

Perfil clínico de pacientes com Síndrome de Guillain Barré em um hospital de Santa Catarina

Clinical profile of patients with Guillain Barré Syndrome in a hospital of Santa Catarina

Perfil clínico de pacientes com Síndrome de Guillain Barré em um hospital de Santa Catarina

Pedro Henrique Rocha Zin¹, Jucélia Jeremias Fortunato²

1. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-5959-0825>

2. Docente do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1780-0680>

Resumo

Introdução. A síndrome de Guillain-Barré (SGB) pode ser definida como uma polirradiculoneuropatia inflamatória de origem autoimune, caracterizada pelo aparecimento de paresia e parestesia ascendentes e progressivas. **Objetivo.** Conhecer o perfil clínico e epidemiológico de pacientes diagnosticados com a SGB em um hospital do Sul de Santa Catarina. **Método.** Foi realizado um estudo epidemiológico observacional de delineamento transversal com uso de dados secundários. **Resultados.** Foram analisados 33 prontuários de pacientes diagnosticados com a SGB, dos quais 57,6% pertenciam ao sexo masculino e de etnia branca (94%). Observou-se que apenas 36,4% dos pacientes não obtiveram alta hospitalar após duas semanas, complicações foram encontradas em até 84,8% dos casos, apresentando estreita relação com a dissociação proteico-citológica e com a elevação das populações de neutrófilos. A imunoglobulina intravenosa corresponde ao método de tratamento instituído para 69,7% dos pacientes. **Conclusão.** A relação das concentrações séricas de neutrófilos parece expressar intrínseca relação com a evolução da condição em estudo. Além disso, seu manejo com a imunoglobulina representa o método mais bem estabelecido para o controle da evolução dos sintomas sensitivo-motores.

Unitermos. Síndrome de Guillain-Barré; Neutrófilos; Dissociação Proteico-citológica; Imunoglobulina intravenosa

Abstract

Introduction. Guillain-Barré syndrome (GBS) can be defined as an inflammatory polyradiculoneuropathy of autoimmune origin, characterized by the onset of ascending and progressive paresis and paresthesia. **Objective.** To know the clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with GBS in a hospital in the south of Santa Catarina. **Method.** An observational epidemiological study with a cross-sectional design was carried out using secondary data. **Results.** 33 medical records of patients diagnosed with GBS were analyzed, of which 57.6% were male and white (94%). It was observed that only 36.4% of patients were not discharged after two weeks, complications were found in up to 84.8% of cases, showing a close relationship with protein-cytological dissociation and with the increase in neutrophil populations. Intravenous immunoglobulin corresponds to the treatment method established for 69.7% of patients. **Conclusion.** The relationship between serum concentrations of neutrophils seems to express an intrinsic relationship with the evolution of the condition under study. In addition, its management with immunoglobulin represents the best-established method for controlling the evolution of sensory-motor symptoms.

Keywords. Guillain-Barré syndrome; Neutrophils; Protein-cytological dissociation; intravenous immunoglobulin

Resumen

Introducción. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se puede definir como una polirradiculoneuropatía inflamatoria de origen autoinmune, caracterizada por la aparición de parestias y parestias ascendentes y progresivas. **Objetivo.** Conocer el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes diagnosticados con SGB en un hospital del sur de Santa Catarina. **Método.** Se realizó un estudio epidemiológico observacional con diseño transversal utilizando datos secundarios. **Resultados.** Se analizaron 33 historias clínicas de pacientes diagnosticados con SGB, de los cuales el 57,6% eran hombres y blancos (94%). Se observó que sólo el 36,4% de los pacientes no fueron dados de alta a las dos semanas, se encontraron complicaciones hasta en el 84,8% de los casos, mostrando una estrecha relación con la disociación proteico-citológica y con el aumento de las poblaciones de neutrófilos. La inmunoglobulina intravenosa corresponde al método de tratamiento establecido para el 69,7% de los pacientes. **Conclusión.** La relación entre las concentraciones séricas de neutrófilos parece expresar una relación intrínseca con la evolución de la patología en estudio. Además, su manejo con inmunoglobulinas representa el método mejor establecido para controlar la evolución de los síntomas sensitivo-motores.

Palabras clave. Síndrome de Guillain-Barré; Neutrófilos; Disociación proteína-citológica; inmunoglobulina intravenosa

Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 19/02/2024

Aceito em: 21/05/2024

Endereço para correspondência: Pedro Henrique Rocha Zin. Rua Cândido César Freire Leão 955, apartamento 302. Tubarão-SC, Brasil. CEP 88705040. E-mail: pedrozin98@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (GBS) é uma condição imunomediada, caracterizada por ataque ao sistema nervoso periférico (SNP)^{1,2}. Com base em sua fisiopatologia, podemos classificá-la em duas entidades principais distintas, a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), forma clássica da GBS marcada por focos de desmielinização irregular por entre o SNP, e a neuropatia axonal motora aguda (AMAN) e axonal sensorial-motora aguda (AMSAN), singularizadas pela existência de degeneração axonal primária do SNP, acentuadamente nas raízes espinhais¹⁻³.

No que diz respeito a forma clássica da GBS, a cascata imunológica responsável por instaurar a desmielinização dos componentes nervosos periféricos continua apenas parcialmente compreendida^{1,2,4,5}. O mecanismo atualmente

sugerido para essa condição envolve a passagem de populações leucocitárias através da barreira hematoencefálica, com ênfase em linfócitos T e macrófagos, associado a ligação de componentes do sistema complemento a superfície externa das células de Schwann ou no nó de Ranvier^{1,2,5,6}.

Esse processo parece incitar a degeneração vesicular das lâminas superficiais de mielina de axônios estruturalmente intactos, através da ligação a um alvo ainda não identificado. Posteriormente, a porção de macrófagos migrados para o local alveja a bainha de mielina, removendo as lâminas mais externas a acelerando o processo de desmielinização^{1,2,5,6}.

Em contraste a forma clássica da GBS, sua forma axonal (AMSAN/AMAN) cursa com lesão axonal primária difusa na ausência de desmielinização ou agregados de células T. Nesse quadro, a similaridade entre lipo-oligossacarídeos encontrados na parede do *C. jejuni* e os gangliosídeos presentes na membrana axonal, incluindo GM1, GD1a, GQ1b e GalNAc-GD1a, da origem a uma reação cruzada antígeno-anticorpo^{2,5,7}.

O mimetismo molecular, decorrente da produção de anticorpos contra um subconjunto de cepas do *C. jejuni*, acarreta a formação de anti-GM1 e anti-GD1a e ativação do complemento com subsequente deposição sobre o axolema nodal e internodal.

Esse processo leva a ativação de um complexo de ataque a membrana, permitindo que os macrófagos invadam

o espaço periaxonal e desloquem a mielina paranodal^{2,3,7}. Essa migração de macrófagos para a membrana basal das células de Schwann e suas alças laterais de mielina parece causar dano axonal extenso, o que progride com degeneração Walleriana^{1,2}.

A geração de anticorpos que reagem de maneira cruzada com gangliosídeos específicos não ocorre nos casos de gastroenterite não complicada decorrente da infecção pelo C. Jejuni e até 61% dos pacientes testados apresentam pelo menos um dos anticorpos anti-gangliosídeos².

Ademais, parece seguro afirmar que o desenvolvimento da GBS e seu subtipo estão diretamente relacionados a fatores intrínsecos ao paciente, os quais induzem a suscetibilidade para produção de anticorpos de reação cruzada e ao subconjunto de cepas de C. jejuni presentes na infecção^{1,2}.

Em virtude de sua complexa fisiopatologia e extenso espectro de subclassificações, a doença em questão pode cursar com uma diversa gama de sinais e sintomas distintos, incluindo déficits focais por acometimento de nervos cranianos, sintomas sensoriais, tais como hipoestesia, parestesia e dor, sintomas motores, tais como ataxia e paresia, além de disfunções autonômicas^{2,7}.

A GBS é considerada a causa mais comum de paralisia flácida aguda, caracterizada sobretudo por fraqueza progressiva nos braços e pernas e arreflexia (ou hiporreflexia) nos membros acometidos pela paresia^{1,2,4}. Déficits de nervos cranianos estão presentes em até metade

dos pacientes, com ênfase na fraqueza facial bilateral, disfagia e disfunção motora extraocular^{2,4,7}.

Uma grande porção dos pacientes queixam-se de dores musculares, dores nas costas, rigidez nuchal, fotofobia e cefaleia, os quais podem anteceder a paresia em um terço dos casos^{2,4,7}. Em cerca de um quarto dos enfermos há envolvimento respiratório grave, inclusive com desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda e necessidade de ventilação mecânica^{2,7}.

A história natural da condição exposta costuma ser relativamente previsível, geralmente atingindo a gravidade máxima em até 4 semanas ou duas semanas após o início da fraqueza, seguida por uma fase de estabilização do quadro antes da recuperação. Todavia, os vários tipos de GBS manifestam divergências quanto as suas características clínicas e eletrofisiológicas^{2,7}.

Tendo como notória a grande heterogeneidade do quadro clínico em questão, arquitetase uma alta complexidade diagnóstica quando baseada em aspectos clínicos dos pacientes com essa condição. Os primeiros critérios diagnósticos para GBS foram inicialmente descritos em 1981 após a investigação de suspeita de associação entre GBS e a campanha de vacinação contra a gripe suína na década anterior^{2,5}.

O alicerce para o diagnóstico da síndrome de Guillain-Barré é representado pela associação de dois sintomas clássicos, a paresia progressiva em braços e pernas, e

arreflexia ou hiporreflexia nos membros afetados pela fraqueza^{2,3}.

Devido a limitação de estudos epidemiológicos, especialmente em países em desenvolvimento, sua legítima incidência é historicamente pouco conhecida^{2,8}. Estudos populacionais sugerem uma incidência de 0-4 casos a cada 10 mil habitantes antes das infecções pelo vírus Zika e 5-6 a cada 10 mil habitantes após a epidemia do vírus Zika².

A incidência de aparecimento da GBS aumenta em 20% a cada dez anos de idade, e ao contrário das outras doenças autoimunes, que acometem mais frequentemente mulheres, a GBS parece ter predileção pelo sexo masculino^{2,9}.

Ainda que a prevalência de seus subtipos seja variável e sua fisiopatologia ainda não completamente desvendada, o tratamento da síndrome de Guillain-Barré usualmente envolve imunoterapia com imunoglobulina intravenosa (IVIg) ou plasmaférese, associado a cuidados médicos suportivos^{2,5,7}.

A plasmaférese apresenta seu maior efeito quando administrada nas primeiras duas semanas após início dos sintomas, mas é considerada benéfica quando instituída nas primeiras quatro semanas após estabelecimento da fraqueza nos pacientes que são incapazes de manter a marcha sem auxílio^{2,3,7}.

É importante salientar que um terço dos pacientes não apresentam melhora clínica dos sintomas após administração de um primeiro ciclo de imunoterapia^{2,7}. Contudo, a realização de estudos prospectivos randomizados

se faz necessária com intuito de comprovar a possível eficácia de um segundo curso de tratamento^{2,3,7}.

Outra conduta realizada por alguns profissionais inclui a instituição de plasmaférese seguida por IVIg ou IVIg seguida por plasmaférese^{2,5}. Nesse último caso, a plasmaférese deve ser evitada, especialmente nas duas primeiras semanas após IVIg, visto que a troca de plasma acarretaria extração de toda a imunoglobulina intravenosa e seus efeitos^{2,7}.

A decisão de instituir tratamento para pacientes diagnosticados com síndrome de Guillain-Barré, bem como a escolha do tipo de tratamento a ser utilizado, nem sempre é clara^{2,7,9}. Quando expostas as deficiências em caracterizar sua intricada fisiopatologia, associadas a mortalidade por complicações respiratórias, cardiovasculares ou autonômicas, especialmente durante a fase de recuperação, a compreensão mais detalhada dos aspectos clínicos e epidemiológicos se mostra inteligível^{2,5,7}.

Diante do exposto acima, destaca-se que a GBS constitui a principal causa de paralisia flácida no pronto atendimento, salientando a importância de compreender o perfil epidemiológico dos pacientes com GBS. Diante dessa situação, tem-se como objetivo caracterizar clínica e epidemiologicamente os pacientes com diagnosticados com GBS em um hospital de uma cidade do Sul de Santa Catarina.

MÉTODO

Amostra

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional de delineamento transversal com uso de dados secundários. O estudo foi composto por pacientes que foram diagnosticados com a GBS atendidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) no município de Tubarão, Santa Catarina no período compreendido entre 01 de janeiro de 2013 e 31 de janeiro de 2023.

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com a GBS, que foram o atendidos no HNSC no período supracitado. Foram excluídos os prontuários incompletos e ou ainda não terminados, ou seja, aqueles que apresentaram <30% das variáveis avaliadas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unisul (CEP Unisul) sob o parecer 5.918.308 no dia 01 de março de 2023 e apenas após a sua aprovação foi iniciada a coleta de dados, sendo respeitados os preceitos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Procedimento

A coleta de dados foi realizada através do sistema de prontuários eletrônicos vinculados ao sistema de registro do HNSC (TASY).

Análise Estatística

Os dados foram organizados e armazenados em um banco de dados criado com o auxílio do programa de

software Microsoft Excel, e posteriormente foram exportados ao software IBM SPSS Statistics® versão 20.0 para realização de análise estatística.

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas de tendência central e dispersão dos dados. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequência absoluta (n) e percentual (%). As diferenças nas proporções serão testadas pelo teste de Qui-quadrado (X^2) e diferenças de médias pelo teste t de Student ou ANOVA. A normalidade das variáveis será avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O nível de significância estatística adotado será de 5% (valor de $p < 0,05$).

RESULTADOS

No presente estudo foram analisados 33 prontuários de pacientes diagnosticados com a GBS no HNSC, em Tubarão, Santa Catarina, no período compreendido entre 01 de janeiro de 2013 e 31 de janeiro de 2023.

Como pode-se verificar na Tabela 1, a maior parte da amostra foi composta por homens (57,6%) de etnia branca (94%), predominantemente não tabagistas (84,8%) e não etilistas (87,9%). Do total da amostra, 63,6% dos pacientes permaneceram hospitalizados por menos de 14 dias, enquanto os 36,4% restantes permaneceram internados por mais de duas semanas.

A faixa etária dos pacientes foi categorizada em quatro ordens distintas, sendo a primeira composta por menores de 18 anos, a segunda por pacientes entre 18 e 39 anos, a

terceira entre 40 e 59 anos e a quarta por pacientes com mais de 60 anos de idade (Tabela 1).

Tabela 1. Dados epidemiológicos de pacientes diagnosticados com a GBS.

	n	%
Sexo		
Masculino	19	57,6
Feminino	14	42,4
Etnia		
Branços	31	93,9
Pardos	1	3,0
Mulatos	1	3,0
Tabagista		
Sim	5	15,2
Não	28	84,8
Etilista		
Sim	4	12,1
Não	29	87,9
Tempo de Internação		
<14 dias	21	63,6
>14 dias	12	36,4
	Tempo de Internação <14 dias N (%)	Tempo de Internação ≥14 dias N (%)
<18 anos (3)	1 (33,3)	2 (66,7)
18 a 39 anos (9)	6 (66,7)	3 (33,3)
40 a 59 anos (15)	9 (60,0)	6 (40,0)
≥60 anos (6)	5 (83,3)	1 (16,7)

Essa categorização permite avaliar a associação entre o tempo de internação e a faixa etária, demonstrando que a maioria dos pacientes com idade superior ou igual a 60 anos de idade apresentaram tempo de internação inferior a 14 dias (83,3%), enquanto pacientes com idade inferior a 18

anos permaneceram hospitalizados majoritariamente por mais de duas semanas (66,7%).

Dentre os sinais e sintomas dispostos na Tabela 2, pode-se observar que a paresia foi presente na grande alíquota dos pacientes (93,9%) diagnosticados com a SBG. A paraparesia representou o segundo achado mais prevalente (69,7%), seguida por paraparestesia em 42,4% dos casos, enquanto tetraparesia e tetraparestesia representaram apenas 21,2% e 12,1%, respectivamente.

Tabela 2. Principais sinais e sintomas de pacientes diagnosticados com a GBS.

	n	%
Paraparesia	23	69,7
Paraparestesia	14	42,4
Tetraparesia	7	21,2
Tetraparestesia	4	12,1
Parestesia	17	51,5
Paresia	31	93,9
Dispneia	2	6,1
Paralisia Facial	4	12,1
Arreflexia	4	12,1
Liberação Esfincteriana	2	6,1
Disartria	2	6,1
Pródromo de Infecção ou Vacinação	15	45,5

Alguns achados menos preeminentes incluem a dispneia, a disartria e a liberação esfíncteriana, encontrados em apenas 6,1% dos casos. Além disso, a arreflexia e a paralisia facial foram apontados em 12,1% dos enfermos,

enquanto a referência explicita a um pródromo infeccioso se fez vigente em 45,5% dos prontuários.

De todos os prontuários avaliados, 87,9% tiveram uma rotina de líquido realizada e desses, 100% dos pacientes apresentaram bacterioscopia negativa e 57,6% cursaram com dissociação proteico-citológica. Os exames de imagem foram requisitados em 84,8% dos pacientes, com intuito de confeccionar um diagnóstico diferencial.

A imunoglobulina intravenosa representou o tratamento imposto para 69,7% dos pacientes, sendo o restante manejado com tratamento suportivo, visto a melhora súbita dos sintomas. Contudo, a grande parcela dos doentes (84,8%) apresentou algum tipo de complicação durante a evolução dessa enfermidade (Tabela 3).

Tabela 3. Principais exames realizados, alterações laboratoriais, intervenções e complicações encontradas em pacientes diagnosticados com GBS.

	n	%
Rotina de Líquor	29	87,9
Dissociação Proteico-Citológica	19	57,6
Bacterioscopia Negativa	33	100
Exame de Imagem	28	84,8
Proteína C Reativa	19	57,6
Leucócitos Elevados	16	48,5
Neutrófilos Elevados	14	42,4
Eosinófilos Elevados	2	6,1
Basófilos Elevados	0	0
Linfócitos Elevados	1	3,0
Monócitos Elevados	1	3,0
Imunoglobulina Intravenosa (IVIG)	23	69,7
Intubação Orotraqueal (IOT)	4	12,1
Sonda Vesical de Demora (SVD)	8	24,2
Sonda Nasoenteral (SNE)	6	18,2
Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)	8	24,2
Disautonomia	10	30,3
Infecção Respiratória Grave	4	12,1
Complicações	28	84,8

Valores da proteína C reativa acima do limite superior da normalidade foram encontrados em 57,6% dos casos, enquanto a leucocitose e a linfocitose foram presentes em 48,5% e 42,5% dos pacientes, respectivamente.

Aproximadamente um quarto dos pacientes (24,2%) apresentou indicadores para admissão em unidade de tratamento intensivo, mas apenas 12,1% dos pacientes desenvolveram infecção respiratória grave. Nesse viés, a intubação orotraqueal foi realizada em 12,1% do total de pacientes, a sonda vesical de demora fora indicada para 24,2% e a sonda nasointestinal para 18,2% dos casos.

Na Tabela 3 é possível observar que no grupo de pacientes do sexo masculino, apenas 21,1% permaneceram hospitalizado por mais de 14 dias, enquanto no grupo das mulheres 57,1% permaneceram internado por um período superior a 14 dias ($p=0,039$).

No grupo de pacientes que permaneceu internado por menos de 14 dias, 78,9% apresentaram neutronormia, enquanto 57,1% daqueles internados por um período superior a duas semanas teve neutrofilia ($p=0,039$), como é possível observar na Tabela 4. Do conjunto de enfermos que passaram por intubação orotraqueal, 100% se mantiveram hospitalizado por mais de 14 dias ($p=0,012$).

Dentre os quadros que cursaram com complicações durante a internação, 73,1% apresentaram dissociação proteico-citológica ($p=0,033$), enquanto a totalidade dos pacientes com dissociação tiveram complicações (Tabela 5).

Tabela 4. Comparação do tempo de internação com as variáveis analisadas para pacientes com GBS.

	Tempo de Internação <14 dias N (%)	Tempo de Internação ≥14 dias N (%)	OR (Intervalo de Confiança)	P
Sexo			0,200 (0,043 - 0,922)	0,039
Masculino (19)	15 (78,9)	4 (21,1)	-	
Feminino (14)	6 (42,9)	8 (57,1)	-	
Pródromo de Infecção			2,275 (0,535 - 9,666)	0,224
Não (18)	13 (72,2)	5 (27,8)	-	
Sim (15)	8 (53,3)	7 (46,7)	-	
Dissociação Proteico-Citológica			1,697 (0,332 - 8,666)	0,411
Não (10)	7 (70,0)	3 (30,0)	-	
Sim (19)	11 (57,9)	8 (42,1)	-	
PCR Elevada			1,939 (0,388 - 9,696)	0,341
Não (11)	8 (72,7)	3 (27,3)	-	
Sim (19)	11 (57,9)	8 (42,1)	-	
Leucocitose			3,250 (0,733 - 14,402)	0,112
Não (17)	13 (76,5)	4 (23,5)	-	
Sim (16)	8 (50,0)	8 (50,0)	-	
Neutrofilia			5,000 (1,084 - 23,061)	0,039
Não (19)	15 (78,9)	4 (21,1)	-	
Sim (14)	6 (42,9)	8 (57,1)	-	
Imunoglobulina Intravenosa			1,500 (0,306 - 7,361)	0,463
Não (10)	7 (70,0)	3 (30,0)	-	
Sim (23)	14 (60,9)	9 (39,1)	-	
Intubação Orotraqueal			0,276 (0,153 - 0,497)	0,012
Não (29)	21 (72,4)	8 (27,6)	-	
Sim (4)	0 (0,0)	4 (100)	-	

Tabela 4 (cont.). Comparação do tempo de internação com as variáveis analisadas para pacientes com GBS.

	Tempo de Internação <14 dias N (%)	Tempo de Internação ≥14 dias N (%)	OR	P
Paraparesia			3,077 (0,532 - 17,798)	0,187
Não (10)	8 (80,0)	2 (20,0)	-	
Sim (23)	13 (56,5)	10 (43,5)	-	
Paraparestesia			0,952 (0,226 - 4,006)	0,619
Não (19)	12 (63,2)	7 (36,8)	-	
Sim (14)	9 (64,3)	5 (35,7)	-	
Tetraparesia			0,227 (0,024 - 2,168)	0,180
Não (26)	15 (57,7)	11 (42,3)	-	
Sim (7)	6 (85,7)	1 (14,3)	-	
Tetraparestesia			0,586 (0,432 - 0,796)	0,146
Não (29)	17 (58,6)	12 (41,4)	-	
Sim (4)	4 (100,0)	0 (0,0)	-	
Paresia			0,550 (0,031 - 9,679)	0,602
Não (2)	1 (50,0)	1 (50,0)		
Sim (31)	20 (64,5)	11 (35,5)		
Paralisia Facial			0,586 (0,432 - 0,796)	0,146
Não (29)	17 (58,6)	12 (41,4)	-	
Sim (4)	4 (100,0)	0 (0,0)	-	
Arreflexia			1,900 (0,232 - 15,582)	0,464
Não (29)	19 (65,5)	10 (34,5)		
Sim (4)	2 (50,0)	2 (50,0)		
Liberação Esfincteriana			1,818 (0,103 - 31,996)	0,602
Não (31)	20 (64,5)	11 (35,5)		
Sim (2)	1 (50,0)	1 (50,0)		

Tabela 4 (Cont.). Comparação do tempo de internação com as variáveis analisadas para pacientes com GBS.

	Tempo de Internação <14 dias N (%)	Tempo de Internação ≥14 dias N (%)	OR	P
Sonda Vesical de Demora (SVD)			2,125 (0,420 - 10,746)	0,304
Não (25)	17 (68,0)	8 (32,0)	-	
Sim (8)	4 (50,0)	4 (50,0)	-	
Sonda Nasoenteral (SNE)			4,750 (0,719 - 31,370)	0,110
Não (27)	19 (70,4)	8 (29,6)	-	
Sim (6)	2 (33,3)	4 (66,7)	-	
Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)			2,125 (0,420 - 10,746)	0,304
Não (25)	17 (68,0)	8 (32,0)	-	
Sim (8)	4 (50,0)	4 (50,0)	-	
Complicações			2,588 (0,255 - 26,306)	0,388
Não (5)	4 (80,0)	1 (20,0)	-	
Sim (28)	17 (60,7)	11 (39,3)	-	
Disautonomia			0,325 (0,056 - 1,880)	0,187
Não (13)	13 (56,5)	10 (43,5)	-	
Sim (10)	8 (80,0)	2 (20,0)	-	
Infecção Respiratória Grave			0,276 (0,153 - 0,497)	0,012
Não (29)	21 (72,4)	8 (27,6)	-	
Sim (4)	0 (0,0)	4 (100)	-	
Dispneia			1,818 (0,103 - 31,996)	0,602
Não (31)	20 (64,5)	11 (35,5)	-	
Sim (2)	1 (50,0)	1 (50,0)	-	

Nesse sentido, foram considerados como complicações, os seguintes: sinais ou sintomas de disautonomia, liberação esfinteriana, infecção respiratória grave, disfagia, dispneia, paralisia facial e elevação dos marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa.

Tabela 5. Comparação entre a presença de dissociação proteico-citológica com variáveis diversas em pacientes com GBS.

	Dissociação Proteico-Citológica Presente N (%)	Dissociação Proteico-Citológica Ausente N (%)	OR	P
Disautonomia			2,909 (0,482 - 17,552)	0,221
Não (19)	11 (57,9)	8 (42,1)	-	
Sim (10)	8 (80,0)	2 (20,0)	-	
Complicações			0,700 (0,467 - 1,050)	0,033
Não (3)	0 (0,0)	3 (100,0)	-	
Sim (26)	19 (73,1)	7 (26,9)	-	
Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)			5,250 (0,544 - 50,641)	0,135
Não (21)	12 (57,1)	9 (42,9)	-	
Sim (8)	7 (87,5)	1 (12,5)	-	
Paresia			1,056 (0,949 - 1,174)	0,655
Não (1)	1 (100,0)	0 (0,0)	-	
Sim (28)	18 (64,3)	10 (35,7)	-	

Embora uma grande parcela dos pacientes sem neutrofilia tenha apresentado complicações no decorrer de sua internação, a presença de neutrófilos elevados está associada a manifestação de complicações em 100% dos casos ($p=0,049$), como exposto na Tabela 6.

Além disso, a neutrofilia estava presente em 100% dos casos em que a infecção respiratória esteve aparente, em 100% dos casos em que houve necessidade de intubação orotraqueal ($p=0,024$), em 94,7% dos pacientes que usaram sonda nasointestinal ($p=0,037$) e em 89,5% dos pacientes com sonda vesical de demora ($p=0,042$).

Tabela 6. Comparação de pacientes com níveis normais ou elevados de neutrófilos com diversas variáveis encontradas em pacientes com GBS.

	Neutrofilia N (%)	Neutronormia N (%)	OR	P
Complicações			2,909 (0,482 - 17,552)	0,049
Não (5)	0 (0,0)	5 (100,0)	-	
Sim (28)	14 (50,0)	14 (50,0)	-	
Infecção Respiratória Grave			2,909 (0,482 - 17,552)	0,024
Não (29)	10 (34,5)	19 (65,5)	-	
Sim (4)	4 (100,0)	0 (0,0)	-	
Sonda Nasoenteral (SNE)			2,909 (0,482 - 17,552)	0,037
Não (27)	9 (33,3)	18 (68,7)	-	
Sim (6)	5 (83,3)	1 (16,7)	-	
Sonda Vesical de Demora (SVD)			2,909 (0,482 - 17,552)	0,042
Não (25)	8 (32,0)	17 (68,0)	-	
Sim (8)	6 (75,0)	2 (25,0)	-	
Intubação Orotraqueal (IOT)			2,909 (0,482 - 17,552)	0,024
Não (29)	10 (34,5)	19 (65,5)	-	
Sim (4)	4 (100,0)	0 (0,0)	-	

No que diz respeito as concentrações séricas dos leucócitos, pode-se averiguar na Tabela 7 que 100% dos pacientes que não cursaram com complicações durante sua internação apresentavam valores leucocitários abaixo do limite superior da normalidade ($p=0,026$). Do grupo de enfermos que indicou a existência de um pródromo de infecção, 84,6% tiveram concentrações séricas de proteínas C reativa acima dos limites de referência para normalidade ($p=0,040$).

Na categorização dos pacientes de acordo com a idade, 55,6% daqueles contidos no grupo entre 18 e 39 anos foram encaminhados a unidade de tratamento intensivo, o que

representa a faixa etária mais prevalentemente relacionada a internação em UTI ($p=0,027$).

Tabela 7: Comparação entre PCR e pródromo infeccioso, complicações e concentrações séricas de leucócitos, necessidade de UTI por idade.

	Proteína C Reativa Normal N(%)	Proteína C Reativa Elevada N(%)	OR	P
Pródromo de Infecção			2,909 (0,482 - 17,552)	0,040
Não (17)	9 (52,9)	8 (47,1)	-	
Sim (13)	2 (15,4)	11 (84,6)	-	
	Leuconormia	Leucocitose	OR	P
Complicações			2,909 (0,482 - 17,552)	0,026
Não (5)	5 (100,0)	0 (0,0)	-	
Sim (28)	12 (42,9)	16 (57,1)	-	
	Não Precisaram de UTI	Precisaram de UTI	OR	P
			2,909 (0,482 - 17,552)	0,027
<18	3 (100,0)	0 (0,0)	-	
18 - 39	4 (44,4)	5 (55,6)	-	
40 - 59	12 (80,0)	3 (20,0)	-	
≥ 60	6 (100,0)	0 (0,0)	-	

DISCUSSÃO

A GBS é uma polirradiculoneuropatia inflamatória de origem autoimune, considerada como a principal causa de paralisia flácida aguda no mundo. É caracterizada pelo aparecimento de sintomas motores ou sensoriais simétricos e ascendentes, cuja manifestação depende da variante encontrada⁹.

O presente estudo analisou 33 pacientes, dos quais menos de 10% permaneceram internados por um período superior a 4 semanas e apenas 36,4% não recebeu alta hospitalar após um período de 2 semanas.

Essa cronologia na evolução da história natural dos pacientes com GBS é sustentada pela notória compreensão de que o pico dos sintomas, denominado *nadir*, ocorre em 2 semanas em 80% dos casos, enquanto uma progressão além de 4 a 6 semanas constitui forte indicativo para confecção um diagnóstico diferencial¹⁰.

Tal resultado diverge daquele apontado pelo artigo de revisão publicado na JAMA em fevereiro de 2023, o qual aponta que até 50% dos pacientes com GBS não cursam com melhora significativa de seu quadro clínico após 4 semanas, acarretando continuidade dos tratamentos suportivos, mesmo quando o tratamento adequado é administrado¹¹.

A discrepância na evolução dos pacientes observados pode estar relacionada a vasta gama de apresentações da SGB, as quais apresentam forte relação demográfica e apenas excepcionalmente são levadas em consideração durante a apreciação e exploração de sua evolução natural.

Ademais, em uma revisão sistemática publicada pela biblioteca Cochrane no ano de 2020, cerca de 25% dos pacientes com GBS costumam apresentar queda dos marcadores de função respiratória acarretando na necessidade de intubação orotraqueal¹².

Resultado esse, divergente daquele demonstrado pelo presente artigo, no qual observou-se a confecção de IOT em

apenas 12,1% dos enfermos. A dessemelhança observada pode estar relacionada ao tamanho restrito da amostra ou a desigualdade quanto as variantes da GBS.

Embora nem todos os pacientes diagnosticados com GBS tenham apresentado valores elevados de albumina no líquido cefalorraquidiano, 100% dos pacientes com complicações durante a internação apresentaram dissociação proteico-citológica.

Esse dado pode ser corroborado com os achados de um estudo retrospectivo abrangendo adultos e crianças, confeccionado no ano de 2018, no qual relacionou-se os níveis de albumina dos pacientes diagnosticados com a SGB com seu prognóstico¹³.

Além disso, o presente estudo observou a presença de sintomas motores em 93,9% dos pacientes e sensoriais em 51,5%, de modo símil a uma revisão sistemática e metanálise dos fenótipos clínicos e eletrofisiológicos da GBS, na qual 97% cursaram com sintomas motores e 49% com alterações do sensório¹⁴.

Nessa perspectiva, as divergências encontradas na porção de pacientes encaminhados a UTI e daqueles que cursaram com a necessidade de IOT apontam para uma ainda menor incidência da variante puramente motora. Nesse viés, observou-se que apenas 24% dos pacientes foram encaminhados a UTI e 12% precisaram de IOT, valores significativamente menores daqueles encontrados pelo estudo em questão¹⁵.

Embora as características clínicas não devam ser utilizadas como método de confirmação das principais variantes da síndrome, as características apresentadas pelos pacientes estão em conformidade com aquelas exibidas por enfermos de regiões cuja variante preponderante é a forma clássica (AIDP)¹⁶.

No presente estudo, 73,1% dos pacientes que cursaram com complicações apresentaram dissociação albumino-citológica. Esse resultado está em divergência com o estudo publicado em 2022 no jornal canadense de ciências neurológicas, no qual foram avaliadas as rotinas de líquido de 240 pacientes com GBS.

A disparidade entre os achados pode ser fruto de uma avaliação precoce líquido cefalorraquidiano dos pacientes, realizada ainda na primeira semana de apresentação dos sintomas. Em contrapartida, a vigente avaliação selecionou os valores que coincidiam com o nadir de cada enfermo, buscando observar as características do conteúdo líquido no intervalo de maior deturpação¹⁷.

Os valores séricos do índice de neutrófilos para linfócitos (NLR) foram observados de forma elevada na totalidade dos pacientes que sofreram complicações durante a internação, daqueles que necessitaram de ventilação mecânica e dos que exibiram infecção respiratória. O NLR também demonstrou estar associado a um maior tempo de internação, a necessidade de SVD e de SNE.

Em conformidade com esses achados, um artigo publicado no início de 2023 contemplando 140 pacientes com

GBS e 140 controles saudáveis, objetivou avaliar a utilização do NLR como marcador prognóstico na GBS. Foi possível determinar que a medida do NLR pode constituir um fator prognóstico independente para ponderação da severidade e da necessidade de ventilação mecânica¹⁸.

Em vista disso, uma revisão sistemática e metanálise recém-publicada propôs analisar o papel da razão entre neutrófilos e linfócitos em indivíduos com GBS. Corroborando com os dados observados no estudo em pauta, os pesquisadores encontraram valores de NLR elevados de forma proporcional a severidade do quadro clínico em questão, além de reduzirem em resposta ao tratamento, reforçando sua importância diagnóstica e prognóstica¹⁹.

Apesar da modulação da resposta imunológica, representada pelas alterações das concentrações de neutrófilos e linfócitos, de estreita associação com a evolução dessa enfermidade, a dissociação albumino-citológica constitui o marcador classicamente associado a GBS. Nesse viés, a ausência de dissociação albumino-citológica esteve presente na totalidade dos casos não complicados, enquanto 73,1% dos quadros complicados evidenciaram tal dissociação.

Embora o momento ideal para introdução da terapia imunológica ainda não esteja claro, a administração da imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi observada como principal método de manejo dos pacientes com GBS. Em um estudo de coorte, foram avaliados diversos aspectos clínicos e prognósticos de 528 indivíduos diagnosticados com a GBS,

categorizados em dois grupos, aqueles que receberam IVIG e aqueles que obtiveram apenas tratamento suportivo²⁰.

Foram observadas diferenças na recuperação desses pacientes, especialmente naqueles com a variante clássica da síndrome. A introdução da IVIG resultou em diminuição das taxas de má recuperação dos pacientes com AIDP após 6 meses do tratamento²⁰. Todavia, a administração de um segundo curso de tratamento com imunoglobulina parece elevar os riscos de efeitos adversos graves, tais como eventos tromboembólicos²¹.

Ademais, uma análise do perfil dos pacientes com GBS entre 2000 e 2011 realizada em base de dados norte americana demonstrou uma tendência a redução da utilização da plasmaférese em detrimento da imunoglobulina. Nesse mesmo período de tempo, observou-se uma redução do tempo de hospitalização e das taxas de mortalidade daqueles acometidos pela GBS²².

No estudo em foco, 69,7% dos pacientes observados apresentaram paraparesia como sintoma inicial. Esse resultado está de acordo com os achados de um estudo retrospectivo realizado na universidade de Siena do decorrer de 11 anos, no qual observou-se uma apresentação típica, caracterizada por paraparesia ascendente associada a parestesia, em 69% dos pacientes diagnosticados com GBS²³.

A redução dos reflexos profundos foi descrita em apenas 12,1% dos casos avaliados no vigente estudo. Esse resultado está em divergência com uma metanálise

publicada no final de 2022, no qual foram analisados os principais sinais e sintomas de pacientes com GBS, posteriormente a infecção pelo SARS-CoV2. Tal diferença pode ser resultado da omissão de dados e variáveis como essa no momento em que os prontuários são atualizados pelos examinadores responsáveis²⁴.

Cerca de 45% dos pacientes com GBS revelaram a presença de algum pródromo infeccioso ou vacinal prévio. De todo modo, apesar de infecções virais e vacinas estarem classicamente associadas ao aparecimento da GBS, um estudo realizado no Brasil demonstrou que as vacinas contra o SARS-CoV2 parecem apresentar um baixo risco para desenvolvimento da polineuropatia inflamatória de origem autoimune, quando comparado aos riscos da vacina contra o vírus da influenzae²⁵.

Nessa perspectiva, os pródromos relacionados as infecções trato respiratório superior parecem estar mais associados à evolução natural da GBS do que infecções gastrointestinais. Nesse interim, crianças aparentam estar mais suscetíveis ao desenvolvimento da síndrome após pródromos infecciosos, uma relação de causalidade que pode estar concatenada ao grande número de infecções respiratórias observadas durante o desenvolvimento infantil²⁶.

Apesar da proteína C reativa ter sido encontrada elevada em mais da metade dos pacientes (n = 19), a análise estatística indicou que o aumento dos níveis desse marcador inflamatório não parece estar associado com uma extensão

da permanência em ambiente hospitalar. Ademais, concentrações séricas normais desse marcador podem ser encontradas em uma porção significativa de pacientes com GBS, o que inviabiliza seu uso como marcador diagnóstico ou prognóstico²⁷.

O grupo de pacientes mais afetado parece estar entre 18 a 59 anos de idade, o mesmo grupo que é mais admitido em UTI e que permanece internado majoritariamente por mais de 14 dias. Todavia, tal resultado diverge dos achados de uma pesquisa feita na Coreia do Sul, onde a prevalência aumenta com a idade, atingindo um pico aos 70 - 79 anos de idade. Essa diferença pode ser resultado da disparidade entre a expectativa de vida e número de indivíduos com mais de 60 anos entre essas duas nações²⁸.

Nesse sentido, a distribuição da GBS pela idade na população geral varia drasticamente entre diferentes regiões. No Chile, a síndrome apresenta padrão bimodal de apresentação, com um pico aos 5 - 9 anos e outro aos 20 - 29 anos de idade. No Brasil, as diferenças persistem, com picos de apresentação entre 15 - 40 anos em São Paulo e mais da metade dos acometidos com menos de 20 anos no Rio Grande do Norte²⁹.

Os neurofilamentos de cadeia leve (sNfL) são complexos proteicos importantes na constituição do citoesqueleto axonal dos neurônios. A detecção de níveis séricos ou líquóricos elevados de sNfL indicam lesões dentro do SNC e podem ser úteis na detecção de sofrimento neural. Seu papel como biomarcador na GBS pode permitir a

diferenciação entre as principais variantes, auxiliar no diagnóstico diferencial e inclusive atribuir valor prognóstico ou estágio de gravidade³⁰.

Uma metanálise apresentada no ano de 2023 na revista *comprehensive psychiatry* buscou avaliar a associação entre a apresentação de doenças autoimunes do sistema nervoso (ADNS), dentre elas a GBS, e o desenvolvimento de esquizofrenia. Foi encontrada uma associação positiva entre as ADNS e a esquizofrenia, demonstrando a importância para realização de um diagnóstico preciso e confecção das medidas terapêuticas apropriadas³⁰.

Desse modo, a vasta gama de apresentações observadas na GBS, associada a um grupo heterogêneo de achados laboratoriais, cuja relação com seu prognóstico permanece apenas parcialmente conhecida, corrobora para a necessidade de mais análises capazes de elucidar seus aspectos fisiopatológicos e clínicos.

CONCLUSÃO

A SGB é uma condição imunomediada notoriamente associada a algum pródromo viral ou bacteriano, caracterizada pela presença de sintomas ascendentes, sejam eles exclusivamente motores, sensoriais ou uma combinação de ambos.

O achado laboratorial classicamente relacionado a GBS consiste na alteração das rotinas de LCR, na qual observa-se a dissociação proteico-citológica em uma porção dos pacientes. Hodiernamente, sua relação com valores séricos

de neutrófilos vem se mostrando cada vez mais significativa na determinação de aspectos prognósticos.

Por fim, o manejo dessa síndrome foi por muito realizado através da utilização de plasmaférese. Contudo, a administração de IVIG constitui o método mais optado nos dias atuais, visto sua alta eficácia, baixa capacidade para gerar efeitos adversos e menor custo agregado, quando comparado a plasmaférese.

REFERÊNCIAS

- 1.Nakano Y, Kanda T. Pathology of the Peripheral Nervous System in Guillain-Barré Syndrome. *Brain Nerve* 2015;67:1329-39. <https://doi.org/10.11477/mf.1416200303>
- 2.Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
- 3.Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92:467-79. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.002>
- 4.Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther* 2021;10:523-37. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00261-4>
- 5.Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:2568-79. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1493415>
- 6.Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barré syndrome. *Neurologia* 2022;37:466-79. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.06.002>
- 7.Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021;397:1214-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
- 8.Lleixà C, Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, Franco T, Caballero M, de Luna N, et al. Autoantibody screening in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroinflammation* 2021;18:251. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02301-0>
- 9.Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021;397:1214-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
- 10.Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Seminars in Neurology* 2019;39:589-95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693005>
- 11.Marcus R. What Is Guillain-Barré Syndrome? *JAMA* 2023;329:602. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24232>

- 12.Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD008630. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008630.pub5>
- 13.Ethemoglu O, Calik M. Effect of serum inflammatory markers on the prognosis of adult and pediatric patients with Guillain-Barré syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1255-60. <https://doi.org/10.2147/NDT.S162896>
- 14.Leonhard SE, Bresani-Salvi CC, Lyra Batista JD, Cunha S, Jacobs BC, Brito Ferreira ML, *et al.* Guillain-Barré syndrome related to Zika virus infection: A systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. *PLOS Neglected Trop Dis* 2020;14:e0008264. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008264>
- 15.Yadegari S, Nafissi S, Kazemi N. Comparison of electrophysiological findings in axonal and demyelinating Guillain-Barre syndrome. *Iran J Neurol* 2014;13:138-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240930/>
- 16.Vargas-Cañas ES, Galnares-Olalde JA, León-Velasco F, García-Grimshaw M, Gutiérrez A, López-Hernández JC. Prognostic Implications of Early Albuminocytological Dissociation in Guillain-Barré Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2023;50:745-50. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.288>
- 17.Jahan I, Ahmed R, Ahmed J, Khurshid S, Biswas PP, Upama IJ, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome: A prognostic biomarker of severe disease and mechanical ventilation in Bangladesh. *JPNS* 2023;28:47-57. <https://doi.org/10.1111/jns.12531>
- 18.Sarejloo S, Khanzadeh S, Hosseini S, Gargari MK, Lucke-Wold B, Mosalamiaghili S, *et al.* Role of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Guillain Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yin G, editor. *Mediators Inflamm* 2022;2022:1-13. <https://doi.org/10.1111/jns.12531>
- 19.Kalita J, Misra UK, Chaudhary SK, Das M, Mishra A, Ranjan A, *et al.* Outcome of Guillain-Barré syndrome following intravenous immunoglobulin compared to natural course. *Eur J Neurol* 2022;29:3071-80. <https://doi.org/10.1111/ene.15500>
- 20.Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, van den Berg B, Doets AY, *et al.* Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021;20:275-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30494-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30494-4)
- 21.Gevorgyan A, Sanossian N, Beydoun SR. Guillain-Barré Syndrome Trend of Hospital Length of Stay, Complication Rate and Mortality Depending from Method of the Treatment: IVIg vs. PLEX (P5.137). *Neurology* 2017;88(16 Supplement):79758331. https://doi.org/10.1212/WNL.88.16_supplement.P5.137
- 22.Ginanneschi F, Giannini F, Sicurelli F, Battisti C, Capoccitti G, Bartalini S, *et al.* Clinical Features and Outcome of the Guillain-Barre

- Syndrome: A Single-Center 11-Year Experience. *Front Neurol* 2022;13:856091. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.856091>
23. Bentley SA, Ahmad S, Kobeissy FH, Toklu HZ. Concomitant Guillain-Barré Syndrome and COVID-19: A Meta-Analysis of Cases. *Medicina* 2022;58:1835. <https://doi.org/10.3390/medicina58121835>
24. Fernandez P, Pereira JM, Risso IS, Silva PA, Caroline I, Vieira G, et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A scoping review. *Acta Neurol Scan* 2021;145:393-8. <https://doi.org/10.1111/ane.13575>
25. Lupu VV, Miron I, Cianga AL, Gavrilovici C, Grigore I, David AG, et al. Diagnostic Pitfalls in Guillain-Barré Syndrome: Case Report and Literature Review. *Children* 2022;9:1969. <https://doi.org/10.3390/children9121969>
26. Pimentel V, Luchsinger VW, Carvalho GL, Alcará AM, Esper NB, Marinowic D, et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health* 2023;28:100578. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100578>
27. Yi SW, Lee JH, Hong JM, Choi YC, Park HJ. Incidence, Disability, and Mortality in Patients With Guillain-Barré Syndrome in Korea: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Neurol* 2022;18:48-58. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.1.48>
28. Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y. Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Trop Dis* 2019;13:e0007622. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007622>
29. Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol Neuros Psychiatr* 2020;2020:323899. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323899>
30. Cao Y, Ji S, Chen Y, Zhang X, Ding G, Tang F. Association between autoimmune diseases of the nervous system and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Compreh Psychiatr* 2023;122:152370. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2023.152370>