

Síndrome de Guillain-Barré na Síndrome pós-COVID-19: Revisão de literatura

Guillain-Barré syndrome in post-COVID-19 syndrome: Literature review

Síndrome de Guillain-Barré en el síndrome post-COVID-19: Revisión de la literatura

Recebido: 25/05/2021 | Revisado: 03/05/2021 | Aceito: 03/06/2021 | Publicado: 18/06/2021

Thyago de Oliveira Afonso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-9011>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: thyago.oafonso@gmail.com

Samuel Lopes dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3375-9171>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: samuellopes121314@gmail.com

Ranniely Kauany Bezerra da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-5185>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: rannykauany@hotmail.com

Douglas Rogério Freitas de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4300-156X>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: douglas.rogerio@ufpe.br

Gustavo Baroni Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-7477>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: gustavobaroni13@hotmail.com

Igor de Oliveira Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7487-8073>
Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail: igorolivcarvalho@gmail.com

João Victor Filgueiras Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-684X>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: filgueirasjvf@outlook.com

Layanne Cavalcante de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2781-1076>
Faculdade Integral Diferencial, Brasil
E-mail: layannecavalcante@hotmail.com

Guilherme Dantas Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3415-8725>
Universidade de Vassouras, Brasil
E-mail: gdantasborges@gmail.com

Ana Izabel Aparecida Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6617-7499>
Universidade de Vassouras, Brasil
E-mail: anaizabelavieira@gmail.com

Bernardo da Luz Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4887>
Universidade de Vassouras, Brasil
E-mail: bernardolbarbosa@hotmail.com

Ronnyele Cássia Araujo Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9203-2680>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: ronnyeleenfermagem@gmail.com

Célio Pereira de Sousa Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0726-0668>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: academicocelio@gmail.com

Murilo de Jesus Porto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2339-8173>
Universidade Paulista, Brasil
E-mail: murilo.porto@hotmail.com

Jaciara Pinheiro de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-974X>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: jacipinheirosouza@hotmail.com

Vanessa Cristina de Almeida Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-0739>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: vanessavianaca@gmail.com

Filipe Matheus Cardoso da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6341-2625>
Universidade de Campinas, Brasil
E-mail: filipematheuscardoso@gmail.com

Amanda Costa Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2668-037X>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: amandamaciel@hotmail.com

Joelma Maria dos Santos da Silva Apolinário

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9521-9432>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: jo.silva00@hotmail.com

Rafaela Alves de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4282-2195>
Enfermeira Especialista em Oncologia, Brasil
E-mail: rafinhacx3@outlook.com

Erica Patrícia Dias de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7675-902X>
UNIPOS Pós-Graduação, Brasil
E-mail: ericaigsousa@gmail.com

Adriano Nogueira da Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3572-6878>
Faculdade Internacional SIGNORELLI, Brasil
E-mail: adrianonogueira.cx@gmail.com

Mariana Teixeira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1904-0921>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: marytsilva44@gmail.com

Maria da Cruz Alves da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9240-5739>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: marycruz775@hotmail.com

Francisco Iago Fonseca Faria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4148-2360>
Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil
E-mail: iagofarias621@gmail.com

Ricardo Mesquita Lobo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-8202>
Engenheiro Biomédico, Brasil
E-mail: ricardo_mesquita@hotmail.com

Alane da Silva Tôrres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9467-1945>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: alane-torres@hotmail.com

Samara Atanielly Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5622-9280>
Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna, Brasil
E-mail: samaraatanielly@outlook.com

Resumo

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia aguda imunomediada, também determinada como polirradiculoneuropatia idiopática aguda, dada por um distúrbio autoimune adquirido. Esta síndrome é marcada pela perda da bainha de mielina e dos reflexos tendinosos, englobando as polineuropatias agudas imunomediadas, as quais podem ser subdivididas em dois tipos: desmielinizantes e axonais, a qual pode ser desencadeada por um gatilho imunológico por etiologia viral, bacteriana, fúngica ou genética. Quando se trata da SGB por etiologia pelo SARS-COV-2, há relatos na literatura de pacientes acometidos que desenvolveram manifestações neurológicas na síndrome pós-COVID-19, determinada pela apresentação de sintomas por mais de três meses após a fase aguda da doença. Neste sentido, este artigo tem como objetivo descrever as principais manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento para os pacientes acometidos pela SGB na síndrome pós-COVID-19. Realizou-se uma revisão retrospectiva, bibliográfica nas bases de dados do MEDLINE/PubMed e LILACS, através dos descritores/palavras-chave e operador booleano: "Infecções por Coronavirus" AND "Síndrome de Guillain-Barré". Formam localizados 86 artigos e após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos oito artigos de relato de caso para análise. O sexo mais acometido foi o masculino (75%), com idade média em 52 anos com mínima de 21 anos e máxima em 66 anos. Os sintomas de apresentação para COVID-19 variaram desde assintomáticos (12,5%) a sintomáticos (87,5%) com

presença de tosse (75%), febre (62,5%) e outros. A primeira manifestação neurológica pós-COVID-19 foi em 13 dias, sendo as manifestações neurológicas principais como paralisia facial periférica bilateral, disartria e arreflexia. Ao analisar o líquido cefalorraquidiano, obteve-se presença de dissociações albuminocitológica (87,5%) e bandas olioclonais (12,8%). Quando realizada eletroneuromiografia, os subtipos neurofisiológicos encontrados foram classificados em sua maioria pela neuropatia desmielinizante (50%), com sua variante principal para SGB para sensitivomotora clássica (62,5%). A maior parte dos pacientes, após diagnóstico da variante principal para SGB (87,5%), foram submetidos a tratamentos com imunoglobulina endovenosa (75%) e plasmaférese (12,5%), com evolução clínica favorável e posterior alta hospitalar.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré; Infecção por Coronavírus; Neurologia; Medicina interna; Saúde pública.

Abstract

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute immune-mediated polyneuropathy, also determined as acute idiopathic polyradiculoneuropathy, given by an acquired autoimmune disorder. This syndrome is marked by the loss of the myelin sheath and tendon reflexes, encompassing acute immunomediated polyneuropathies, which can be subdivided into two types: demyelinating and axonal, which can be triggered by an immune trigger due to viral, bacterial, fungal etiology, or genetics. When it comes to GBS by etiology by SARS-COV-2, there are reports in the literature of affected patients who developed neurological manifestations in the post-COVID-19 syndrome, determined by the presentation of symptoms for more than three months after the acute phase of the disease. In this sense, this article aims to describe the main clinical manifestations, diagnosis and treatment for patients affected by GBS in the post-COVID-19 syndrome. A retrospective, bibliographic review was carried out in the MEDLINE / PubMed and LILACS databases, using the descriptors / keywords and Boolean operator: "Coronavirus Infections" AND "Guillain-Barré Syndrome". 86 articles were located and after applying the inclusion and exclusion criteria, eight case report articles were included for analysis. The sex most affected was male (75%), with a mean age of 52 years with a minimum of 21 years and a maximum of 66 years. The presentation symptoms for COVID-19 ranged from asymptomatic (12.5%) to symptomatic (87.5%) with the presence of cough (75%), fever (62.5%) and others. The first neurological manifestation after COVID-19 was in 13 days, with the main neurological manifestations being bilateral peripheral facial paralysis, dysarthria and areflexia. When analyzing the cerebrospinal fluid, there was the presence of albuminocytological dissociations (87.5%) and olioclonal bands (12.8%). When electroneuromyography was performed, the neurophysiological subtypes found were classified mostly by demyelinating neuropathy (50%), with its main variant for GBS for classical motor sensitivism (62.5%). Most patients, after diagnosis of the main variant for GBS (87.5%), were treated with intravenous immunoglobulin (75%) and plasmapheresis (12.5%), with favorable clinical evolution and later hospital discharge.

Keywords: Guillain-Barré syndrome; Coronavirus infections; Neurology; Internal medicine; Public health.

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una polineuropatía aguda inmunomediada, también determinada como polirradiculoneuropatía idiopática aguda, dada por un trastorno autoinmune adquirido. Este síndrome se caracteriza por la pérdida de la vaina de mielina y de los reflejos tendinosos, englobando las polineuropatías inmunomediadas agudas, que pueden subdividirse en dos tipos: desmielinizantes y axonales, que pueden desencadenarse por un desencadenante inmunológico de etiología viral, bacteriana, fúngica o genética. Cuando se trata de SGB por etiología por SARS-COV-2, existen reportes en la literatura de pacientes afectados que desarrollaron manifestaciones neurológicas en el síndrome post-COVID-19, determinadas por la presentación de síntomas por más de tres meses después de la fase aguda. fase de la enfermedad. En este sentido, este artículo tiene como objetivo describir las principales manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados por SGB en el síndrome post-COVID-19. Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva en las bases de datos MEDLINE / PubMed y LILACS, utilizando los descriptores / palabras clave y operador booleano: "Infecciones por Coronavirus" Y "Síndrome de Guillain-Barré". Se localizaron 86 artículos y luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron ocho artículos de casos clínicos para su análisis. El sexo más afectado fue el masculino (75%), con una edad promedio de 52 años con un mínimo de 21 años y un máximo de 66 años. Los síntomas de presentación de COVID-19 variaron de asintomáticos (12,5%) a sintomáticos (87,5%) con tos (75%), fiebre (62,5%) y otros. La primera manifestación neurológica después del COVID-19 fue a los 13 días, siendo las principales manifestaciones neurológicas parálisis facial periférica bilateral, disartria y arreflexia. Al analizar el líquido cefalorraquídeo, se observó la presencia de disociaciones albuminocitológicas (87,5%) y bandas olioclonales (12,8%). Cuando se realizó la electroneuromiografía, los subtipos neurofisiológicos encontrados se clasificaron mayoritariamente por neuropatía desmielinizante (50%), con su principal variante para SGB por sensibilismo motor clásico (62,5%). La mayoría de los pacientes, tras el diagnóstico de la principal variante de SGB (87,5%), fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (75%) y plasmaféresis (12,5%), con evolución clínica favorable y egreso hospitalario posterior.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré; Infección por Coronavirus; Neurología; Medicina interna; Salud pública.

1. Introdução

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia aguda imunomediada, também determinada como polirradiculoneuropatia idiopática aguda, dada por um distúrbio autoimune adquirido. Esta síndrome é marcada pela perda da bainha de mielina e dos reflexos tendinosos, englobando as polineuropatias agudas imunomediadas, as quais podem ser subdivididas em dois tipos: desmielinizantes e axonais (Sedaghat et al., 2020; Uncini et al., 2020).

A síndrome desmielinizante é dita quando alguma doença atinge e danifica a bainha de mielina, prejudicando a condução de sinais nos nervos que foram afetados. Podendo causar prejuízos nos movimentos, cognição, sensação e outros. A bainha de mielina tem por função acelerar a velocidade de condução do nervo para a transmissão de informações, ou seja, aumenta a efetividade neuronal. Quando o acometimento atinge o axônio do neurônio, a síndrome é classificada como axonal, e seu principal acometimento clínico será numa maior fraqueza muscular e déficits sensoriais. Além do mais, esta forma tende a ter um prognóstico mais grave, quando comparada a forma desmielinizante (Uncini et al., 2020).

A SGB tem evolução rápida, com pico de gravidade máxima entre duas ou três semanas após o aparecimento dos primeiros sintomas e se manifesta por meio de uma inflamação aguda dos nervos. Ela pode atingir as raízes nervosas e afeta pessoas em qualquer fase da vida, interferindo na condução do impulso nervoso para os músculos ou também no sentido inverso, quando o estímulo sensorial não consegue chegar ao cérebro. É uma doença de regressão lenta e que, em muitos casos, pode se cronificar e ter recidivas (Chevret et al., 2017).

O paciente com predisposição para a SGB estará exposto a um possível acometimento pela doença através de um gatilho, como uma infecção, uma vez que, a polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante será iniciada por uma resposta autoimune aos nervos periféricos. Neste processo de desencadeamento da infecção, há a geração de resposta imune que buscará combatê-la, criando anticorpos que produzirão citocinas, recrutando outras células do sistema imune para combater a infecção anterior. Todavia, a forte reação poderá ocasionar um distúrbio na identificação de células próprias e infecciosas, gerando uma reação cruzada que resultará na destruição de células de defesa, raízes nervosas em suas bainhas de mielina (Uncini et al., 2020).

Devido a este processo desmielinizador, o processo de condução de estímulos nervosos torna-se falho, no qual anticorpos identificam a mielina e/ou axônio como antígeno. Sendo este processo crônico, primeiramente, é observada uma parestesia no paciente, além da diminuição de força e da sensibilidade. Depois que a lesão à mielina, pode haver uma mais intensa, com danos ao axônio, dado que em último momento haverá uma exposição maior da camada mais central do neurônio (Gittermann et al., 2020).

Tal exposição e destruição do axônio poderá ocasionar plegias, anestésias e arreflexia nos pacientes, e caso não haja tratamento, pode haver morte do neurônio, causando plegia total. Este último acometimento pode atingir nervos cranianos, gerando a chamada paralisia de Landry (Gittermann et al., 2020; Hutchins et al., 2020).

A resposta imune que surge quando há infecção pode ser desencadeada por diversos fatores, que são gatilhos para o início dos sintomas. Os exemplos que podem ser citados são infecção de vias aéreas superiores (IVAS); diarreia proveniente de gastroenterite (mais relacionada com *Campylobacter jejuni*); processo de imunização; cirurgias; transplantes de medula óssea; citomegalovírus (CMV); vírus Epstein-Barr (EBV); HIV; Zika vírus; e a Doença causada pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) (Assini et al., 2020; Caamaño et al., 2020; Carlos et al., 2020; Wang et al., 2020; Whitaker et al., 2020).

Quando se trata da SGB por etiologia pelo SARS-COV-2, há relatos na literatura de pacientes acometidos que desenvolveram manifestações neurológicas na síndrome pós-COVID-19, determinada pela apresentação de sintomas por mais de três meses após a fase aguda da doença. Neste sentido, no cenário pandêmico mundial, até oito de maio de 2021, havia mais de 157 milhões de infectados pelo SARS-COV-2 e 3,27 milhões de mortos, com 80% dos recuperados apresentando manifestações na síndrome pós-COVID-19, como fadiga, trombose, SGB, dentre outras (Gittermann et al., 2020; Payus et al.,

2020; Whitaker et al., 2020).

Dentro dessas manifestações na síndrome pós-COVID-19, a SGB tem grande significância, pelas repercussões neurológicas, e sendo assim, este artigo tem como objetivo descrever as principais manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento para os pacientes acometidos pela SGB na síndrome pós-COVID-19. Assim como alertar a comunidade médica e científica sobre essa síndrome em pacientes acometidos anteriormente pela COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão retrospectiva, bibliográfica e exploratória, realizado entre os meses de março e oito de maio de 2021, com abordagem descritiva, nas bases de dados do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (*US National Library of Medicine - NLM*) - MEDLINE/PubMed e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS, através dos descritores/palavras-chave e operador booleano: "Infecções por Coronavirus" AND "Síndrome de Guillain-Barré".

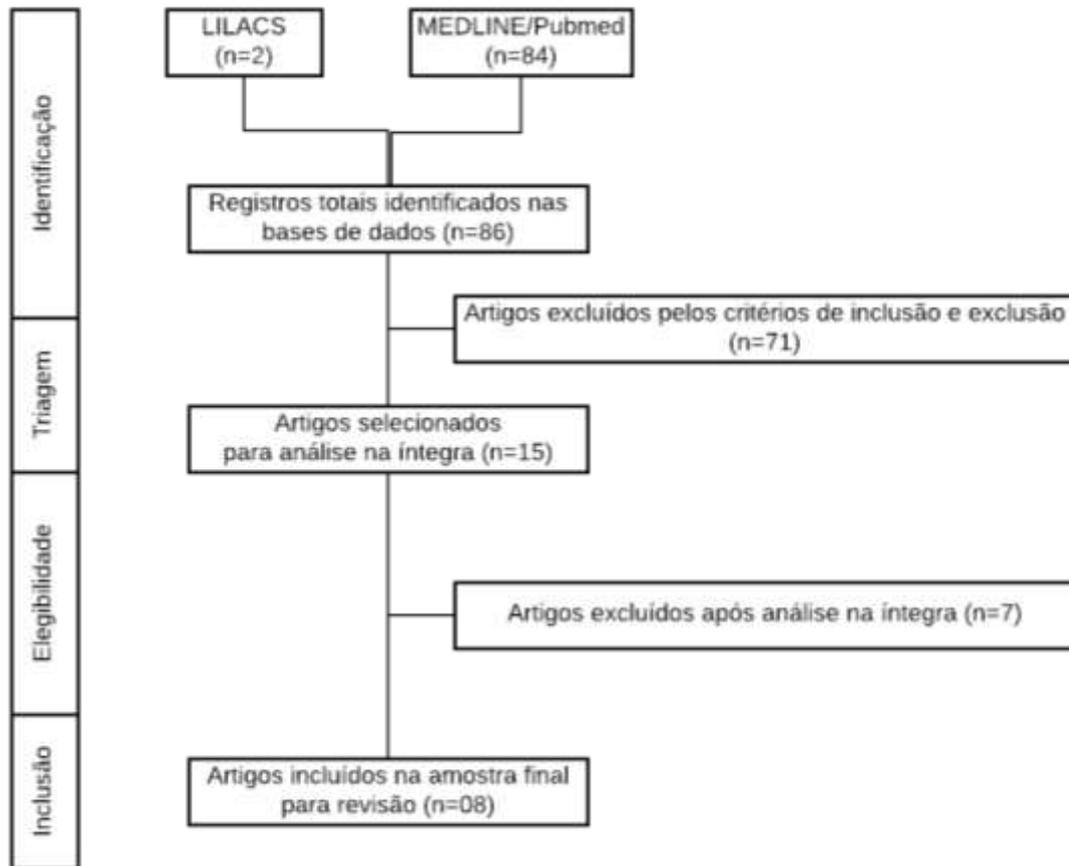
A execução deste artigo seguiu as seguintes etapas: 1- Elaboração de pergunta norteadora; 2- Busca ou amostragem na literatura; 3- Coleta de dados; 4- Análise crítica dos estudos incluídos; 5- Discussão dos resultados; e 6- Apresentação dos resultados obtidos.

Com objetivo de responder à pergunta norteadora: “Quais as manifestações clínicas, diagnósticos e tratamentos utilizados para identificar, tratar e prever prognóstico para pacientes com SGB na síndrome pós-COVID-19?” foi realizada busca de artigos nas bases de dados de MEDLINE/Pubmed e LILACS, com os descritores e operador booleano AND: "Infecções por Coronavirus" AND "Síndrome de Guillain-Barré".

Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis por completo, publicados entre 2020 e abril de 2021, identificados entre abril e 08 de abril de 2021, em qualquer idioma e temática condizente com o objetivo desta pesquisa. Somente foram incluídos os trabalhos com descrição de pacientes positivos e confirmados com infecção por SARS-COV-2 através de reação de cadeia de polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR) ou com anticorpos séricos positivos de imunoglobulina M e/ou imunoglobulina G (IgM/IgG) para COVID-19. Foram excluídos os artigos incompletos, cartas, editoriais, duplicados, sem relação com o tema, em *pre-proof*, teses, dissertações, monografias e manuais.

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão para a seleção, os resumos e títulos selecionados foram avaliados a fim de direcionar a temática para este estudo, esta avaliação foi realizada por cinco estudantes e, em caso de divergências, reavaliado por outros cinco estudantes. Para os casos em que a leitura do resumo não fosse suficiente para definir a inclusão do artigo, foram considerados os demais critérios e a leitura na íntegra. Por fim, a elegibilidade de cada estudo foi determinada pela leitura na íntegra e sua identificação é demonstrada no fluxograma da Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Autores.

As variantes registradas neste estudo foram: sexo, idade, sintomas da COVID-19, teste diagnóstico para COVID-19, tempo entre manifestação da COVID-19 e primeiro sintoma da SGB, manifestações neurológicas, anticorpos antigangliosídeos, características do líquido cefalorraquidiano, resultados eletrofisiológicos, variante do SGB, tratamentos e evolução. Estas variantes foram demonstradas no quadro 01.

3. Resultados

Inicialmente, a busca a partir dos descritores e operador booleano resultou em 86 trabalhos, em sua maioria obtida através do MEDLINE/Pubmed (n=84), seguido do LILACS (n=2). Foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e selecionados 15 artigos para análise na íntegra, no entanto, após analisados com os critérios de elegibilidade, apenas oito artigos foram aprovados para este trabalho. Foram selecionados oito artigos, sendo todos relatos de caso, com pesquisas em diversos países realizadas durante o ano de 2020, conforme visto no Quadro 1.

Quadro 1: Caracterização dos estudos incluídos na revisão segundo autores/ano da publicação, título, desenho de estudo, local de estudo e ano da pesquisa.

Autor/Ano de publicação	Título	Desenho do Estudo	País/Ano da pesquisa
Chan et al. 2020	Guillain-Barré syndrome with facial diplegia related to SARS-CoV-2 infection	Relato de caso	Canadá/2020
Caamaño & Beato. 2020	Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2.	Relato de caso	Espanha/2020
Paybast et al. 2020	Guillain-Barré syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection: a case report and review of the literature.	Relato de caso	Irã/ 2020
Hutchins et al. 2020	COVID-19-associated bifacial weakness with paresthesia subtype of Guillain-Barré syndrome.	Relato de caso	Estados Unidos da América/2020
Bigaut et al. 2020	Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection.	Relato de caso	França/2020
Sedaghat et al. 2020	Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report.	Relato de caso	Irã/2020
Camdessanche et al. 2020	COVID-19 may induce Guillain-Barre syndrome.	Relato de caso	França/2020
Ottaviani et al. 2020	Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital.	Relato de caso	Itália/2020

Fonte: Autores (2021).

Os resultados principais obtidos dos oito artigos selecionados foram explicitados no Quadro 02, com avaliação dos resultados por autores responsáveis pelo estudo, sexo/idade do paciente, sintomas presentes da COVID-19, teste diagnóstico para COVID-19, intervalo de tempo entre a manifestação da COVID-19 e o sintoma neurológico, manifestação neurológica e evolução clínica, antigangliosídeos, aspectos laboratoriais do líquido cefalorraquidiano, subtipo eletrofisiológico, variante de Síndrome de Guillain-Barré (SBG) e tratamento submetido.

Diante deste estudo, o sexo mais acometido foi o masculino com seis casos (75%), com idade média em 52 anos com mínima de 21 anos e máxima em 66 anos. Os sintomas de apresentação para COVID-19 variaram desde assintomáticos (12,5%) a sintomáticos (87,5%) com presença de tosse (75%), febre (62,5%), diarreia (25%), infecção das vias aéreas superiores (12,5%), dispneia (12,5%), náuseas (12,5%), cefaleia (12,5%), astenia (12,5%) e ageusia (12,5%). Apresentando teste diagnóstico para COVID-19 positivo em todos os pacientes analisados através de RT-PCR.

O intervalo de tempo médio entre a primeira manifestação de COVID-19 e o sintoma neurológico foi de 13 dias, sendo as manifestações neurológicas principais como paralisia facial periférica bilateral, disartria, arreflexia, parestesia distal de membros inferiores, parestesia ascendente, hipogeuia, debilidade proximal dos quatro membros, tetraparesia proximal aguda, disfagia e tetraplegia flácida. O teste diagnóstico para SGB com antigangliosídeos não foi realizado na metade dos pacientes (50%), entretanto a outra metade obteve resultado negativo.

Ao analisar o líquido cefalorraquidiano, os resultados obtidos foram, em sua maioria, com presença de dissociações albuminocitológica (87,5%) e bandas olioclonais (12,8%). Diante desses achados, quando realizado a eletroneuromiografia, os subtipos neurofisiológicos encontrados foram classificados em sua maioria pela neuropatia desmielinizante (50%), com sua variante principal para SGB para sensitivomotora clássica (62,5%). A maior parte dos pacientes, após diagnóstico da variante principal para SGB (87,5%), foram submetidos a tratamentos com imunoglobulina endovenosa (75%) e plasmaferese (12,5%), com evolução clínica favorável e posterior alta hospitalar.

Quadro 2: Principais resultados dos estudos selecionados por autores responsáveis e ano do estudo, sexo/idade do paciente, sintomas presentes da COVID-19, teste diagnóstico para COVID-19, intervalo de tempo entre a manifestação da COVID-19 e o sintoma neurológico, manifestação neurológica e evolução clínica, antigangliosídeos, aspectos laboratoriais do líquido cefalorraquidiano, subtipo eletrofisiológico, variante da SBG e tratamento submetido.

Autores responsáveis e ano do estudo	Sexo/idade	Sintomas presentes da COVID-19	Teste diagnóstico para COVID-19	Intervalo de tempo entre a manifestação da COVID-19 e sintoma neurológico	Manifestação neurológica e evolução clínica	Antigangliosídeos	Aspectos laboratoriais do líquido cefalorraquidiano	Subtipo eletrofisiológico	Variante da SBG	Tratamento
Chan et al. 2020	Feminino/58 anos	Assintomático	RT-PCR (+)	20 dias	PFP bilateral, disartria, arreflexia, parestesia distal em MMII	Não realizado	DAC, RT-PCR (-)	Reflexo de piscar NR; ONDA F NR.	Diplegia fácil e parestesias	IGEV
Caamaño & Beato. 2020	Masculino/61 anos	Tosse e febre	RT-PCR (+)	10 dias	PFP bilateral	Não realizado	DAC, RT-PCR (-)	Não realizado	Diplegia facial	Não tratado
Paybast et al. 2020	Masculino/38 anos	Infecção de vias aéreas superiores	RT-PCR (+)	16 dias	PFP bilateral arreflexia, parestesia ascendente	Não realizado	DAC, RT-PCR (-)	Neuropatia desmielinizante	Polineurite cranial	IGEV
Hutchins et al. 2020	Masculino/21 anos	Febre, tosse, dispneia, diarreia, náuseas, cefaleia	RT-PCR (+)	16 dias	PFP bilateral, hipogeusia, debilidade proximal dos quatro membros	Negativo	DAC	Padrão misto	Sensitivomomota	Plasmaferese

Bigaut et al. 2020	Masculino/43 anos	Tosse, astenia, mialgia, anosmia, ageusia e diarreia	RT-PCR (+)	7 dias	PFP esquerda, tetraparesia proximal aguda	Não realizado	DAC	Neuropatia desmielinizante	Sensitivomomora clássica	IGEV
Sedaghat et al. 2020	Masculino/65 anos	Tosse e febre	RT-PCR (+)	14 dias	Disfagia, tetraparesia flácida, arreflexia, parestesias distais	Negativo	DAC	Neuropatia desmielinizante	Sensitivomomora clássica	IGEV
Camdessanche et al. 2020	Masculino/64 anos	Tosse e febre	RT-PCR (+)	11 dias	Debilidade distal aguda dos MMII, arreflexia, gastroparesia, hipotensão arterial	Negativo	BOC, RT-PCR (-)	Neuropatia axonal	Sensitivomomora clássica	IGEV
Ottaviani et al. 2020	Feminino/66 anos	Tosse e Febre	RT-PCR (+)	10 dias	PFP unilateral, paraplegia, biparesia braquial, arreflexia	Negativo	DAC	Neuropatia desmielinizante	Sensitivomomora clássica	IGEV

Legenda: RT-PCR: *Reverse-transcriptase polymerase chain reaction*; BOC: bandas oligoclonais; COVID-19: doença causada pelo coronavírus 2019; DAC: dissociação albuminocitológica; IGEV: imunoglobulina endovenosa; MMII: membros inferiores; PFP: paralisia facial periférica; SGB: Síndrome de Guillian-Barré.
 Fonte: Autores (2021).

4. Discussão

A síndrome de Guillain-Barré envolve uma predisposição do paciente a um fator de exposição, seja viral, bacteriano, fúngico ou genético, o qual se desenvolve por um gatilho, visto que a síndrome é uma polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante que se realizará por uma resposta autoimune aos nervos periféricos uma vez desencadeada (Assini et al., 2020; Uncini et al., 2020).

No processo pós infecção pelo SARS-COV-2, o paciente desenvolve um processo de infecção, havendo a geração de uma resposta imune que buscará combatê-lo, criando anticorpos que liberarão citocinas inflamatórias e recrutamento de outras células imunes. Todavia, a forte reação gerada ocasiona uma reação cruzada, a qual lesa o nervo periférico, suas raízes nervosas e a bainha de mielina. Tal processo é devido a interação linfocitária às paredes dos vasos e posterior migração para a fibra nervosa, local ao qual será alvo inflamatório, mantendo inicialmente o axônio e gerando perda ou diminuição da sensibilidade e da força, juntamente com parestesia e paralisia (Payus et al., 2020; Sedaghat et al., 2020), observadas nesse estudo.

Após a primeira lesão à mielina, poderá haver uma etapa mais intensiva com aparecimento de neutrófilos e macrófagos para lesionar o axônio neuronal, tal acometimento é visto percebido em 82,5% dos pacientes desse estudo, os quais apresentam algum tipo de plegia, anestesia e arreflexia. Ademais, em última etapa de invasão autoimune na SGB, o paciente poderá apresentar plegia total, atingindo nervos cranianos e ocasionando a paralisia de Landry (Montalvan et al., 2020; Ottaviani et al., 2020), não verificada nos pacientes deste estudo.

O diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré inicia quando o paciente apresenta quadro sugestivo da doença, os quais seguem critérios padronizados classificados como essenciais para a SGB, sugestivos, que diminuem o que excluem a possibilidade da SGB. Os critérios essenciais para o diagnóstico são: paralisia flácida ascendente, como apresentado no estudo de Sedaghat et al (2020), o qual se apresenta em mais de um segmento apendicular de forma simétrica, com fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos craniais de graus variáveis, desde paresia leve até plegias, hiporreflexia ou arreflexia distal, descritas nos estudos de Chan et al. (2020), Paybast et al. (2020) e Camdessanche et al. 2020.

Caso o paciente não apresente os quadros abordados acima, existem outros critérios que sugerem SGB como dor, disfunção autonômica, ausência de febre no início dos quadros, demonstração de relativa simetria da paresia de membros, sinais sensitivos leves a moderados, envolvimento de nervos cranianos, especialmente quando observada fraqueza bilateral dos músculos faciais e progressão dos sintomas ao longo de quatro semanas (Caamaño et al., 2020; Gittermann et al., 2020; Hutchins et al., 2020).

Entretanto, ainda há os fatores que diminuem a possibilidade da SGB, tais como disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro, fraqueza assimétrica, ausência de resolução dos sintomas intestinais ou urinários, presença de células polimórficas no líquido, presença de 50 células por milímetro cúbico na análise do líquido e nível sensitivo bem demarcado (Assini et al., 2020; Wang et al., 2020; Whittaker et al., 2020).

A presença da febre e disfunção sensitiva são pouco frequentes na SGB, entretanto na síndrome pós-COVID-19 há relatos de casos bem documentados que estabelecem relação infecciosa, a qual delimita o quadro febril e explica fisiopatologicamente a apresentação sintomatológica, a qual pode ser observada em 62,5% dos pacientes infectados com COVID-19 e apresentação da SGB analisados neste artigo. Ainda dos fatores que podem excluir o diagnóstico diferencial para SGB, a história recente de difteria, suspeita clínica de intoxicação por chumbo e outros metais pesados, assim como diagnóstico de botulismo e miastenia gravis devem ser investigados, dado que os sintomas são equivalentes nessas patologias (Wang et al., 2020).

Diante desta dificuldade diagnóstica, os exames complementares podem ser solicitados, como a coleta do líquido

cefalorraquidiano (líquor) e eletroneuromiografia (ENM). Dentre os achados observados neste estudo, a dissociação albuminocitológica é característica mais comum entre os pacientes com SGB, sendo representada pela evolução clínica na segunda semana da doença, segundo Chevret e colaboradores (2020). Outro achado é o número elevado de linfócitos no líquido, excedendo 10 células por milímetro cúbico, sendo indicativo de infecções como Doença de Lyme, infecção pelo HIV ou sarcoidose.

A eletroneuromiografia é o exame realizado para identificar alterações no funcionamento do sistema periférico, mostrando o padrão de comprometimento da bainha de mielina por meio de pequenos estímulos elétricos leves repetidos e tolerados na pele do paciente sobre o nervo com auxílio de um eletrodo descartável. Tal exame é solicitado quando há suspeita de SGB, esclerose lateral amiotrófica (ELA), Síndrome do Túnel do Carpo, neuropatia diabética, entre outros. Para detectar a SGB através deste exame, é necessário obter achados característicos, os quais são bloqueio de condução do potencial na condução neural motora ou dispersão temporal anormal em um ou mais nervos, prolongamento da latência da Onda-F, obtido no paciente do estudo de Chan et al. (2020) ou ausência dessa onda e prolongamento da latência motora distal em dois ou mais nervos (Gutiérrez-Ortiz et al., 2020).

Cabe ressaltar que os exames complementares são de suporte para o diagnóstico da SGB e não devem atrasar o tratamento com imunoglobulina endovenosa ou plasmaférese, como realizado nos sete pacientes tratados nesta análise. No entanto, para efetivo diagnóstico, o clínico neurologista deverá ficar atento aos acometimentos da musculatura facial e respiratória acessória, presente em 85% dos casos deste estudo, no qual pode estar associado à certa preservação de sensibilidade distal (Chevret et al., 2020; Sedaghat et al., 2020).

Assim como observado neste estudo, o tratamento poderá ser realizado através de duas formas, a primeira com prevenção das possíveis complicações que podem surgir com o tempo, e a segunda com o objetivo de tratar a progressão de doença e déficits que surgiram com o passar do tempo. O tratamento propriamente dito, será embasado na imunoglobulina intravenosa humana, na medida de 0,4 por quilo por cinco dias seguidos, podendo ser interrompida caso haja perda da função renal ou anafilaxia. Nestes casos, principalmente quando verificado em pacientes com síndrome pós-COVID-19 com grande impacto renal, o recomendado é realizar a plasmaférese. No entanto, o tratamento com imunoglobulina humana por via intravenosa (IGIV) é o mais escolhido na literatura, e nosso estudo reafirma tal informação, dado que 75% dos pacientes realizaram este tratamento. No mais, o prognóstico do acometimento é bastante variado, dependendo da fase da doença e necessidades geradas no paciente (Unicini et al., 2020).

Para a alta hospitalar do paciente, deve-se analisar a função renal, sinais vitais, de anafilaxia, hidratação e verificar possíveis problemas que podem surgir após alta hospitalar. Diante disto, medidas de suporte para portadores de SGB podem ser necessárias e auxiliares ao tratamento, como fisioterapia, fonoaudiologia e suporte nutricional adequado. Além do mais, a abordagem familiar deverá estar presente para identificar possíveis fatores de piora e sinais de alerta, como dores no peito, quadril ou costas, náuseas e vômitos, calafrios, febre, mal-estar geral, fadiga, sensação de fraqueza ou leve tontura, cefaleia, eritema, tensão do tórax e dispnéia no paciente, desta forma, os familiares deverão encaminhar o paciente para avaliação médica e corroborar com a redução de morbimortalidade de pacientes com SGB pós-COVID-19 (Uncini et al., 2020).

5. Conclusão

Os relatos de caso abordando a síndrome de Guillian-Barré ocasionada pela infecção por SAR-COV-2 na síndrome pós-COVID-19, como gatilho, são raros em sua totalidade, entretanto caso não haja tratamento adequado, pode levar a debilidade e morte do paciente. As manifestações neurológicas observadas durante e pós-COVID-19 devem ser analisadas e diagnosticadas previamente, através de exames complementares, como eletroneuromiografia e coleta de líquido

cefalorraquidiano para casos suspeitos de SGB. No entanto, o diagnóstico não deve retardar o tratamento com imunoglobulina humana intravenosa ou plasmaférese para pacientes críticos, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade desses.

Referências

- Assini, A., Benedetti, L., Di Maio, S., Schirizzi, E., & Del Sette, M. (2020). New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurological Sciences*, 41, 1657-1658.
- Caamaño, D. S. J., & Beato, R. A. (2020). Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 230-232.
- Carlos, W. G., Dela Cruz, C. S., Cao, B., Pasnick, S., & Jamil, S. (2020). Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med*, P7-P8.
- Chan, J. L., Ebadi, H., & Sarna, J. R. (2020). Guillain-Barré syndrome with facial diplegia related to SARS-CoV-2 infection. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 47(6), 852-854.
- Chevret, S., Hughes, R. A., & Annane, D. (2017). Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Fernández-Domínguez J, Ameijide-Sanluis E, García-Cabo C, García-Rodríguez R, Mateos V. Miller Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Neurol* 2020; 267: 2495-6.
- Gittermann, L. T., Feris, S. V., & von Oetinger Giacomani, A. (2020). Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults: A systematic review. *Neurología (English Edition)*.
- Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez-Guerrero, A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro-Murillo, E., Bermejo-Guerrero, L., Gordo-Mañas, R., ... & Benito-León, J. (2020). Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 95(5), e601-e605.
- Hutchins, K. L., Jansen, J. H., Comer, A. D., Scheer, R. V., Zahn, G. S., Capps, A. E., ... & Koontz, N. A. (2020). COVID-19-associated bifacial weakness with paresthesia subtype of Guillain-Barré syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, 41(9), 1707-1711.
- Lantos, J. E., Strauss, S. B., & Lin, E. (2020). COVID-19-associated miller fisher syndrome: MRI findings. *American Journal of Neuroradiology*, 41(7), 1184-1186.
- Manganotti P, Pesavento V, Buoite Stella A, Bonzi L, Campagnolo E, Bellavita G, et al. Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol* 2020; 26: 605-6.
- Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., De Toledo, J., & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 194, 105921.
- Ottaviani, D., Boso, F., Tranquillini, E., Gapeni, I., Pedrotti, G., Cozzio, S., ... & Giometto, B. (2020). Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurological Sciences*, 41, 1351-1354.
- Paybast, S., Gorji, R., & Mavandadi, S. (2020). Guillain-Barré syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection: a case report and review of the literature. *The neurologist*, 25.
- Payus, A. O., Lin, C. L. S., Noh, M. M., Jeffree, M. S., & Ali, R. A. (2020). SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19). *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20(3), 283.
- Reyes-Bueno, J. A., García-Trujillo, L., Urbaneja, P., Ciano-Petersen, N. L., Postigo-Pozo, M. J., Martínez-Tomás, C., & Serrano-Castro, P. J. (2020). Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *European journal of neurology*, 27(9), 1759-1761.
- Sedaghat, Z., & Karimi, N. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Journal of Clinical Neuroscience*, 76, 233-235.
- Uncini, A., Notturmo, F., & Kuwabara, S. (2020). Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(3), 278-284.
- Wang, L., Shen, Y., Li, M., Chuang, H., Ye, Y., Zhao, H., & Wang, H. (2020). Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 1-13.
- Whittaker, A., Anson, M., & Harky, A. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(1), 14-22.