019

Assinado por:
Iaponira Cortez Costa de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1
Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.061-900
UF: PB Município: JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3216-7817 E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DA CLÍNICA



**CLÍNICA
RADIOLOGICA
DE PATOS**

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução da pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA DA INVAGINAÇÃO BASILAR POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: ESTUDO RANDOMIZADO CONTROLADO”, sob responsabilidade do pesquisador José Jailson Costa do Nascimento, o qual terá o apoio a clínica radiológica de Patos/PB.

Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como Instituição Co-participante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso em verificar o seu desenvolvimento para que se possa cumprir os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares, como também, no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal condições.

Declaro ainda que a pesquisa iniciará tão somente mediante a emissão do parecer favorável por parte do Comitê de Ética em Pesquisa Institucional com competência para tal.

Patos PB, em 02/ 07/2019.

Dr. José Cadmo Wanderley P. de Araújo - CRM - 2125 - PB

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia - 3.801

Certificado de Residência no Instituto Estadual de Radiologia e Medicina Nuclear – Manoel de Abreu - RJ



Este símbolo indica que o papel utilizado neste impresso foi produzido com madeira de florestas certificadas FSC® de fontes controladas.

**RUA BOSSUET WANDERLEY, 449 - CENTRO
TELEFAX: (83) 3421.2985
PATOS - PARAÍBA
cadmowanderley@hotmail.com
severinoaires@hotmail.com
cadmoaraujo@bol.com.br**

ANEXO C – STARD - 2015



Enhancing the QUALity and
Transparency Of health Research



EQUATOR resources in
[German](#) | [Portuguese](#) |
[Spanish](#)

[Home](#) [About us](#) [Library](#) [Toolkits](#) [Courses & events](#) [News](#) [Blog](#) [Librarian Network](#) [Contact](#)

[Home](#) > [Library](#) > [Reporting guideline](#) > STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies

Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results



STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies

Reporting guideline
provided for?
(i.e. exactly what the
authors state in the paper)

Studies of diagnostic accuracy

[STARD 2015 checklist \(PDF\)](#)

[STARD 2015 flow diagram \(PDF\)](#)

[STARD 2015 checklist \(WORD\)](#)

Full bibliographic

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG



Reporting guidelines for main study types

[Randomised trials](#)

[CONSORT](#)

[Extensions](#)

[Observational studies](#)

[STROBE](#)

[Extensions](#)

[Systematic reviews](#)

[PRISMA](#)

[Extensions](#)

[Study protocols](#)

[SPIRIT](#)

[PRISMA-P](#)

[Diagnostic/prognostic
studies](#)

[STARD](#)

[TRIPOD](#)

[Case reports](#)

[CARE](#)

[Extensions](#)

[Clinical practice
guidelines](#)

[AGREE](#)

[RIGHT](#)

[Qualitative research](#)

[SRQR](#)

[COREQ](#)

[Animal pre-clinical
studies](#)

[ARRIVE](#)

[Quality improvement
studies](#)

[SQUIRE](#)

[Extensions](#)

ANEXO D – PUBLICAÇÃO DE TEXTO ON-LINE NA EUROPEAN RADIOLOGY

European Radiology

HOME FOR READERS FOR AUTHORS FOR REVIEWERS PUBLICATION ETHICS BLOG ABOUT

OPINIONS

Brought to you by **ESR** EUROPEAN SOCIETY OF RADIOLOGY

Letter to the Editor: “Clivopalate angle: a new diagnostic method for basilar invagination at magnetic resonance imaging”.

by **José J. C. Nascimento, Eulâmpio J. S. Neto, Severino A. Araújo-Neto, Paula R. B. Diniz**
(josejailson64@gmail.com)

Clivopalate angle: a new diagnostic method for basilar invagination at magnetic resonance imaging

APR 4, 2019

Dear Dr. Y. Menu,
Editor-in-Chief of the *European Radiology*.

Recent Posts

- IMPACT FACTOR FOR 2020: 5.315
- REPLY TO THE LETTER TO THE EDITOR: “COVID-19, AI ENTHUSIASTS, AND TOY DATASETS: RADIOLOGY WITHOUT RADIOLOGISTS”
- LETTER TO THE EDITOR: “COVID-19, AI ENTHUSIASTS, AND TOY DATASETS: RADIOLOGY WITHOUT RADIOLOGISTS”

Pharmacoe - Ts

ANEXO E - COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 1



World Neurosurgery
Volume 131, November 2019, Pages 299-300



Letter to the Editor

Letter to the Editor Regarding “Basilar Invagination: A Cranio cervical Kyphosis”

José J.C. Nascimento ¹  , Severino A. Araújo-Neto ⁴, Paula R.B. Diniz ^{1, 2, 3}

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

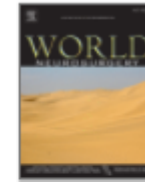
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.037>

[Get rights and content](#)

ANEXO F – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 2



World Neurosurgery
Volume 137, May 2020, Pages e354-e357



Original Article

Is Basilar Invagination Related with Stenosis of the Hypoglossal Nerve Canal?

Beatriz B. Vasconcelos¹, José J.C. Nascimento²  , Marcelo M. Valença^{2, 3, 4}, Eulâmpio J. Silva-Neto⁷, Paula R.B. Diniz^{2, 4, 5}, Severino A. Araújo-Neto⁶

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.01.209>

Get rights and content

ANEXO G – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 3



European Journal of Radiology

Volume 132, November 2020, 109280



Letter to the editor regarding “basilar invagination”: It is not a single disease

José J.C. Nascimento  , Elayne C.O. Ribeiro, Eulâmpio J. Silva-Neto, Severino A. Araújo-Neto, Marcelo M. Valença, Paula R.B. Diniz

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109280>

[Get rights and content](#)

ANEXO H – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO – ARTIGO 4



World Neurosurgery
Volume 152, August 2021, Pages 121-123



Technical Note

Foramen Magnum Angle: A New Parameter for Basilar Invagination of Type B

José J.C. Nascimento ¹ , Leandro M. Silva ¹, Elayne C.O. Ribeiro ⁶, Eulâmpio J.S. Neto ², Severino A. Araújo-Neto ³, Paula R.B. Diniz ^{1, 4, 5}

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.028>

Get rights and content