



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Juliane Maria Alves Siqueira Malta

**Tendência das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil,
2008 a 2017.**

Brasília
2019

**Tendência das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil,
2008 a 2017.**

Juliane Maria Alves Siqueira Malta

Dissertação de mestrado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Doutor Walter Massa Ramalho



Brasília

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

At	<p>Alves Siqueira Malta , Juliane Maria Tendência das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: 2008-2017. / Juliane Maria Alves Siqueira Malta ; orientador Walter Massa Ramalho. -- Brasília, 2019. 76 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) -- Universidade de Brasília, 2019.</p> <p>1. síndrome de Guillain-Barré. 2. incidência. 3. vírus Zika. 4. hospitalização. I. Massa Ramalho, Walter, orient. II. Título.</p>
----	---

DATA DA DEFESA

22 de março de 2019

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Walter Massa Ramalho (presidente)

Universidade de Brasília

Professor Doutor Henry Maia Peixoto (membro)

Universidade de Brasília

Doutor Giovanny Vinícius Araújo de França (membro)

Ministério da Saúde

Doutor Paulo Rufalco Moutinho (suplente)

Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

Ao meu amado filho, Selton Luiz.

Aos pesquisadores, profissionais de saúde e de vigilância que trabalham com Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Quão grande é meu Deus... Coração transbordando de alegria nesse momento! Obrigada Senhor pela vida, pelo renovo durante este período de estudo, pela minha capacidade de adaptação e resiliência naturais, por mais uma vitória.

Ao meu orientador, professor Dr. Walter Massa Ramalho, pelo contínuo estímulo durante o mestrado. Obrigada por todos os ensinamentos, amizade e companheirismo durante este período.

Aos membros da banca Dr. Henry Peixoto, Dr. Giovanny França, Dr. Paulo Moutinho, pela revisão do trabalho e contribuições.

Ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, professores e colegas. De forma especial, agradeço ao Dr. Rodrigo Gurgel, pelo apoio em um momento inesperado, exemplo de educador, e a Lúcia, secretária do programa, pelo auxílio incondicional nos assuntos administrativos e conselhos para uma mãe.

Aos amigos da CGPNCMD e a família EpiSUS. De forma especial, agradeço ao Jadher Percio e Cibelle Cabral, sem palavras para explicar nossa convivência, cumplicidade e sintonia, enfim, valor de p estaticamente significativo.

À minha querida mãe, pelo amor incondicional, cuidado diário e torcida pela minha felicidade. Sem ela, nada seria possível.

À Rita, minha funcionária, pelo auxílio constante da minha frenética jornada em Brasília - casa, trabalho, viagens profissionais e filho, distante da minha família.

Ao Zuhden, pelo apoio e incentivo constate. E a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram com essa caminhada.

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 - Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: um estudo ecológico

Tabela 1 – Distribuição das internações por síndrome de Guillain-Barré segundo dados demográficos e doença, Brasil, 2008-2017.....43

Tabela 2 – Distribuição das internações por síndrome de Guillain-Barré segundo estado de residência, Brasil, 2008-2017.....44

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1 – Distribuição aproximada das áreas de disseminação local do ZIKV e CHIKV no Brasil, 2014 e 2015.....17

Artigo 1 - Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: um estudo ecológico

Figura 1 – Diagrama de controle de internações por síndrome de Guillain-Barré segundo região de residência^{a-e}, 2014-2017

^aRegião Norte.....46

^bRegião Nordeste.....46

^cRegião Sudeste.....47

^dRegião Sul.....47

^eRegião Centro-Oeste.....48

Figura 2 – Distribuição espaço-temporal da taxa de incidência por internações por síndrome de Guillain-Barré segundo Unidade da Federação de residência, Brasil, 2008-2017.....49

Artigo 2 – Tendência das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: antes e após da detecção e rápida propagação do vírus Zika

Figura 1 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Norte/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b.....65

Figura 2 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Nordeste/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b.....66

Figura 3 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Sudeste/Brasil, 2008-2012 ^a e 2013-2017 ^b	67
Figura 4 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Sul/Brasil, 2008-2012 ^a e 2013-2017 ^b	68
Figura 5 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Centro-Oeste/Brasil, 2008-2012 ^a e 2013-2017 ^b	69
Figura 6 – Correlação entre o número de internações por síndrome de Guillain-Barré e casos prováveis de febre aguda por vírus Zika no Brasil, 2016.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Variação Percentual Anual
CHIV	Vírus chikungunya
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IgIV	Imunoglobulina Humana Intravenosa
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PNCD	Programa Nacional de Controle da Dengue
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SIHSUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UFs	Unidades da Federação
ZIKV	Vírus Zika

ÍNDICE

Capítulo 1 – Introdução	16
Capítulo 2 – Justificativa, Objetivos e Métodos	22
Justificativa.....	22
Objetivos.....	22
Objetivo geral.....	22
Objetivos específicos.....	23
Métodos.....	23
Delineamento do estudo.....	23
População de estudo.....	23
Fonte de dados.....	24
Análise de dados.....	25
Considerações éticas.....	28
Capítulo 3 – Resultados	29
Artigo 1 - Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: um estudo ecológico.....	29
Artigo 2 - Tendências das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: antes e após da detecção e rápida propagação do vírus Zika.....	51
Capítulo 4 – Considerações finais	71
Capítulo 5 – Referências bibliográficas	73

RESUMO

Introdução: A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia periférica, caracterizada pelo início agudo com fraqueza bilateral e simétrica de membros com reflexos tendinosos profundos diminuídos ou ausentes. Geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo. Após a introdução do vírus Zika e sua rápida propagação, detectou-se um aumento na ocorrência de complicações neurológicas, destacando-se a SGB.

Objetivos: Analisar as tendências temporais de hospitalizações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil, antes e após a autoctonia de doença aguda pelo vírus Zika no Brasil (2008 a 2017). **Métodos:** Para atender ao objetivo 1, realizou-se um estudo ecológico, com dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS) para internação por SGB (2008-2017). Calculou-se a frequência das internações por SGB e coeficiente de incidência por 100 mil habitantes. Construído diagrama de controle segundo modelo de Cullen e para análise da distribuição espacial das taxas de incidência das UFs, foram considerados intervalos de quebras naturais dos dados. Para atender aos objetivos 2 e 3, foi realizado estudo ecológico de séries temporais, utilizando dados do sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS) para internação por SGB (2008-2017) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para casos de doença aguda por ZIKV. Os coeficientes de incidência de internações por SGB por 100 mil habitantes foram calculados para o período, em seguida, utilizada a regressão JoinPoint para analisar mudanças nas tendências em cada região, no período antes e após a introdução ZIKV. Realizou-se, ainda, análise de correlação entre os casos de doença aguda pelo ZIKV e internações por SGB. O nível de significância estatística foi fixada em 5% para ambas análises. **Resultados:** Estudo 1) No período do estudo foram registradas 15.512 internações por SGB. Observou-se de forma geral, uma tendência de aumento de casos a partir do ano de 2015. No período de 2008 a 2014, observou-se uma média de 1.344 internações por ano. Entretanto, no ano de 2016, foram registradas 2.216,

representando um incremento de 52%. As internações por SGB estiveram presentes em nível epidêmico na região Nordeste em 2015 e 2016. Situação semelhante foi encontrada nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte. Estudo 2) Do período de 2008 a 2012, 6.504 registros com uma média de 1.300 internações por ano e 2013 a 2017, 9.008 registros com uma média de 1.802 internações por ano. As regiões apresentaram tendências de aumento das internações por SGB em um período semelhante: Norte - fevereiro/2015 e abril/2016 (APC: 8,3%; IC95%: 4,6-12,2), Nordeste - novembro/2015 a março/2016 (APC: 26,0%; IC: -3,8-65,0), Sudeste - outubro/2015 a abril/2016 (APC:12,9%; IC95%: 4,2-22,3), Sul - maio/2015 a abril/2016 (APC: 4,9%; IC95%: 0,8-9,3), Centro-Oeste - outubro/2015 a janeiro/2016 (APC: 32,8%; IC95%: -26,8-140,9). Correlação entre doença aguda por ZIKV e internações por SGB segundo semana epidemiológica, apresentou r de 79% com valor de $p < 0,0001$. **Conclusão:** O estudo demonstrou tendência crescente e variação cíclica das internações por SGB a partir do ano de 2015, cenário epidemiológico nunca observado antes no Brasil. O aglomerado de internações por SGB nos estados da região Nordeste, com deslocamento para outras regiões, coincidiu com a introdução do vírus CHIKV e a propagação do ZIKV. Salienta-se o aumento concomitante de doença aguda por ZIKV e SGB. Recomenda-se que monitoramento de tendências deve ser realizada de forma contínua. As equipes de vigilância devem estar habilitadas para notificação e investigação oportuna. Além disso, as unidades federadas devem estar preparadas para assistência adequada, com disponibilidade de leitos de unidades de terapia intensiva para o manejo dos casos. Por fim, fomentar estudos para conhecer com precisão os processos que determinam a variação temporal dos casos de SGB no Brasil.

Palavras-chave: síndrome de Guillain-Barré, incidência, vírus Zika, vírus chikungunya, hospitalização

ABSTRACT

Introduction: Guillain-Barré syndrome (GBS) is a peripheral polyneuropathy characterized by acute onset with bilateral symmetrical weakness of limbs with diminished or absent deep tendon reflexes. It is usually triggered by an acute infectious process. After the introduction of the Zika virus and its rapid spread, an increase in the occurrence of neurological complications was detected, especially GBS. **Objective:** To analyze the temporal trends of hospitalizations for Guillain-Barré syndrome in Brazil, before and after the autochthony of acute Zika virus disease in Brazil (2008 to 2017). **Methods:** To meet objective 1, an ecological study, with data from the Hospital Information System of SUS (SIHSUS) for admission by SGB (2008-2017). The frequency of admissions by GBS and incidence coefficient per 100 thousand inhabitants was calculated. Cullen's control model was constructed, and for the analysis of the spatial distribution of the incidence rates of the UFs, natural breaks of the data were considered. In order to meet objectives 2 and 3, an ecological study of time series was carried out, using SIHSUS data for admission by GBS (2008-2017) and the Information System for Notifiable Diseases for cases of acute ZIKV disease. The incidence coefficients of hospitalizations for GBS per 100 thousand inhabitants were calculated for the period, then the JoinPoint regression was used to analyze changes in trends in each region in the period before and after the introduction of ZIKV. A correlation analysis was also carried out between cases of acute ZIKV disease and hospitalizations for GBS. The level of statistical significance was set at 5% for both analyzes. **Results:** Study 1) During the study period, 15,512 admissions were recorded for GBS. There was a tendency to increase cases from the year 2015 onwards. In the period from 2008 to 2014, an average of 1,344 admissions per year was observed. However, in the year 2016, 2,216 were recorded, representing an increase of 52%. The hospitalizations for GBS were present at an epidemic level in the Northeast region in 2015 and 2016. A similar situation was found in the Southeast, Center-West and North regions. Study 2) From 2008 to 2012,

6,504 records with an average of 1,300 hospitalizations per year and 2013 to 2017, 9,008 records with a mean of 1,802 hospitalizations per year. The regions presented tendencies to increase hospitalizations for GBS in a similar period: North - February / 2015 and April / 2016 (APC: 8.3%, 95% CI: 4.6-12.2), Northeast - November / 2015 a March / 2016 (APC: 26.0%, CI: -3.8-65.0), Southeast - October / 2015 to April / 2016 (APC: 12.9%, 95% CI: 4.2-22.3), South-May / 2015 to April / 2016 (APC: 4.9%, 95% CI: 0.8-9.3), Central West - October / 2015 to January / 2016 (APC: 32.8%; 95% CI: -26.8-140.9). Correlation between acute ZIKV disease and hospitalizations for GBS according to epidemiological week, presented r of 79% with p value <0.0001.

Conclusion: The study showed an increasing trend and cyclical variation of hospitalizations for GBS from the year 2015, an epidemiological scenario never observed before in Brazil. The cluster of GBS hospitalizations in the states of the Northeast region, with displacement to other regions, coincided with the introduction of the CHIKV virus and the propagation of ZIKV. We note the concomitant increase of acute disease by ZIKV and GBS. It is recommended that trend monitoring should be performed on an ongoing basis. Surveillance teams should be empowered for timely notification and investigation. In addition, federated units must be prepared for adequate care, with availability of intensive care unit beds for case management. Finally, to promote studies to know precisely the processes that determine the temporal variation of GBS cases in Brazil.

Keywords: Guillain-Barré syndrome, incidence, Zika virus, chikungunya virus, hospitalization.

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

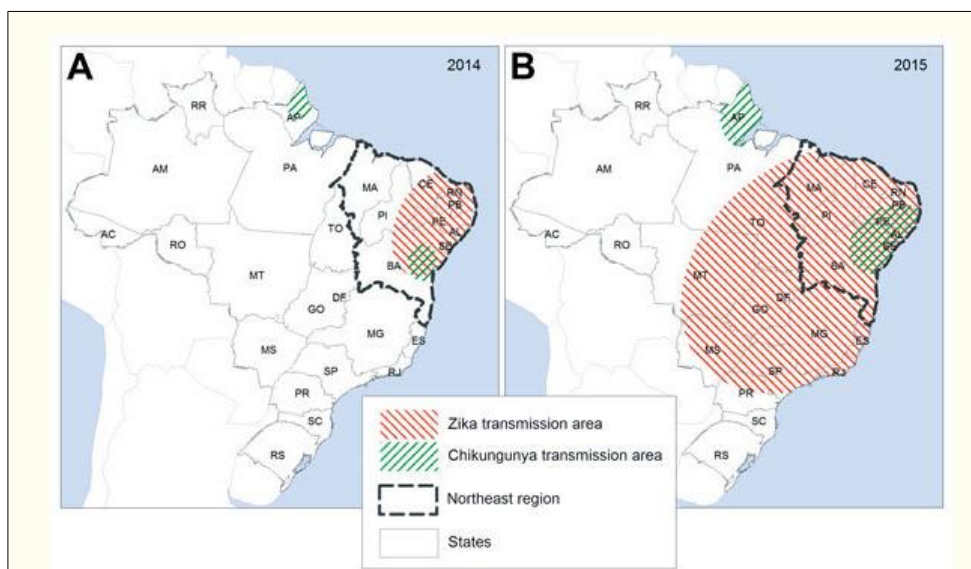
A detecção de autoctonia de casos por doença aguda por vírus Zika (ZIKV) e febre de chikungunya, preocupou os cidadãos e as autoridades de saúde pública no Brasil. Após sua introdução e rápida propagação foram detectadas complicações neurológicas devido a esses arbovírus (OMS, 2018).

Estudos recentes têm demonstrado que a infecção por ZIKV tem potencial de causar danos ao sistema nervoso central (SNC), levando a algumas manifestações neurológicas, como por exemplo, a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Malta et al, 2016; Styczynski et al, 2017). Esses arbovírus, são de naturezas neurotrópica e possuem capacidade de atravessar as barreiras hematoencefálicas e placentárias (Broutet et al, 2016; Chandak et al, 2009).

Alguns estudos sugerem que eventos esportivos ocorridos em 2013 e 2014, como o campeonato mundial de canoagem que recebeu competidores de vários países do Pacífico afetados pelo ZIKV e a Copa do Mundo que teve a participação de viajantes africanos, podem ter levado à introdução do vírus no Brasil (Campos et al, 2018). Porém, o vírus só foi identificado em abril de 2015, no estado da Bahia, localizado na região Nordeste, que logo em seguida ficou evidente sua autoctonia o surgimento de casos nos estados próximos (Zanluca et al, 2015; Campos et al, 2015; MS, 2015).

No entanto, estudo sobre as principais vias de entrada de arbovírus epidêmicos humanos nas América Continental por meio de filogenômica de larga escala, sugere que o ZIKV originário da Polinésia Francesa não veio direto para o Brasil. Acredita-se que houve uma migração para a Oceania, depois para a Ilha de Páscoa, de onde foi para a América Central e o Caribe, chegando ao Brasil no final de 2013. Esse fluxo coincide com o caminho percorridos pelos vírus da dengue e CHIKV (Campos et al, 2018).

A figura 1, ilustra o início da distribuição do ZIKV e CHIKV no Brasil, de acordo com relatos de casos e dados epidemiológicos divulgados pelo Ministério da Saúde e secretarias de estado (Barcellos et al, 2016).



Fonte: Barcellos et al, 2016.

FIGURA 1 – Distribuição aproximada das áreas de disseminação local do ZIKV e CHIKV no Brasil, 2014 e 2015.

Naquele período, a infecção pelo ZIKV era conhecida como uma doença febril aguda, autolimitada na maioria dos casos e que, via de regra, não vinha sendo associada a complicações e que leva a uma baixa taxa de hospitalização (Duffy et al., 2009).

Em junho de 2015, o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), do Ministério da Saúde do Brasil, identificou um aumento do número de internações por SGB por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS). Havia também relatos dos especialistas, sobre maior demanda de casos atendidos nos hospitais com quadro clínico de mielite, encefalomielite, encefalite e em maior número SGB, com histórico de exantema pruriginoso indeterminado antes do início dos sintomas neurológicos (Leite, 2015; Malta et al., 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou definitivamente a existência de relação causal entre ZIKV e SGB, em 2017, baseando-se em uma revisão sistemática (Krauer et al., 2017). Manifestações neurológicas, como SGB, encefalite e encefalomielite também podem ser observadas após infecção do CHIKV (MS, 2017).

A SGB é uma polineuropatia periférica, caracterizada pelo início agudo com fraqueza bilateral e simétrica de membros com reflexos tendinosos profundos diminuídos ou ausentes. Geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo (Sejvar et al., 2011; Van Den Berg et al., 2014).

Em 1916, Georges Guillain, J. A. Barre e A. Strohi descreveram, em soldados do exército francês, uma síndrome que se caracterizava por uma paralisia aguda e com perdas de reflexos. Esta foi a primeira vez que foi descrita a ocorrência da dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano. A participação de Strohi foi limitada à eletrofisiologia. Após aproximadamente quatro décadas, em honra a seus investigadores, a doença recebeu a denominação de síndrome de Guillain-Barré (Freitas et al, 2017).

A clínica da síndrome é determinada por início agudo da fraqueza/paralisia flácida bilateral e relativamente simétrica dos membros com ou sem envolvimento dos músculos respiratórios ou inervados pelos nervos cranianos. Apresenta também diminuição ou ausência de reflexos miotáticos ao menos nos membros afetados. A doença tem um padrão monofásico com nadir da fraqueza atingido entre 12 horas e 28 dias, seguido de platô clínico e melhoria ou óbito subsequente. Há presença de dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Sejvar et al., 2011; Van Den Berg et al., 2014).

A incidência de SGB em muitas partes do mundo não é conhecida, e algumas evidências sugerem que a epidemiologia do SGB pode ser diferente entre regiões do mundo. Um estudo realizado para obter estimativas da incidência de SGB foi realizado para população da América do Norte e a

Europa, utilizando publicações de 1973 a 2009, encontrando uma mediana de 1,1 casos por 100 mil habitantes/ano (Sejvar et al, 2011).

No Brasil, em um estudo realizado no estado do Rio Grande do Norte, no período de 1994 a 2007, a incidência foi de 0,3 casos por 100 mil habitantes/ano (Dourado et al, 2012). No estado de São Paulo, outro estudo realizado em um hospital terciário, encontrou uma incidência de 0,6 casos por 100 mil habitantes/ano (Rocha et al, 2004).

Muitas infecções prévias por diferentes vírus foram identificadas em pacientes com SGB, *C jejuni* é a infecção predominante, encontrada em 25% a 50% dos pacientes adultos, principalmente nos países asiáticos. Outras infecções associadas à síndrome são o citomegalovírus (CMV), o vírus Epstein-Barr, o vírus influenza A, o *Mycoplasma pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* (Sejvar et al., 2011). Uma relação emergente entre a SGB e a infecção aguda por arbovírus, incluindo CHIKV e o ZIKV, está sendo monitorada e é assunto de grande interesse à medida que a epidemia global por esses vírus se espalha (Willison et al., 2016).

Os casos de SGB apresentam no fluido cefalorraquidiano uma dissociação albuminocitológica – elevação do nível de proteína do LCR acima do valor laboratorial normal e contagem total de glóbulos brancos <50 células/mm³ - A concentração de proteínas é normal na primeira semana após o início da doença, mas aumenta em mais de 90% até o fim da segunda semana (Willison et al, 2016; Wachira et al, 2018).

O paciente com SGB, na fase progressiva da doença, necessita de internação hospitalar. Se fazem necessários cuidados e suporte multidisciplinar para tratar complicações relacionadas à fraqueza de membros, imobilidade, insuficiência respiratória, disfunção autonômica, dor e para facilitar a transferência em tempo hábil para a unidade de terapia intensiva em tempo oportuno, quando indicado (Van den Berg et al, 2014).

O tratamento específico, visa acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e reduzindo os déficits

neurológicos residuais em longo prazo. Inclui o uso de plasmaférese e imunoglobulina humana intravenosa (IgIV), sendo o IgIV o tratamento de primeira escolha (Chevret S et al., 2017).

No entanto, novas estratégias de tratamento estão sendo discutidas, em que se faz plasmaférese imediatamente após o diagnóstico seguido da administração da IgIV. Esse ciclo é repetido por algumas vezes, conhecido como método Zipper. A proposta parece reduzir a mortalidade, acelerar o desmame da ventilação mecânica, e encurtar tempo de internação hospitalar, com bons resultados para os casos que necessitam de cuidados intensivos e favorável recuperação motora (Kesici et al, 2019).

Pacientes com SGB frequentemente apresentam déficits residuais que prejudicam suas atividades diárias e a qualidade de vida. A recuperação completa geralmente ocorre após um ano de início da doença, porém, pode durar por mais de três anos. O prognóstico piora com a idade acima de 40 anos, diarreia ou infecção pelo *Campylobacter jejuni* nas quatro semanas que precedem a doença, necessidade de terapia ventilatória na primeira semana após o início do quadro de SGB e alto grau de deficiência quando a fraqueza é generalizada e precoce (Willison et al, 2016; Styczynski et al, 2017).

Em resposta ao aumento das manifestações neurológicas ocorridas no Brasil a partir de 2015, o Ministério da Saúde propôs o “Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas por infecção viral prévia”, utilizando modelo de vigilância sentinela. Esta proposta foi aprimorada em 2017, visando orientar os profissionais de saúde sobre a suspeita, notificação, investigação e outras condutas de vigilância para os casos de SGB e outras manifestações neurológicas (MS, 2017). Entretanto, ainda não se tem dados robustos e representativo do país com a referida vigilância.

Revisão sistemática publicada recente sobre os fatores associados ao desenvolvimento da SGB no período de 2007-2017: o que mudou? – Identificou novos agentes etiológicos que desencadeiam a SGB, destacando

CHIKV e ZIKV, além de cirurgias e vacina quadrivalente contra o vírus do papiloma humano (Wachira et, 2019).

Os dados disponíveis de SGB referente as internações nos hospitais públicos do país são procedentes do SIHSUS. Esse sistema tem a finalidade de registrar todos os atendimentos provenientes de internações hospitalares que foram financiadas pelo SUS (MS, 2015).

CAPÍTULO 2 – JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E MÉTODOS

Justificativa

A emergência de novos arbovírus modificou o cenário epidemiológico de manifestações neurológicas no Brasil. Já foi declarada a existência de relação causal entre ZIKV e SGB, e vale ressaltar que o Brasil passou por uma epidemia explosiva de casos de doença aguda pelo ZIKV, onde estimou-se a partir dos casos descartados para dengue e projeção com base na literatura internacional, apenas no ano de 2015, entre 497.593 a 1.482.701 casos, considerando apenas os estados com circulação autóctone do vírus (MS, 2015).

Tendo em vista o registro crescente de hospitalizações por síndrome de SGB no país e o potencial epidêmico desses arbovírus, esse estudo justifica-se pela falta de estudos semelhantes no mundo e a importância de obter evidências que ajudarão a compreender o cenário epidemiológico da SGB, e subsidiará tomadas de decisões e implementação de políticas públicas em saúde em um momento onde estudos ainda estão sendo realizados para melhor compreensão da circulação dos arbovírus e suas complicações.

Objetivos

Objetivo geral

Analisar as tendências temporais de hospitalizações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil, antes e após a autoctonia de doença aguda pelo vírus Zika no Brasil (2008 a 2017).

Objetivo específicos

Descrever as características demográficas e dinâmica espaço-temporal das internações por síndrome de Guillain-Barré em unidades federadas e regiões; [ARTIGO 1]

Analisar as diferentes tendências temporais da incidência de internações por síndrome de Guillain-Barré em regiões, antes e após a autoctonia de doença aguda pelo ZIKV no Brasil; [ARTIGO 2]

Identificar correlação temporal entre aumento de doença aguda pelo ZIKV e internações por síndrome de Guillain-Barré; [ARTIGO 2]

Métodos

Delineamento do estudo

Trata-se de estudo epidemiológico, observacional, com uso de dados secundários, que se desdobra em dois delineamentos distintos: (i) estudo ecológico da distribuição e análise de série temporal e múltiplos grupos das internações por SGB, no período de 2008-2017; (ii) estudo de séries temporais com foco na identificação de quebras nas tendências observadas nos coeficientes de incidência das internações por SGB e de correlação de doença aguda pelo vírus Zika e internações por SGB.

População e local de estudo

Internações por SGB e os casos prováveis de doença aguda pelo ZIKV¹ segundo unidade da federação e região de residência. O Brasil está dividido

¹ Casos de febre aguda pelo ZIKV foram considerados os casos prováveis - notificados excluindo os descartados, definição utilizada pelo Programa Nacional de Controle e Prevenção de Malária e Doenças Transmitidas pelo Aedes (CGPNCMD/MS).

em cinco regiões geopolíticas – Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, as quais apresentam diferentes características demográficas, econômicas e sociais. São 26 estados e o Distrito Federal. É o maior país da América do Sul (8.515.767 km²) (IBGE, 2019).

Fonte de dados

O banco de dados de hospitalizações por SGB, referentes ao período de 2008 a 2017, foram obtidos a partir do SIHSUS no site do DATASUS. Os dados relativos aos casos de doença aguda por ZIKV, foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Os dados doença aguda por ZIKV só estão disponíveis a partir de 2016, quando foi instituída oficialmente no SINAN a notificação do agravo. Os dados populacionais foram provenientes de censos e estimativas para o TCU - Brasil produzidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Variáveis estudadas

Todas as unidades federadas foram consideradas no estudo por haver registros de internações por SGB – diagnóstico principal CID G61.0. As seguintes definições das variáveis de análise foram consideradas neste estudo:

Coeficiente de incidência de internações por SGB:

$$\frac{\text{Registro de internações por SGB no período}}{\text{População total residente no período}} \times 100.000 \text{ (hab.)}$$

Coeficiente de incidência de doença aguda pelo ZIKV:

$$\frac{\text{Casos prováveis de doença aguda pelo ZIKV de residência no período}}{\text{População total residente no período}} \times 100.000 \text{ (hab.)}$$

Calculado coeficiente de incidência (acumulado no ano) para cada UF do país, considerados os anos de 2008-2017, segundo período do estudo.

Taxa de letalidade de casos de SGB, para esse cálculo foi considerado:

$$\frac{\text{Registro internações SGB que evoluíram com óbito no período}}{\text{Registro internações SGB no período}} \times 100.000 \text{ (hab.)}$$

Para calcular o tempo de permanência hospitalar, foi considerado o número de diárias. A diária é a permanência de um paciente por um período indivisível de até 24 horas em uma instituição hospitalar. A hora do início e fim do período considerada para contagem pelo SIH é a meia noite (MS, 2017).

Análise de dados

Artigo 1

Construída a série histórica de dez anos – 2008 a 2017, das internações por SGB, e dos casos doença aguda pelo ZIKV - 2016. Para descrição dos dados foi utilizado frequência, medidas de tendência central e dispersão. As variáveis demográficas e também relativas à doença foram analisadas segundo o total de casos em cada ano da série temporal, permitindo visualizar as possíveis alterações ao longo do período do estudado.

A frequência e o coeficiente de incidência das internações por SGB foi calculado para cada estado e analisado ao longo do período. Este indicador permite comparar os estados e verificar se houve aumento ou redução das internações ao longo da década estudada.

O diagrama de controle foi construído segundo o método de Cullen, foi construído visando inferir a ocorrência de surto de SGB, por meio dos dados sobre internações com CID principal G61.0. O diagrama de controle abrange dois conjuntos de informações: um gráfico de controle – representação do canal endêmico e um gráfico de acompanhamento. Observado o período de 2014-2017, por isso, a faixa endêmica construída utilizando como referência os anos anteriores foi repetida (Rouquayrol e Gurgel, 2017). Realizado cálculo do coeficiente mensal médio de incidência e esperado para o mês de janeiro, C.I.méd.jan., é igual a média aritmética (\bar{X}) dos coeficientes de incidência calculados para todos os meses de janeiro dos anos anteriores, de 2008 a 2013. Calculou-se o desvio-padrão das incidências mensais. E o limite máximo esperado foi calculado da seguinte forma: $C.I.méd.jan + (\text{desvio-padrão jan} \times 1.96)$. Da mesma forma, realizado para os meses seguintes.

Para a demonstração gráfica da distribuição espacial dos coeficientes de incidência das UFs, foram considerados intervalos de quebras naturais dos dados: 0.00-0.13, 0.13-0.45, 0.45-0.65, 0.65-0.85, 0.85-1.10, 1.10-1.90, 1.90+ casos/100 mil habitantes.

Artigo 2

Análise de regressão Joinpoint ou “Joinpoint Regression” foi utilizada para identificar a existência ou não de pontos de inflexão (joinpoints) em que ocorre uma mudança significativa no ângulo das linhas de tendência das internações por SGB entre os anos de 2008 a 2017.

Esse método utiliza princípios de minimização de mínimos quadrados baseado em múltiplas permutações para escolher o melhor modelo. O teste de significância foi encontrado por meio do método de permutação de Monte Carlo (Kim et al, 2000). O modelo permite o ajuste de dados de uma série a

partir do menor número de possíveis jointpoints (zero, que indica uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais jointpoints é estatisticamente significativa, ou seja, o método permite a verificação de mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo. Mudanças bruscas no número de internações por SGB podem resultar em mudanças nas tendências dos indicadores.

A Variação Percentual Anual (APC – annual percentage change) foi estimada usando regressão linear do logaritmo natural das internações por SGB, considerando a variável independente (variável explicativa) mês/ano de internação como variável independente.

A APC identifica os anos em que houve alteração na tendência histórica, entre o período de 2008 a 2012 e 2013 a 2017. Finalmente, o melhor modelo é selecionado respeitando o máximo de jointpoints dentre aqueles com maior significância estatística (valor de $p < 0,05$). Intervalos de confiança de 95%(IC 95%) foram calculados para cada região segundo UF de residência das internações por SGB, os quais são considerados estatisticamente significantes quando seu respectivo intervalo não inclui o valor zero (Clegg et al, 2009).

O método Joinpoint foi adaptado para permitir a percepção visual de sazonalidade na série temporal, utilizando uma escala mensal. Os meses segundo ano de internação para SGB, foram enumerados sequencialmente. Variações sazonais podem ser aferidas por medidas diárias, semanais ou mensais, observando se há alguma irregularidade na forma do registro no tempo (Antunes e Cardoso, 2015).

Para avaliar se há uma relação dos casos de doença aguda pelo vírus Zika e internações por SGB, foi analisado o ano epidêmico (2016) por semana epidemiológica (SE), utilizando o gráfico de dispersão. Com base nos resultados foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman e o coeficiente de determinação R^2 - proporção da variabilidade de y que é

explicada pelo modelo, ou seja, o quanto de y – internações por SGB é explicado por x – doença aguda pelo ZIKV.

Para análise dos dados da epidemiologia descritiva foram utilizados os softwares Epi Info™ 7.2.2, Tabwin™ 3.6 e Microsoft Office® 2010, para a elaboração dos mapas foi utilizado o programa QGIS versão 2.1.8. As análises de regressão Joinpoint foram conduzidas utilizando o software Joinpoint version 4.6.0 disponibilizado pelo Programa de Pesquisa e Vigilância do Instituto Nacional do Câncer em Maryland, Estados Unidos.

Considerações éticas

Esse estudo não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa, visto que foi utilizado dados de acesso público não nominal, obtidos a partir do SIHSUS no site do DATASUS. Os dados relativos aos casos de febre aguda pelo vírus Zika, sem identificação nominal, foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por meio do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC) do Ministério da Saúde, na data de 30 de maio de 2018.

CAPÍTULO 3 – RESULTADOS

Artigo 1 - Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: um estudo ecológico

Juliane Maria Alves Siqueira Malta¹

Walter Massa Ramalho¹

¹Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

Resumo

Introdução: A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia periférica, caracterizada pelo início agudo com fraqueza bilateral e simétrica de membros com reflexos diminuídos ou ausentes, geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo. O objetivo do estudo foi descrever as características demográficas e a dinâmica espaço-temporal das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil no período de 2008-2017. **Método:** estudo ecológico do tipo desenho misto, utilizando dados do SIH-SUS para internação por SGB. Calculou-se a distribuição das internações por SGB e coeficiente de incidência por 100 mil habitantes. Construindo diagrama de controle segundo modelo de Cullen e, para análise da distribuição espacial dos coeficientes de incidência das UFs, foram considerados intervalos de quebras naturais dos dados. **Resultados:** No período do estudo foram registradas 15.512 internações por SGB. Observou-se de forma geral, uma tendência de aumento de casos a partir do ano de 2015. No período de 2008 a 2014, observou-se uma média de 1.344 internações por ano, entretanto no ano seguinte foram registradas 1.953, representando um incremento de 45%. As internações por SGB estiveram presente em nível epidêmico na região Nordeste em 2015 e 2016, situação semelhante foi encontrada nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte. **Conclusão:** O estudo demonstrou tendência crescente e variação cíclica das

internações por SGB a partir do ano de 2015, cenário epidemiológico nunca observado antes no Brasil. O aglomerado de internações por SGB nos estados da região Nordeste, com deslocamento para outras regiões, coincidiu com a recente introdução do vírus CHIKV e a propagação do ZIKV. O monitoramento das internações por SGB deve ser realizado de forma contínua, as vigilâncias devem estar habilitadas para notificação e investigação oportuna, como também as unidades federadas devem estar preparadas para assistência adequada, com disponibilidade de leitos de unidades de terapia intensiva, principalmente em função da magnitude do agravo e as consequências irreparáveis para sociedade e população.

Palavras chaves: Incidência; Zika virus; Síndrome de Guillain-Barré; Hospitalização; Brasil.

Introdução

Em 1916, Georges Guillain, J. A. Barre e A. Strohi descreveram em soldados do exército francês, uma síndrome que caracterizava por uma paralisia aguda e com perdas de reflexos. Esta foi a primeira vez que foi descrita a ocorrência da dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano. A participação de Strohl foi limitada à eletrofisiologia. Após aproximadamente quatro décadas, em honra a seus investigadores, a doença recebe a denominação de síndrome de Guillain-Barré (Freitas et al, 2017).

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia periférica, caracterizada pelo início agudo com fraqueza bilateral e simétrica de membros com reflexos tendinosos profundos diminuídos ou ausentes. É uma doença progressiva com o nadir clínico entre 12 horas e 28 dias, seguido de platô clínico e melhoria ou óbito subsequente. Geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo (Van Den Berg et al., 2014; Sejvar et al., 2011).

Diversas infecções prévias diferentes foram identificadas em pacientes com SGB. *C jejuni* é a infecção predominante, encontrada em 25% a 50% dos pacientes adultos, principalmente nos países asiáticos. Outras infecções associadas à síndrome são o citomegalovírus (CMV), o vírus Epstein-Barr, o vírus influenza A, o *Mycoplasma pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* (Sejvar et al, 2011). Uma relação emergente entre a síndrome de Guillain-Barré e a infecção aguda por arbovírus, incluindo chikungunya e o vírus Zika, está sendo monitorada e é assunto de grande interesse à medida que a epidemia global se espalha (Willison et al, 2016).

Estudos mostram que a doença é mais frequente em homens do que mulheres. A explicação para a diferença em ambos o sexo é desconhecida. Como também não existe relação de ocorrência da síndrome com a sazonalidade (Willison et al, 2016).

Cerca de 25% dos casos de SGB, desenvolvem insuficiência respiratória e muitos apresentam sinais de disfunção autonômica. Aproximadamente 5% dos casos evoluem para óbito, e 20% dos doentes apresentam incapacidade significativa (Sejvar et al, 2011; Blazquez e Saiz, 2016).

O diagnóstico geralmente é clínico, mas a dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano e estudos eletrofisiológicos podem auxiliar o diagnóstico e diferenciar os subtipos desmielinizantes e axonais da SGB (Sejvar et al, 2011). O tratamento específico da SGB visa primordialmente a acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e reduzindo os déficits neurológicos residuais em longo prazo e inclui o uso de plasmaférese e imunoglobulina humana intravenosa, ambos disponibilizados pelo Sistema único de Saúde (SUS) (MS, 2015).

A incidência de SGB em muitas partes do mundo não é conhecida, e algumas evidências sugerem que a epidemiologia do SGB pode ser diferente entre regiões. Um estudo realizado para obter estimativas da incidência de SGB foi realizado para população da América do Norte e a Europa, utilizando publicações de 1973 a 2009, encontrou uma mediana de 1,1 casos por 100 mil habitantes/ano (Sejvar et al, 2011).

No Brasil, em um estudo realizado no estado do Rio Grande do Norte, no período de 1994 a 2007 a incidência foi de 0,3 casos por 100 mil habitantes/ano (Dourado et al, 2012). No estado de São Paulo, outro estudo realizado em um hospital terciário, encontrou uma incidência de 0,6 casos por 100 mil habitantes/ano (Rocha et al, 2004).

Em 2015, o Programa Nacional de Controle da Dengue, do Ministério da Saúde do Brasil, registrou um aumento do número de internações por SGB no Sistema único de Saúde (SUS), destacando-se os estados da região Nordeste, Pernambuco e Bahia (Leite, 2015). Esse aumento de caso foi detectado através do Sistema de Informações Hospitalares do SUS

(SIHSUS), que tem a finalidade de registrar todos os atendimentos provenientes de internações hospitalares que foram financiadas pelo SUS.

Tendo em vista o registro crescente de hospitalizações por síndrome de SGB no país, principalmente após a introdução do vírus chikungunya e a rápida propagação do vírus Zika, esse estudo justifica-se pela importância de obter evidências que ajudarão a compreender o cenário epidemiológico síndrome, como também, subsidiará tomadas de decisões e políticas públicas em saúde em um momento onde estudos estão sendo realizados para melhor compreensão da circulação dos arbovírus e suas complicações.

O objetivo deste estudo foi descrever as características demográficas e dinâmica espaço-temporal das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil, no período de 2008 a 2017.

Método

Tipo, população e local de estudo

Realizou-se estudo ecológico de série temporal e múltiplos grupos das internações por SGB de acordo com a classificação internacional de doenças (CID 10) G61.0, no período de 2008-2017, tendo como unidade de análise as unidades da federação e regiões. O Brasil está dividido em cinco regiões geopolíticas – Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, as quais apresentam diferentes características demográficas, econômicas e sociais. São 26 estados e 1 Distrito Federal. É o maior país da América do Sul (8.515.767 km²) (IBGE, 2019).

Fonte de dados

Foi utilizada a base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS). As populações residentes por Região e Unidades Federativas

(UFs), entre os anos de 2008 a 2017, foram estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com base no Censo de 2010 e suas estimativas, e identificadas para este estudo a partir da página oficial do Departamento de Informática do Sistema único de Saúde (DATASUS) na internet.

Análises de dados e processamento

Foi construída a série histórica de dez anos – 2008 a 2017, das internações por SGB. Para descrição dos dados foi utilizado frequência, medidas de tendência central e dispersão. As variáveis demográficas e também relativas à doença foram analisadas segundo a distribuição das internações anual, permitindo visualizar incremento ao comparar com os anos anteriores ao longo do período estudado.

A frequência e coeficiente de incidência das internações foi calculado para as 27 unidades federativas, considerado o número de internados por SGB no numerador do período, e a população do período no denominador multiplicando por 100 mil habitantes.

Para calcular o tempo de permanência hospitalar, foi considerado o número de diárias. A diária é a permanência de um paciente por um período indivisível de até 24 horas em uma instituição hospitalar. A hora do início e fim do período considerada para contagem pelo SIH é a meia noite (MS, 2017).

O diagrama de controle utilizado o método de Cullen foi construído visando à detecção de epidemia através da série histórica das internações por SGB. O diagrama de controle abrange dois conjuntos de informações: um gráfico de controle – representação do canal endêmico e um gráfico de acompanhamento. Observado o período de 2014-2017, por isso, a faixa endêmica construída utilizando como referência os anos anteriores foi repetida (Rouquayrol e Gurgel, 2017). Realizado cálculo do coeficiente mensal médio de incidência e esperado para o mês de janeiro, $C.I.méd.jan.$, é igual a média aritmética (\bar{X}) dos coeficientes de incidência calculados para

todos os meses de janeiro dos anos anteriores, de 2008 a 2013. Calculado o desvio-padrão das incidências mensais. E o limite máximo esperado foi calculado da seguinte forma: $C.I.méd.jan + (desvio-padrão\ jan \times 1.96)$. Da mesma forma, realizado para os meses seguintes.

Para a demonstração gráfica da distribuição espacial das taxas de incidência das UFs, foram considerados intervalos de quebras naturais dos dados: 0.00-0.13, 0.13-0.45, 0.45-0.65, 0.65-0.85, 0.85-1.10, 1.10-1.90, 1.90+ casos/100 mil habitantes.

Para análise dos dados, foram utilizados os softwares Epi Info™ 7.2.2, Tabwin™ 3.6 e Microsoft Office® 2010, para a elaboração dos mapas utilizado o programa QGIS versão 2.1.8.

Considerações éticas

Esse estudo não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa, visto que foram utilizados dados de acesso público, obtidos a partir do SIHSUS no site do DATASUS, sem identificação nominal.

Resultados

No Brasil, no período de 2008 a 2017, foram registradas 15.512 internações por SGB. Observou-se de forma geral, um aumento de casos a partir do ano de 2015 (Tabela 1). No período de 2008 a 2014, observou-se uma média de 1.344 internações por ano, entretanto no ano seguinte foram registradas 1.953 internações por SGB, representando um incremento de 45%. Destaca-se o ano de 2016 com o maior número de registro.

Quanto aos dados demográficos, o sexo masculino predominou durante todo o período do estudo, e a idade apresentou uma mediana em torno de 40 anos, exceto no ano de 2008, que a mediana foi de 45 anos.

Ao avaliar o tempo de permanência hospitalar em dias no período estudado, é possível observar, um aumento gradativo. No entanto, no período de 2012 a 2017, a mediana permaneceu de oito dias. Sobre a necessidade de ser assistido em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), também foi observado um aumento gradativo, em 2008, esses casos representavam 9,6%, passando a 19,5% em 2015.

O número de óbitos no período variou de 30 a 97, destacando-se o ano de 2016 com a maior taxa de letalidade 4,4%.

A tabela 2 apresenta a série temporal das internações por SGB nos estados e regiões e seus respectivos gráficos de tendência (Sparklines). É possível observar um aumento de internações a partir de 2015 ao comparar com o ano anterior nas regiões - Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul, com um incremento de 78,3%, 35,0%, 18,5% e 7,7% respectivamente.

Em 2015, no Nordeste, os estados do Ceará e da Bahia, registraram o maior número de internações por SGB de todo o período, com 115 e 162 registros, respectivamente. Embora tenha havido um aumento de internações no estado de Pernambuco, o maior número foi registrado no ano de 2017.

Na região Sudeste, chama atenção o ano de 2016, com o maior número de internações por SGB registrados entre o período de 2008-2017, com 909 registros. Apresentado o mesmo comportamento Minas Gerais com 311 internações, Rio de Janeiro com 192 internações e São Paulo com 377 internações.

A região Sul, embora tenha registrado o maior número de internações por SGB nos anos de 2008 e 2009, com 457 e 395 registros respectivamente, observou-se um aumento gradativo posterior a esse período, destacando-se o ano de 2016 com 348 internações.

Na região Centro-Oeste, foi observado aumento de internações por SGB a partir de 2015, destacando-se 2016, com 236 registros e o estado de Goiás com um aumento de 69,2% quando comparado com o ano anterior.

O diagrama de controle de internações por síndrome de Guillain-Barré realizado por região (Figura 1), demonstrou na região Norte picos epidêmicos nos quatro anos observados, destaca-se o primeiro semestre de 2016. A região Nordeste apresentou nível acima do canal endêmico, a partir de abril de 2015 e com pico no mês de julho, também no primeiro semestre de 2016 e em abril de 2017. Na região Sudeste, as internações por SGB esteve presente em nível epidêmico de setembro de 2015 a junho de 2016, da mesma forma o primeiro trimestre de 2017. Na região Sul, as internações se mantiveram presente, entretanto, em nível endêmico. E por fim, a região Centro-Oeste, que apresentou nível epidêmico das internações por SGB, de dezembro de 2015 a abril de 2016.

Na análise espaço-temporal foi possível observar um aumento gradativo do coeficiente de incidência das internações por SGB a partir de 2015 (Figura 2), destacando na região norte - o estado de Roraima e Amapá -, e na região Nordeste – o estado do Rio Grande do Norte, Pernambuco e Alagoas. Observou-se, ainda, um deslocamento em 2016 para a região Centro-Oeste e Sudeste.

Discussão

O estudo identificou uma tendência de aumento de internações por SGB no Brasil, a partir de 2015. As internações por SGB estiveram presente em nível epidêmico na região Nordeste, no primeiro semestre, nos anos de 2015 e 2016, e com menor intensidade em 2017. Situação semelhante foi encontrada nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte.

Entre as internações de SGB no período estudado, houve predomínio do sexo masculino, parecendo que não há diferença de idade entre os anos, como também do tempo de permanência hospitalar. A necessidade de monitoramento em unidade de terapia intensiva é um dos indicadores para

gravidade e cenário semelhante foi encontrado em outros estudos (Van Den Berg et al, 2014).

No geral, a taxa de letalidade foi semelhante ou até abaixo da letalidade encontrada na América do Norte e na Europa (Sejvar, 2011). O que pode refletir nesse prognóstico é a utilização oportuna de imunoglobulina humana intravenosa, custeada para os doentes pelo SUS aqui no Brasil (MS, 2015).

Esse cenário expressivo com um incremento de registros de internações por SGB nunca observado antes, ocorreu após a introdução e rápida propagação do vírus Zika no Brasil. Em abril de 2015, foi identificado o vírus pela primeira no país, na região nordeste, onde foi observado os casos iniciais da epidemia de doença aguda pelo vírus Zika, no ano seguinte, houve deslocamento da epidemia para a região Sudeste, Centro-Oeste e Sul (MS, 2018).

A análise espaço-temporal das internações por SGB demonstrou um aumento do coeficiente de incidência a partir de 2015 e um aglomerado da síndrome nos estados da região Nordeste, com deslocamento para outras regiões, coincidindo com a situação epidemiológica da doença aguda pelo vírus Zika.

Investigações epidemiológicas realizadas, pela equipe do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS (EpiSUS/SVS/MS) no estado da Bahia, identificou um maior número de casos de SGB após a introdução do vírus Zika, demonstrando uma associação temporal, pois a maioria dos casos entrevistados relataram sintomas sugestivos de febre aguda por vírus Zika seis semanas antes do início da doença neurológica (Malta et al, 2016; Styczynski et al, 2017).

Alguns estudos relataram aumento de casos de síndrome de Guillain-Barré associado ao vírus Zika, como na Polinésia Francesa onde os casos apresentaram marcadores IgM ou IgG e anticorpos neutralizantes contra o vírus Zika (Cao-Lormeau et al, 2016), e estudo realizado em Porto Rico, onde

a vigilância epidemiológica identificou oportunamente casos de SGB com infecção pelo vírus Zika confirmado por RT-PCR (Dirlikov et al, 2016).

Embora a SGB não tenha sazonalidade, observou-se com frequência um aumento das internações, em nível epidêmico, no primeiro semestre do ano. Vale ressaltar, que esse é o período sazonal das infecções por arbovírus (Braga e Valle, 2007).

A SGB também tem sido associada a febre de chikungunya, estudo realizado na Polinésia Francesa em 2014/2015 apresentou um aumento na incidência da síndrome após um surto de chikungunya (Oehler et al, 2015). Casos de SGB após infecção por chikungunya foram relatados na Ilha Reunião, o incremento da síndrome foi estimado em 22% ao comparar com o ano anterior (Lebrun et al, 2009). Estudo realizado em Martinica e Guadalupe em 2014, observou aumento da incidência durante o período do surto (Balavoine et al, 2017).

Entre as limitações do presente estudo, vale salientar que os dados agregados, não significa que os mesmos achados ocorram em nível de indivíduos, pois trata-se de um estudo não individuado, e as informações obtidas foi do grupo populacional como um todo. Utilizado dados secundários e o coeficiente de incidência foi estimado por meio das internações por SGB, tendo como fonte de dados o SIHSUS, que tem como objetivo registro para pagamento dos serviços de saúde prestados aos usuários do SUS, durante a internação hospitalar.

Este estudo descreve um panorama das internações por SGB no Brasil e suas diferentes regiões. Esse expressivo aumento de internações a partir de 2015 da referente síndrome na população, aconteceu após a introdução do vírus chikungunya, identificação e rápida propagação do vírus Zika. Além disso, diante da circulação concomitante vários arbovírus, principalmente dengue, chikungunya e Zika no Brasil, é necessário que as autoridades de saúde pública coloquem em pauta a vigilância das Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus, principalmente em função da magnitude da síndrome, potencial

de disseminação devido a infecção viral prévia ser transmitida pelo um vetor e consequências irreparáveis para a população, como óbitos, sequelas e incapacidades, causando prejuízo econômico para toda nação.

Referências

Balavoine S, Pircher M, Hoen B, e outros. Síndrome de Guillain-Barre e chikungunya: descrição de todos os casos diagnosticados durante o surto de 2014 nas Antilhas Francesas . *Am J Trop Med Hyg* . 2017; 97 (2): 356-360.

Blazquez A.B, Saiz J.C. Neurological manifestations of Zika virus infection

Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* v.16 n.2 Brasília jun. 2007.

Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00562-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00562-6) PMID: 26948433.

Dirlikov E, Major CG, Mayshack M, Medina N, Matos D, Ryff KR, et al. Guillain-Barre syndrome during ongoing Zika virus transmission—Puerto Rico, January 1–July 31, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):910–4. [pmid:27584942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27584942/).

Dourado ME; Félix RH; da Silva WK; Queiroz JW; Jeronimo SM. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. *Acta Neurol Scand*. 2012; 125(1):47-53 (ISSN: 1600-0404)

Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain-barré syndrome: Celebrating a century. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):600–3.

Lebrun G, Chade K, Reboux AH, Martinet O, Gauzere BA. Síndrome de Guillain-Barre após infecção por chikungunya . *Emerg Infect Dis* . 2009; 15 (3): 495-496.

Leite PL. Síndrome de Guillan-Barré e manifestações neurológicas relacionadas a doença exantemática anterior [Apresentação realizada para o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Dengue do Ministério da Saúde (CTA-PNCD/MS); 2015 set 30; Brasília, Brasil].

Malta JM, Vargas A, Leal Leite P, Percio J, Evelim Coelho G, Helena Argolo Ferraro A, et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo ZIKV em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*. 2017 26(1):9-18.

MS, (2015). PORTARIA Nº 1171, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_guilain-barre_2015.pdf

MS, (2017) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIH – Sistema de Informação Hospitalar do SUS:

Manual Técnico Operacional do Sistema. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/auditoria/manuais/manual_sih_janeiro_2017.pdf

Oehler E, Fournier E, Leparç-Goffart I, et al. Aumento dos casos de síndrome de Guillain-Barré durante um surto de chikungunya, Polinésia Francesa, 2014 a 2015 . Euro Surveill . 2015; 20 (48): 30079.

Rocha MSG, Brucki SMD, Carvalho AAS, Lima UWP. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. Arq Neuropsiquiatr 2004;62(1):33-37

Rouquayrol MZ, Gurgel M. Rouquayrol: epidemiologia & saúde. -8. Ed. – Rio de Janeiro: Medbook, 2018. 752p. ISBN 978-85-8369-029-0.

Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology 2011;36:123–133. DOI: 10.1159/000324710

Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2011 Jan;29(3):599-612.

Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. (2017) Increased rates of Guillain-Barre´ syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. PLoS Negl Trop Dis 11(8): e0005869. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005869>

Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014;10(8):469–82. pmid:25023340.

Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 2016. pmid:26948435. World J Virol, 5 (2016), pp. 135-143

TABELA 1 – Distribuição das internações por síndrome de Guillain-Barré segundo dados demográficos e relativos à doença, Brasil, 2008-2017 (N=15.512).

Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Internações por SGB	1.167	1.350	1.405	1.364	1.218	1.449	1.455	1.953	2.216	1.935
Variáveis demográficas										
Sexo - n(%)										
Masculino	711 (60,9)	796 (59,0)	784 (55,8)	833 (61,1)	698 (57,3)	832 (57,4)	805 (55,3)	1111 (56,7)	1294 (58,4)	1141 (59,0)
Feminino	456 (36,1)	554 (41,0)	621 (44,2)	531 (33,9)	520 (42,7)	617 (42,6)	650 (44,7)	842 (43,1)	922 (41,6)	794 (41,0)
Idade										
Mediana (Q1-Q3)	45 (28-59)	42 (25-57)	42 (25-57)	41 (25-55)	39 (21-55)	39 (22-54)	38 (20-54)	40 (25-56)	40 (25-56)	39 (22-55)
Variáveis relativas a doença										
Tempo de permanência hospitalar em dias										
Mediana (Q1-Q3)	6 (04-13)	6 (04-12)	7 (04-14)	7 (04-14)	8 (04-15)	8 (04-16)	8 (04-14)	8 (04-14)	8 (04-15)	8 (04-14)
Unidade de Terapia Intensiva - n(%)	112 (9,6)	133 (9,6)	181 (12,9)	189 (13,9)	210 (17,2)	254 (17,5)	259 (17,8)	380 (19,5)	433 (19,5)	369 (19,1)
Letalidade - n(%)	33 (2,8)	30 (2,2)	33 (2,3)	48 (3,5)	46 (3,8)	47 (3,2)	38 (2,6)	59 (3,0)	97 (4,4)	71 (3,7)

TABELA 2 – Distribuição das internações por síndrome de Guillain-Barré segundo estado de residência, Brasil, 2008-2017 (N=15.512).

Região e Unidade da Federação	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Sparklines
Região Norte	53	74	90	88	104	117	168	157	174	157	
Rondônia	0	3	5	6	15	13	16	13	22	16	
Acre	2	2	5	1	6	4	6	6	7	1	
Amazonas	14	18	11	16	16	22	22	35	26	49	
Roraima	7	3	6	8	4	4	6	12	16	6	
Pará	14	12	42	35	32	42	62	66	68	51	
Amapá	1	5	1	3	4	8	8	14	14	14	
Tocantins	15	31	20	19	27	24	48	11	21	20	
Região Nordeste	187	317	364	354	279	399	355	633	549	543	
Maranhão	6	40	40	57	25	61	44	47	60	39	
Piauí	20	67	65	20	10	4	14	26	31	40	
Ceará	50	74	85	78	53	52	76	115	62	81	
Rio Grande do Norte	11	6	22	21	24	30	25	49	46	18	
Paraíba	8	11	9	13	5	8	18	25	30	21	
Pernambuco	20	33	43	81	98	160	115	140	152	189	
Alagoas	13	31	29	20	14	14	5	46	50	57	
Sergipe	0	0	1	3	7	15	11	23	17	23	
Bahia	59	55	70	61	43	55	47	162	101	75	
Região Sudeste	321	449	499	536	473	555	531	717	909	749	
Minas Gerais	62	103	131	148	130	163	169	243	311	238	











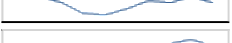
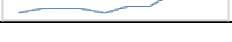

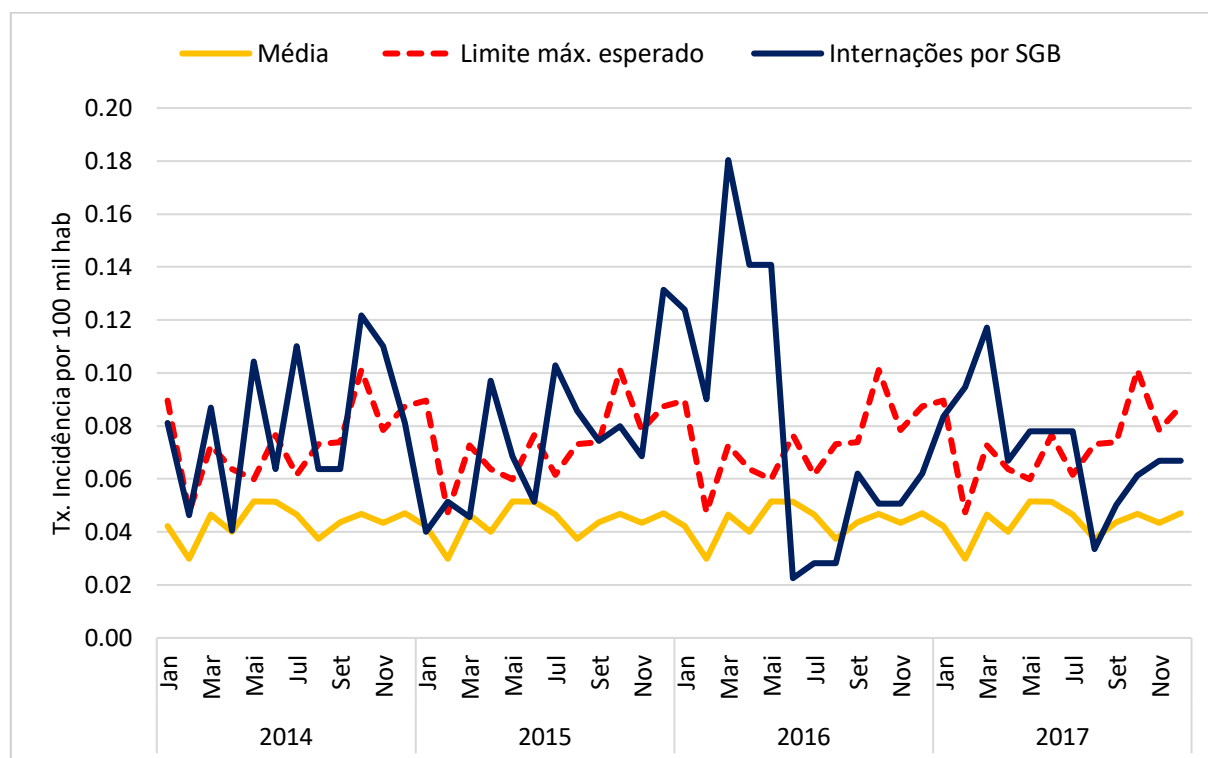
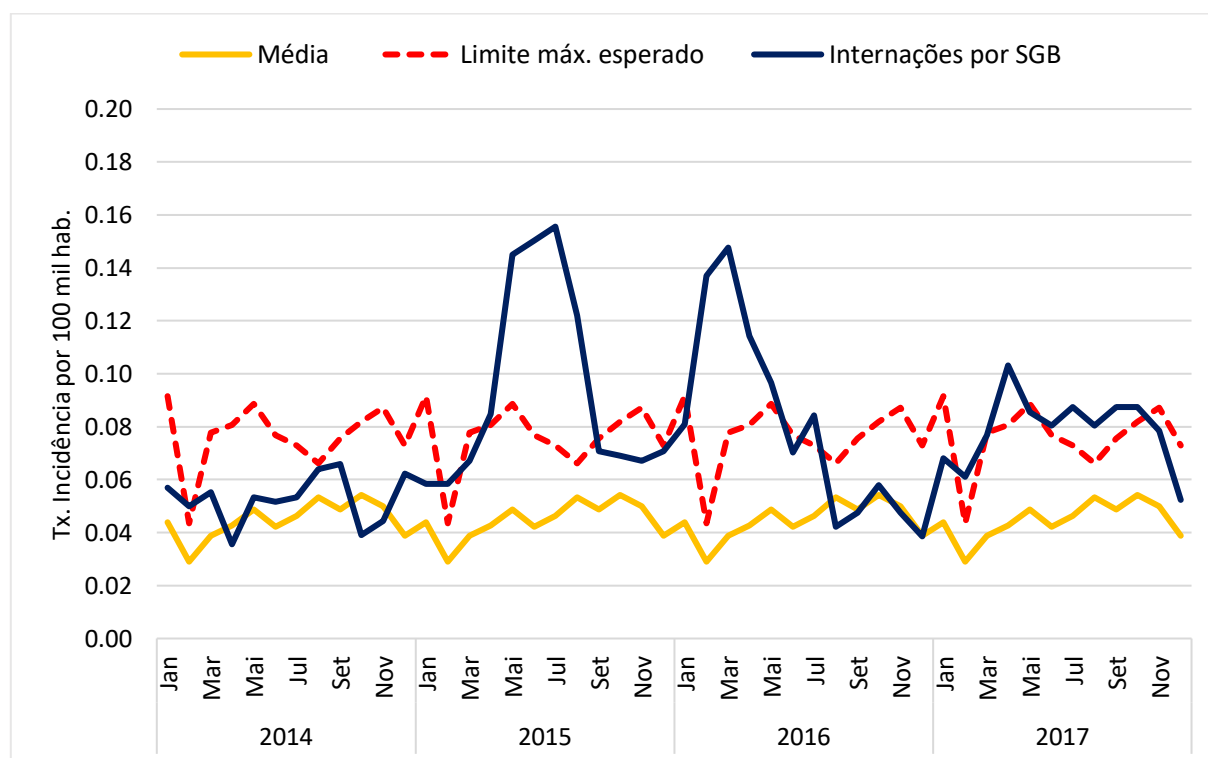
Espírito Santo	6	18	13	23	15	18	17	26	29	34	
Rio de Janeiro	75	115	100	90	105	85	74	136	192	115	
São Paulo	178	213	255	275	223	289	271	312	377	362	
Região Sul	457	395	320	262	224	247	271	292	348	325	
Paraná	82	97	77	70	62	85	73	103	131	134	
Santa Catarina	49	48	41	29	48	56	66	73	78	68	
Rio Grande do Sul	326	250	202	163	114	106	132	116	139	123	
Região Centro-Oeste	149	115	132	124	138	131	130	154	236	161	
Mato Grosso do Sul	14	17	17	10	20	21	22	27	40	26	
Mato Grosso	19	16	24	19	41	26	35	27	47	32	
Goiás	74	43	57	67	51	54	37	65	110	68	
Distrito Federal	42	39	34	28	26	30	36	35	39	35	
Total	1.167	1.350	1.405	1.364	1.218	1.449	1.455	1.953	2.216	1.935	

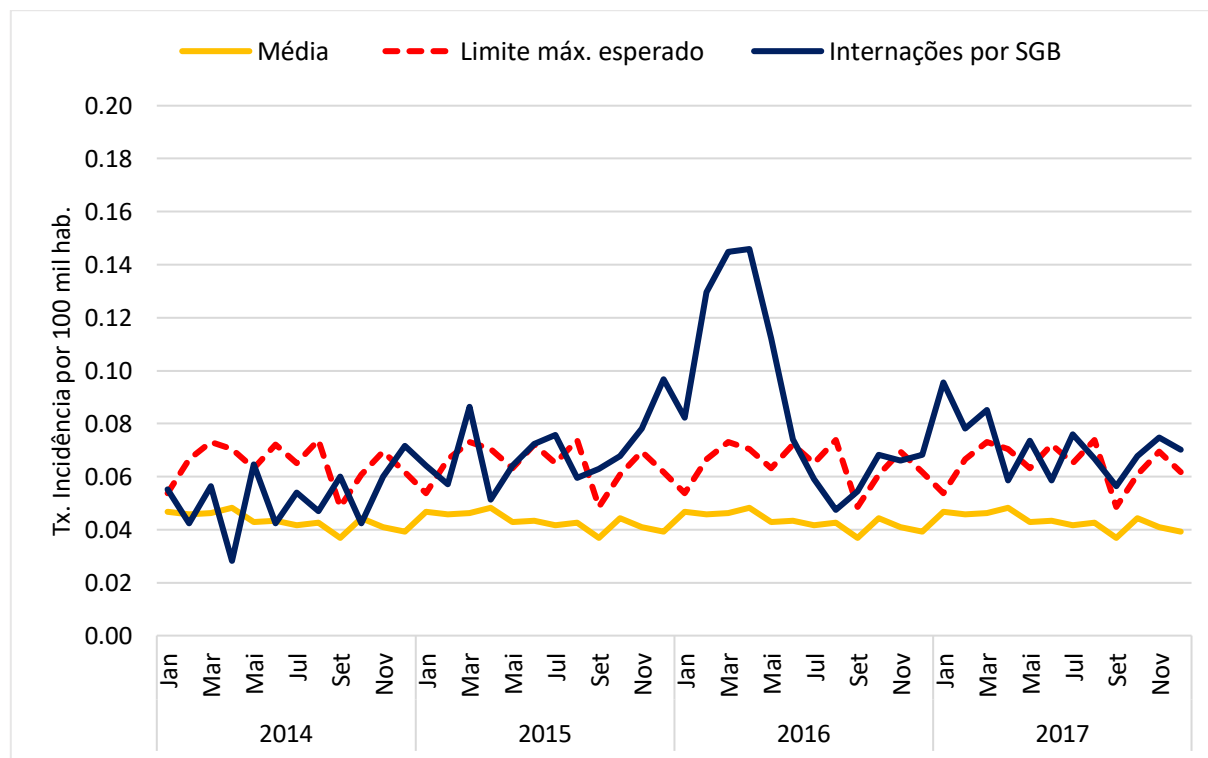
Figura 1 – Diagrama de controle de internações por síndrome de Guillain-Barré segundo região de residência^{a-e}, 2014-2017.



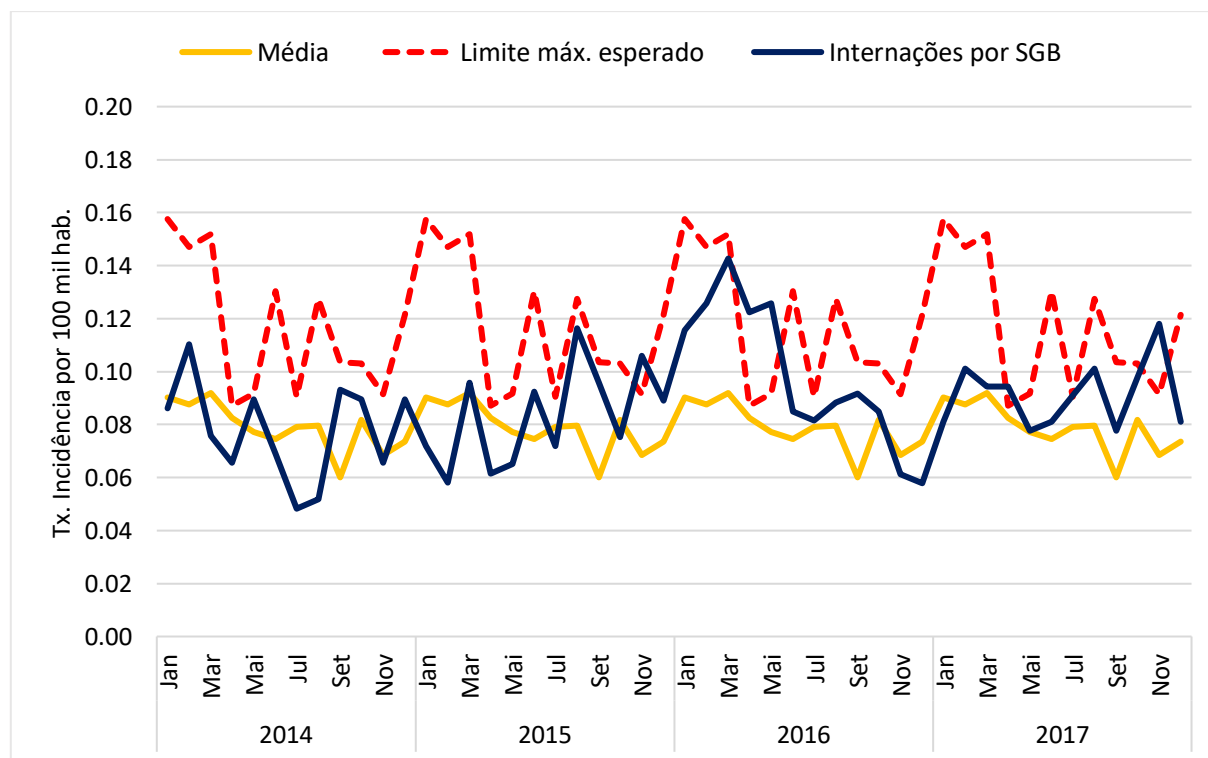
^aRegião Norte



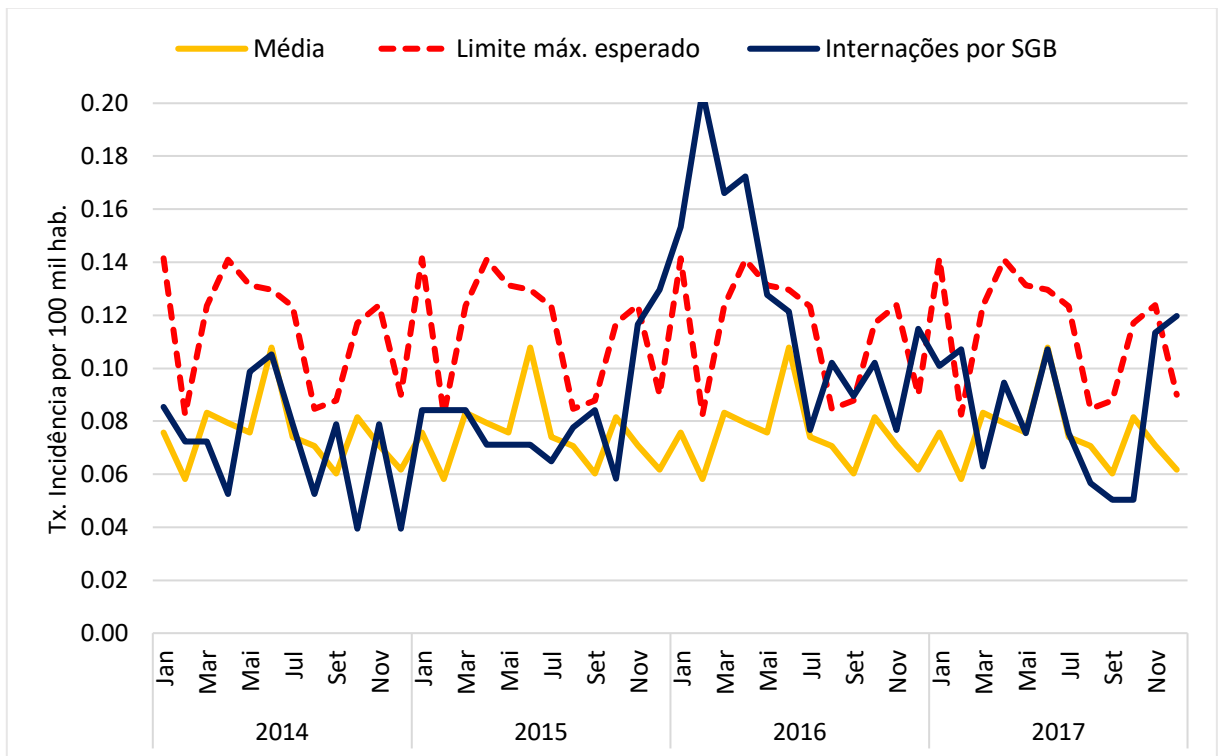
^bRegião Nordeste



^cRegião Sudeste

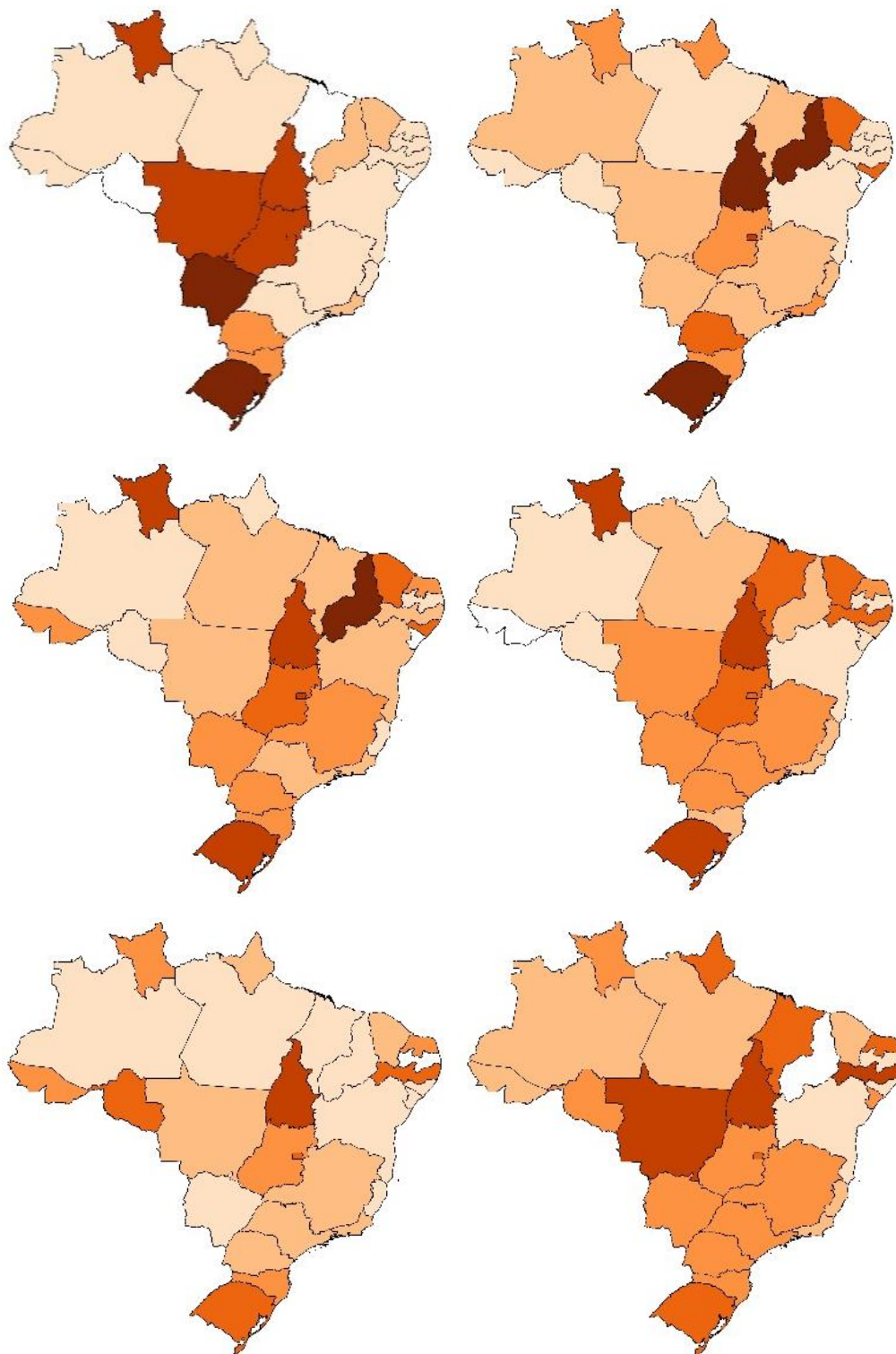


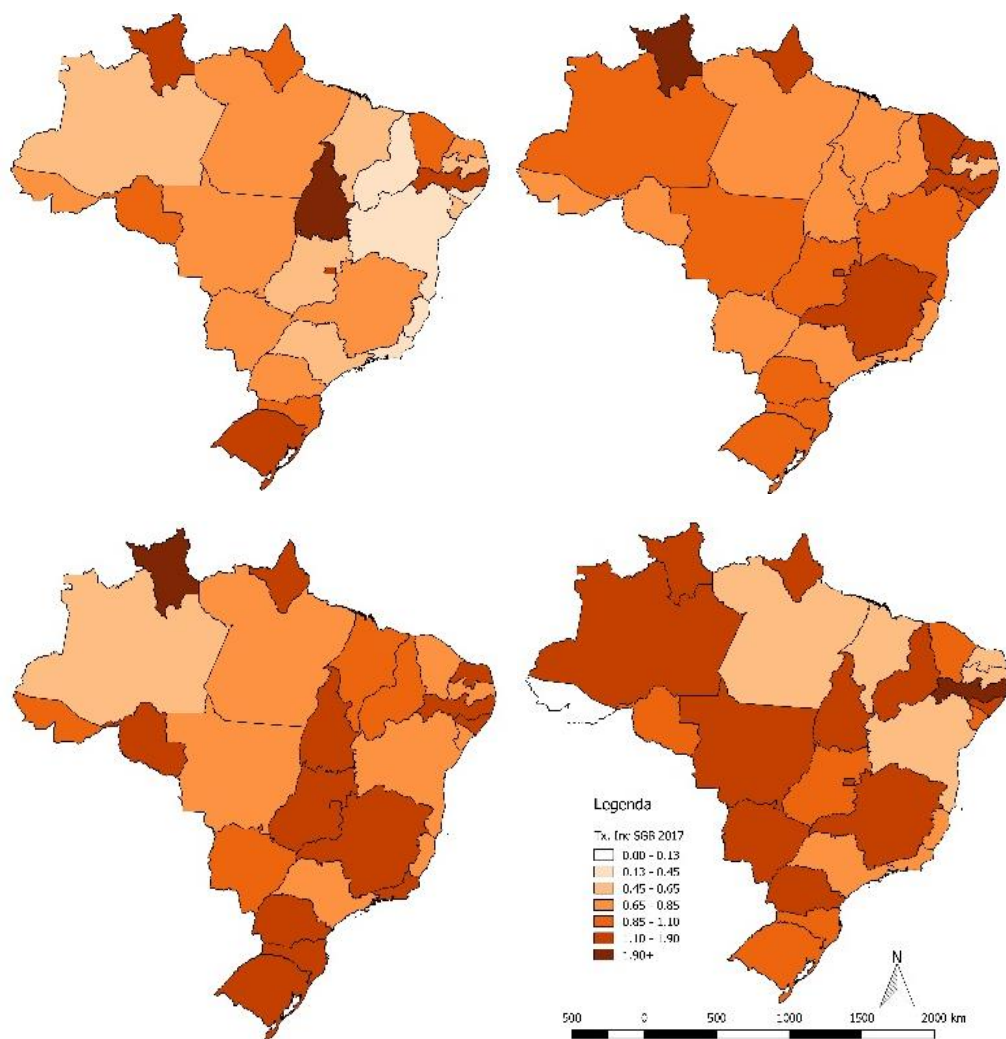
^dRegião Sul



*Região Centro-Oeste

Figura 2 – Distribuição espaço-temporal do coeficiente de incidência por internações por síndrome de Guillain-Barré segundo Unidade da Federação de residência, Brasil, 2008-2017.





Artigo 2 – Tendência das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: antes e após da detecção do vírus Zika

Juliane Maria Alves Siqueira Malta¹

Walter Massa Ramalho¹

¹Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

Resumo

Introdução: A detecção de autoctonia de casos por doença aguda ZIKV, preocupou os cidadãos e as autoridades de saúde pública no Brasil. Após sua introdução e rápida propagação foram detectadas aumento de complicações neurológicas, destacando-se a síndrome de Guillain-Barré (SGB). O objetivo do estudo foi identificar as tendências temporais da incidência de internações por síndrome de Guillain-Barré em regiões do Brasil e sua relação com o vírus Zika. **Método:** Realizou-se estudo ecológico de séries temporais, utilizando dados do SIH-SUS para internação por SGB (2008-2017) e do SINAN para notificação de doença aguda por ZIKV (2016-2017). Os coeficientes de incidência de internações por SGB por 100 mil habitantes foram calculados para o período de 2008 e 2017, em seguida, foi utilizada a metodologia de regressão JoinPoint para analisar mudanças nas tendências em cada região, no período antes e após a introdução ZIKV. Realizou-se análise de correlação de Spearman entre os casos de casos de febre aguda pelo ZIKV e internações por SGB. A significância estatística foi fixada em 0,05 para ambas análises. **Resultados:** Foram considerados na análise 15.512 internações por SGB agregado por região. Do período de 2008 a 2012, 6.504 registros com uma média de 1.300 internações por ano e 2013 a 2017, 9.008 registros com uma média de 1.802 internações por ano. As regiões apresentaram tendências de aumento das internações por SGB em um período semelhante: Norte - fevereiro/2015 e abril/2016 (APC: 8,3%; IC95%: 4,6-12,2), Nordeste - novembro/2015 a março/2016 (APC: 26,0%; IC: -3,8-65,0), Sudeste - outubro/2015 a abril/2016 (APC:12,9%; IC95%: 4,2-22,3), Sul - maio/2015 a

abril/2016 (APC: 4,9%; IC95%: 0,8-9,3), Centro-Oeste - outubro/2015 a janeiro/2016 (APC: 32,8%; IC95%: -26,8-140,9). A correlação entre doença aguda por ZIKV e internações por SGB segundo semana epidemiológica, apresentou r de 79% com valor de $p < 0,0001$. **Conclusão:** Observou uma mudança de tendência com aumento de internações por SGB, após a introdução do CHIKV e ZIKV, na região Norte, Nordeste, Sudeste e Sul, e um expressivo incremento na região Centro-Oeste. Salienta-se o aumento concomitante de doença aguda por ZIKV e SGB, não atribuída ao acaso. Monitoramento de tendências deve ser realizada de forma contínua, as vigilâncias devem ser aprimoradas para assistir os casos de forma oportuna.

Palavras chaves: síndrome de Guillain-Barré, febre de chikungunya, incidência, vírus Zika, hospitalização

Introdução

A detecção de autoctonia de casos por doença aguda por vírus Zika e febre de chikungunya, preocupou os cidadãos e as autoridades de saúde pública no Brasil. Após sua introdução e rápida propagação foi detectado um aumento da ocorrência de internações por complicações neurológicas, destacando-se a SGB (OMS, 2018).

Publicações científicas tem demonstrado que a infecção tem potencial de causar danos ao sistema nervoso central (SNC), levando a algumas manifestações neurológicas, como por exemplo, a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Malta et al, 2016; Styczynski et al, 2017). Esses arbovírus, são de naturezas neurotrópica e possuem capacidade de atravessar as barreiras hematoencefálicas e placentárias (Broutet et al, 2016; Chandak et al, 2009).

Revisão sistemática publicada recente sobre os fatores associados ao desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré 2007-2017: o que mudou? – Identificou novos agentes etiológicos que desencadeiam a síndrome de Guillain-Barré, destacando CHIKV e ZIKV, além de cirurgias e vacina quadrivalente contra o vírus do papiloma humano (Wachira et al, 2019).

Alguns estudos sugerem que eventos esportivos ocorridos em 2013 e 2014, como a Copa do Mundo que teve a participação de viajantes africanos e o campeonato mundial de canoagem que recebeu competidores de vários países do Pacífico afetados pelo ZIKV podem ter levado à introdução do vírus no Brasil (Campos et al, 2016), porém o vírus só foi identificado em abril de 2015, no estado da Bahia, localizado na região Nordeste, que logo em seguida ficou evidente sua autonomia e o surgimento de casos nos estados próximos (MS, 2015).

No entanto, estudo sobre as principais vias de entrada de arbovírus epidêmicos humanos nas América Continental através de filogenômica de larga escala, descreve que o ZIKV originário da Polinésia Francesa, não veio direto para o Brasil. Acredita-se, que houve uma migração para a Oceania,

depois para a Ilha de Páscoa – de onde foi para a América Central e o Caribe, chegando ao Brasil no final de 2013. Esse fluxo coincide com o caminho percorridos pelos vírus da dengue e CHIKV (Campos et al, 2018).

Em consonância com relatos de casos e dados epidemiológicos divulgados pelo Ministério da Saúde e secretarias de estado, acredita-se que o início da distribuição dos primeiros casos de infecção CHIKV e ZIKV no Brasil, aconteceu em 2014, com área de transmissão CHIKV no estado do Amapá e na Bahia, e área de transmissão para ZIKV na região Nordeste, onde em 2016, houve um registro de aumento de casos de CHIKV concentrados nesses estados e uma propagação de casos de ZIKV para regiões Centro-Oeste e Sudeste (Barcellos et al, 2016).

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia periférica, caracterizada pelo início agudo com fraqueza bilateral e simétrica de membros com reflexos tendinosos profundos diminuídos ou ausentes. Geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo (Sejvar et al., 2011; Van Den Berg et al., 2014).

A incidência de SGB em muitas partes do mundo não é conhecida, e algumas evidências sugerem que a epidemiologia do SGB pode ser diferente entre regiões. Um estudo realizado para obter estimativas da incidência de SGB foi realizado para população da América do Norte e a Europa, utilizando publicações de 1973 a 2009, encontrou uma mediana de 1,1 casos por 100 mil habitantes/ano (Sejvar et al., 2011).

No Brasil, em um estudo realizado no estado do Rio Grande do Norte, no período de 1994 a 2007 a incidência foi de 0,3 casos por 100 mil habitantes/ano (Dourado et al, 2012). No estado de São Paulo, outro estudo realizado em um hospital terciário, encontrou uma incidência de 0,6 casos por 100 mil habitantes/ano (Rocha et al., 2004).

Dessa forma, o principal objetivo desse estudo é identificar as tendências temporais da incidência de internações por síndrome de Guillain-Barré em regiões do Brasil.

Método

Tipo, população e local de estudo

Realizou-se estudo ecológico de séries temporais, baseado nas internações por SGB de acordo com a classificação internacional de doenças (CID 10) G61.0, das regiões do Brasil entre os anos de 2008 e 2017; e os casos notificados de vírus Zika nos anos de 2016 e 2017, no Brasil.

Fonte de dados

Foi utilizada a base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) e dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Os dados de febre por vírus Zika só estão disponíveis a partir de 2016, quando foi instituída oficialmente no SINAN a notificação do agravo. As populações residentes por Região, entre os anos de 2008 a 2017, foram estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com base no Censo de 2010 e suas estimativas, e identificadas para este estudo a partir do website do Departamento de Informática do Sistema único de Saúde (DATASUS).

Análise de dados e processamento

Construída a série histórica de dez anos – 2008 a 2017, das internações por SGB. A taxa de incidência das internações foi calculada para as cinco regiões, considerado o número de internados por SGB no numerador do período, e a população do período no denominador multiplicando por 100 mil habitantes.

Utilizado o método de regressão linear segmentada (joinpoint regression) para identificar pontos em que há modificação da tendência e estimar a Variação Percentual Anual (APC).

O método Joinpoint foi adaptado para permitir a percepção visual de sazonalidade na série temporal, utilizando uma escala mensal. Os meses segundo ano de internação para SGB, foram enumerados sequencialmente. Variações sazonais podem ser aferidas por medidas diárias, semanais ou

mensais, observando se há alguma irregularidade na forma do registro no tempo (Antunes e Cardoso, 2015).

Este método utiliza princípios de minimização de mínimos quadrados baseado em múltiplas permutações para escolher o melhor modelo. O teste de significância foi encontrado através do método de Permutação de Monte Carlo (Kim et al, 2000). O modelo permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número de possíveis jointpoints (zero, que indica uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais jointpoints é estatisticamente significativa, ou seja, o método permite a verificação de mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo. Mudanças bruscas no número de internações por SGB, podem resultar em mudanças nas tendências dos indicadores.

A Variação Percentual Anual (APC) foi estimada usando regressão linear do logaritmo natural das internações por SGB, considerando a variável independente (variável explicativa) mês/ano de internação como variável independente.

A APC identificou os meses/anos em que houve alteração na tendência histórica, entre o período de 2008 a 2012 e 2013 a 2017. O melhor modelo foi selecionado respeitando o máximo de joinpoints dentre aqueles com maior significância estatística (valor de $p < 0,05$). Intervalos com 95% de confiança (IC 95%) foram calculados para cada região de internação, os quais foram considerados estatisticamente significantes quando seu respectivo intervalo não inclui o valor zero (Clegg et al, 2009).

Para avaliar se há uma relação dos casos de febre aguda pelo vírus Zika e internações por SGB, foram analisados os dados dos anos de 2016 e 2017, utilizando o gráfico de dispersão. Com base nos resultados foi calculado coeficiente de correlação. Utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para interpretação estatística.

Para análise dos dados, foram utilizados os softwares Epi Info™ 7.2.2, e Microsoft Office® 2010. As análises de regressão Joinpoint foram

conduzidas utilizando o software Joinpoint version 4.6.0 disponibilizado pelo Programa de Pesquisa e Vigilância do Instituto Nacional do Câncer em Maryland, Estados Unidos.

Considerações éticas

Esse estudo não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa, visto que foi utilizado dados de acesso público, obtidos a partir do SIHSUS no site do DATASUS, sem identificação nominal. Os dados relativos aos casos de febre por vírus Zika, foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por meio do Serviço de Informação ao Cidadão do Ministério da Saúde, na data de 30 de maio de 2018.

Resultados

Foram considerados na análise 15.512 internações por SGB agregadas por região. Do período de 2008 a 2012, 6.504 registros com uma média de 1.300 internações por ano e 2013 a 2017, 9.008 registros com uma média de 1.802 internações por ano.

Ao analisar os dados utilizando a regressão joinpoint da região Norte no período de janeiro/2008 a dezembro/2012, é possível visualizar um discreto aumento das internações por SGB (APC: 1,0%; IC95%: 0,4-1,5), sendo esse aumento estatisticamente significativo (Figura 1^a). No período de janeiro/2013 a dezembro/2017, três tendências de aumento e três tendências de redução internações por SGB foram verificadas: aumento para o período compreendido entre janeiro/2013 a novembro/2014 (APC: 3,7%; IC95%: 1,6-5,7), redução entre novembro/2014 e fevereiro/2015 (APC: -20,0%; IC95%: -67,1-94,6), aumento entre fevereiro/2015 e abril/2016 (APC: 8,3%; IC95%: 4,6-12,2), redução de abril/2016 a julho/2016 (APC: -40,7%; IC95%: -78,9-67,0), aumento entre julho/2016 a fevereiro/2017 (APC: 16,0%; IC95%: 0,1-34,5), redução entre fevereiro a dezembro de 2017 (APC: -5,2%; IC95%: -

10,5-0,3). Todos as tendências de aumento foram estatisticamente significativas (Figura 2^b).

Na região Nordeste, no período de janeiro/2008 a setembro/2009, é possível visualizar um discreto aumento das internações por SGB (APC: 5,3%; IC95%: 2,9-7,7), em seguida uma redução no período entre setembro/2009 a dezembro/2012 (APC: -0,8%; IC95%: -1,5- -0,1), sendo ambos estatisticamente significativo (Figura 3^a). No período de janeiro/2013 a dezembro/2017, destaca-se mudança de tendência com aumento compreendido entre fevereiro e junho/2015 (APC: 33,3%; IC: 1,7-74,7), estatisticamente significativo, novembro/2015 a março/2016 aumento (APC: 26,0%; IC: -3,8-65,0), sem significância estatística. Em seguida, é notório um declínio da tendência das internações, no período entre março e agosto/2016 (APC: -18,1%; IC: -30,9- -2,8), e um aumento no período de agosto/2016 e dezembro/2017 (APC:3,3%; IC95%: 0,6-6,0), ambos estatisticamente significativo (Figura 3^b).

Na região Sudeste, no período de janeiro/2008 a janeiro/2011, é possível visualizar uma tendência de aumento de internações por SGB (APC:1,6%; IC95%: 0,9-2,2), logo em seguida, um declínio compreendido no período de janeiro/2011 a dezembro/2012 (APC: -1,3%; IC95%: -2,4- -0,2), ambos estatisticamente significativo (Figura 4^a). No período de janeiro/2013 a dezembro/2017 foram verificados 5 joinpoints (Figura 4^b), destacando-se o aumento de internações no período de outubro/2015 a abril/2016 (APC:12,9%; IC95%: 4,2-22,3), em seguida tendência a declínio (APC: -25,2%; IC95%: -39,2- -7,9), ambos estatisticamente significativo.

Na região Sul, no período de janeiro/2008 a dezembro/2012, é possível visualizar uma tendência de redução de internações por SGB (APC: -1,5%; IC95%: -1,9- -1,2) estatisticamente significativo (Figura 5^a). Já no período compreendido entre janeiro/2013 a dezembro/2017, foram verificados 3 joinpoints, destacando o período de maio/2015 a abril/2016 (APC: 4,9%;

IC95%: 0,8-9,3) estatisticamente significativo, seguido um abrupto declínio (Figura 5^b).

Na região Centro-Oeste, no período de janeiro/2008 a dezembro/2012, verificado uma tendência de redução de internações por SGB (APC: -0,3%; IC95%: -0,8- -0,2), sem significância estatística (Figura 6^a). No período compreendido entre janeiro/2013 a dezembro/2017, foram verificados 3 joinpoints, destacando-se o período de outubro/2015 a janeiro/2016 (APC: 32,8%; IC95%: -26,8-140,9), sem significância estatística, seguido de um declínio janeiro/2016 a outubro/2017 (APC: -4,8%; IC95%: -6,4- -3,1) com significância estatística e uma tendência a aumento a partir de outubro/2017 (APC: 48,0%; IC95%: -19,0-70,3), sem significância estatística (Figura 6^b).

A figura 6 demonstra a relação entre o número de internações por síndrome de Guillain-Barré e casos prováveis de febre aguda por vírus Zika no Brasil em 2016, nesta análise cada ponto representa uma semana epidemiológica do ano. Quanto maior o número de casos prováveis de febre aguda por vírus Zika, maior o número de internações por SGB naquela semana epidemiológica. De acordo com o coeficiente de correlação (r), 79% das internações por SGB no ano de 2016, é explicado pelo aumento de casos prováveis de febre aguda pelo vírus Zika, com valor de $p < 0,0001$.

Discussão

Neste estudo foi possível observar mudanças de tendências estatisticamente significativa, de aumento das internações por SGB nas cinco regiões do país, exceto na região Centro-Oeste, embora detectado uma variação com expressivo incremento no mesmo período.

Durante todo período observado, destacou-se essa variação com tendência a aumento no ano de 2015, em tempos diferentes para cada região, coincidindo com a introdução e propagação do vírus Zika no Brasil, não

desconsiderado o cenário epidemiológico recente de autoctonia de CHIKV (MS, 2018)

Tendência no Norte, na série temporal analisada, apresentou um incremento marcante no período de janeiro/2013 a novembro/2014, nesse período houve a introdução do vírus chikungunya no país na região Norte pelo estado do Amapá (Barcellos et al, 2016).

A serie temporal na região Nordeste, apresentou marcante tendência de aumento no primeiro semestre, nos anos de 2015 e 2016 e menos expressivo no ano de 2017, observando uma sazonalidade para SGB. Esse período coincide a introdução do ZIKV na região, em abril de 2015, período também de sazonalidade das arboviroses (MS, 2015).

No Sudeste, chama atenção a mudança de tendência com aumento de internações por SGB em no período de outubro/2015 a abril/2016. De acordo com o boletim epidemiológico divulgado pela CGPNCD, até dezembro de 2015 na referida região só havia registros de casos importados de febre de chikungunya e autoctonia confirmada de doença aguda por ZIKV (MS, 2016).

Tendência no Sul destacou-se um longo período entre maio/2015 a abril/2016, inicialmente só havia casos importados de febre de chikungunya, em seguida foi confirmado autoctonia chikungunya e doença aguda pelo ZIKAV (MS, 2015). Na região Centro-Oeste, observou-se um incremento expressivo de internações por SGB, no segundo semestre de 2015, com autoctonia de ambos os vírus.

Outros arbovírus também neurotrópico, como por exemplo, o dengue, já circula há décadas no país, entretanto, só após a circulação do ZIKV e CHIKV foi detectada mudança de tendência das internações de SGB.

As primeiras investigações realizadas pelo Ministério da Saúde, apontavam uma associação temporal entre infecção viral prévia por ZIKV e CHIKV. Alguns casos de SGB apresentada sorologia IGM reagente para

dengue, entretanto, atendiam a definição de caso para ZIKV (Malta et al, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou definitivamente a existência de relação causal entre ZIKV e SGB, em 2017, baseando-se em uma revisão sistemática (Krauer et al., 2017). Manifestações neurológicas também podem ser observadas após infecção do CHIKV (MS, 2017).

Pacientes com SGB frequentemente apresentam déficits residuais que prejudicam suas atividades diárias e a qualidade de vida. A recuperação completa geralmente ocorre depois após um ano de início da doença, no entanto, pode durar por mais de três anos (Willison et al, 2016; Styczynski et al, 2017).

A SGB não tem sazonalidade, porém na série temporal foram observados aglomerados de internações, principalmente no período sazonal das arboviroses. No Brasil, no ano de 2016, houve a maior epidemia de ZIKV já registrada na história, período onde ficou notório a mudança de tendência com aumento dessas internações, porém, não se tinha uma vigilância consolidada para manifestações neurológicas, e todos os olhares, da população, autoridades sanitárias e mídia do Brasil e do mundo, estavam voltados para emergência devido a magnitude dos casos registrados de microcefalia associados ao ZIKV.

A correlação entre SGB e ZIKV tem uma temporalidade, visto que ao observar aumento de casos de doença aguda por ZIKV em paralelo, observa-se incremento das internações por SGB. Estudos relatam uma mediana de aproximadamente 8 dias, entre o início da infecção e o quadro neurológico (Malta et al, 2016; Styczynski et al, 2017).

Diante do cenário epidemiológico dos arbovírus recente e estudos publicados no país, é plausível uma associação temporal e causal entre doença aguda pelo ZIKV e SGB, como também entre CHIKV e SGB (Krauer et al., 2017; Garcia, 2018). Vigilâncias de Doenças Neuroinvasivas tem

encontrado, achados inéditos entre a associação causal desses arbovírus e manifestações neurológicas (SES/PI, 2019).

Diante da magnitude e consequências da síndrome para a sociedade, visto que as consequências impactam na qualidade de vida e produtividade do indivíduo e custos elevados e até irreparáveis sobre diversas perspectivas, sugere-se vigilância ativa nos hospitais de referências das unidades federativas e monitoramento contínuo de tendência para que as decisões sejam tomadas oportunamente.

Entre as limitações do presente estudo, encontra-se, primeiramente, a falta de informação de confirmação laboratorial de doença aguda pelo vírus Zika, a maioria dos casos foram confirmado de acordo com o critério epidemiológico. Casos notificados para doença aguda ZIKV, poderiam ser casos de CHIKF, devido alguns sinais clínicos semelhantes e ambas vigilância em fase recente de implantação no país. Não é possível concluir que o aumento dos casos ZIKV no país pode ser um fator causal para os casos de SGB, de acordo com esse estudo, pois não sabemos se os indivíduos que adoeceram devido a febre aguda pelo vírus Zika, evoluíram para SGB.

Referências

Antunes JLFA, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 24(3):565-576, jul-set 2015

Barcellos C, Xavier DR, Pavão AL, Boccolini CS, Pina MF et al. Increased Hospitalizations for Neuropathies as Indicators of Zika Virus Infection, according to Health Information System Data, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2016 Nov; 22(11): 1894–1899. doi: 10.3201/eid2211.160901

CLEGG LX, HANKEY BF, TIWARI R, FEUER EJ, EDWARDS BK. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat. in Med*. 2009; 28(29): 3670-82.

Garcia, Leila Posenato (2018): Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: Emergência, evolução e enfrentamento, Texto para Discussão, No. 2368, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília.

Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51 (correction: 2001;20:655).

Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Veja R et al. Zika Virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. *PloS Medicine*, [S.l.], v. 14, n. 1, p. e1002203, Jan. 2017. PubMed PMID: 28045901.

Malta JM, Vargas A, Leal Leite P, Percio J, Evelim Coelho G, Helena Argolo Ferraro A, et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo ZIKV em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília. 2017 26(1):9-18.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45, 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/2015-dengue-SE45.pdf>

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017. ISSN 9352-7864. Volume 49 | Nº 47 | Nov. 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/12/2018-034.pdf>

Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. (2017) Increased rates of Guillain-Barre´ syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. PLoS Negl Trop Dis 11(8): e0005869. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005869>

SVS/MS. NOTA À IMPRENSA - Confirmação do Zika Vírus no Brasil - 14 de maio de 2015 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil>

SES/PI (2018). Relatório técnico Anual – FMS/SESAPI – Síndromes Neuroinvasivas – 2019.

Figura 1 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Norte/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b

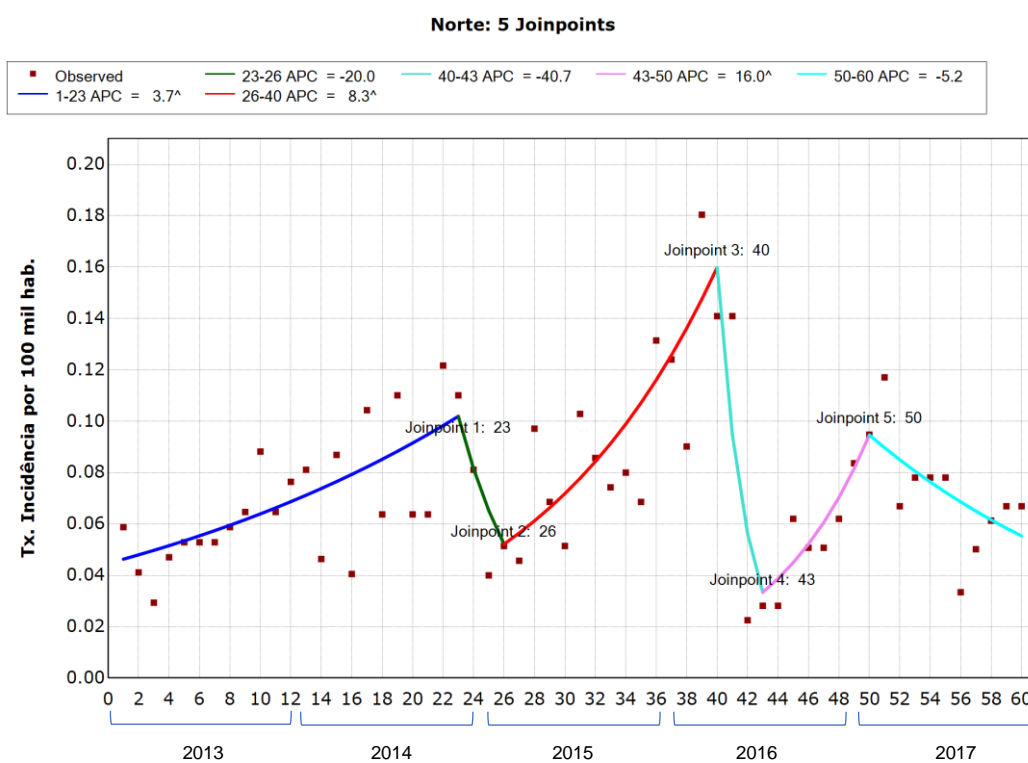
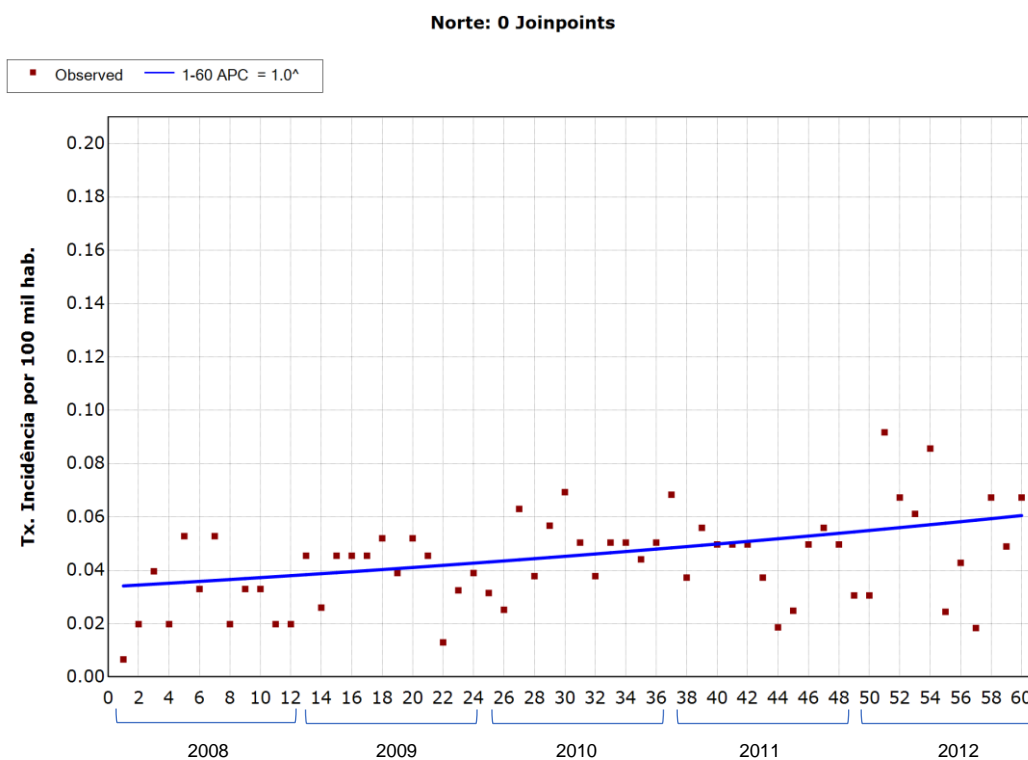


Figura 2 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Nordeste/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b

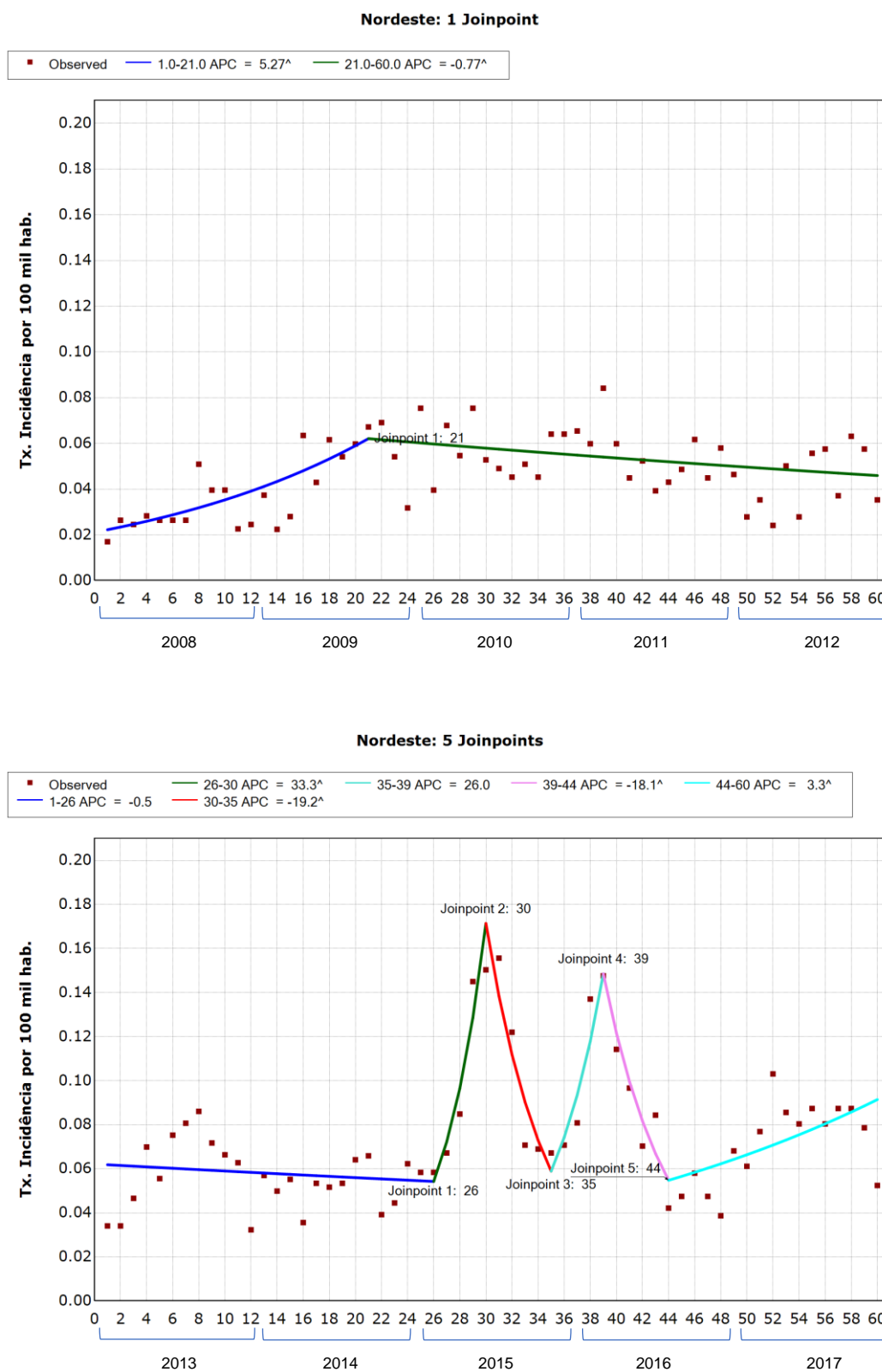


Figura 3 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Sudeste/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b

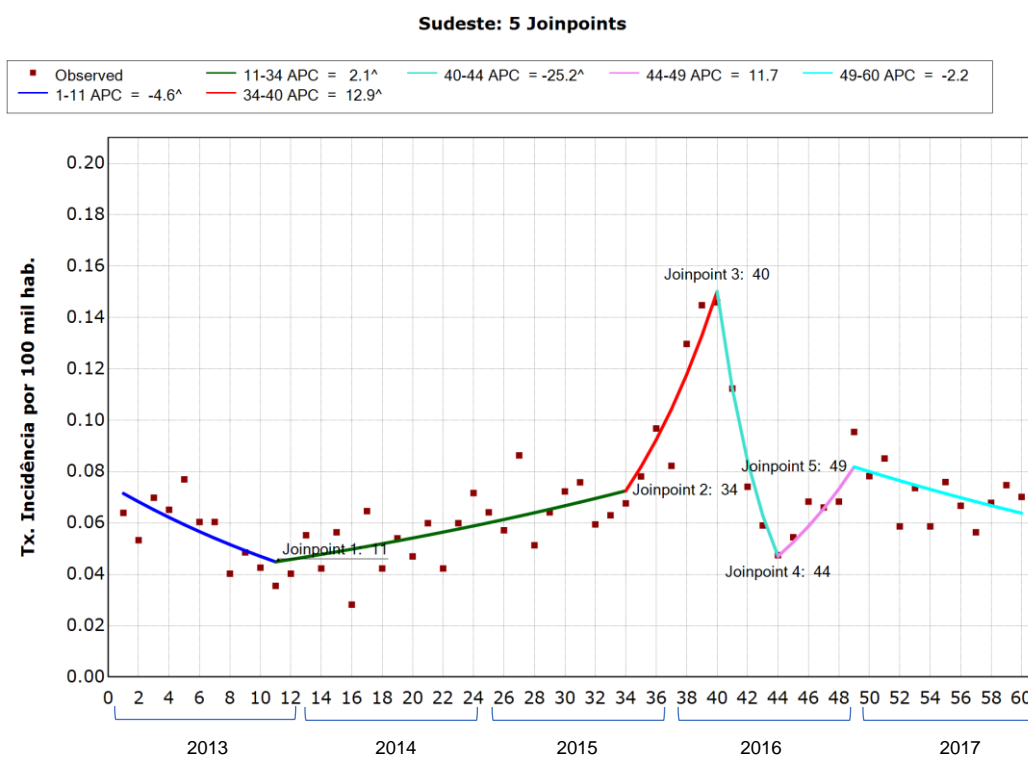
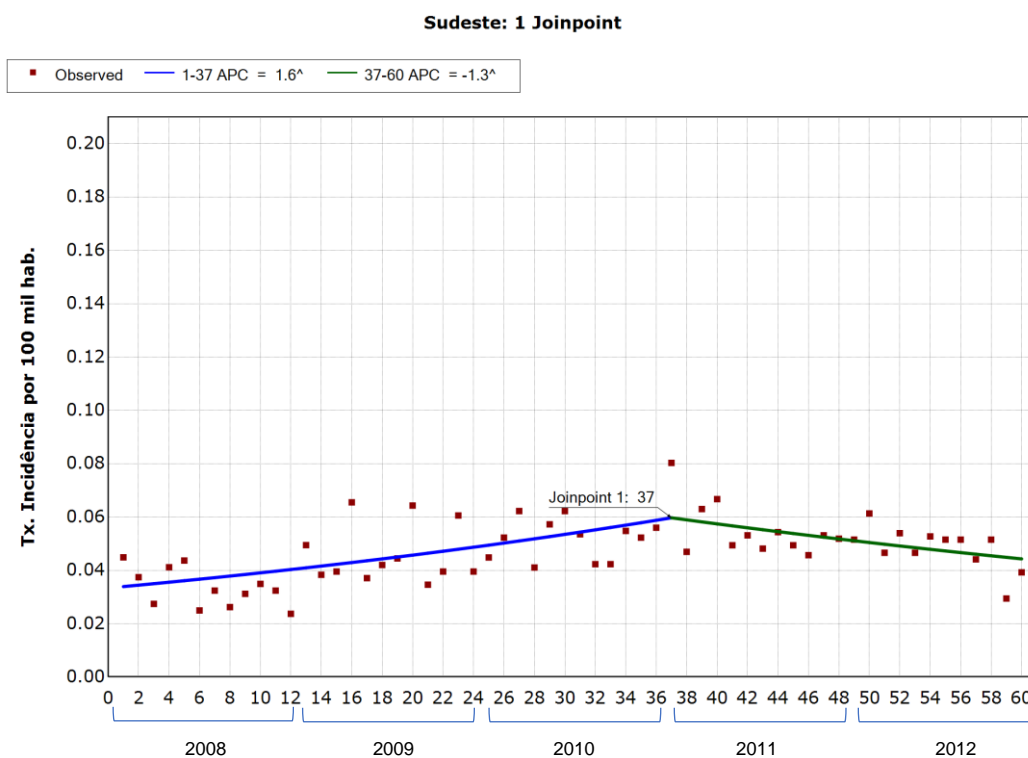


Figura 4 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Sul/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b

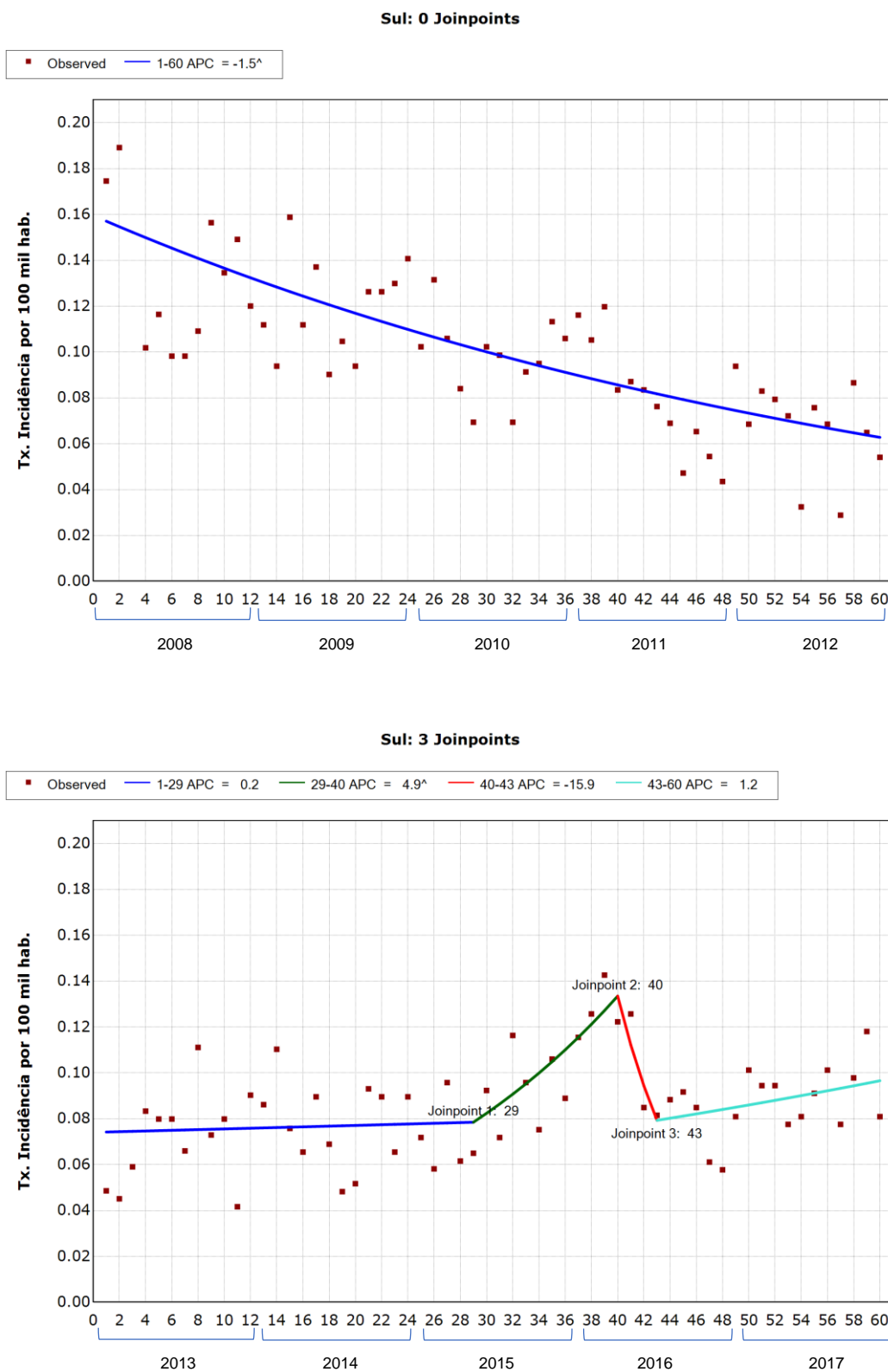


Figura 5 - Tendência temporal da taxa de incidência de hospitalização por síndrome de Guillain-Barré, região Centro-Oeste/Brasil, 2008-2012^a e 2013-2017^b

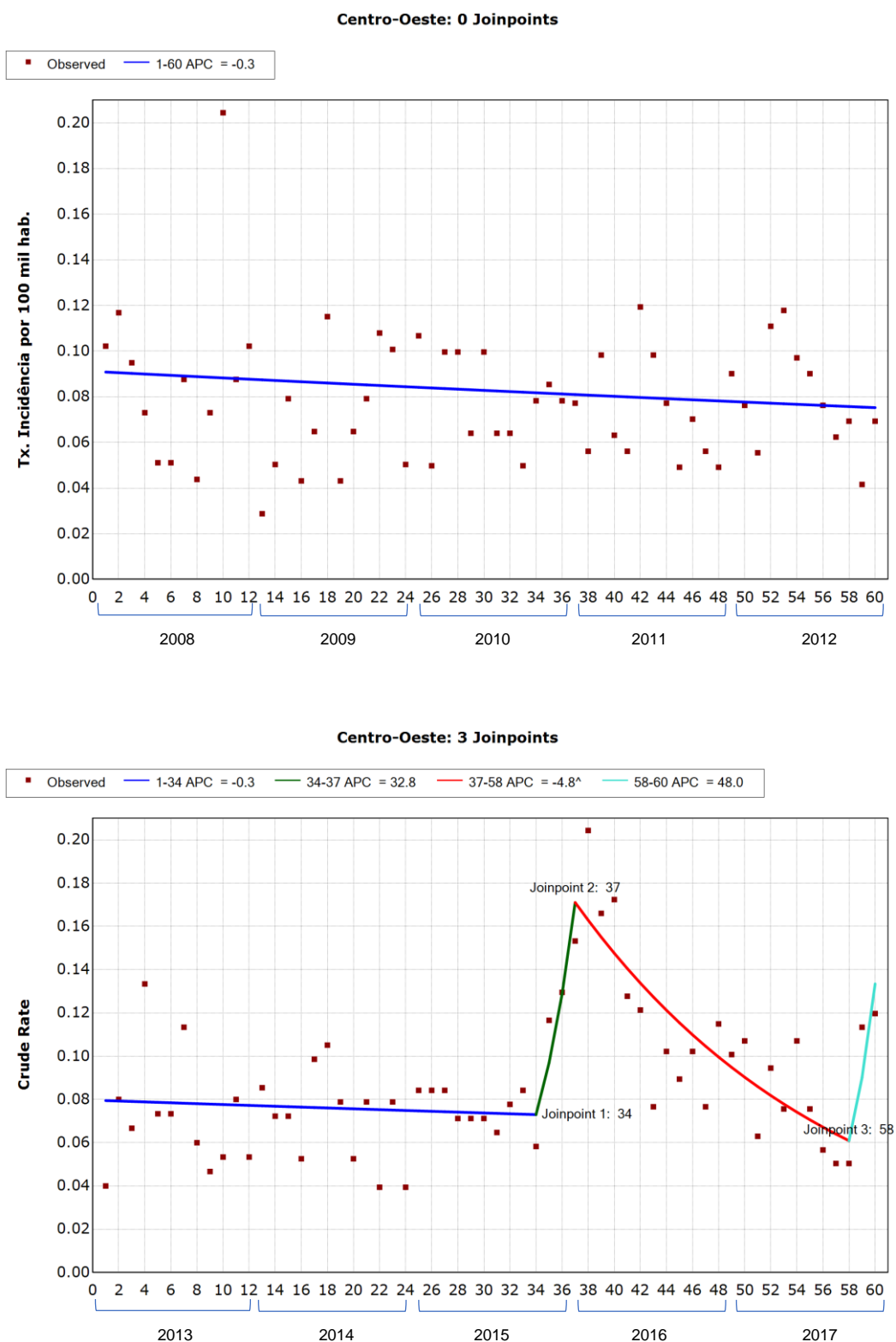
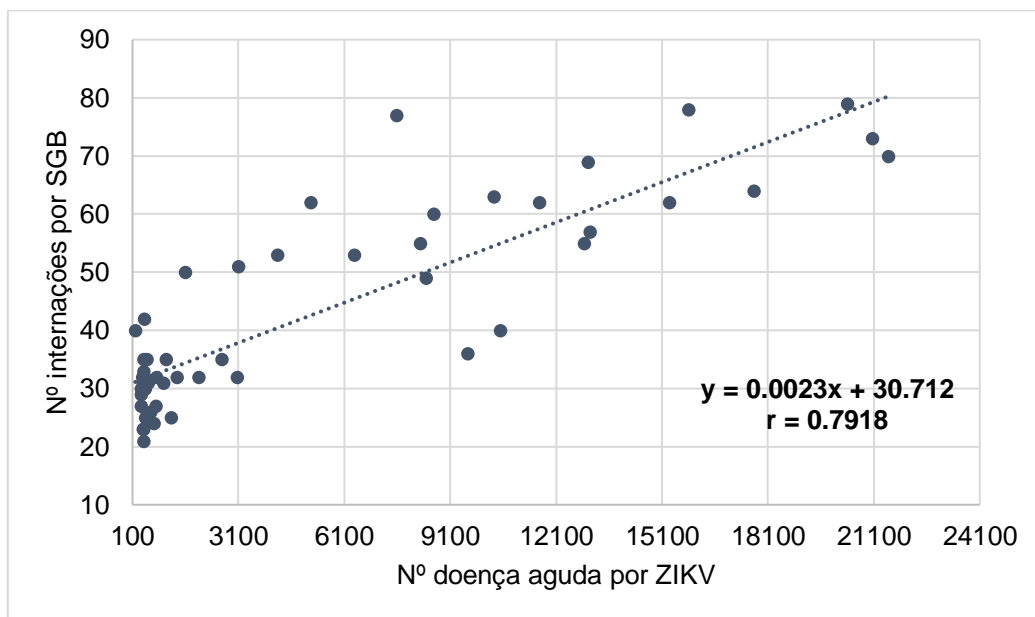


Figura 6 – Correlação entre o número de internações por síndrome de Guillain-Barré^a e casos prováveis de febre aguda por vírus Zika^b, segundo semana epidemiológica. Brasil, 2016.



^a segundo semana epidemiológica de internação

^b segundo semana epidemiológica de início dos sintomas

CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou as internações por SGB do Brasil, no período de 2008 a 2017, utilizando os dados do SIHSUS. Foi possível caracterizar os casos, realizar diagrama de controle, avaliar tendências e realizar estudo analítico. Também foram analisadas as notificações de doença aguda por ZIKV do ano de 2016.

Observou-se, de forma geral, uma tendência de aumento de casos a partir do ano de 2015. No período de 2008 a 2014, observou-se uma média de 1.344 internações por ano, entretanto no ano seguinte foram registradas 1.953, representando um incremento de 45%. As internações por SGB estiveram presente em nível epidêmico na região Nordeste em 2015 e 2016, situação semelhante foi encontrada nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte.

As regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Sul apresentaram tendências de aumento das internações por SGB em um período próximo, análise estaticamente significativa.

O estudo demonstrou tendência crescente e variação cíclica das internações por SGB a partir do ano de 2015, cenário epidemiológico nunca observado antes no Brasil. O que teria acontecido nesse período, para justificar tal observação?

Aglomerado de internações por SGB nos estados da região Nordeste, com deslocamento para outras regiões, coincidiu com a recente introdução do vírus CHIKV e a propagação do ZIKV. Outro achado que merece reflexão foi o aumento concomitante de doença aguda por ZIKV e SGB, não atribuída ao acaso.

Em conclusão, os achados desses dois estudos são complementares e colaboram que o aumento das internações por SGB como um indicador de infecção por arbovírus no Brasil, tornando-se um problema de saúde pública

devido a sua magnitude e transcendência e iminência de aumento de internações.

Diante dos achados, pode-se sugerir:

- Monitoramento de tendências das internações e casos de SGB de forma contínua;
- Aprimoramento da vigilância no país, devem estar habilitadas para notificação e investigação oportuna, como também as unidades federadas devem estar preparadas para assistência adequada, com disponibilidade de leitos de unidades de terapia intensiva para enfrentamento dos casos diante de uma possível mudança de tendência;
- Fomento de estudos para conhecer com precisão os processos que determinam a variação dos casos de SGB no Brasil.

CAPÍTULO 5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antunes JLFA, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 24(3):565-576, jul-set 2015

Barcellos C, Xavier DR, Pavão AL, Boccolini CS, Pina MF et al. Increased Hospitalizations for Neuropathies as Indicators of Zika Virus Infection, according to Health Information System Data, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2016 Nov; 22(11): 1894–1899. doi: 10.3201/eid2211.160901

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika virus as a cause of neurologic disorders. *N Engl J Med*. 2016;374:1506–9.10.1056/NEJMp1602708

Campos TL, Durães-Carvalho R, Rezende AM, Carvalho OV, Kohl A et al. Revisiting Key Entry Routes of Human Epidemic Arboviruses into the Mainland Americas through Large-Scale Phylogenomics. *International Journal of Genomics* Volume 2018, Article ID 6941735, 9 pages
<https://doi.org/10.1155/2018/6941735>

Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1885-6.

Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Neurological complications of Chikungunya vírus infection. *Neurol India* 2009;57:177-80.

Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for GuillainBarré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD001798. DOI: 10.1002/14651858.CD001798.pub3

CLEGG LX, HANKEY BF, TIWARI R, FEUER EJ, EDWARDS BK. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat. in Med.* 2009; 28(29): 3670-82.

Duffy MR, Chen Tai-Ho, Hancock WT, Powers AM, Koll JL et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. June 11, 2009 *N Engl J Med* 2009; 360:2536-2543. DOI: 10.1056/NEJMoa0805715

Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain-barré syndrome: Celebrating a century. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(8):600–3.

Garcia, Leila Posenato (2018): Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: Emergência, evolução e enfrentamento, Texto para Discussão, No. 2368, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília.

Kesici, S., Tanyildiz, M., Yetimakman, F., & Bayrakci, B. (2019). A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method. *Journal of Child Neurology.* <https://doi.org/10.1177/0883073819826225>

Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51 (correction: 2001;20:655).

Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Veja R et al. Zika Virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. *PloS Medicine*, [S.I.], v. 14, n. 1, p. e1002203, Jan. 2017. PubMed PMID: 28045901.

Leite PL. Síndrome de Guillan-Barré e manifestações neurológicas relacionadas a doença exantemática anterior [Apresentação realizada para o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Dengue do Ministério da Saúde (CTA-PNCD/MS); 2015 set 30; Brasília, Brasil].

Malta JM, Vargas A, Leal Leite P, Percio J, Evelim Coelho G, Helena Argolo Ferraro A, et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo ZIKV em

municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília. 2017 26(1):9-18.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45, 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/2015-dengue-SE45.pdf>

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância sentinela de doenças neuroinvasivas por arbovírus – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. ISBN 978-85-334-2521-7

MS, (2015). PORTARIA Nº 1171, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_guilain-barre_2015.pdf

Organização Mundial da Saúde, 2018. Progresso em direção à descoberta de vacinas e terapêuticas para o vírus Zika. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/discovery-of-vaccines/en/>
Rouquayrol MZ, Gurgel M. Rouquayrol: epidemiologia & saúde. -8. Ed. – Rio de Janeiro: Medbook, 2018. 752p. ISBN 978-85-8369-029-0.

Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123–133. DOI: 10.1159/000324710

Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011 Jan;29(3):599-612.

Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. (2017) Increased rates of Guillain-Barre´ syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. PLoS Negl Trop Dis 11(8): e0005869. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005869>

SVS/MS. NOTA À IMPRENSA - Confirmação do Zika Vírus no Brasil - 14 de maio de 2015 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil>

SES/PI (2018). Relatório técnico Anual – FMS/SESAPI – Síndromes Neuroinvasivas – 2019.

Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014;10(8):469–82. pmid:25023340.

Wachira VK, Peixoto HM, Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain - Barré syndrome 2007 - 2017: what has changed?. Tropical Medicine and International Health. volume 24 no 2 pp 132 - 142 february 2019. doi:10.1111/tmi.1318.

Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 2016. pmid:26948435.

Zanluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV, Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015 jun;110(4):569-72. 2.