

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

Luíza Morais de Matos

Frequência de exposição a arboviroses e caracterização da Síndrome de Guillain-Barré em uma coorte clínica de pacientes atendidos no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal de maio de 2017 a abril de 2019.

Brasília

2020

Frequência de exposição a arboviroses e caracterização da Síndrome de Guillain-Barré em uma coorte clínica de pacientes atendidos no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal de maio de 2017 a abril de 2019.

Luíza Morais de Matos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Gustavo Adolfo Sierra Romero.

Brasília

2020

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

MM433f Matos, Luíza Morais de
Frequência de exposição a arboviroses e caracterização da
Síndrome de Guillain- Barré em uma coorte clínica de
pacientes atendidos no Instituto Hospital de Base do
Distrito Federal de maio de 2017 a abril de 2019. / Luíza
Morais de Matos; orientador Gustavo Adolfo Sierra Romero.
-- Brasília, 2020.
88 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2020.

1. Síndrome de Guillain Barré . 2. Arbovírus. 3. Coorte
clínica. 4. Diagnóstico. 5. Prognóstico. I. Adolfo Sierra
Romero, Gustavo , orient. II. Título.

DATA DA DEFESA

30 de novembro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Gustavo Adolfo Sierra Romero (presidente)

Universidade de Brasília

Doutor Wagner Afonso Teixeira (membro)

Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Doutor Felipe Teixeira de Mello Freitas (membro)

Universidade de Brasília

Professora Doutora Elza Ferreira Noronha (suplente)

Universidade de Brasília

Dedicatória

A meu pai Paulo Brasil *in memoriam*, minha irmã Raquel *in memoriam*, minha mãe Maria das Graças, meu marido Ernane.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Gustavo Romero por todo conhecimento repassado e orientação integral.

Agradeço a equipe de neurologia do IHBDF, Ariely Borges, Aline Barbosa, Vinicius Moreira, Ernane Maciel, Rubens Morato, pela valiosa colaboração nesse projeto, e igualmente a João Pedro, aluno da graduação de medicina da Universidade de Brasília.

Agradeço a todos os professores da pós-graduação e demais servidores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, em especial, a secretária Lúcia Martins.

Agradeço aos pacientes que aceitaram participar do estudo, convictos que suas informações ajudariam a responder questões que pudessem auxiliar outros pacientes.

Lista de siglas

BE (*Encefalite de Bickerstaff*)

CDC (*Center for Disease Control and Prevention*)

CHIKV (*Chikungunya vírus*)

CMV (*Citomegalovírus*)

COVID 19 (*Coronavirus Disease 2019*)

DENV (*Dengue vírus*)

DOU (*Diário oficial da União*)

EBV (*Epstein Barr vírus*)

ECG (*Escala de coma de Glasgow*)

EGRIS (*Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score*)

ENMG (*Eletroneuromiografia*)

FCB (*faringocervicobraquial*)

HIV (*Human Immunodeficiency virus*)

IgM (*Imunoglobulina M*)

IGOS (*GBS Outcome Study*)

IHBDF (*Instituto Hospital de base do Distrito Federal*)

IVIg (*Imunoglobulina humana intravenosa*)

LACEN DF (*Laboratório Central do Distrito Federal*)

LCR (*Líquido cefalorraquidiano*)

MADSAN (*Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*)

MRC (*Medical Research Council*)

NAMA (*Neuropatia axonal motora aguda*)

NASMA (*Neuropatia axonal sensitivo motora aguda*)

NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*)

PCR (*cadeia pela polimerase*)

PIDA (*polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda*)

PIDC (*polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica*)

RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*)

RNA (*ribonucleic acid*)

RT-qPCR (*Reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*)

SDSS (*Guillain-Barré Syndrome Disability Scale Scores*)

SGB (*Síndrome Guillian Barré*)

SMF (*Síndrome Miller Fisher*)

SVS/SES-DF (*Subsecretaria de vigilância em Saúde/ Secretaria de saúde do Distrito federal*)

TCLE (*Termo de consentimento livre e esclarecido*)

UTI (*Unidade de Terapia Intensiva*)

ZARICS (*Zika and other Arboviroses Infections Cohort Studies*)

ZIKV (*Zika vírus*)

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características clínicas da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Tabela 2. Características laboratoriais, eletroneuromiográficas e do tratamento em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Tabela 3. Características individuais de quatro pacientes com SGB associada à infecção por vírus dengue atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Lista de figuras

Figura 1. Sintomas que poderiam sugerir infecção por arbovírus relatados por 33 de 41 pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 2. Tipos de dor observados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 3. Localização da dor observada no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 4. Frequência de alterações de nervos cranianos observados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 5. Distribuição da fraqueza muscular conforme escala do MRC no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 6. Graduação da intensidade dos reflexos osteotendinosos no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 7. Localização de déficits sensitivos no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 8. Tipos de déficits sensoriais no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 9. Tipos de disfunção autonômica identificados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 10. Grau de incapacidade observado nos diferentes subtipos clínicos no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 11. Grau de incapacidade observado nos diferentes subtipos de alteração de condução nervosa no momento da admissão em pacientes com SGB classificados conforme estudo de condução de nervos, atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 12. Evolução do grau de incapacidade observada durante as 52 semanas de acompanhamento em pacientes com SGB atendidos em centro de referência no Distrito Federal no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 13. Grau de incapacidade (escala de 0 a 6) observado na admissão e comparada com a última avaliação de seguimento em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 14. Probabilidade acumulada de sobrevida (método de Kaplan-Meier) até o desfecho de melhora do grau de incapacidade em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Figura 15. Probabilidade acumulada de sobrevida (Kaplan-Meier), conforme grau de incapacidade, até o desfecho de melhora da incapacidade em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Resumo

Introdução: A Síndrome de Guillain Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia aguda autoimune de espectro clínico heterogêneo, curso monofásico, evolução favorável, porém com potencial de sequelas. Caracteriza-se principalmente por fraqueza muscular bilateral dos membros, alterações sensoriais, disautonomia, hipo ou arreflexia e dor. Considerada a causa mais importante de paralisia flácida aguda em todo mundo, apresenta uma incidência que varia de 0,5 a 2 casos para cada 100.000 pessoas por ano. Afeta todas as faixas etárias, é discretamente mais prevalente em homens e a letalidade varia entre 2% e 10%. No contexto da epidemia de ZIKV, cujo potencial patogênico sobre o sistema nervoso começa a ser reconhecido, a exploração da possível exposição a essa infecção e a SGB reveste especial importância dada a possibilidade de que um grande contingente populacional seja exposto aos arbovírus e um número maior de casos SGB possa ocorrer em contextos epidêmicos. **Objetivos:** Descrever as características clínicas e laboratoriais da SGB em pacientes atendidos no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF) de maio de 2017 a abril de 2019 e a frequência de exposição recente à infecção por ZIKV, DENV e CHIKV nesses pacientes. **Metodologia:** Trata-se de uma coorte clínica de pacientes admitidos na emergência neurológica do IHBDF com SGB no período de maio de 2017 a abril de 2019. O estudo faz parte da iniciativa ZARICS (*Zika and other Arboviroses Infections Cohort Studies*) do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB). Os pacientes foram acompanhados 1-2, 4, 8, 13, 26 e 52 semanas a partir da admissão. **Resultados:** Quarenta e um pacientes foram incluídos no estudo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61%), a mediana de idade foi 40 anos (7-75anos), 83% apresentaram eventos desencadeadores da SGB. Dentre os sintomas e fatores de exposição prévios que poderiam sugerir infecção por arbovírus observou-se: febre (32%), diarreia (20%), rash cutâneo ou exantema (7%), artralgia (7%), história de picada de mosquito (5%). Quatro pacientes apresentaram sorologia positiva para DENV. Não houve detecção laboratorial de ZIKV ou CHIKV. Os achados clínicos observados foram: dor (46%), envolvimento de nervos cranianos (54%), déficits sensitivos (58%), ataxia (15%) e disfunção autonômica (42%). Em relação a classificação da forma clínica: 83% apresentou forma clássica, 2% apresentou forma faringo-cérvico-braquial (FCB), 2% Síndrome de Miller Fisher (SMF), 7% sobreposição SGB-SMF, 2% sobreposição SMF-FCB. O estudo de condução nervosa evidenciou: Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (51%), Neuropatia axonal motora aguda (17%), Neuropatia axonal sensitivo motora aguda (15%) e forma indeterminada (17%). Na admissão, 54% dos pacientes apresentavam grau 4 de incapacidade, 17% grau 3, 12% grau 2, 10% grau 5 e 7% grau 1. Dentre os casos, 90% recebeu imunoglobulina humana. Internação em UTI ocorreu em 17% dos pacientes e 15% deles apresentou necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica. A mediana de tempo permanência em UTI foi de 8 dias. As complicações durante internação na UTI foram: pneumonia, pneumotórax, estenose traqueal, hipocalcemia, trombose venosa profunda e 1 caso de óbito por provável comprometimento de tronco cerebral (encefalite de Bickerstaff). Todos os pacientes que sobreviveram apresentaram melhora do quadro durante o acompanhamento de longo prazo. **Conclusão:** o estudo apresenta a descrição do comportamento clínico, laboratorial e eletromiográfico de pacientes com SGB em centro de referência terciária/quaternária do Distrito Federal acompanhados por um período de 52 semanas. Foi possível confirmar a exposição a DENV, reafirmando a importância dessa arbovirose como evento desencadeador da SGB. Os dados apresentados são úteis para a construção do conhecimento local sobre a SGB e para alertar sobre o papel de arbovírus na gênese da doença.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain Barré; Arbovírus; Dengue; Coorte clínica; Diagnóstico; Prognóstico.

Abstract.

Introduction: Guillain Barré Syndrome (GBS) is an acute autoimmune polyradiculoneuropathy of heterogeneous clinical spectrum, monophasic course, favorable evolution, but with potential for sequelae. It is mainly characterized by bilateral muscular weakness of the limbs, sensory changes, dysautonomia, hypo or areflexia and pain. Considered the most important cause of acute flaccid paralysis worldwide, it has an incidence that varies from 0.5 to 2 cases per 100,000 people per year. It affects all age groups, is slightly more prevalent in men and the lethality varies between 2% and 10%. In the context of the ZIKV epidemic, whose pathogenic potential on the nervous system is beginning to be recognized, the exploration of the possible exposure to this infection and GBS is particularly important given the possibility that a large contingent of the population will be exposed to arboviruses and a larger number of GBS cases can occur in epidemic contexts. **Objectives:** to describe the clinical and laboratory characteristics of GBS in patients treated at Instituto Hospital de Base at Distrito Federal (IHBDF) from May 2017 to April 2019 and the frequency of recent exposure to ZIKV, DENV and CHIKV infection in these patients. **Methods:** this is a clinical cohort of patients admitted to the neurological emergency of the IHBDF with GBS from May 2017 to April 2019. The study is part of the ZARICS (Zika and other Arboviroses Infections Cohort Studies) initiative of the Center for Tropical of the University of Brasília (UnB). Patients were followed up 1-2, 4, 8, 13, 26 and 52 weeks from admission. **Results:** forty-one patients were included in the study. Most patients were male (61%), the median age was 40 years (7-75 years), 83% had GBS triggering events. Among the symptoms and previous exposure factors that could suggest arbovirus infection, the following were observed: fever (32%), diarrhea (20%), skin rash (7%), arthralgia (7%), mosquito bite (5%). Four patients had positive DENV serology. There was no laboratory detection of ZIKV or CHIKV. The clinical findings observed were: pain (46%), cranial nerve involvement (54%), sensory deficits (58%), ataxia (15%) and autonomic dysfunction (42%). Regarding the classification of the clinical form: 83% had a classic form, 2% had pharyngo-cervico-brachial form (FCB), 2% Miller Fisher Syndrome (SMF), 7% overlap SGB-SMF, 2% overlap SMF-FCB. The study of nerve conduction showed: acute demyelinating inflammatory polyneuropathy (51%), acute motor axonal neuropathy (17%), acute motor sensitive axonal neuropathy (15%) and indeterminate form (17%). Upon admission, 54% of the patients had score 4 in GBS Disability Scale Score, 17% score 3, 12% score 2, 10% score 5 and 7% score 1. Among the cases, 90% received human immunoglobulin. Intensive Care (ICU) admission occurred in 17% of the patients and 15% of them needed orotracheal intubation and mechanical ventilation. The median length of stay in the ICU was 8 days. Complications during ICU stay were: pneumonia, pneumothorax, tracheal stenosis, hypokalemia, deep vein thrombosis and 1 case of death from probable brainstem involvement (Bickerstaff's encephalitis). All patients who survived had an improvement in their condition during long-term follow-up. **Conclusion:** this study presents the description of the clinical, laboratory and electromyographic characteristics of patients with GBS in a reference hospital in the Distrito Federal, monitored for a period of 52 weeks. It was possible to confirm exposure to DENV, reaffirming the importance of this arbovirus as a triggering event of GBS. The data presented are useful for building local knowledge about GBS and to warn about the role of arboviruses in the genesis of the disease.

Keywords: Guillain Barré syndrome; Arbovirus; Dengue; Clinical cohort; Diagnosis; Prognosis.

Introdução

A Síndrome de Guillain Barré (SGB) abrange um grupo de distúrbios heterogêneos, que têm início agudo e quase sempre um curso monofásico, estando entre as causas mais comuns de paralisia flácida aguda no mundo. Tem como característica principal fraqueza muscular bilateral dos membros, secundária à lesão dos nervos periféricos, podendo também apresentar alterações somatosensoriais, disautonomia, hipo ou arreflexia, dor, entre outros, atingindo nadir de gravidade em até 4 semanas (Van den Berg et al. 2014). É uma patologia de caráter imunomediado, que após estímulos variados, frequentemente de natureza infecciosa, ativa a autoimunidade contra o sistema nervoso periférico (Malek, et al. 2019). No geral, o curso clínico, gravidade e resultados da SGB são altamente variáveis. Muitos pacientes têm uma boa recuperação semanas após o início dos sintomas, mas em casos graves, os pacientes podem exigir meses de cuidados intensivos e resultar em fraqueza grave permanente, distúrbio sensorial e dor. Aproximadamente 5% dos pacientes morrem de complicações, incluindo insuficiência respiratória, pneumonia e arritmias, tornando a SGB uma emergência médica com morbidade e mortalidade significativa (Goodfellow & Willison 2016).

1.1. Epidemiologia

Considerada a causa mais importante de paralisia flácida aguda em todo mundo apresenta uma incidência que varia de 0,5 a 2 casos para cada 100.000 pessoas por ano. (Esposito et al. 2017)

A SGB afeta todas as faixas etárias e a incidência aumenta com a idade, sendo menos frequente na infância. Ao contrário das outras doenças autoimunes, ela afeta mais homens que mulheres. Flutuações sazonais costumam ser relatadas, porém raramente apresentam significância estatística. (Willison et al. 2016)

Com relação a classificação neurofisiológica, descrita em tópico específico, a Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA) é a forma mais comum da doença na América do Norte e na Europa, representando até 90% dos pacientes, enquanto o Neuropatia axonal motora aguda (NAMA) representa menos de 10%. A incidência relativa de NAMA é muito maior na Ásia, América do Sul e América Central. Essas variações na incidência de PIDA e NAMA podem refletir diferenças no repertório imunogenético e nos fatores desencadeantes (perfil infeccioso) em diferentes regiões geográficas. (Hughes et al. 2005)

1.2. História natural

A SGB tem um curso monofásico em cerca de 95 % dos pacientes, e a recorrência foi relatada em menos de 5% dos casos. Cerca de dois terços dos pacientes têm uma doença respiratória ou diarreica prévia, 4 a 6 semanas antes do início dos sintomas neurológicos. Por definição, o nadir da doença é atingido em até 4 semanas, embora dois terços dos pacientes atinjam o nadir em 14 dias. A fase progressiva da doença é seguida por um período variável de estabilidade ou platô, antes do início da recuperação. A recuperação geralmente começa dentro de 2 a 4 semanas após o nadir, mas pode demorar até 6 meses. A maioria dos pacientes tem uma recuperação completa em 6 a 12 meses. (Kuitwaard et al 2009)

Os déficits residuais que afetam as atividades da vida diária e a qualidade de vida não são incomuns, podendo incluir fadiga, dor, parestesias e redução da força muscular. A letalidade varia entre 2 – 10%. A morte pode ocorrer durante a fase progressiva aguda ou durante a fase de recuperação. A maioria das mortes são atribuídas a problemas cardíacos, parada cardiorrespiratória secundária a distúrbio autonômico, insuficiência respiratória, infecções ou embolia pulmonar. (Kuitwaard et al 2009)

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da SGB depende de uma combinação de características clínicas, validadas através dos critérios de Brighton (Kohl et al 2007). Essas características clínicas são paralisia flácida bilateral, reflexos tendinosos hipoativos ou ausentes, curso monofásico da doença, achados típicos no exame do líquido cefalorraquiano (LCR) e estudo eletroneuromiográfico (Fokke et al 2013). O reconhecimento precoce da síndrome é fundamental para o início precoce da terapêutica específica, pois os testes diagnósticos com eletroneuromiografia e líquido cefalorraquiano podem ser negativos na primeira semana da doença (Sheikh 2020).

Os exames complementares que contribuem para confirmação do diagnóstico de SGB incluem estudos de condução nervosa e a análise do LCR. Pode-se ainda lançar mão de estudos sorológicos e pesquisa de anticorpos antigliangliosídeos específicos, que dão apoio para o diagnóstico, principalmente em algumas variantes, sem influenciar na tomada de condutas, principalmente pelo alto custo e viabilidade na prática clínica até o resultado final.

A eletroneuromiografia (ENMG) mostra desmielinização multifocal distal e proximal com redução da velocidade de condução, aumento da latência motora distal e da onda F, e presença do fenômeno de bloqueio de condução e fenômeno de dispersão temporal (Kuwabara et al. 2013, Verma et al. 2013). Os achados podem mostrar acometimentos neuropáticos em nervos sensitivos e/ou motores e com padrão desmielinizante e/ou axonal, definindo subtipos eletrofisiológicos da doença com valor prognóstico (Grapperon et al 2019).

A análise do LCR tem como principal objetivo excluir outros diagnósticos e definir a presença do padrão liquórico da doença, podendo apresentar-se normal no início do quadro. O achado característico mostra elevação de proteínas totais com contagem de células nucleadas normal, caracterizando a dissociação proteinocitológica ou albuminocitológica. Esta anormalidade é vista em mais de 80% dos pacientes após a primeira semana (Van der Meché et al 2001). O quociente liquor/soro de albumina é elevado expressando a disfunção da barreira entre os vasos do plexo coroide, vasos subaracnóides e espinhais e o liquor (Brettschneider et al. 2005). Em 10% a 15% dos pacientes pode haver aumento na contagem de células nucleadas, menor que 50 células/mm³ (Van der Meché et al 2001). Pleocitose superior a 50 células/mm³ deve levantar suspeita de neuroinfecção sendo necessário excluir doença de Lyme, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus ou infiltração neoplásica leptomeníngea entre outros (Fokke et al 2014).

Células dendríticas foram identificadas no liquor, participando do processo inflamatório que também se manifesta pela presença de várias quimiocinas e outros mediadores inflamatórios que podem auxiliar no diagnóstico diferencial com a polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica -PIDC (Jander & Stoll 2001, Kieseier et al 2002, Press et al 2003, Press et al. 2005, Sainaghi et al 2010).

Análises mais aprofundadas dos elementos proteicos presentes no liquor tem sido realizadas com o objetivo de encontrar biomarcadores relacionados ao diagnóstico ou prognóstico de pacientes com SGB (Vermuyten et al 1990, Nagamatsu et al 1994, Petzold et al 1998, Sussmuth et al 2001, Petzold et al 2006, Jin et al 2006, Petzold et al 2009, Dujmovic et al 2003), no entanto nenhum desses possíveis biomarcadores se encontra disponível atualmente para uso na rotina diagnóstica. Da mesma forma estudos de proteômica tem auxiliado a caracterizar as alterações observadas no liquor de pacientes com a SGB, porém nenhuma análise deste tipo está disponível para uso clínico. (Lehmensiek et al 2007, Chang et al 2007, Jin et al 2007, Yang et al 2009, D'Aguzzo et al 2010)

Uma doença associada à SGB ou Guillain Barré símile pode ocorrer na neuropatia autonômica aguda (pandisautonomia), Doença de Hodgkin, HIV, Transplantes, Doenças autoimunes, uso de imunobiológicos como rituximab, infliximab, etanercept, adalimumab e bortezomib (proteasomas).

O diagnóstico diferencial é obrigatório com mielopatias agudas com choque medular que se apresenta como paralisia flácida, nível sensitivo e acometimento esfinteriano. Vinte por cento de todas as paralisias flácidas são causadas por mielopatias (Cho et al 2018). Por definição o curso progressivo da SGB dura menos que 4 semanas e na polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) pode piorar por pelo menos 8 semanas ou apresentar 3 ou mais recorrências, com acometimento motor severo, simétrico, proximal e distal, pior em membros inferiores, com ENMG mostrando acometimento de pelo menos 2 nervos diferentes ou acometimento de 1 nervo periférico com elevação de proteínas no LCR. A PIDC apresenta as variantes de MADSAN (*Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy*) ou síndrome de Lewis Sumner que inicia pelos membros superiores, assimétrica, acometimento sensitivo motor (Lewis et al 1982; Saperstein et al 2001). O tratamento é feito com corticoide e IVIg (*Imunoglobulina humana intravenosa*). Outra variante da PIDC denominada DADS (*Distal Acquired Demyelinating Sensory Polyneuropathy*) tem sintomas sensitivos distais, mais em membros inferiores, idade entre 60-70 anos, predomina no sexo masculino, com quadro de ataxia sensitiva, parestesias distais, disestesias, hiperestesias sem fraqueza no início, sendo que 25% ficam incapacitados após 10 anos (Ramchandren & Lewis 2012, Nobile-Orazio 2013, Nobile-Orazio 2014).

Neuropatias periféricas associadas a gamopatias monoclonais podem se confundir com SGB e incluem gamopatias monoclonais de significado indeterminado com neuropatia periférica em 1/3 dos casos. Mieloma múltiplo apresenta-se com neuropatia em 3-4% casos, mieloma múltiplo osteoclástico em 85%, macroglobulinemia de Waldenstrom em 5-50%, CANOMAD [Chronic ataxic neuropathy (CAN), recurrent opthalmoparesis – (O), proteína M com ação de crioaglutinina (M), anticorpo antidisialosyl (AD)], (Osby et al 1982; Nobile-Orazio et al 2013; Vrethen et al 1993; Ramchandren & Lewis 2012). Amiloidose sistêmica e síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, distúrbio monoclonal de plasmócitos e alterações de pele - *skin*) expressam proteína M e raramente necessitam diagnóstico diferencial com SGB. A neuropatia motora multifocal, vasculites, colagenoses, infecções, crioglobulinemia mista, neoplasias, sarcoidose, drogas e toxinas raramente se confundem com a SGB.

1.4. Variantes clínicas e classificação neurofisiológica

Conforme a história clínica, apresentação dos sintomas e achados ao exame físico, a doença pode ser classificada em variantes clínicas, que incluem: SGB clássica (sem variantes), SGB forma faringocervicobraquial (FCB), SGB paraparética, forma de diparesia facial, síndrome de Miller-Fisher, encefalite de Bickerstaff (EB) com seus subtipos e as possíveis sobreposições. (Wakerley et al 2014).

A classificação baseada nos achados do estudo de condução nervosa (ECN) incluem os seguintes subtipos: polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA), neuropatia axonal motora aguda (NAMA) e a neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (NASMA) ou padrão indeterminado. (Grapperon AM et al 2018)

1.5. Imunologia e fisiopatologia

Conforme descrito previamente, a SGB é considerada um distúrbio autoimune, caracterizado por uma ativação aberrante da resposta imune adaptativa, com células T e B reagindo (independentemente ou em conjunto) com moléculas do nervo periférico na ausência de qualquer invasão microbiana ou tumoral direta dos mesmos. Esses mecanismos imunomediados, associados ao desenvolvimento da SGB, ainda não são completamente compreendidos.

Estudos apontam que agentes ambientais infecciosos ou não infecciosos, em hospedeiros geneticamente suscetíveis servem como gatilho para o desenvolvimento da doença. É provável que um único gene não dê suscetibilidade para a resposta imune relacionada a SGB, mas que a interação de vários genes associada a fatores ambientais variados, por vezes exposições múltiplas, em uma sequência correta, com latências curtas, possam ser capazes de induzir autoimunidade e conseqüentemente iniciar as manifestações clínicas, eletrofisiológicas e do líquido cefalorraquiano que caracterizam a síndrome.

Esta complexa rede fornece uma explicação potencial para a extrema raridade com que a SGB se desenvolve em um indivíduo após a exposição a desencadeadores ambientais comuns. (Sheikh 2020).

A associação com fatores genéticos não foi confirmada por meta análise de 1600 pacientes e 2150 controles (Hadden et al 2001, Chavada & Willison 2012, Rajabally & Uncini 2012, Yuki & Hartung 2012, Kuwabara and Yuki 2013, Rinaldi 2013).

O mimetismo molecular pode ser importante pois as infecções por *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovírus* e vírus *Epstein Barr* precedem a maioria dos casos de NAMA, SMF e EB (Yuki & Hartung 2012, Kuwabara & Yuki 2013, Rinaldi 2013). As formas axonais NAMA e NAMSAN apresentam anticorpos antigangliosídeos em cerca de metade dos casos, com anticorpos contra GM1 e GM1b, LM1, GM2, GD1a, Ga1NAc-GD1a, GD1b, GD2, GD3 e GQ1b (Yuki & Hartung 2012; Kuwabara & Yuki 2013; Rinaldi 2013). Lipo-oligosacarídeos (LOS) presentes na membrana de *C. jejuni* são quase idênticos aos carboidratos presentes no gangliosídeo GM1 do nervo periférico, sendo o mais esclarecido mecanismo de mimetismo molecular em doença imunológica descrito (Kuwabara & Yuki 2013). Um mecanismo semelhante foi identificado após infecção por *Haemophilus influenzae* (Jacobs et al 2008).

A agressão ao gangliosídeo GM1 do axolema de fibras motoras causa desaparecimento dos canais de sódio da região nodal (nodo de Ranvier) e desmielinização paranodal mediada por complemento justificando as manifestações neurológicas (Sanders et al 1986, Yuki et al 2004, Chawada & Willison 2012).

Também foi observada a presença de anticorpos antifosfolípido no liquor da mesma forma em que são observados nos lúpus eritematoso sistêmico e na esclerose múltipla, sendo considerados como um epifenômeno do processo autoimune. (Marchiori et al 1990)

1.6. Etiologia

As infecções do trato gastrointestinal e respiratório superior são desencadeantes comuns da SGB, em destaque o *Campylobacter jejuni*, um bastão gram-negativo, associado a 13% a 72% dos pacientes em diferentes séries, com uma prevalência geral estimada em torno de 30%.

Conforme já descrito, anticorpos patogênicos contra lipo-oligosacarídeos de *C. jejuni* e *H. influenzae* têm reação cruzada com GM1 no axolema de fibras motoras, causando desaparecimento de canais de sódio da região nodal (no nodo de Ranvier), e lesão da mielina paranodal via complemento (Yuki et al 2004; Chawada and Willison 2012). Estudos de caso controle demonstraram que a infecção do trato respiratório superior causada por citomegalovírus, vírus *Epstein Barr*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e

Haemophilus influenzae também são eventos desencadeantes, como também o vírus da hepatite E (Sheikh 2020).

Recentemente, o Zika vírus, um flavivírus de RNA transmitido pelos mosquitos do gênero *Aedes*, também foi identificado como um potencial desencadeante para SGB. O ZIKV causa doença autolimitada que pode ser inclusive assintomática e os sinais e sintomas mais comuns são: erupções cutâneas, distúrbios gastrintestinais, febre, artralgia, cefaleia e conjuntivite (Dejnirattisai et al. 2016). Porém, ZIKV ganhou maior destaque por produzir doença congênita caracterizada por anomalias neurológicas graves, dentre as quais, a microcefalia. Este comportamento atraiu a atenção sobre outras manifestações relacionadas ao sistema neurológico, incluindo desordens de natureza pós-infecciosa, com ênfase sobre a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Pinto et al 2015, Pinheiro et al 2016). Existem relatos de que houve aumento de incidência de SGB concomitantemente com a infecção por ZIKV (Wachira et al 2021), observando possível relação entre a infecção por arboviroses e a SGB, além de casos mais graves e com viremia prolongada quando infecções por ZIKV e CHIKV coincidem (Da Silva et al 2017, Silva et al 2018). Paralelamente, tem se acumulado evidências sobre a patogenicidade de DENV e CHIKV sobre o sistema neurológico com casos DENV com manifestações neurológicas evoluindo com sequelas a longo prazo, assim como maior morbimortalidade em pacientes que apresentam alteração encefálicas em exames radiológicos (Peixoto et al. 2019, Vanjare et al 2018).

Fatores como o aumento da viremia na infecção por ZIKV, em pacientes que já foram infectados com DENV, aumenta a preocupação no que se relaciona à resposta imune e circulação concomitante dos vírus (Dejnirattisai et al 2016)

Ainda no contexto de doenças infecciosas, no final de 2019, a pandemia do novo coronavírus (COVID 19) cursou com diversas manifestações/complicações neurológicas, sendo a hipogeusia e hiposmia as mais comuns, porém ao longo da evolução da doença, algumas séries chinesas e europeias descreveram associação com a SGB, incluindo padrão desmielinizante, axonal e variantes de Miller Fisher. (Zhao et al 2020)

Eventos desencadeadores não infecciosos, menos comuns, para SGB incluem trauma, cirurgias (relato principal em cirurgias ortopédicas e digestiva), vacinações, imunossupressão e gravidez. (Sheikh 2020).

1.7. Tratamento

O tratamento medicamentoso inclui imunoglobulina humana intravenosa (IVIg) e plasmaférese que aceleram a recuperação. (Hughes et al. 2014). Além da terapia imunomoduladora citada, a prestação de cuidados médicos multidisciplinares de apoio permanece como a pedra angular da terapia durante a fase aguda para prevenir complicações e facilitar a recuperação.

Aspectos importantes da gestão médica incluem a prevenção de infecções nosocomiais, profilaxia para trombose venosa profunda, tratamento de disfunção intestinal e da bexiga, controle da dor, fisioterapia precoce e reabilitação para evitar complicações de imobilidade (incluindo úlceras de pressão), cuidado com os olhos nos pacientes com paresia facial severa, além de apoio psicossocial e vigilância cardiovascular com disautonomias. (Sheikh 2020).

Ensaio clínico randomizado demonstraram a eficácia da troca de plasma até 4 semanas após o início dos sintomas e IVIg dentro de 2 semanas após o início dos sintomas.

Todos os estudos usaram escala de incapacidade da SGB para avaliação de resposta terapêutica, onde a melhoria de 1 ponto nesta escala em 4 semanas foi considerada responsividade ao tratamento. (Sheikh 2020).

A dose de plasmaférese preconizada é de 200 mL/ kg a 250 mL / kg em quatro a cinco sessões durante 7 a 14 dias, já a IVIg é preconizada em uma dose total de 2 g /kg administrado durante 4 a 5 dias. Não existe definição de superioridade entre as duas modalidades terapêuticas, sendo a IVIg considerada o tratamento de primeira linha devido à facilidade de administração e maior disponibilidade. A combinação de ambas as estratégias (Plasmaferese + IVIg), por vezes realizada, não mostrou melhores resultados (Hughes et al 2014).

Existe a necessidade de terapias imunomoduladoras mais potentes, principalmente nos pacientes que não respondem as terapias de primeira linha atuais e por isso, existem estudos em andamento que visam estes novos tratamentos modificadores de doenças direcionadas por mecanismos patológicos imunomediados, como uso de anticorpos monoclonais. (Misawa et al 2018)

1.8. Prognóstico

O curso da doença varia de sintomas leves à incapacidade podendo levar um alto impacto social com internações prolongadas inclusive em terapia intensiva e procedimentos de alto custo. (Gonzalez-Escobar et al 2018).

Uma série de fatores, incluindo idade (mais de 40 anos), história de diarreia antecedendo o quadro, curto intervalo do início ao nadir da doença, necessidade de ventilação mecânica, pontuação elevada na escala de incapacidade da SGB e baixa amplitude persistente no estudo eletrofisiológico (por lesão axonal) são consideradas fatores de mau prognóstico. Outras escalas, como Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) permitem predizer o risco de necessidade de ventilação mecânica durante a primeira semana após a admissão, baseando-se na gravidade de fraqueza, número de dias entre o início da fraqueza e a admissão e fraqueza facial ou bulbar (Walgaard et al 2010).

A terapia intensiva moderna reduziu significativamente a taxa de mortalidade de SGB. Idade avançada, gravidade da doença, ventilação mecânica, complicações pulmonares e cardíacas e infecções sistêmicas aumentam o risco de mortalidade. (Kuitwaard et al 2009).

O bom prognóstico e a recuperação plena são comuns, entretanto, aproximadamente 80% de pacientes ficam com sequelas e 5% vêm a óbito (Gonzalez-Escobar et al 2018).

2. Justificativa

A presente proposta de pesquisa faz parte da iniciativa ZARICS (*Zika and other Arboviroses Infections Cohort Studies*) do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília. A iniciativa ZARICS está constituída por um projeto de pesquisa abrangente, intitulado: História natural da infecção por vírus Zika no Distrito Federal e tem como objetivo principal descrever e analisar aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos envolvidos na história natural da infecção pelo ZIKV na população geral, em gestantes e em nascidos vivos no Distrito Federal num cenário de circulação simpátrica dos vírus DENV e CHIKV e elevada cobertura vacinal contra febre amarela.

Independentemente da conjuntura vivenciada em relação à coexistência de transmissão das infecções virais acima descritas, o estudo da SGB possui valor intrínseco elevado, visto que não existe até o momento uma descrição adequada das características clínica e laboratoriais na população afetada pela doença no Distrito Federal. O agravo é raro, no entanto, a sua gravidade representa um desafio para o sistema de saúde, considerando que os pacientes podem exigir cuidado crítico e estão expostos a sequelas de longo prazo.

No contexto da epidemia de ZIKV, cujo potencial patogênico sobre o sistema nervoso começa a ser reconhecido, a exploração da possível exposição a essa infecção e a SGB reveste especial importância dada a possibilidade de que um grande contingente populacional seja exposto ao ZIKV e um número maior de casos SGB possa ocorrer em contextos epidêmicos.

O cenário do Distrito Federal é mais desafiador quanto ao estudo da SGB na conjuntura de circulação simpátrica de 3 arbovírus, todos eles associados a outras manifestações neurológicas que poderiam ser caracterizadas dentro do espectro mediado pela resposta inflamatória do hospedeiro quando exposto a agentes infecciosos, tal como se postula a base fisiopatológica da SGB associada a infecções. Para tornar ainda mais complexo o cenário, a população do Distrito Federal apresenta elevada cobertura de exposição à vacina anti-amarela o que constitui um cenário propício para investigar possíveis associações entre esta diversidade de exposições que podem interagir entre si para aumentar o risco de SGB.

A presente pesquisa permitirá coletar prospectivamente dados clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos de pacientes com SGB e explorar por meio de métodos diagnósticos específicos a exposição à infecção por ZIKV, DENV ou CHIKV. O protocolo utilizado para avaliação dos casos de SGB foi idealizado pelo estudo *GBS Outcome Study* (IGOS) da Universidade de Erasmus, Holanda com o qual a iniciativa ZARICS mantém parceria.

O novo conhecimento gerado pela pesquisa oferecerá a possibilidade de qualificar o cuidado clínico oferecido aos pacientes com a SGB, e também, permitirá aos gestores aprimorar o planejamento desse cuidado no Distrito Federal.

3. Objetivo Geral

Estudar as características da síndrome de Guillain Barré (SGB) em área de transmissão de arboviroses (ZIKV, DENV e CHIKV) e elevada cobertura vacinal contra febre amarela.

3.1. Objetivos Específicos

- a. Descrever as características clínicas e laboratoriais da SGB em pacientes atendidos no centro de referência terciária/quaternária para cuidado neurológico no Distrito Federal no período de maio de 2017 a abril de 2019;
- b. Descrever o tempo transcorrido entre o evento agudo da SGB e a recuperação plena ou parcial dos sinais e sintomas e das alterações eletroneuromiográficas;
- c. Descrever a frequência de exposição recente à infecção por ZIKV, DENV e CHIKV em pacientes acometidos pela SGB.

4. Metodologia

A pesquisa foi desenvolvida como parte da iniciativa ZARICS (*Zika and other Arboviroses Infections Cohort Studies*) do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

4.1. Tipo de estudo: trata-se de uma coorte clínica de pacientes admitidos com SGB.

4.2. Local do estudo: a pesquisa foi realizada no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), maior hospital público do Distrito Federal, com atendimentos emergencial, ambulatorial e enfermarias de distintas clínicas. Possui atendimento de emergência em trauma, clínica médica, cardiologia, cirurgia, neurologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, psiquiatria e neurocirurgia. O serviço de infectologia atua na enfermaria, ambulatório e consultoria. O serviço de Neurologia atua nos seguintes atendimentos: ambulatorial especializado de pacientes com doenças neurológicas, emergências neurológicas, realização de exames de eletroneuromiografia, eletroencefalografia e potencial evocado, realização de aplicação de toxina botulínica, prescrição e supervisão de pulsoterapia em regime ambulatorial, atendimento dos pacientes internados na enfermaria de Neurologia Clínica.

4.3. Período do estudo: maio de 2017 a abril 2019.

4.4. População do estudo: a população alvo do estudo foi constituída por pacientes com a suspeita de SGB atendidos na emergência do IHBDF.

4.5. Amostra do estudo: por se tratar de entidade clínica relativamente rara, a amostra foi definida por conveniência, sendo considerados todos os pacientes com SGB no período de maio de 2017 a abril de 2019.

4.6. Definição de caso: foi definido como caso de SGB o paciente que cumpriu os critérios clínicos e laboratoriais da classificação da *Brighton Collaboration* com nível de certeza de 1, 2 ou 3 descritos no Quadro 1 do Anexo C. (Fokke et al. 2013)

4.7. Critérios de inclusão: Os critérios de inclusão para os casos foram: ter diagnóstico da SGB segundo critérios diagnósticos de Brighton (**Quadro 1 – Anexo C**), suas variantes e sobreposições (Quadro 2), ambos os sexos, qualquer idade, início dos sintomas dentro de 4 semanas, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.8. Critérios de exclusão: Não houve.

4.9. Avaliação clínica: os dados clínicos foram coletados de acordo com o protocolo IGOS. Tais dados incluem: sintomas prodrômicos; características que permitem confirmar o diagnóstico de SGB; características que definem o fenótipo clínico e a gravidade; tratamento; características que permitem avaliar o prognóstico. A avaliação clínica foi composta da realização de entrevistas e do exame físico. Na entrevista foram avaliados aspectos da fase aguda e progressão da SGB e a presença de sinais e sintomas relativos a arboviroses. Foram registrados dados de força e reflexo de membros, alteração de sensibilidade, acometimento de nervos cranianos, acometimento de sistema autonômico, indicadores de gravidade, dados da internação em UTI, ventilação mecânica e complicações decorrentes da SGB. Também foram registrados dados sobre eventos anteriores potencialmente desencadeantes de SGB como disenteria, gripe, vacinação, e os sintomas relacionados às infecções por DENV, ZIKV e CHIKV, tais como *rash* cutâneo, artralgia, febre e diarreia. O exame clínico foi realizado por neurologista na admissão e reavaliações (1 a 2, 4 e 8, 13, 26 e 52 semanas).

4.10. Avaliação laboratorial: Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais durante a internação, incluindo análise de líquido cefalorraquidiano (LCR), exames sorológicos para detecção de arbovírus e amplificação de ácidos nucléicos por meio da reação em cadeia pela polimerase (PCR) para ZIKV, DENV e CHIKV em amostras de LCR, soro e urina.

- a. LCR: cor, aspecto, proteínas, glicose, cloretos, citometria (Hemácias, Células Nucleadas), citologia diferencial.
- b. Testes sorológicos para DENV, ZIKV e CHIKV: O MAC-ELISA é um ensaio de captura de anticorpos IgM específicos para a dengue, zika e chikungunya no soro do paciente, por meio de anticorpos anti-IgM humana adsorvidos à placa do teste (placa sensibilizada). (Kuno et al. 1987).
- c. Testes moleculares para DENV, ZIKV e CHIKV: O método utilizado para o RT-qPCR foi o sistema TaqMan® com sondas e iniciadores com sequências de oligonucleotídeos definidos

previamente segundo protocolo publicado pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e sintetizados pela *Integrated DNA Technologies* (Johnson et al. 2005).

- 4.11. Estudo eletroneuromiográfico:** realizado em aparelho de Eletroneuromiografia Nikon Kohden Neuropack 9001 de 4 canais. Para classificar o subtipo eletroneuromiográfico foram usados os critérios diagnósticos de Hadden. (Hadden et al 1998).
- 4.12. Coleta de dados:** utilizou-se o formulário padronizado da pesquisa IGOS (**Anexo A**) que tem foco em escalas e medidas internacionais para uniformização de atendimento e relato de força, reflexos e escala de medida de incapacidade e dor. Dados clínicos foram obtidos usando formulários padronizados acerca de informações pessoais (Formulário P), características clínicas na entrada do estudo (Formulário A), após uma e duas semanas (Formulário B) e visitas posteriores (Formulário C). O instrumento contempla questionários para os dados obtidos por meio de entrevista e da realização do exame físico. (IGOS-ZIKA©. 2016). Além disso, dados clínicos ou laboratoriais durante o acompanhamento foram obtidos dos prontuários eletrônicos utilizados no IHBDF. E durante a recente pandemia de COVID 19, por videoconsulta, utilizando informações pormenorizadas que permitiam avaliar grau de incapacidade, porém sem exame físico.
- 4.13. Fluxo do estudo:** os procedimentos de acolhimento e realização dos exames seguiram o fluxo descrito a seguir: admissão e atendimento na emergência do IHBDF pela equipe da neurologia de plantão; realização do diagnóstico clínico de SGB e solicitação da punção lombar para coleta de LCR para diagnóstico laboratorial de SGB; oferta e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); coleta de amostras de sangue venoso e urina; análise das amostras de sangue venoso, urina e LCR no LACEN DF; avaliação neurológica, por meio do formulário padronizado IGOS (**Anexo A**), na admissão e reavaliações; realização de eletroneuromiografia durante internação na enfermaria de neurologia.
- 4.14. Registro e análise de dados:** os dados foram registrados na plataforma online Redcap e disponibilizados em planilhas Excel para análises, no próprio aplicativo (geração de gráficos e tabelas). Variáveis categóricas foram exploradas em frequências brutas e proporções, enquanto variáveis contínuas, após julgar a normalidade da sua distribuição, foram expressas na forma de médias ou medianas, com as correspondentes medidas de dispersão. A descrição da frequência das infecções por arbovírus, na amostra estudada, foi expressa como percentual.

Distribuição e tempo de recuperação foram descritos com curvas do tipo "sobrevivência" de Kaplan-Meier. As análises de sobrevida foram realizadas no pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* - SPSS v.21. O desfecho de interesse na análise de sobrevida foi a melhora definida pela redução de pelo menos um ponto na classificação de grau de incapacidade ao longo do período de acompanhamento de 52 semanas. Houve censura dos participantes que não apresentaram o desfecho de interesse até a semana 52 tomando como referência o momento da última avaliação realizada durante o período de acompanhamento. As estimativas do tempo até o desfecho foram expressas como medianas com os seus respectivos intervalos de 95% de confiança, todos calculados no pacote estatístico SPSS v.21.

4.15. Considerações éticas: o estudo foi aprovado pelos comitês da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE 1.989.868) e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/SES/DF (CAAE 1.910.150), ambos anexos. Conduzido seguindo as recomendações para pesquisa envolvendo seres humanos, incluindo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde No. 466 de 12 de dezembro de 2012 (DOU, 2013, seção 1. nº 12) e a Declaração de Helsinque (WMA, 2018). Todos os participantes assinaram o respectivo TCLE. Os participantes obtiveram acompanhamento clínico e laboratorial ofertado pela equipe do estudo e os procedimentos diagnósticos realizados para se obter os dados relevantes para a pesquisa. Durante todo o período do estudo foi garantido o acesso ao cuidado no centro de referência.

5. Resultados

Durante o período, foram coletados dados de 48 pacientes. Desses, sete foram excluídos, sendo cinco por diagnósticos alternativos, um por falecimento antes da assinatura do TCLE e um por não preenchimento dos critérios de Brighton (**Anexo C**). Sendo assim, quarenta e um pacientes foram incluídos no estudo. Observou-se uma prevalência superior de pessoas do sexo masculino 61% (25), com uma proporção de 1,5:1. A média de idade dos participantes foi de 40 anos (as idades variaram entre 7-75 anos). Dois pacientes (5%) apresentaram episódio de SGB prévio.

As características demográficas e achados clínicos dos participantes estão resumidas na tabela 1 e análise do LCR e avaliação eletrofisiológica na tabela 2.

Tabela 1. Características clínicas na admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019

	Frequência n = 41	%
Escala de incapacidade SGB* na admissão (mediana)	4	
1	3	7
2	5	12
3	7	17
4	22	54
5	4	10
Envolvimento de nervos cranianos	22	54
Nervos oculomotores	3	7
Nervos faciais	14	34
Nervos bulbares	12	29
Outro**	3	7
Disfunção autonômica	15	42
Cardíaca (arritmia, taquicardia, bradicardia)	2	5
Pressão sanguínea (flutuações, hipertensão, hipotensão)	8	19
Gastroentérica	3	7
Vesical	7	17
Déficits sensitivos	22	54

Dor	19	46
Curso clínico		
Letalidade no desfecho de 1 ano	1	2
Variantes clínicas		
Sem variantes	34	83
Forma faringocervicobraquial	1	2
Síndrome de Miller Fisher (sem fraqueza nos membros)	1	2
Síndrome da sobreposição Miller Fisher-SGB	3	7
Síndrome de sobreposição SMF + faringocervicobraquial	1	2
Encefalite de Bickerstaff	1	2
Eventos anteriores (< 4 semanas)	34	34
Infecção do trato respiratório superior	9	22
Resfriado comum	7	17
Gastroenterite, diarreia	13	32
Vacinação	4	10
Cirurgia	1	2
Outro***	7	17
Período entre evento anterior e o início da fraqueza (mediana)	7	
Entre 3 - 7 dias	17	41
Entre 8 – 14	7	17
Entre 15 – 21	2	5
Entre 22- 28	1	2
Entre 29 – 35	1	2
Episódio prévio de SGB	2	5

* *Huges et al 1978 (Anexo B).*

***Outro: Trigêmeo, vestibulococlear, acessório.*

****Outros: 1 Gestação, 1 puerpério, 1 mialgia e mal estar, 1 rash cutâneo e mal estar, 1 febre pós-extração dentária, 1 dengue.*

O exame do LCR foi realizado em todos os pacientes. Foi encontrada celularidade abaixo de 5 células/uL em 93%, nenhum paciente apresentou celularidade maior que 50 células/uL. Foi encontrada dissociação proteinocitológica em apenas 44% dos casos, isso pode ter ocorrido pela precocidade do exame do líquido. A mediana entre o início da perda de força e a coleta do

líquor foi de 6 dias. O teste molecular (RT-PCR) para os vírus Zika, Dengue e Chikungunya foram negativos, assim como as sorologias para Zika e Chikungunya.

A sorologia para dengue foi positiva em 4 (10%) dos casos.

Tabela 2. Características laboratoriais, eletroneuromiográficas e de tratamento em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a maio de 2019

	Frequência n = 41	%
Exame do líquor	40	98
Celularidade <5	38	93
Celularidade 5-50/uL	2	5
Celularidade > 50/uL	0	0
Dissociação albuminocitológica*	18	44
Dias entre o início da perda de força e o exame do líquor (Mediana)	6	
Classificação eletrofisiológica	39	95
NAMA	9	23
NASMA	8	20
PIDA	21	54
Indeterminado	1	3
Sorologia positiva para dengue	4	10
Tratamento inicial		
Imunoglobulina humana	37	90
Plasmaférese	0	
Não tratados	4	10
Dias entre o tratamento e a perda de força (Mediana)	6	
Ventilação mecânica	6	15
Internação em unidade de terapia intensiva	7	17

**Dissociação albuminocitológica é definido como nível de proteína no LCR > 0,45 g/L e celularidade < 50 células/uL.*

Trinta e quatro pacientes (83%) apresentaram eventos anteriores ao início da fraqueza que podem ter desencadeado a SGB, sendo que 13 (32%) apresentaram gastroenterite, 9 (22%) outras infecções de vias aéreas superiores, 7 (17%) resfriado comum, 4 (10%) vacinação recente (2 pacientes receberam vacina anti-tetânica, 1 recebeu vacina contra influenza e um vacina contra hepatite B), 7 (17%) outros eventos, dentre eles podemos destacar: 1 paciente gestante, 1 paciente em puerpério recente e 1 paciente com dengue confirmada por sorologia (antes da admissão no estudo), 2 pacientes apresentaram *rash* cutâneo, 2 pacientes apresentaram mialgia e artralgia).

O período entre o evento anterior e o início da fraqueza teve mediana igual a 7 dias, 41% dos pacientes apresentou evento anterior entre 3 e 7 dias, 17% entre 8 e 14 dias, 5% entre 15 e 21 dias, 2% entre 22 e 28 dias e 2% entre 29 e 35 dias.

Dentre os sintomas e fatores de exposição que poderiam sugerir infecção por arbovírus foram relatados pelos pacientes: febre (32%), diarreia (20%), *rash* cutâneo ou exantema (7%), artralgia (7%), picada de mosquito (5%) conforme **figura 1**. Outros como contactos intradomiciliares recentes de Zika Vírus, conjuntivite, artrite, edema em membros não foram descritos.

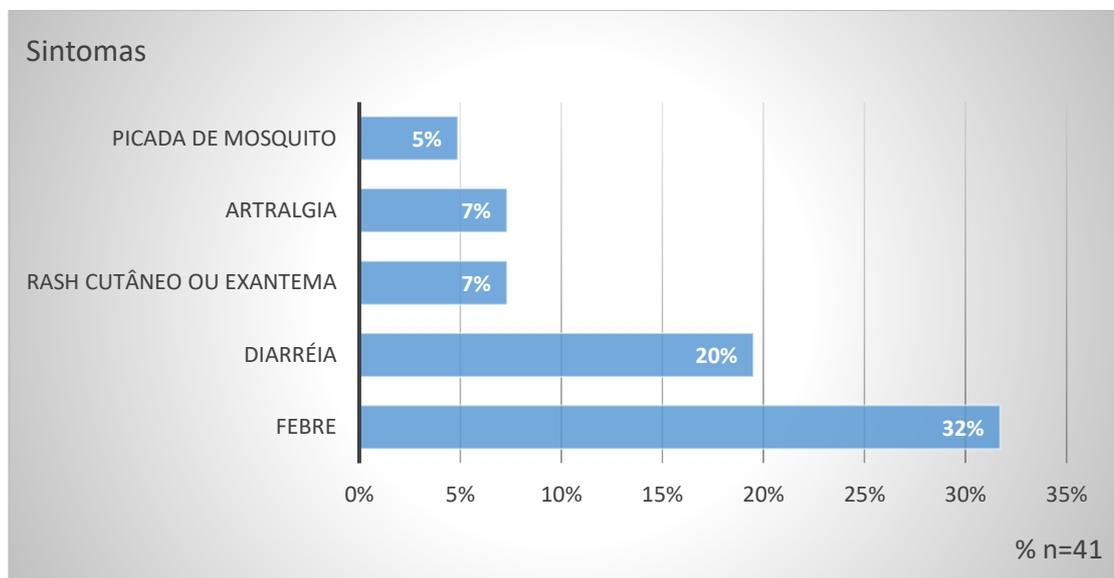


Figura 1. Sintomas que poderiam sugerir infecção por arbovírus relatados por 33 dos 41 pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Dor foi um sintoma referido por 46% dos pacientes durante a admissão. Dor tipo muscular foi a mais prevalente (24%) seguida por dor radicular (17%), parestesias dolorosas (12%), dor neuropática (12%) e dor articular (2%), outros tipos (2%) conforme a **figura 2**. Meningismo não foi observado.

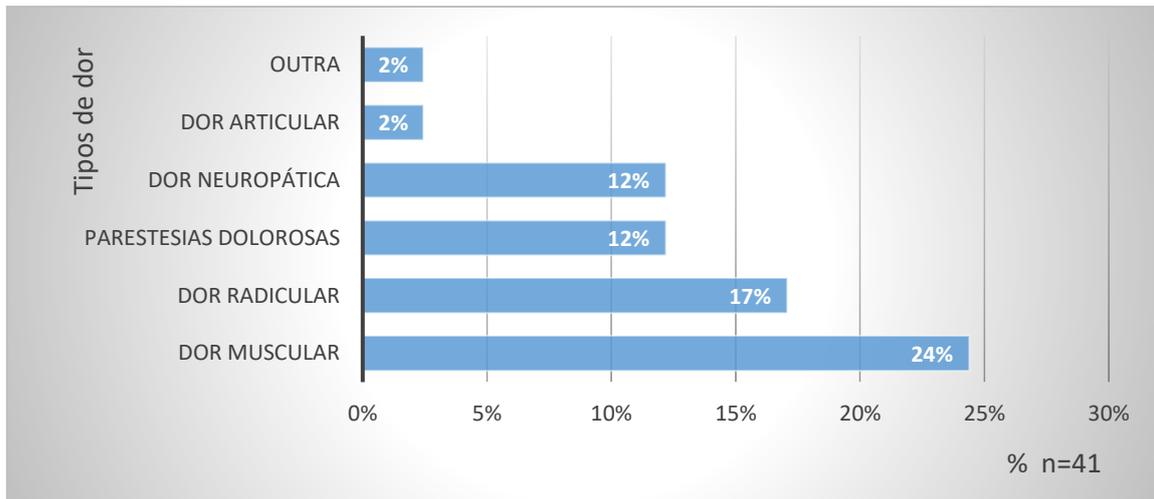


Figura 2. Tipos de dor observados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Os locais mais acometidos foram pernas (27%) e região dorsal (29%), braços (22%), pescoço (7%), ventral (5%), face (2%), outros locais (5%) conforme a **figura 3**.

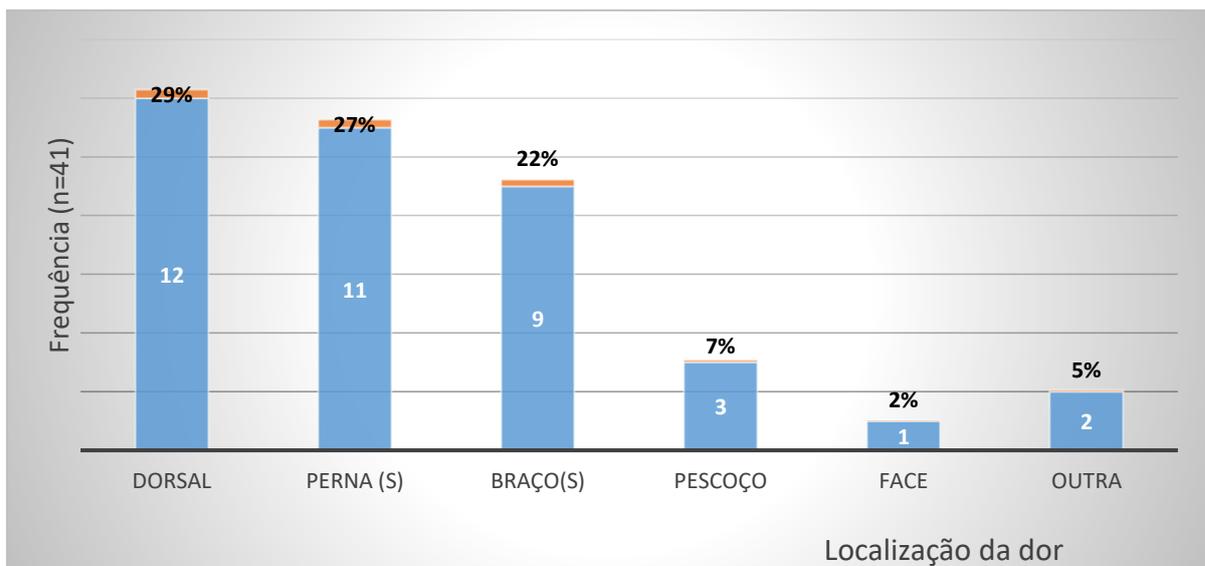


Figura 3. Localização da dor observada no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Envolvimento de nervos cranianos foi observado em 54% dos casos, sendo que 34% apresentou acometimento de nervos faciais, 29% de nervos bulbares, 7% de nervos oculomotores e 7% de outros conforme **figura 5**.

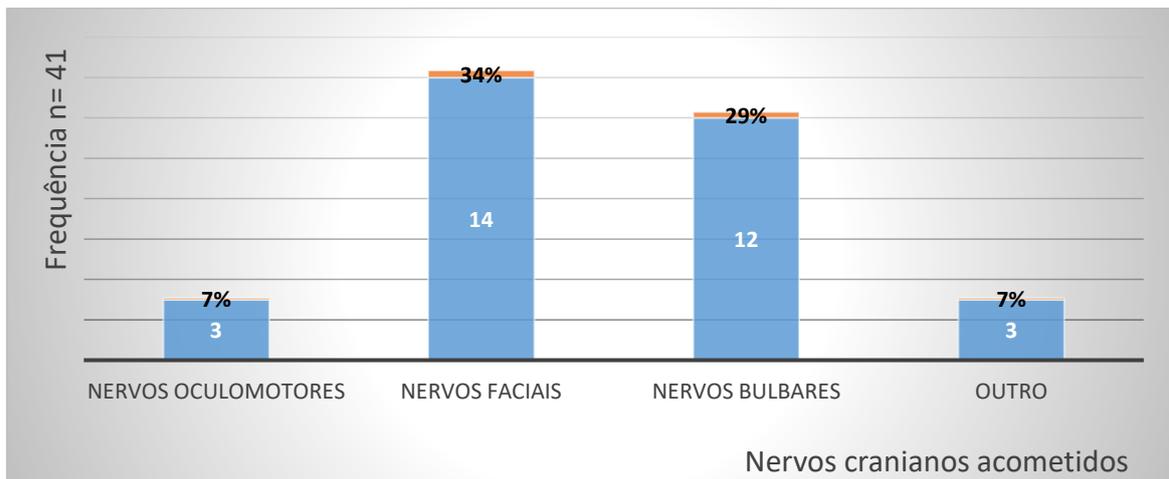


Figura 4. Frequência de alterações de nervos cranianos observados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

A fraqueza muscular também foi analisada conforme a **figura 5**.

Na admissão 51% dos pacientes apresentava força cervical preservada. Pode-se observar pelo gráfico que a fraqueza dos membros inferiores foi mais grave que a dos membros superiores. A paresia de membros superiores teve predomínio de força grau 4 conforme a escala de força do MRC. A paresia dos membros inferiores também teve predomínio de força grau 4.

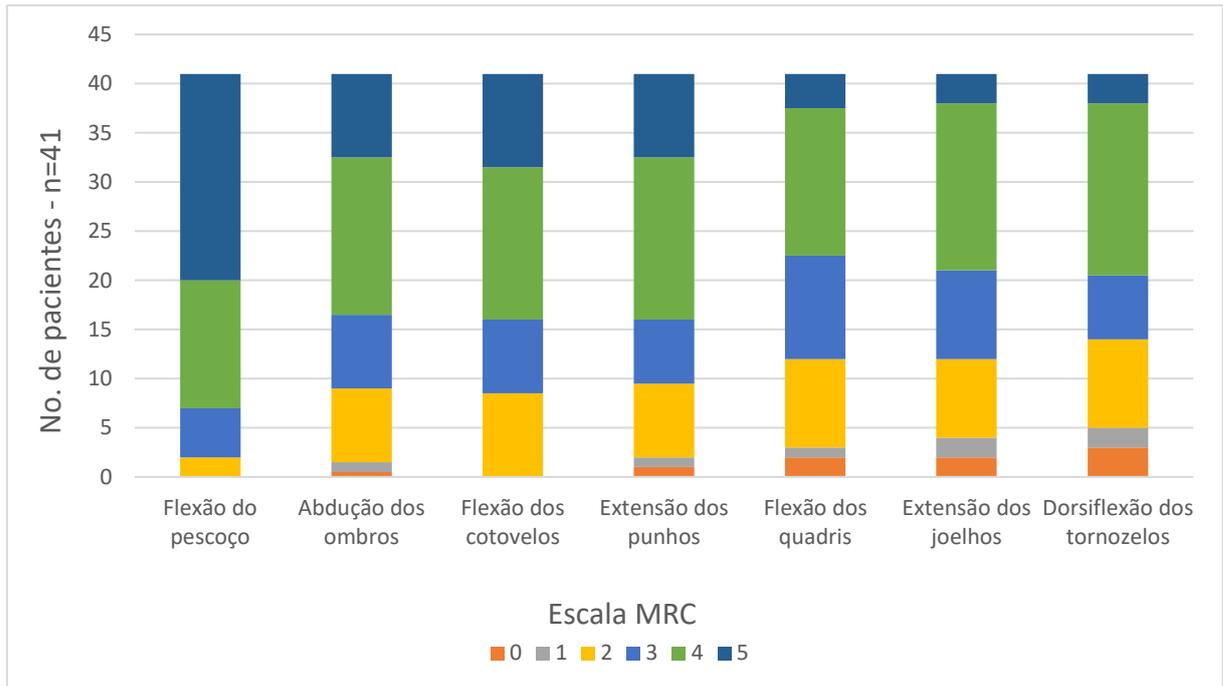


Figura 5. Distribuição da fraqueza muscular conforme escala do MRC no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Os reflexos osteotendinosos foram analisados conforme a **figura 6**. Nota-se que a maioria dos pacientes apresentava arreflexia já na admissão.

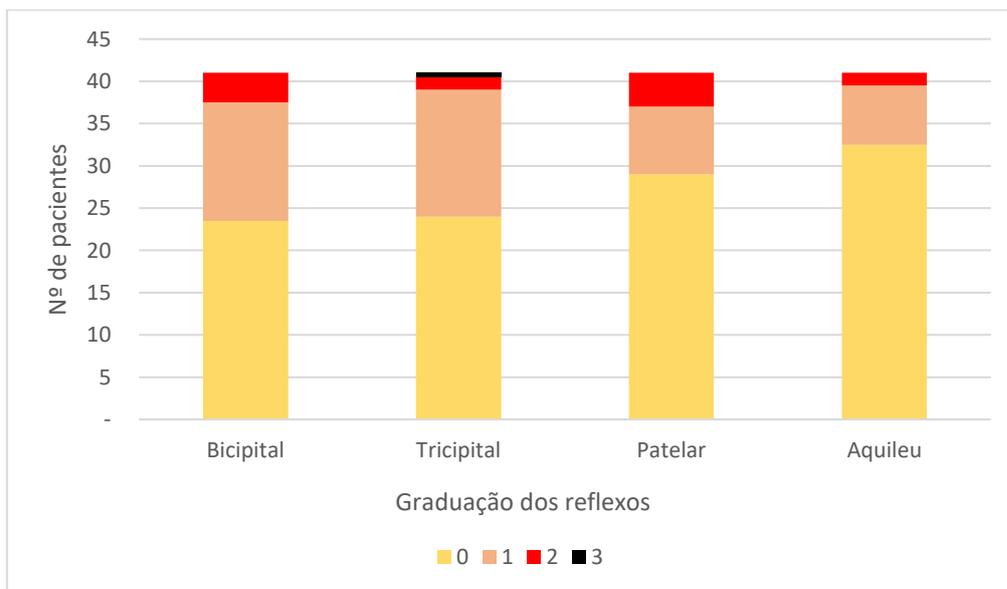


Figura 6. Graduação da intensidade dos reflexos osteotendinosos no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Durante o exame neurológico na admissão, 54% dos casos apresentavam déficits sensitivos conforme distribuição: pernas foram os locais mais acometidos pelas perdas sensoriais (46%), braços (22%), tronco, vértex e rosto com (5%). conforme **figura 7**.

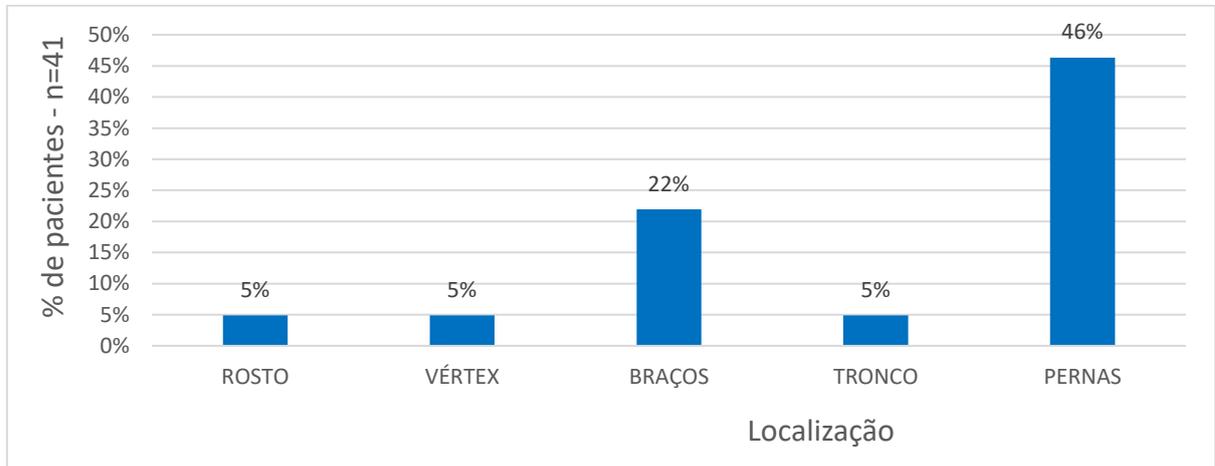


Figura 7. Localização de déficits sensitivos no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a maio de 2019.

Os déficits de sensibilidade dolorosa, vibratória e palestésica foram igualmente prevalentes presentes em 27% dos pacientes cada uma conforme **figura 8**.

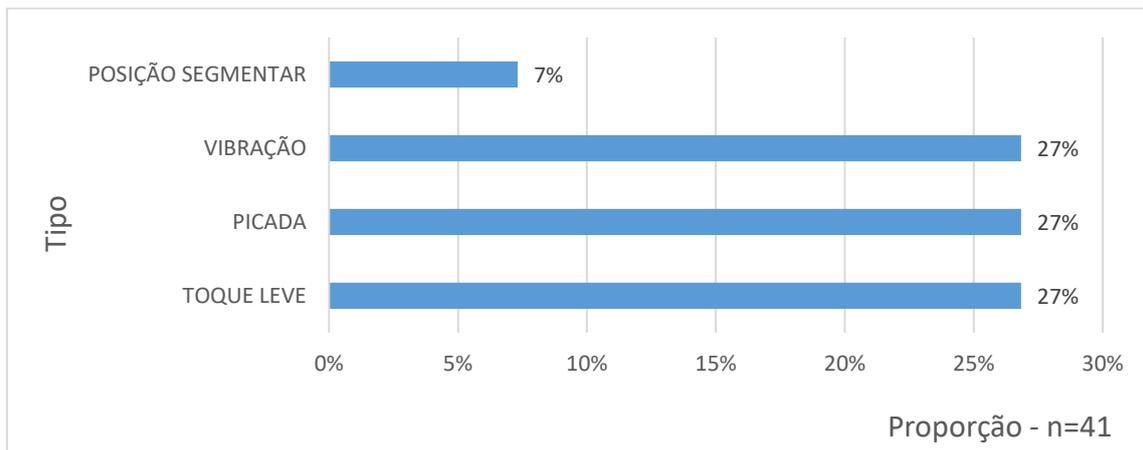


Figura 8. Tipos de déficits sensoriais identificados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Ataxia foi encontrada em 6 (15%) dos pacientes.

Disfunção autonômica esteve presente em 42% dos pacientes estudados, sendo que as alterações de pressão arterial foram as mais observadas (20%) seguida por disfunção vesical (17%), gastroentérica (7%) e cardíaca (5%). Não houve disfunção pupilar conforme **figura 9**.

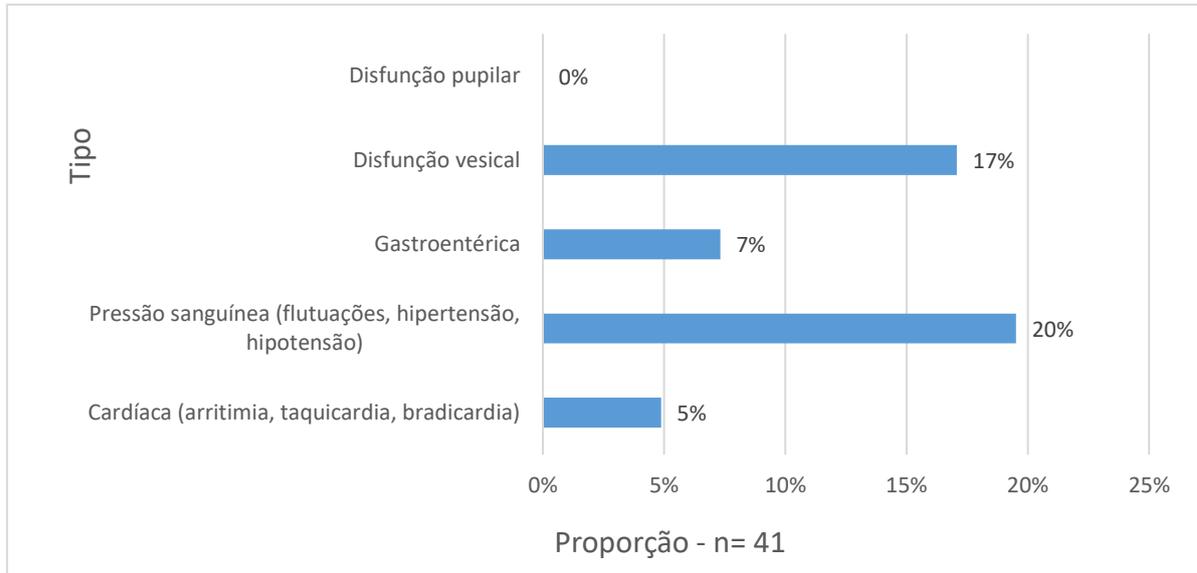


Figura 9. Tipos de disfunção autonômica identificados no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Os casos foram classificados dentre as variantes da SGB, síndrome de Miller Fisher e suas sobreposições de acordo com a classificação adaptada de Wakerley (Wakerley et al 2014). Dentre os pacientes, 83% apresentou forma clássica, sem variantes, 2% apresentou forma faringocervicobraquial, 2% síndrome de Miller Fisher, 7% sobreposição SGB-SMF, 5% sobreposição SMF-FCB. Não houve casos de SGB forma paraparética.

Trinta e nove dos 41 pacientes realizaram eletroneuromiografia durante a admissão hospitalar e foram classificados segundo o estudo de condução dos nervos. Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA) foi encontrada em 54% dos casos, 23% neuropatia axonal motora aguda (NAMA), 20% neuropatia axonal sensitiva-motora aguda (NASMA) e 3% forma indeterminada.

Para avaliar incapacidade, foi utilizada a escala de incapacidade da SGB adaptado de Hughes – **Anexo B** (Fokke et al 2013). Na admissão, 54% dos pacientes apresentavam grau 4 de incapacidade, 17% grau 3, 12% grau 2, 10% grau 5 e 7% grau 1.

As **figuras 10 e 11** descrevem-se os graus de incapacidade na admissão comparados a classificação das variantes clínicas da SGB e a classificação segundo o estudo de condução nervosa.

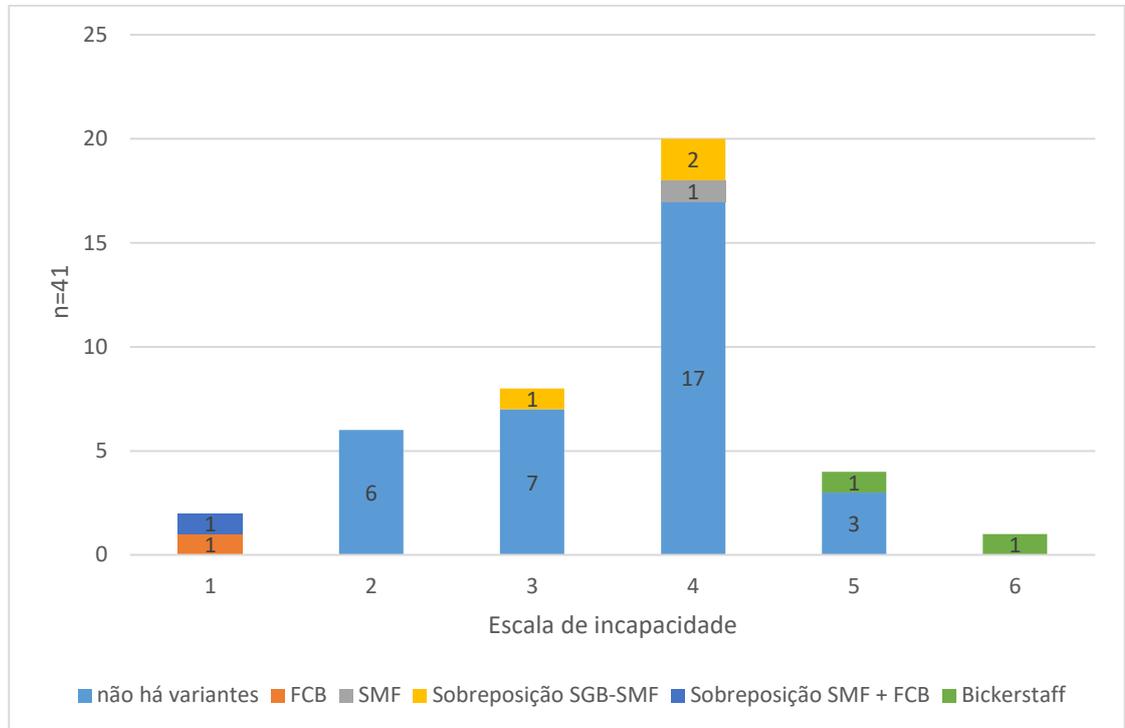


Figura 10. Grau de incapacidade observado nos diferentes subtipos clínicos no momento da admissão em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

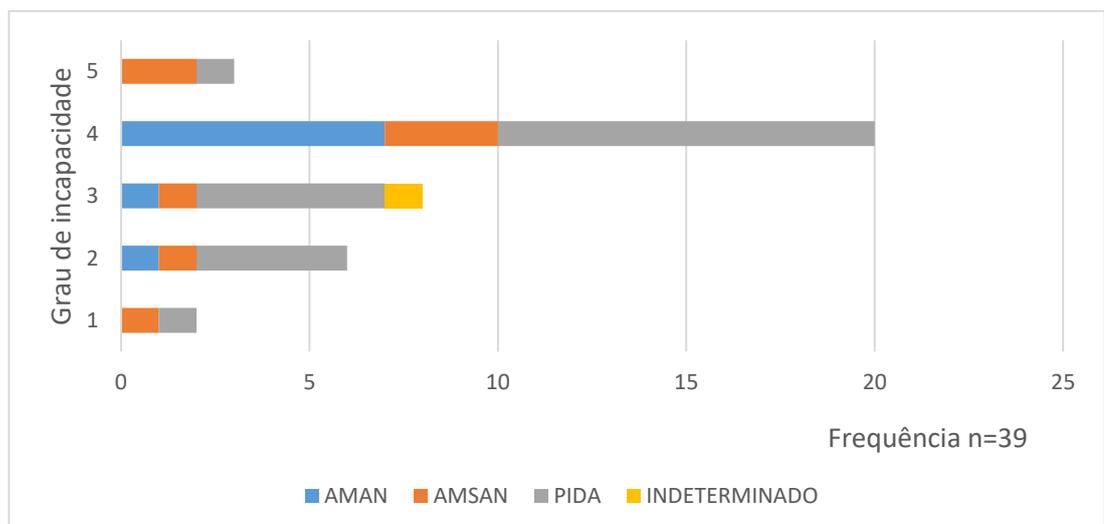


Figura 11. Grau de incapacidade observado nos diferentes subtipos de alteração de condução nervosa no momento da admissão em 39 pacientes com SGB classificados conforme estudo de condução de nervos, atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Os pacientes tiveram proposta de avaliação após 4, 8, 13, 26 e 52 semanas da admissão. A **figura 12** exibe o percentual do grau de incapacidade dos pacientes na sua última avaliação. Alguns pacientes não compareceram a todas as avaliações.

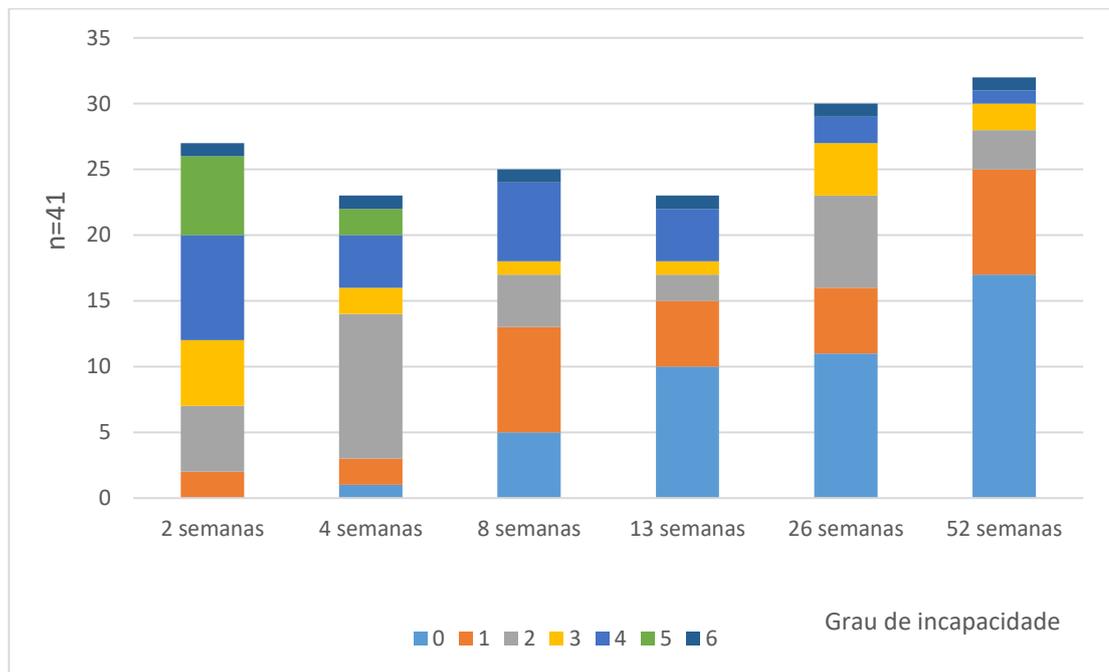


Figura 12. Evolução do grau de incapacidade observada durante as 52 semanas de acompanhamento em pacientes com SGB atendidos em centro de referência no Distrito Federal no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Na **figura 13**, observa-se que 41% dos pacientes apresentaram incapacidade grau 0 na sua última avaliação exibindo melhora completa de sintomas. Logo abaixo, apresenta-se uma comparação entre o grau de incapacidade na admissão e na última avaliação dos pacientes, sendo evidente a diminuição importante da incapacidade ao longo do período de acompanhamento. Houve um caso de óbito dentre os participantes (2%) no período de 01 ano.

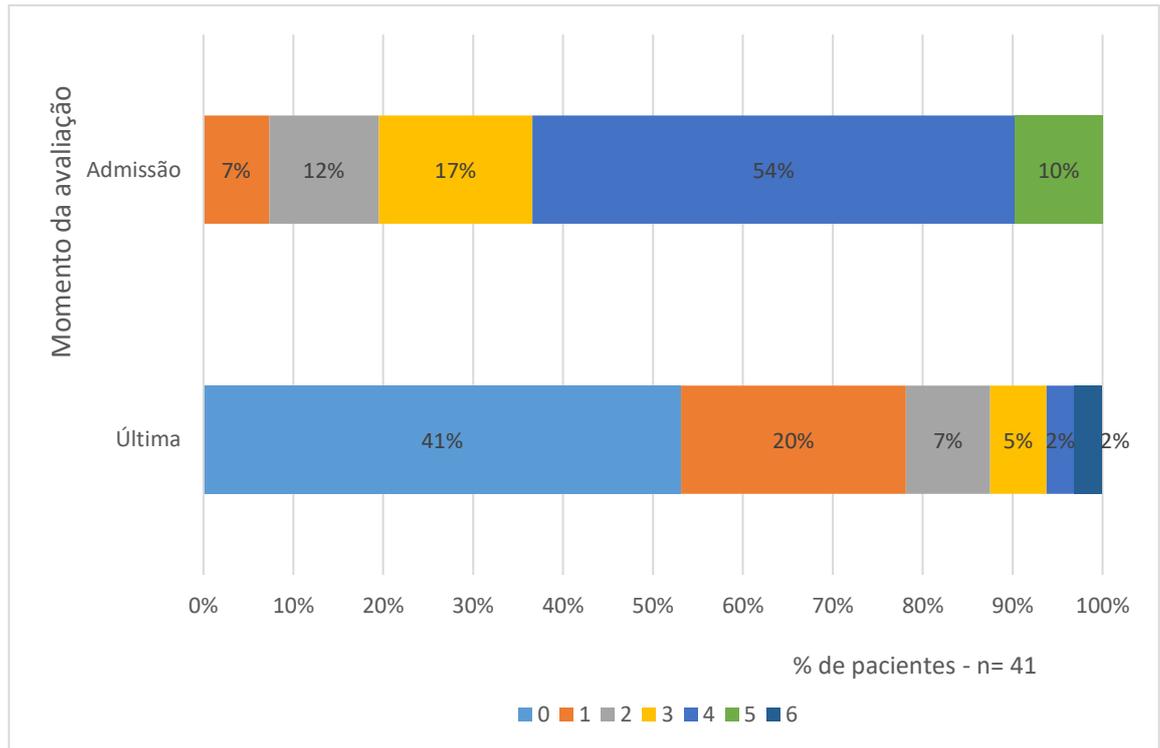


Figura 13. Grau de incapacidade (escala de 0 a 6) observado na admissão e comparado com a última avaliação de seguimento em pacientes com SGB atendidos no IHBDP no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Dos 41 pacientes admitidos, 37 (90%) receberam imunoglobulina humana e 10% não foi tratado. Nenhum participante realizou plasmaférese. A mediana entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi de 6 dias. A imunoglobulina humana foi realizada na dose de 2g/kg, sendo que 86% dos pacientes realizou o tratamento em até 5 dias e 6% entre 6 e 10 dias. Houve flutuação dos sintomas (recaídas) em 6%, nos quais foi realizado novo ciclo de imunoglobulina humana na mesma dose.

Internação em UTI ocorreu em 17% dos pacientes e 15% apresentou necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica. A mediana de tempo permanência em UTI foi 8 dias.

As complicações ocorridas durante a permanência em UTI foram: pneumonia em 5 pacientes, pneumotórax em 2 pacientes, estenose traqueal em 1 paciente, trombose venosa profunda em 1 paciente, hipocalcemia em 1 paciente, óbito em 1 paciente (descrito no apêndice).

Após seguimento longitudinal, 3 pacientes apresentaram alteração de diagnóstico, sendo que 2 apresentaram transição para PIDC e 1 apresentou diagnóstico final de ataxia aguda pós-

infeciosa de etiologia indefinida. Houve 01 caso de óbito dentre os participantes. (descrição em anexo).

Na figura 14 apresenta-se a probabilidade acumulada de sobrevida dos pacientes até o desfecho de melhora, definido como redução de 1 ponto no grau de incapacidade ao longo do período de observação. Observou-se que a maioria dos pacientes apresentou melhora até a décima semana de observação e que a mediana até o aparecimento da melhora foi 4 semanas (IC95% 1,1 a 6, 2).

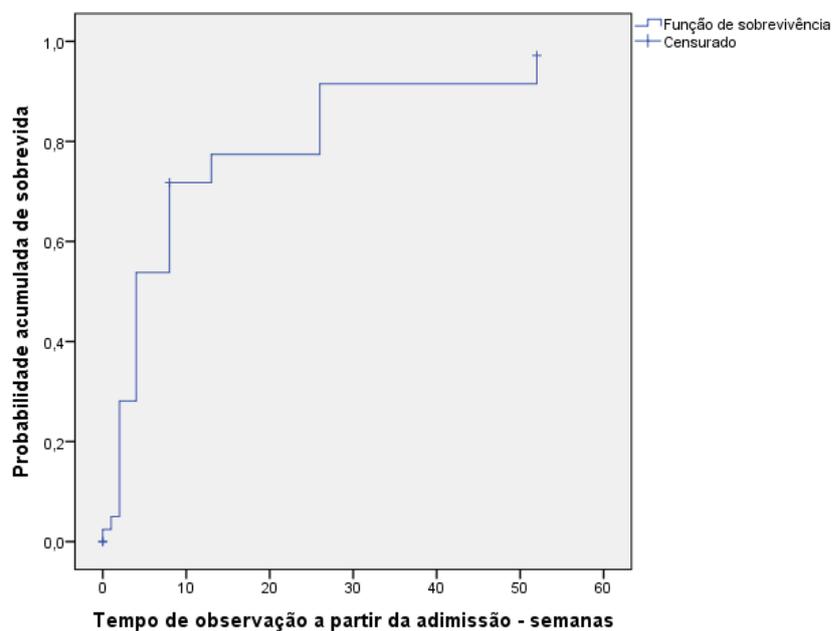


Figura 14. Probabilidade acumulada de sobrevida (método de Kaplan-Meier) até o desfecho de melhora do grau de incapacidade em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Na figura 15 demonstra-se que os pacientes, independentemente do grau de incapacidade inicial dividido em dois estratos de 1 a 3, e de 4 a 6, apresentaram tempo semelhante até o desfecho de melhora definido como redução de 1 ponto no grau de incapacidade ao longo do período de observação.

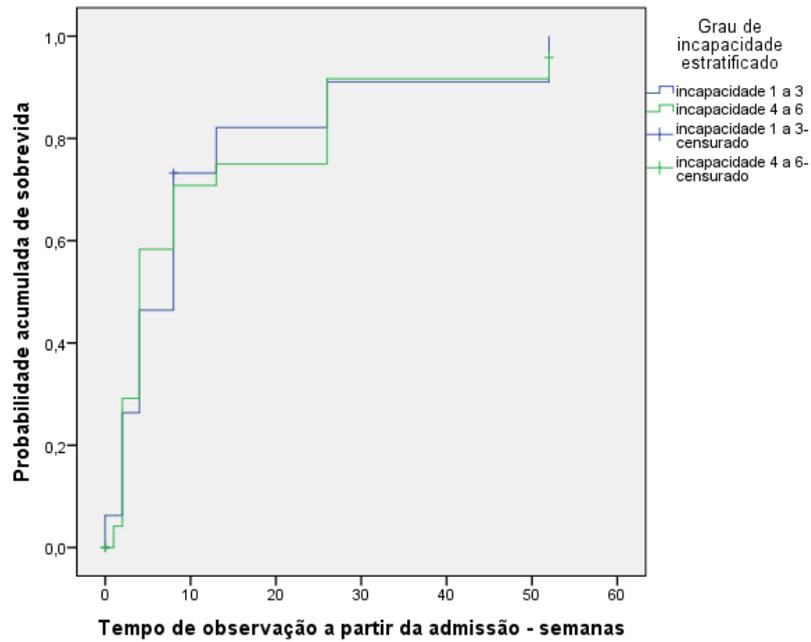


Figura 15. Probabilidade acumulada de sobrevivida (Kaplan-Meier), conforme grau de incapacidade, até o desfecho de melhora da incapacidade em pacientes com SGB atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Tabela 3. Características individuais de quatro pacientes com SGB associada à infecção por vírus dengue atendidos no IHBDF no período de maio de 2017 a abril de 2019.

Paciente	Sexo, Idade	Diagnóstico virológico	Eventos anteriores	Sintomas precedendo infecção por arbovirus	Características neurológicas na admissão	Estudo de condução dos nervos	LCR	TX	Evolução Recuperação (52 semanas)
1	F 60 anos	Sorologia DENV	Resfriado comum Gastroenterite	<i>Rash</i> cutâneo Diarreia	Escala de incapacidade 3 Presença de: déficit sensitivo, dor, comprometimento de nervos cranianos, ataxia; Ausência de disfunção autonômica Sem variantes	PIDA	Nível de proteína no LCR: 0,12g/l Cel: 0	IVIg	Ausência de complicações Escala de incapacidade 1
2	M 12 anos	Sorologia DENV	Nenhum	Nenhum	Escala de incapacidade 2 Presença de dor Ausência de: déficit sensitivo, comprometimento de nervos cranianos, ataxia, disfunção autonômica Sem variantes	PIDA	Não realizado	Não realizado	Ausência de complicações Escala de incapacidade 0

3	M 33 anos	Sorologia DENV	Dengue	Picada de mosquito Febre <i>Rash</i> cutâneo Artralgia	Escala de incapacidade 4 Presença de: disfunção autonômica (pressão sanguínea e disfunção vesical), comprometimento de nervos cranianos, ataxia; Ausência de: dor, déficits sensitivos Sem variantes	PIDA	Nível de proteína no LCR: 0,43g/l Cel: 3	IVIg	Ausência de complicações Escala de incapacidade 0
4	M 42 anos	Sorologia DENV	Nenhum	Nenhum	Escala de incapacidade 5 Presença de: dor, disfunção autonômica (pressão sanguínea); Ausência de: comprometimento de nervos cranianos Impossível examinar: ataxia, déficits sensitivos Sem variantes	Não realizado	Nível de proteína no LCR: 0,74g/l Cel: 1	IVIg	Complicações: internação em UTI e Ventilação mecânica. Escala de incapacidade 3

Escala de incapacidade de Huges et al, 1978 (Anexo B). DENV: vírus dengue. LCR: líquido cefalorraquidiano. PIDA: polirradiculopatia inflamatória desmielinizante aguda. UTI: unidade de terapia intensiva.

Relato do óbito e considerações sobre o seu diagnóstico síndrome específico

Paciente 41 anos, masculino, admitido na emergência do IHBDF em 13/10/2017 com parestesias tipo dormência em membros inferiores, seguida fraqueza e fala lentificada após 12 horas do início das parestesias. Apresentou diarreia 1 semana antes dos sintomas neurológicos por 5 dias e referiu febre nos 2 primeiros dias de diarreia. Permaneceu 2 dias assintomático e em seguida, iniciou com os sintomas neurológicos descritos.

No momento da admissão o paciente não referiu febre ou cefaleia. Hipertensão arterial sistêmica em tratamento com anti-hipertensivos, foi a única comorbidade relatada. O exame neurológico foi anormal com disartria flutuante e períodos de fala normal/preservada, hemiparesia incompleta braquiocrural a esquerda (mímica simétrica), no teste da marcha o paciente se abaixava com lenta queda ao solo, escala de coma de Glasgow (ECG) 15, pupilas isocóricas e fotorreagentes, motilidade ocular extrínseca, mímica, motilidade da língua e palato preservados. Reflexo cutâneo plantar em flexão bilateral, reflexos osteotendinosos presentes e simétricos, sensibilidade superficial e profunda preservadas, coordenação preservada a direita, contralateral a hemiparesia. A tomografia computadorizada de crânio com contraste foi normal na admissão.

Após 24 horas o paciente evoluiu com parestesias tipo dormência/formigamento e perda de força em membros inferiores, seguida de parestesias e fraqueza também em membros superiores, pior a esquerda, abolição de reflexos exceto tricipital e aquileu que estavam hipoativos além de disfagia e disartria. Evoluiu com pneumonia em base pulmonar esquerda aspirativa com dispneia, febre e leucocitose.

O exame do líquido cefalorraquiano (LCR) no 2º dia de internação mostrou raquimanometria 20 cm de LCR, ausência de células nucleadas, proteínas totais =27 mg/dl, glicorraquia = 67, com pesquisas e culturas para agentes piogênicos, fungos e BAAR negativas.

Evoluiu com piora da disfagia, retenção urinária, insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica sob sedação/analgesia com fentanil e midazolan e crise hipertensiva. Aventada hipótese diagnóstica de Síndrome de Guillain Barré e diferencial de polirradiculoneurite ou mielite. Iniciou uso de Imunoglobulina Humana 34gramas/kg/dia, por 5 dias e antibioticoterapia com levofloxacino e clindamicina parenteral.

Evoluiu em 48 horas da admissão com hipotensão arterial, necessitando de uso de noradrenalina, bem como mudança do esquema antimicrobiano para piperaciclina-tazobactam.

No 3º dia foi admitido na UTI com 72 horas de evolução sendo indicado ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma, não realizados.

No 4º dia de evolução manteve episódios disautonômicos com bradicardia e taquicardia recorrentes, sendo retirada a sedação sem despertar do paciente, ECG 3.

No 5º dia de evolução, sem sedação/analgesia há 48 horas, sem febre, com melhora da leucocitose, tendência a hipertensão arterial, se manteve sem despertar, RASS -5, tetraplegia flácida com arreflexia global, pupilas isocóricas e fotorreagentes, ausência dos reflexos de tosse, córneo palpebral, oculocefálico ou resposta à dor. Ausência de sinais meningeoradiculares.

O exame do LCR no 10º dia de evolução mostrou-se límpido e incolor, com 7 células nucleadas com predomínio linfomonocitário, proteínas totais de 48mg/dL, glicorraquia de 120 mg/dL, e pesquisas microbiológicas negativas. Evoluiu com hipotensão, febre, por provável infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central, e óbito no 11º dia de admissão.

O caso do paciente que evoluiu para o óbito apresenta características clínico evolutivas compatíveis com SGB pela instalação gradual maior que 12 horas, uma vez que a definição de caso estabelece que a piora motora ocorra entre 12 horas e 28 dias, evolução precoce com hiporreflexia/arreflexia, Quadro de fraqueza ascendente com acometimento de membros inferiores seguida de fraqueza em membros superiores, disartria e disfagia severas, lembrando a forma clássica de paralisia na SGB com acometimento bulbar; presença de disautonomia caracterizada por períodos de taquicardia e bradicardia alternante e recorrente, hipotensão alternada com hipertensão arterial e retenção urinária por bexiga neurogênica flácida. A presença de reatividade pupilar sugere preservação da parte autonômica do nervo oculomotor que inerva o corpo ciliar após sinapse no gânglio ciliar.

A retenção urinária merece o diagnóstico diferencial com mielite, porém não tivemos nível sensitivo ou padrão sugestivo de lesão cervical (tetraparesia) ou tóraco lombar (paparesia) no início do quadro. A retenção urinária é relatada em 25 a 52% dos casos nas maiores casuísticas na SGB.

A encefalite por herpes simples e varicela zóster apresentam no liquor hemácias/xantocromia por serem necrotizantes o que não tivemos nas 2 amostras coletadas e a encefalite por enterovírus comumente é parainfecciosa e não pós infecciosa como na evolução do caso. A presença de convulsões é frequente nas encefalites e não foram observadas no caso. Foram descartadas infecções pelo HIV, vírus da família Herpes e sífilis por sorologias negativas.

A presença de rebaixamento do nível de consciência precedido por disfagia e disartria sugere o acometimento do tronco encefálico e este por sua vez associado a paralisia flácida com arreflexia/hiporreflexia global, disautonomia severa cardiovascular e vesical, dissociação proteinocitológica no LCR apontam para a Encefalite de Bickerstaff (EB), uma variante da SGB.

A presença de lesões desmielinizantes encefálicas foi descrita na SGB, e a presença de lesões de nervo periférico em casos de encefalomielite aguda disseminada sugere que ambas as condições representam um espectro de doença desmielinizante com predomínio de acometimento periférico ou central. A ressonância magnética do encéfalo e medula e o anticorpo anti-GQ1b seriam necessários para maior esclarecimento diagnóstico, mas não puderam ser realizados.

Seguindo a descoberta do anticorpo anti-GQ1B em pacientes com SMF e BBE ficou evidente que ambas as condições são parte similares do mesmo espectro de doença envolvendo um processo imunomediado com antecedente de desencadeante infeccioso, corroborados por achados clínicos, histopatológicos, neurofisiológicos nos dois grupos. Esses achados suportam a hipótese de sobreposição de SGB/EB.

6. Discussão

A constituição da presente coorte clínica permitiu descrever o perfil clínico, laboratorial e eletroneuromiográfico de pacientes com a SGB no Distrito Federal acompanhados ao longo de dois anos de observação. Também foi possível identificar quatro pacientes expostos a DENV como evento desencadeador da SGB, enriquecendo assim o leque de fatores desencadeadores que podem ser observados no Distrito Federal associados à SGB.

No presente estudo, observa-se que a média de idade dos pacientes com SGB foi de 40 anos, um pouco abaixo da média encontrada em outros estudos na América do Sul e na Ásia que foi de 51 anos. (Cea et al 2015, Kulkantrakorn et al 2017). A proporção de acometimento da doença segundo sexo biológico foi (1,5:1) compatível com a literatura (1,5:1). (Govoni & Granieri 2001, Van der Meché et al. 1995, Ravasio et al 1997). A presença de eventos anteriores foi caracterizada em 83% dos casos, valor semelhante ao observados em outros trabalhos. (Al-Hake et al 2019).

Em relação ao quadro clínico, a frequência de dor nos pacientes foi compatível com o observado em um estudo na Dinamarca (55%), porém bem maior que o observado em um estudo Tailândes. (Al-Hake et al 2019, Kulkantrakorn et al 2017). Isso pode ter ocorrido pois no presente estudo, assim como no dinamarquês, dor fazia parte do questionário avaliado, o que pode ter aumentado a frequência de relatos dos pacientes.

O envolvimento de nervos cranianos foi observado em 54% dos pacientes, porcentagem semelhante a encontrada em revisões. Oftalmoparesia esteve presente em apenas 7% dos pacientes, valor bem abaixo do relatado que é de 20%. (Donofrio 2017).

Algum grau de hiporreflexia/arreflexia foi encontrada em 100% dos pacientes. Em um estudo francês a prevalência foi 98% e 90% em um estudo tailândes. (Grapperon et al 2018) (Kulkantrakorn et al 2017). Déficits sensitivos foram encontrados em 54% dos casos, número muito maior do que o esperado segundo revisões. (Donofrio 2017). Entretanto, o valor foi semelhante ao encontrado em alguns outros estudos (53,3%, 78%). (Kulkantrakorn et al 2017, Al-Hakem et al 2019).

Disfunção autonômica esteve presente em 42% dos pacientes estudados, valor bem acima do observado na literatura (10%, 17%). Os tipos de disfunção autonômica foram compatíveis com os relatados. (Kulkantrakorn et al 2017, Al-Hakem et al 2019).

A forma clássica foi a variante mais comum em nossa série de casos (83%), valor acima do observado quando comparada a outras, 70% e 69% (Grapperon et al 2018, Kulkantrakorn et

al 2017). Apenas 2% dos pacientes apresentou forma FCB e SMF pura. Na literatura essas taxas variam muito conforme o país. Em estudo realizado no Canadá a frequência de SMF foi de 8,7%, França 8%, Tailândia 6,7%, Japão 17%, Dinamarca 10%. (Martic et al. 2018, Grapperon et al. 2018, Kulkantrakorn et al 2017, Wakerley et al 2016, Al-Hakem et al 2019). Já a forma FCB foi relatada na literatura em 2%, 6,7% e 1,9% dos pacientes. (Grapperon et al 2018, Kulkantrakorn et al 2017, Wakerley et al 2016). Sobreposição SGB-SMF foi observada em 7% de nossos casos e sobreposição SMF- FCB em 2%. Existem poucos relatos dessas formas em outros trabalhos. O estudo japonês, já citado antes, revelou taxa menor que 1%. (Wakerley et al 2016).

Quando avaliamos os subtipos segundo o estudo de condução nervosa, a forma mais comum encontrada foi PIDA que é compatível com a literatura (frequência que variou de 58% a 66,7%) segundo os trabalhos avaliados. (Kulkantrakorn et al 2017, Martic et al 2018, Cea et al 2015). Nossa taxa de NAMA e NASMA foi 17% e 15%, respectivamente. Um estudo realizado no Chile se mostrou semelhante com taxa de 26,7% de formas axonais. (Cea et al 2015).

Na admissão dos pacientes, o grau de incapacidade mais comumente encontrado foi grau 4 (54%). Desses casos, a maioria eram forma clássica de SGB e subtipo PIDA. Dos subtipos desmielinizantes, 64% apresentou grau de incapacidade maior ou igual a 4. Esses achados são compatíveis com outro estudo também realizado na América do Sul em que o grau de incapacidade mais frequente foi 4, a maior frequência foi no sexo masculino (2,3;1), PIDA foi encontrada em 59,2% dos casos, 51,2% descreveram quadros infecciosos prévios. (Cea et al 2015).

Na avaliação de desfecho, 61% dos casos apresentou grau de incapacidade 0 ou 1. Esse valor é semelhante ao encontrado em estudo tailandês e canadense. (Kulkantrakorn et al 2017, Martic et al 2018). No contexto da pandemia do COVID-19, alguns casos realizaram as últimas avaliações por videoconferência, sendo utilizadas perguntas referentes a escala de incapacidade de Hughes (**Anexo B**) para avaliação do quadro.

Dos 37 casos tratados, todos receberam imunoglobulina humana. Quatro pacientes não realizaram tratamento específico com imunoglobulina humana, pois foram atendidos em outro hospital na fase aguda, sendo transferidos para o IHBDF apenas no acompanhamento ambulatorial.

A necessidade de ventilação mecânica (15%) foi bem abaixo do observado em estudo de revisão (30%), apesar disso, ela foi compatível com estudo realizado na Tailândia (13,3%) (Kulkantrakorn et al 2017).

Trinta e quatro pacientes (83%) apresentaram eventos anteriores ao episódio de SGB, podendo representar o fator desencadeante as alterações imunológicas responsáveis pela fisiopatologia da síndrome. Vinte e nove pacientes (71%) apresentaram eventos de provável etiologia infecciosa (infecção de trato respiratório superior e gastroenterite/diarreia), corroborando a importância das doenças infecciosas como desencadeadoras do processo.

Quatro pacientes (10%) apresentaram sorologia positiva para DENV. Não houve nenhuma relação detectável por exames laboratoriais específicos para os vírus Zika e Chikungunya. Talvez o número pequeno e decrescente de casos de infecção por ZIKV no Distrito Federal, possa explicar esse fato, já que se esperava observar alguns casos associados a essa infecção conforme descrita no Brasil e nas Américas. Na Colômbia a incidência de SGB relacionada ao vírus Zika, diagnosticada e reportada é de 0,42% (Méndez et al 2017). Como o Brasil teve a maior incidência de infecção por Zika no mundo (Salles et al 2018), esperava-se uma incidência maior de SGB nesses pacientes (Lima et al 2019).

A incidência das infecções por Zika e Chikungunya no Distrito Federal foram respectivamente: em 2017, 2,7 casos/100.000 habitantes e 5,1 casos/100.000 habitantes; em 2018, 1,6 casos/100.000 habitantes e 2,6 casos/100.000 habitantes; em 2019, 2 casos/100.000 habitantes e 1,2 casos/ 100.000 habitantes. (Informe Epidemiológico SVS/SES-DF).

Além disso, trabalhos vem sugerindo identificar associação entre a cobertura vacinal para febre amarela e incidência de outros arboviroses. Góes et al analisaram a possível associação da vacina contra febre amarela com efeito protetor contra a microcefalia relacionada ao ZIKV em municípios brasileiros divididos em grupos. Houve sete grupos significativos de casos de microcefalia confirmados de alto risco, com quatro deles localizados no Nordeste, onde as taxas de vacinação contra a febre amarela eram as mais baixas. Os aglomerados abrigavam apenas 2,9% da população total do Brasil, mas 15,2% dos casos confirmados de microcefalia. A hipótese era que as mulheres grávidas em regiões com cobertura vacinal contra febre amarela alta podem representar seus filhos para um menor risco de desenvolvimento de microcefalia. Reiteram a necessidade de estudos sistemáticos para confirmar a possível ligação entre a cobertura da vacinação contra febre amarela baixa, infecção pelo vírus Zika e microcefalia. (Góes et al 2016).

A cobertura vacinal para febre amarela no DF foi em média 90,52% entre 2015 e 2019 (Programa Nacional de Imunizações. Tabnet 20/06/2020).

Sintomas e fatores de exposição e história de apresentação de alguns sintomas que poderiam sugerir infecção pelos três arbovírus estudados foram relatados pelos pacientes: picada de mosquito (5%), febre (32%), *rash* cutâneo ou exantema (7%), artralgia (7%), diarreia (20%), mesmo sem a sua detecção. Dentre os sintomas e fatores questionados, não foram referidos contactantes intradomiciliares recentes infectados por ZIKV, conjuntivite, edema de membros inferiores ou artrite.

O estudo da associação entre a infecção por ZIKV e a SGB é desafiador, considerando que o vírus causa uma infecção com um período de viremia curto (Baud et al 2017) que reduz a oportunidade para a sua detecção e os testes sorológicos disponíveis ainda não apresentam acurácia adequada (Sharp et al 2019) o que também dificulta a detecção de pelo menos uma marca sorológica que pudesse apontar para a infecção por ZIKV como evento desencadeador da SGB.

Mesmo assim, a tentativa de identificação da real incidência de SGB relacionada a infecção por ZIKA, assim como outros arbovírus tem relevância, dada a morbidade da SGB. Peixoto e colaboradores descrevem em seu estudo de custos, impactos diretos relacionados a hospitalização, propedêutica com laboratório, radiologia, tratamento com imunoglobulina, reabilitação e indiretos com morbimortalidade, afastamento laboral e sequelas permanentes inerentes a condição da doença: custo total do SGB associado ao ZIKV no Brasil foi de US \$ 11 997 225,85. (Peixoto et al 2019)

As principais limitações do estudo foram o pequeno número amostral que não permitiu a exploração mais detalhada de fatores associados ao prognóstico dos pacientes, no entanto, conforme descrito acima, trata-se de uma coorte composta pela maioria de pacientes com SGB tratados na rede pública do DF ao longo de 2 anos. A falta de acesso aos pacientes tratados na rede privada constitui uma limitação importante que deve ser levada em consideração devido que fatores tais como o estrato socioeconômico.

Outro fator limitante foi o não seguimento (dois pacientes) ou seguimento irregular de alguns pacientes após a alta hospitalar. Algumas hipóteses podem ser levantadas para justificar esse fenômeno, uma delas é que, com a melhora clínica, os pacientes não tiveram mais interesse na avaliação, fato comumente observado neste tipo de coorte clínica. Outra poderia ser a dificuldade de transporte já que muitos residiam longe do hospital. Finalmente, o surgimento

da pandemia de covid-19 também teve impacto negativo na avaliação presencial final de alguns dos pacientes estudados.

Os resultados são especialmente relevantes para o cenário local, levando em consideração que a maioria de pacientes com suspeita de SGB são tratados no centro de referência onde o estudo foi realizado, ao mesmo tempo em que traçam o perfil da doença no DF e permitindo a comparação com o perfil da doença observado em outros países.

Assim, o presente estudo contribui para enriquecer a informação sobre SGB no Brasil e mostra que deve haver um alerta permanente sobre as possíveis condições desencadeadoras do quadro. No presente caso, o esforço dedicado à detecção de evidências de infecção por arbovírus permitiu confirmar que pelo menos a infecção por DENV foi relevante como evento desencadeador no período observado.

Também é digno de nota a observação ao longo de 52 semanas que permitiu, mesmo com certa incompletude de algumas avaliações, demonstrar que a maioria dos pacientes melhora durante as primeiras semanas de evolução, mas que há pacientes que demoram a apresentar melhora.

Conclusão

A SGB no Distrito Federal apresenta-se maioritariamente como um agravo não letal em pessoas adultas do sexo masculino com antecedentes de eventos desencadeadores da síndrome.

A forma clínica mais comum é a forma clássica e a maioria dos pacientes apresenta grau elevado de incapacidade no momento da internação. Os sintomas mais comuns foram: grau 4 de incapacidade, envolvimento de nervos cranianos, déficit sensitivos, sem variantes clínicas, evento prévio infeccioso.

As alterações laboratoriais mais frequentes foram: celularidade líquórica menor que 5. Dissociação proteinocitológica em 44%.

As alterações eletroneuromiográficas mais frequentes foram: compatíveis com PIDA.

A maioria dos pacientes apresentou melhora até a décima semana de observação e a mediana até o aparecimento da melhora foi 4 semanas, não havendo relação entre o tempo até a melhora dos sintomas e o grau de incapacidade apresentado no momento da internação.

A exposição recente à infecção por arbovírus como evento potencialmente desencadeador da SGB foi identificada em 10% dos pacientes. Não houve detecção de exposição a ZIKV ou CHIKV.

Os resultados do estudo contribuem para o aprimoramento do conhecimento sobre o comportamento da SGB no Distrito Federal e alertam sobre o papel de arbovírus na gênese da doença.

Referências bibliográficas

1. Al-Hakem H, Sindrup SH, Andersen H, de la Cour CD, Lassen LL, van den Berg B et al. Guillain–Barré syndrome in Denmark: a population-based study on epidemiology, diagnosis and clinical severity. *Journal of Neurology*. 2019; 266 (2): 440-9.
2. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends in Immunology*. 2004; 25: 61-6.
3. Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, McFarlin DE, Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2: 750–3.
4. Brettschneider J, Claus A, Kassubek J, Tumani H. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases *Journal of Neurology*. 2005; 2(9):1067-73.
5. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016; 387(10027):1531-9.
6. Cea G, Jara P, Quevedo F. Características epidemiológicas del síndrome de Guillain-Barré em población chilena: estudio hospitalario en un período de 7 años. *Revista Medica de Chile* 2015; 143: 183-9.
7. Chang KH, Lyu RK, Tseng MY, Ro LS, Wu YR, Chang HS et al.). Elevated haptoglobin level of cerebrospinal fluid in Guillain-Barré syndrome revealed by proteomics analysis. *Proteomics Clinical Applications*. 2007; 1: 467–75.
8. Chavada G, Willison HJ. Autoantibodies in immune-mediated neuropathies. *Current Opinion in Neurology*. 2012; 25(5):550-5.
9. Cheng Q, Jiang GX, Press R, Andersson M, Ekstedt B, Vrethem M, et al. Clinical epidemiology of Guillain-Barré syndrome in adults in Sweden 1996-97: a prospective study. *European Journal of Neurology*. 2000; 7 (6): 685-92.
10. Cho et al. 2018. Approach to Myelopathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2018; 24: 386-406.
11. Da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento OJMD; RIO-GBS-ZIKV Research Group. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurology* 2017; 74:1190–8.
12. D'Aguanno S, Franciotta D, Lupisella S, Barassi A, Pieragostino D, Lugaresi A et al. Protein profiling of Guillain-Barré syndrome cerebrospinal fluid by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Neuroscience Letter*. 2010; 485(1): 49-54.

13. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. *Nature Immunology*. 2016; (9):1102-8.
14. Donofrio P D. Guillain-Barre´ Syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017; 23 (5):1295–309.
15. Dujmovic I, Lunn MP, Reilly MM, Petzold A. Serial cerebrospinal fluid neurofilament heavy chain levels in severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 2013;48(1):132-4.
16. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barre` syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16 (1): 96-101.
17. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014; 137: 33-43.
18. Gonzalez-Escobar G, Valadere AM, Adams R, Polson-Edwards K, Hinds AQJ, Misir A, et al. Prolonged Zika virus viremia in a patient with Guillain-Barré syndrome in Trinidad and Tobago. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2017;41:e136.
19. Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: a century of progress. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(12):723-731.
20. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain- Barre syndrome. *Current Opinion in Neurology*. 2001; 14 (5): 605- 13.
21. Góes Cavalcanti LP, Tauil PL, Alencar CH, Oliveira W, Teixeira MM, Heukelbach J. Zika virus infection, associated microcephaly, and low yellow fever vaccination coverage in Brazil: is there any causal link? *Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(6):563-6.
22. Grapperon AM, Berro M, Salort-Campana E, Verschueren A, Delmont E, Attarian S. Guillain-Barré syndrome subtypes: A clinical electrophysiological study of 100 patients. *Revue Neurologique (Paris)*. 2019;175(1-2):73-80.
23. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of GuillainBarre syndrome: clinical associations and outcome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Annals of Neurology* 1998; 44: 780–8.
24. Hadden RD, Karch H, Hartung HP et al. (2001). *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Preceding infections, immune factors and outcome in Guillain-Barré syndrome. Neurology* 56: 758–65.
25. Han RK, Cheng YF, Zhou SS, Guo H, He RD, Chi LJ et al. Increased circulating Th17 cell populations and elevated CSF osteopontin and IL-17 concentrations in patients with Guillain-Barré syndrome. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(1):94-103.

26. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366(9497):1653–1666.
27. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database System Reviews* 2014;19(9):CD002063.
28. Jacobs BC, Koga M, van Rijs W, Geleijns K, van Doorn PA, Willison HJ, Yuki N. Subclasses of IgG to motor gangliosides related to infections and clinical course in Guillain Barré syndrome. *Journal of Neuroimmunology*. 2008; 194: 181-90.
29. Jander S, Stoll G. Interleukin-18 is induced in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neuroimmunology*. 2001; 114: 253–8.
30. Jin K, Takeda A, Shiga Y, Sato S, Ohnuma A, Nomura H, et al. CSF tau protein: a new prognostic marker for Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2006; 67: 1470–2.
31. Jin T, Hu LS, Chang M, Wu J, Winblad B, Zhu J. et al. Proteomic identification of potential protein markers in cerebrospinal fluid of GBS patients. *European Journal of Neurology*. 2007; 14: 563–8.
32. Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(10):4977–83.
33. Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain*. 2002; 125: 823–34.
34. Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2007;25(31):5671-4.
35. Kuno G, Gómez I, Gubler DJ. Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987; 36(1):153-9.
36. Krueger H, Englert D, Pflughaupt KW. Demonstration of oligoclonal immunoglobulin G in Guillain-Barré syndrome and lymphocytic meningo-radicularitis by isoelectric focusing. *Journal of Neurology*. 1981; 226: 15–24.
37. Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, van Doorn PA. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *Journal of Peripheral Nervous System* 2009;14(4):310–5.
38. Kulkantrakorn K, Sukphullopatt P. Outcome of Guillain–Barré Syndrome in Tertiary Care Centers in Thailand. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2017; 19 (2)

39. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurology* 2013. 12: 1180–8.
40. Lehmsiek V, Süßmuth SD, Brettschneider J, Tauscher G, Felk S, Gillardon F, Tumani H. Proteome analysis of cerebrospinal fluid in Guillain-Barré syndrome (GBS). *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 185: 190–4.
41. Li C, Zhao P, Sun X, Che Y, Jiang Y. Elevated levels of cerebrospinal fluid and plasma interleukin-37 in patients with Guillain-Barre syndrome. *Mediators Inflammation*. 2013; 639712.
42. Li S, Yu M, Li H, Zhang H, Jiang Y. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome. *Mediators Inflammation*. 2012; 260473.
43. Malek E, Salameh J. Guillain–Barre Syndrome. *Seminars in Neurology* 2019; 39:589–95.
44. Marchiori PE, Dos Reis M, Quevedo ME, Callegaro D, Hirata MT, Scaff M, De Oliveira RM. Cerebrospinal fluid and serum antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis, Guillain-Barré syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1990; 48:465–8.
45. Martić V, Božović I, Berisavac I, Basta I, Perić S, Babić M et al. Three-Year Follow-Up Study in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *Canadian Journal of Neurology Sciences*. 2018;45: 269-74.
46. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurology* 2018; 17(6):519–29.
47. Nagamatsu M, Mokuno K, Sugimura K, Kiyosawa K, Aoki S, Takahashi A, Kato K. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1994; 89: 27–30.
48. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2014;19: 2–13.
49. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013; 115: 443–59.
50. Osby E, Noring L, Hast R, Kjellin KG, Knutsson E, Sidén A. Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy. *British Journal of Haematology*. 1982; 51: 531–9.
51. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(16):1513–23.

52. Peixoto HM, Romero GAS, de Araújo WN, de Oliveira MRF. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Brazil: a cost-of-illness study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019; 113(5):252-8.
53. Petzold A, Brettschneider J, Jin K, Keir G, Murray NM, Hirsch NP et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 2009; 40: 42–9.
54. Petzold A, Hinds N, Murray NM, Hirsch NP, Grant D, Keir G, et al. CSF neurofilament levels: a potential prognostic marker in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2006; 67: 1071–3.
55. Petzold T, Sindern E, Ossege-Pohle L, Malin JP. The soluble 60-kDa tumour necrosis factor receptor: no difference found between patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and controls: increasing levels are associated with the recovery from Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology*. 1998; 245: 803–8.
56. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MTT, Soares CN. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2016;74(11):937-43;
57. Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. Zika virus: A Review to clinicians. *Acta Médica Portuguesa*. 2015; 28(6):760-5;
58. Press R, Nennesmo I, Kouwenhoven M, Huang YM, Link H, Pashenkov M. Dendritic cells in the cerebrospinal fluid and peripheral nerves in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Neuroimmunology*. 2005; 159: 165–76.
59. Press R, Pashenkov M, Jin JP, Link H. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Clinical Immunology*. 2003; 23: 259–67.
60. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and predictors in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*. 2012; 83: 711-8.
61. Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012; 12: 102–10.
62. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. In: Annane D (ed) *Cochrane database of systematic reviews*. Wiley, Chichester. 2002; (7):CD001798.
63. Ravasio A, Pasquinelli M, Curro Dossi B, Neri W, Guidi C, Gessaroli M et al. (*Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology*). A prospective study on

- the incidence and prognosis of Guillain-Barré syndrome in Emilia-Romagna region, Italy (1992-1993). *Neurology* 1997; 48(1):214-21.
64. Rinaldi S. Update on Guillain-Barré syndrome. *Journal of Peripheral Nerve System*. 2013;18: 99–112.
 65. Robbiani DF, Bozzacco L, Keefe JR, et al. Recurrent potent human neutralizing antibodies to Zika virus in Brazil and Mexico. *Cell* 2017;169:597–609.e11.
 66. Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, et al. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: a French nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2018;91(13):e1220–e1227.
 67. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, Hop WC, Visser GH, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010;75(16):1439-47.
 68. Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, Leone MA, Naldi P, Molinari R, et al. The expression pattern of inflammatory mediators in cerebrospinal fluid differentiates Guillain-Barré syndrome from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cytokine*. 2010; 51: 138–43.
 69. Sanders ME, Koski CL, Robbins D, Shin ML, Frank MM, Joiner KA. Activated terminal complement in cerebrospinal fluid in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *Journal of Immunology*. 1986; 136:4456–9.
 70. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, Bryan WW, Burns DK, Barohn RJ. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 1999; 22(5): 560-6.
 71. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2001; 24: 311–24.
 72. Segurado OG, Krueger H, Mertens HG. Clinical significance of serum and CSF findings in the Guillain-Barré syndrome and related disorders. *Journal of Neurology*. 1986; 233:202–208.
 73. Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Staples JE, Gregory CJ, Waterman SH. Dengue and Zika virus diagnostic testing for patients with a clinically compatible illness and risk for infection with both viruses. *MMWR Recommendations Report*. 2019; 68(1):1-10
 74. Sheikh K.A. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum - American Academy of Neurology*. Minneapolis. 2020; 26 (5): 1184-204.
 75. Silva KR, Bica BERG, Pimenta ES, Serafim RB, Abreu MM, Gonçalves JLS, Santana LS, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, Cavalcanti MG. Fatal human case of Zika and Chikungunya virus co-infection with prolonged viremia and viruria. *Diseases*. 2018;6(3):53.

76. Sussmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neuroscience Letter*. 2001; 300: 95–8.
77. Tam CC, Rodrigues LC, Petersen I, Islam A, Hayward A, O'Brien SJ. Incidence of Guillain-Barré syndrome among patients with *Campylobacter* infection: a general practice research database study. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 194(1):95–7.
78. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? *Clinical Neurophysiology* 2018;129(12):2586–2593
79. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. (2014) Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10:469–82.
80. Van der Meché FG, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Annals of Neurology*. 1995; 37 Suppl 1: S14-31.
81. Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *European Neurology* . 2001;45(3):133-9.
82. Vanjare HA, Mannam P, Mishra AK, Karuppusami R, Carey RAB, Abraham AM, Rose W, Iyyadurai R, Mani S. Brain imaging in cases with positive serology for dengue with neurologic symptoms: A clinico-radiologic correlation. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(4):699-703.
83. Verma R, Chaudhari TS, Raut TP, Garg RK. Clinico-electrophysiologic profile and predictors of functional outcome in Guillain-Barre syndrome (GBS). *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 335: 105–11.
84. Vermuyten K, Lowenthal A, Karcher D. Detection of neuron specific enolase concentrations in cerebrospinal fluid from patients with neurological disorders by means of a sensitive enzyme immunoassay. *Clinical Chimica Acta*. 1990; 187: 69–78.
85. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, Holmgren H, Ernerudh J. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *Journal of the Neurological Sciences*. 1993; 114: 193-9.
86. Wakerley BR, Kokubun N, Funakoshi K et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016; 43-7.

87. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, Classification Group GBS, GBS Classification Group. Guillain-Barre´ and Miller Fisher syndromes–new diagnostic classification. *Nature Reviews Neurology* 2014;10: 537–44.
88. Wakerley, B., Uncini, A. & Yuki, N. Erratum: Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes new diagnostic classification. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10: 612.
89. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology* 2010;67(6):781
90. Wang Y, Shang P, Xin M, Bai J, Zhou C, Zhang HL. The usefulness of chief complaints to predict severity, ventilator dependence, treatment option, and short-term outcome of patients with Guillain- Barré syndrome: a retrospective study. *BMC Neurology* 2017;17(01):200
91. Wachira VK, Nascimento GL, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Burden of Disease of Guillain-Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014-2016. *Tropical Medicine & International Health*. 2021;26(1):66-81.
92. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre´ syndrome. *Lancet* 2016; 388(10045):717Y727.
93. Yang Y, Fu Q, Liu Y, Wang X, Dunham R, Liu S, et al. Alteration of cystatin C levels in cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barré syndrome by a proteomical approach. *Molecular Biology Reports*. 2009; 36: 677–82.
94. Yuki N, Hartung HP. Guillian_Barré syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366: 2294-304.
95. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101: 11404–9.
96. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y et al. Animal model of axonal Guillain-Barré Syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Annals of Neurology*. 2001; 47: 314-21.
97. Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2007; 35(6): 691-711.
98. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurology* 2020;19(5):383–4.

Anexo A (formulário de avaliação utilizado no estudo)

Protocolo de pesquisa do IGOS-ZIKA©, versão 2,29 de fevereiro de 2016

Formulário P (admissão)

Dados registrados por

Confirmar que o paciente preenche todos os critérios de inclusão Sim Não

Primeiro nome do paciente

Último nome do paciente

Nome completo do paciente

Sexo do paciente

Masculino Feminino

Data _____ de _____ nascimento
 _____ (dd-mm-aaaa)

Idade no diagnóstico _____ (anos)

País de origem

Etnia do paciente Ásia Oriental

Ásia Meridional

Negro

Caucasiano

Latino-americano

Desconhecido

Altura (cm) _____

Peso (kg) _____

Endereço do paciente

CEP do paciente _____ - _____

Cidade de residência

País de residência

Nome do hospital

Registro no hospital do paciente

Identidade do hospital do paciente

Número do telefone do paciente

Endereço de e-mail do paciente

Informações adicionais

Formulário A (admissão)

Código do paciente

Dados registrados por

Data da inclusão

(dd-mm-aaaa)

Data de admissão ao hospital

(dd-mm-aaaa)

Episódio prévio de SGB

Sim Data do episódio:

Não

Co-morbidade afetando mobilidade

Sim tipo de co-morbidade / incapacidade

Não

Co-morbidade afetando respiração

Sim tipo de co-morbidade / respiração

Não

Membros da família com SGB (parentesco de primeiro grau)

Sim especificar membros da família e datas

Não

Transferência de outro hospital

Sim nome e data de admissão em outro hospital

Não

Eventos anteriores (< 4 semanas da data de admissão)

Infecção do trato respiratório superior

Resfriado comum

Gastroenterite, diarreia:

Agente biológico:

Cultura PCR Sorologia

Infecção do trato urinário:

Agente biológico:

Cultura PCR Sorologia

- Vacinação: tipo específico de vacinação
- Cirurgia: tipo específico de cirurgia
- Outro: tipo específico de evento
- Nenhum

Data do início do evento anterior
 |_____| |_____| |_____| |_____| |_____| (dd-mm-aaaa)

Data do início da fraqueza
 |_____| |_____| |_____| |_____| |_____| (dd-mm-aaaa)

O paciente sente dor?

Sim Não

Se dor, tipo de dor. Dor tipo 1 Dor tipo 2 Dor tipo 3

- dor muscular

- dor articular

- dor radicular

- meningismo

- parestesias dolorosas

- dor neuropática

- outra: _____

Se dor, localização da dor. Dor tipo 1 Dor tipo 2 Dor tipo 3

- face

- pescoço

- braço(s)

- ventral

- dorsal

- perna(s)

- outra: _____

Se dor, intensidade da dor (0 -10) Dor tipo 1: Dor tipo 2: Dor tipo 3:

Data do exame físico
 |_____| |_____| |_____| |_____| |_____| (dd-mm-aaaa)

Envolvimento dos nervos cranianos (> 1 opção possível)

Nervos oculomotores

- Nervos faciais
- Nervos bulbares
- Outro: tipo específico de nervos cranianos
- Não há envolvimento
- Impossível examinar

Fraqueza da flexão do pescoço _____

(Escala do MRC)

Fraqueza nos membros Direito Esquerdo

(Escala do MRC)

abdução dos ombros _____

flexão dos cotovelos _____

extensão dos punhos _____

flexão dos quadris _____

extensão dos joelhos _____

dorsiflexão dos tornozelos _____

Fraqueza da flexão do pescoço * _____ * Opcional no IGOS-ZIKA

(Escala do MRC por análise Rasch)

Fraqueza nos membros * Direito Esquerdo

(Escala do MRC por análise Rasch)

abdução dos ombros _____

flexão dos cotovelos _____

extensão dos punhos _____

flexão dos quadris _____

extensão dos joelhos _____

dorsiflexão dos tornozelos _____

Reflexos Direito Esquerdo

(0: ausente, 1: baixo, 2: normal, 3: vivo)

reflexo bicipital _____

reflexo tricípital _____

reflexo patelar _____

reflexo aquileu _____

Déficits sensitivos

Sim Não Impossível examinar

Caso haja déficits sensitivos, localização dos déficits sensitivos (> 1 opção possível)

Rosto Vértex Braços Tronco Pernas

Caso haja déficits sensitivos, tipos de déficits sensitivos (> 1 opção possível)

Toque leve Picada Vibração Posição segmentar

Ataxia

Sim Não Impossível examinar

Disfunção autonômica

Sim Não

Se disfunção autonômica, tipo de disfunção.

Cardíaca (arritimia, taquicardia, bradicardia)

Pressão sanguínea (flutuações, hipertensão, hipotensão)

Gastroentérica

Disfunção vesical

Disfunção pupilar

Outra

Escala de Incapacidade da SGB (0-6)

Variantes da SGB

Não há variantes

Forma faringo-cérvico-braquial

Síndrome de Miller Fisher (sem fraqueza nos membros)

Síndrome da sobreposição Miller Fisher-SGB

Outra

Capacidade vital forçada (L) .

(se disponível)

O LCR foi examinado?

Sim Não

Data da punção líquórica

(dd-mm-aaaa)

Nível de proteína no LCR (g/L) .

(normalmente 0,15-0,45 g/L em adultos)

Leucócitos no LCR (/ μ L) _____

(normalmente <5 mL; SGB < 50 mL)

Eritrócitos no LCR (/ μ L) _____

(0 se não houver contaminação sanguínea)

LCR armazenado para estudos proteômicos?

Sim Não

Participação nos módulos adicionais

Proteômica do líquido céfalo-raquidiano

Estudo de prognóstico a longo prazo (por 2 e 3 anos)

Formulário B (após 1 e 2 semanas após admissão)

Código do paciente

Dados registrados por

O paciente ainda está participando?

Sim Não Óbito data: causa:

O paciente sente dor?

Sim Não

Se dor, tipo de dor. Dor tipo 1 Dor tipo 2 Dor tipo 3

- dor muscular

- dor articular

- dor radicular

- meningismo

- parestesias dolorosas

- dor neuropática

- outra: _____

Se dor, localização da dor. Dor tipo 1 Dor tipo 2 Dor tipo 3

- face

- pescoço

- braço(s)

- ventral

- dorsal

- perna(s)

- outra: _____

Se dor, intensidade da dor (0 -10) Dor tipo 1: Dor tipo 2: Dor tipo 3:

Data _____ do _____ exame _____ físico _____
 _____ (dd-mm-aaaa)

Envolvimento dos nervos cranianos (> 1 opção possível)

- Nervos oculomotores
- Nervos faciais
- Nervos bulbares
- Outro: tipo específico de nervos cranianos
- Não há envolvimento
- Impossível examinar

Fraqueza da flexão do pescoço _____

(Escala do MRC)

Fraqueza nos membros Direito Esquerdo

(Escala do MRC)

abdução dos ombros _____

flexão dos cotovelos _____

extensão dos punhos _____

flexão dos quadris _____

extensão dos joelhos _____

dorsiflexão dos tornozelos _____

Fraqueza da flexão do pescoço * _____ * Opcional no IGOS-ZIKA

(Escala do MRC por análise Rasch)

Fraqueza nos membros * Direito Esquerdo

(Escala do MRC por análise Rasch)

abdução dos ombros _____

flexão dos cotovelos _____

extensão dos punhos _____

flexão dos quadris _____

extensão dos joelhos _____

dorsiflexão dos tornozelos _____

Reflexos Direito Esquerdo

(0: ausente, 1: baixo, 2: normal, 3: vivo)

reflexo bicipital reflexo tricipital reflexo patelar reflexo aquileu

Déficits sensitivos

Sim Não Impossível examinar

Caso haja déficits sensitivos, localização dos déficits sensitivos (> 1 opção possível)

Rosto Vértex Braços Tronco Pernas

Caso haja déficits sensitivos, tipos de déficits sensitivos (> 1 opção possível)

Toque leve Picada Vibração Posição segmentar

Ataxia

Sim Não Impossível examinar

Disfunção autonômica

Sim Não

Se disfunção autonômica, tipo de disfunção.

- Cardíaca (arritimia, taquicardia, bradicardia)
- Pressão sanguínea (flutuações, hipertensão, hipotensão)
- Gastroentérica
- Disfunção vesical
- Disfunção pupilar
- Outra

Escala de Incapacidade da SGB (0-6)

Variantes da SGB

- Não há variantes
- SGB motora pura
- Forma faringo-cérvico-braquial
- Síndrome de Miller Fisher (sem fraqueza nos membros)
- Síndrome da sobreposição Miller Fisher-SGB
- SGB sensitiva pura

Forma atáxica

Outra

Capacidade vital forçada (L) _____ . _____

(se disponível)

Classificação eletrofisiológica (critérios serão fornecidos)

Neuropatia axonal motora aguda (AMAN)

Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA)

Nervos inexcitáveis

Nervos excitáveis, mas que não podem ser classificados (equívoco)

Normal

Não realizada

Data _____ da _____ eletrofisiologia
 _____ (dd-mm-aaaa)

Formulário C (após 4, 8, 13, 26 e 52 semanas da admissão)

Código do paciente

Dados registrados por

O diagnóstico ainda é SGB?

Sim Não - diagnóstico alternativo:

O paciente ainda está participando?

Sim Não Óbito data: causa:

O paciente ainda está internado? (em um hospital ou em uma unidade de reabilitação)

Sim Não

O paciente sente dor?

Sim Não

Se dor, tipo de dor. Dor tipo 1 Dor tipo 2 Dor tipo 3

- dor muscular

- dor articular

- dor radicular

- meningismo

- parestesias dolorosas

- dor neuropática

- outra: _____

Se dor, localização da dor. Dor tipo 1 Dor tipo 2 Dor tipo 3

- face

- pescoço

- braço(s)

- ventral

- dorsal

- perna(s)

- outra: _____

Se dor, intensidade da dor (0 -10) Dor tipo 1: Dor tipo 2: Dor tipo 3:

Complicações (> 1 opção possível)

Pneumonia

Sepsis

Trombose venosa profunda

Embolia pulmonar

Úlcera de pressão

Hiponatremia (Na <130 mEq/L)

Outro: especificar tipo de complicação

Nenhuma

Envolvimento dos nervos cranianos (> 1 opção possível)

Nervos óculo-motores

Nervos faciais

Nervos bulbares

Outro: tipo específico de nervos cranianos

Não há envolvimento

Impossível examinar

Fraqueza da flexão do pescoço

(Escala do MRC)

Fraqueza nos membros Direito Esquerdo

(Escala do MRC)

abdução dos ombros

flexão dos cotovelos

extensão dos punhos

flexão dos quadris

extensão dos joelhos

dorsiflexão dos tornozelos

Fraqueza da flexão do pescoço * * Opcional no IGOS-ZIKA

(Escala do MRC por análise Rasch)

Fraqueza nos membros * Direito Esquerdo

(Escala do MRC por análise Rasch)

abdução dos ombros

flexão dos cotovelos

extensão dos punhos

flexão dos quadris

extensão dos joelhos

dorsiflexão dos tornozelos

Reflexos Direito Esquerdo

(0: ausente, 1: baixo, 2: normal, 3: vivo)

reflexo bicipital

reflexo tricipital

reflexo patelar

reflexo aquileu

Déficits sensitivos

Sim Não Impossível examinar

Caso haja déficits sensitivos, localização dos déficits sensitivos (> 1 opção possível)

Rosto Vértex Braços Tronco Pernas

Caso haja déficits sensitivos, tipos de déficits sensitivos (> 1 opção possível)

Toque leve Picada Vibração Posição segmentar

Ataxia

Sim Não Impossível examinar

Disfunção autonômica

Sim Não

Se disfunção autonômica, tipo de disfunção.

- Cardíaca (arritimia, taquicardia, bradicardia)
- Pressão sanguínea (flutuações, hipertensão, hipotensão)
- Gastroentérica
- Disfunção vesical
- Disfunção pupilar
- Outra

Variantes da SGB

- Não há variantes
- SGB motora pura
- Forma faringo-cérvico-braquial
- Síndrome de Miller Fisher (sem fraqueza nos membros)
- Síndrome da sobreposição Miller Fisher-SGB
- SGB sensitiva pura
- Forma atáxica
- Outra

Flutuações relacionadas ao tratamento (Recaídas)

Sim Data do início das FRT:
 _____ (dd-mm-aaaa)

Não

Transição para PDIC?

Sim Início da transição para PDIC:
 _____ (dd-mm-aaaa)

Não

Escala de Incapacidade da SGB (0-6) _____

Formulário T (presente em todas as visitas, exceto na admissão)

Informações sobre o tratamento específico da SGB, admissão em UTI e ventilação.

Código do paciente

Tabela a ser atualizada a cada visita

Tratamentos específicos da SGB (IgH, plasmaférese, outros tratamentos médicos)

Tipo de tratamento 1o dia Último dia Dose Completo Eventos adversos

Admissão em UTI

UTI 1o dia Último dia Complicações

Ventilação

Ventilação 1o dia Último dia Complicações

Anexo B - Escala de incapacidade da síndrome de Guillain-Barré

Protocolo de pesquisa do IGOS-ZIKA©, versão 2,29 de Fevereiro de 2016

Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré

A escala de incapacidade na SGB tem 7 medidas de incapacidade, que vão da condição saudável ao óbito:

0 - Saudável

1 - Sintomas pouco intensos e capacidade de correr

2 - Capacidade de andar 10 metros ou mais sem assistência, mas incapacidade para correr

3 - Capacidade para andar 10 metros em espaço sem obstáculos com auxílio

4 - Restrito ao leito ou na cadeira de rodas

5 - Necessidade de ventilação mecânica por, pelo menos, parte do dia

6 - Óbito

Adaptado de Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. Lancet 1978; 2:750-3.

Anexo C – Critérios de Brighton para diagnóstico da síndrome de Guillain Barré

Quadro 1. Síndrome de Guillain-Barré segundo critérios de Brighton

Nível 1 de certeza diagnóstica	Nível 2 de certeza diagnóstica	Nível 3 de certeza diagnóstica
Fraqueza bilateral e flácida dos membros; E	Fraqueza bilateral e flácida dos membros; E	Fraqueza bilateral e flácida dos membros; E
Reflexos diminuídos ou ausentes do tendão profundo em membros fracos; E	Reflexos diminuídos ou ausentes do tendão profundo em membros fracos; E	Reflexos diminuídos ou ausentes do tendão profundo em membros fracos; E
Padrão de doença monofásico; e intervalo entre o início e o nadir da fraqueza entre 12h e 28 dias; e patamar clínico subsequente; E	Padrão de doença monofásico; e intervalo entre o início e o nadir da fraqueza entre 12h e 28 dias; e patamar clínico subsequente; E	Padrão de doença monofásico; e intervalo entre o início e o nadir da fraqueza entre 12h e 28 dias; e patamar clínico subsequente; E
Ausência de diagnóstico alternativo identificado para a fraqueza; E	Ausência de diagnóstico alternativo identificado para a fraqueza; E	Ausência de diagnóstico alternativo identificado para a fraqueza;
Dissociação citoalbuminológica*; E Resultados eletrofisiológicos consistentes com SGB	Dissociação citoalbuminológica*; OU Resultados eletrofisiológicos consistentes com SGB	

Legenda: Síndrome Guillain-Barré (SGB). Nota: * Elevação do nível proteico líquido acima de 45 mg/dL e contagem de glóbulos brancos totais do líquido <50 glóbulos/ μ L

Anexo D**Quadro 2. Variantes clínicas da Síndrome de Guillain-Barré**

SGB Clássica (desmielinizante ou axonal)	Tetraparesia hipo- ou arreflexa com ou sem acometimento de pares cranianos
Síndrome de Miller Fisher	Oftalmoplegia, ataxia com características cerebelares e arreflexia
Faringo-Cervico-Braquial	Acometimento de pares cranianos bulbares e paresia em membros superiores
SGB Paraparética	Paraplegia ou paraparesia com ou sem acometimento de pares cranianos
Diparesia facial com parestesia distal	Não há déficit de força
Encefalite de Bickerstaff	Acometimento da formação reticular no tronco levando ao rebaixamento de nível de consciência

Fonte: Adaptado de WAKERLEY et al. (2011). SGB: Síndrome de Guillain-Barré

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: História Natural da Infecção pelo vírus Zika no Distrito Federal

Pesquisador: Teresa Cristina Vieira Segatto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61551116.3.3001.5558

Instituição Proponente: Diretoria de Vigilância Epidemiológica

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF
MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.989.868

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto amplo e multidisciplinar, no qual se propõe o desenvolvimento de uma série de estudos dentro de uma coorte descritiva de base populacional no Distrito Federal com horizonte analítico de quatro anos, a saber: (1) Um estudo de coorte entre gestantes na perspectiva de avaliar fatores associados a exuberância clínica devido a infecção pelo ZIKV e (2) um estudo de coorte intergeracional em que as exposições durante a gestação serão as variáveis independentes e as possíveis desordens neurológicas nos neonatos serão os desfechos de interesse) comparadas as gestantes não infectadas durante a gestação. Aninhado a coorte intergeracional serão conduzidos estudos caso-controle para identificar fatores associados as desordens neurológicas (incluindo microcefalia) e cognitivas que os neonatos apresentem após o nascimento ou mesmo durante o seu desenvolvimento. Para estes estudos observacionais serão realizadas entrevistas semi-estruturadas padronizadas durante o período do estudo. Serão coletadas amostras clínicas para identificação da infecção pelo ZIKV e demais arbovirus de interesse médico (Febre amarela, dengue e chikungunya). Será conduzido um estudo sobre o itinerário terapêutico das mães no período gestacional de forma a identificar lacunas do modelo de atenção prestada, a partir das entrevistas padronizadas semi-estruturadas sem coleta de amostra clínica e abordagem qualitativa a partir do discurso do sujeito coletivo e representação social da

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 1.989.868

atenção ofertada em grupos focais. No mesmo estudo de coorte supracitado, as amostras clínicas (soro, saliva e debris celulares de epitélio da mucosa oral) que deverão identificar etiologicamente as infecções dos arbovirus (RT-PCR, ELISA e imunocromogênicos) serão otimizadas numa subamostra para a avaliação da acurácia dos kits sorológicos comerciais que estão e entrarão no mercado. Assim como, paralelamente será realizada a descrição da cinética imunológica, a partir das análises da resposta imunológica celular e humoral (projeto anexo). Neste segmento, caso não haja a definição laboratorial prévia de infecção pelo vírus HIV, as amostras de soro serão também testadas para HIV, de forma que seja conhecido a cinética imunológica da infecção natural pelo ZIKV também em participantes com HIV(+).

Para os estudos, são apresentados os seguintes critérios de seleção:

Critérios de elegibilidade da coorte de residentes: Casos suspeitos de infecção por ZIKV, residentes do DF, notificados pela SVS-DF no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018. A SVS-DF adota como “caso suspeito” paciente que apresentar exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre ou hiperemia conjuntival sem secreção e prurido ou poliartralgia ou edema periarticular.

Critérios de elegibilidade das coortes de gestantes: Gestante residente no DF, identificada na rede de atenção durante o pré-natal no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018.

Critérios de elegibilidade das coortes de nascidos vivos: Nascidos vivos de gestante residente no DF, identificada na rede de atenção durante o pré-natal no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018, ou Nascidos vivos residentes no DF e RIDE, identificados com infecção congênita de Zika vírus no momento do nascimento, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever e analisar aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos envolvidos na história natural da infecção pelo ZIKV na população geral, em gestantes e em nascidos vivos no Distrito Federal (cenário de circulação simpátrica dos vírus DENV e CHIKV e elevada cobertura vacinal contra febre amarela).

Objetivos Secundários:

- 1.Descrever e identificar fatores prognósticos na coorte de casos (população geral) de ZIKV notificados pela Vigilância em Saúde do Distrito Federal;
- 2.Descrever e identificar fatores de risco/protetores e fatores prognósticos na coorte de gestantes (com e sem infecção por ZIKV) no Distrito Federal;
- 3.Descrever e identificar fatores prognósticos na coorte de crianças nascidas vivas de mães com

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 1.989.868

infecção por ZIKV no Distrito Federal;

4. Avaliar a acurácia e a confiabilidade de novas tecnologias diagnósticas - baseadas em detecção de anticorpos da classe IgM e IgG - para o diagnóstico da infecção causado pelo ZIKV na rede de saúde pública do Distrito Federal;

5. Descrever e analisar os itinerários terapêuticos percorridos por mulheres com história (confirmada ou suspeita) de infecção pelo ZIKV na gestação (ZIKG);

6. Descrever a resposta proliferativa e o perfil fenotípico dos linfócitos T CD4+, CD8+ e B, efetores e de memória na infecção pelo ZIKV;

7. Estudar as vias de ativação do NFB em monócitos e em linhagem neuronal e o efeito in vitro do ritonavir/lopinavir, atazanavir e curcumina sobre essa via na infecção pelo ZIKV;

8. Avaliar a infectividade do ZIKV nos neurônios, fibroblastos e células imunitárias humanas, e possível alteração do mecanismo da autofagia e apoptose.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Será coletadas amostras de pequena quantidade de sangue venoso, urina e saliva/ material da mucosa bucal, por profissional capacitado com garantia de condições e recursos materiais adequados, representando a princípio baixo risco aos participantes do estudo. Com relação aos resultados individuais de infecção por ZIKV ou qualquer outra infecção relevante, há a garantia de informar os pacientes com a maior brevidade possível (por exemplo, se eles têm sinais de infecção relevante). Com relação ao procedimento de coleta sanguínea ou mucosa os participantes podem sentir algum desconforto e está explicado no TCLE. Caso a pesquisa provoque danos aos participantes, está garantida a oferta de devida assistência, de maneira totalmente gratuita, pelo tempo que for preciso.

Benefícios: quantificar e conhecer o real cenário no que se refere à infecção por ZIKV no DF, com possibilidade de permitir detecção antecipada de possíveis anormalidades, possibilitando a tomada de decisão em tempo mais oportuno.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é bastante relevante no que concerne à identificação e análise de aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos envolvidos na história natural da infecção pelo ZIKV na população geral, em gestantes e em nascidos vivos no Distrito Federal. Será realizada por pesquisadores e servidores de diferentes instituições que integram a SES-DF, Vigilância Epidemiológica e UnB. Possui financiamento da CAPES, FAP-DF e CNPq.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 1.989.868

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados. Solicita a liberação do TCLE para uso e análise das amostras de soro previamente armazenadas na soroteca do LACEN-DF, que se refere ao objetivo específico: "Avaliar a acurácia e a confiabilidade de novas tecnologias diagnósticas - baseadas em detecção de anticorpos da classe IgM e IgG - para o diagnóstico da infecção causado pelo vírus Zika (ZIKV) na rede de saúde pública do Distrito Federal".

Elucida que haverá retenção de amostras para armazenamento em biorrepositório com a justificativa de que um dos objetivos do projeto avaliar a acurácia dos métodos diagnósticos e que será realizado estudo dos aspectos imunológicos relacionados à infecção por Zika vírus em simpatria viral, motivo pelo qual se faz necessário armazenar as amostras em biorrepositório (Biobanco do Núcleo de Medicina Tropical da UnB). As amostras serão armazenadas por até 5 anos após a coleta, com garantia de sigilo quanto a identificação dos participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, sou de parecer favorável à aprovação do projeto, devendo apenas proceder ao ajuste do cronograma de atividades com início previsto 01 de março de 2017.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 3ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_799959.pdf	30/01/2017 10:00:20		Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP_300117.pdf	30/01/2017 09:46:23	Wildo Navegantes de Araujo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_799959.pdf	19/12/2016 17:00:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_gestantesAlterado.doc	19/12/2016 16:59:01	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menorGestanteAlterado.docx	19/12/2016 16:58:36	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_RN_FEPECSAlterado.docx	19/12/2016	Teresa Cristina	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 1.989.868

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RN_FEPECSAlterado.docx	16:58:16	Vieira Segatto	Aceito
Outros	funcoesKaran.pdf	19/12/2016 16:53:40	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Cronograma	Cronograma_Atualizado.docx	19/12/2016 16:50:25	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKVDF_Atualizado.docx	19/12/2016 16:36:00	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKDF_Atualizado.pdf	19/12/2016 16:35:39	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	Resposta_CEP.pdf	19/12/2016 16:30:30	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TAnuenciaLACEN.pdf	18/12/2016 14:05:25	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAtualizada.pdf	18/12/2016 14:05:00	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	CV_equipe_FEPECSatualizado.pdf	18/12/2016 13:39:34	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_residentesAlterado.doc	16/12/2016 18:05:30	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAssentimento_gestantesAlterado.doc	16/12/2016 18:05:02	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	memorando_anuencia_SESDF.pdf	16/12/2016 18:03:03	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TermoCoparticipacao_SESDF.pdf	16/12/2016 18:02:24	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TermoAnuencia_SESDF.pdf	16/12/2016 18:01:59	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_799959.pdf	26/10/2016 09:01:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKVDF.docx	26/10/2016 08:23:05	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKVDF.pdf	26/10/2016 08:22:25	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Orçamento	orcamentoCEP.doc	26/10/2016 08:21:00	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TAssentimento_gestantes_FEPECS.doc	25/10/2016 18:27:03	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 1.989.868

Justificativa de Ausência	TAssentimento_gestantes_FEPECS.doc	25/10/2016 18:27:03	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menorGestante_FEPECS.docx	25/10/2016 18:26:38	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_gestantes_FEPECS.doc	25/10/2016 18:26:23	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_geral_FEPECS.doc	25/10/2016 18:26:06	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RN_FEPECS.docx	25/10/2016 18:25:47	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	orcamentoCEP.pdf	25/10/2016 18:24:19	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TC_equipe_FEPECS.pdf	13/10/2016 11:25:31	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	CV_equipe_FEPECS.pdf	13/10/2016 11:24:53	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	CV_CristinaSegatto.pdf	11/10/2016 11:03:51	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	11/10/2016 11:01:45	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TAnuenciaKaran.pdf	11/10/2016 11:01:19	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TAnuenciaNMT.pdf	11/10/2016 11:00:54	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	RequerDispensaTCLE.pdf	11/10/2016 11:00:29	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	RequerParecer.pdf	11/10/2016 11:00:18	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Cronograma	CEP_Cronograma.docx	03/10/2016 19:58:59	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA

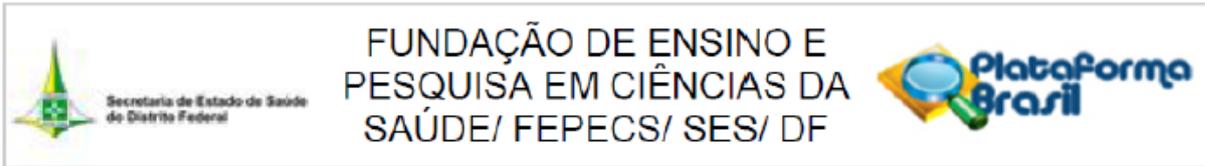


Continuação do Parecer: 1.989.868

BRASILIA, 29 de Março de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: História Natural da Infecção pelo vírus Zika no Distrito Federal

Pesquisador: Teresa Cristina Vieira Segatto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61551116.3.0000.5553

Instituição Proponente: Diretoria de Vigilância Epidemiológica

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF
MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.910.158

Apresentação do Projeto:

Sem alterações.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pendência - Termo de Concordância do LACEN. Pendência atendida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Solicitamos ao pesquisador apresentar os relatórios ao CEP e executar o projeto da forma como foi aprovado pelo CEP/FEPECS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

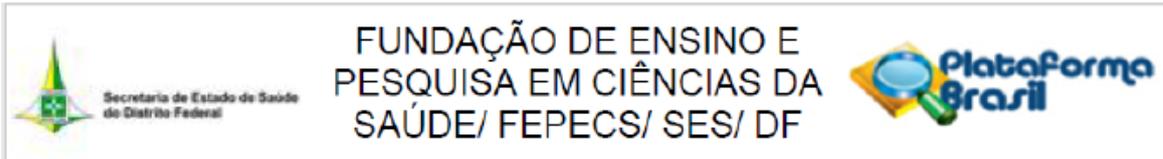
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

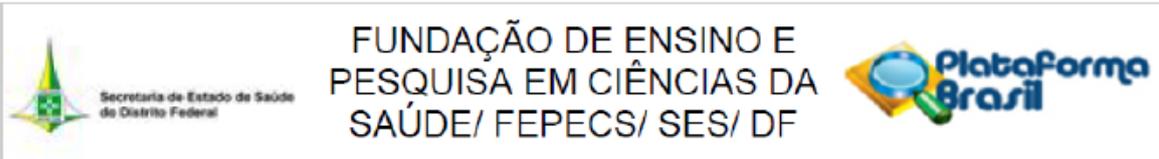


Continuação do Parecer: 1.910.158

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_799959.pdf	30/01/2017 10:00:20		Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP_300117.pdf	30/01/2017 09:46:23	Wildo Navegantes de Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_gestantesAlterado.doc	19/12/2016 16:59:01	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menorGestanteAlterado.docx	19/12/2016 16:58:36	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RN_FEPECSAlterado.docx	19/12/2016 16:58:16	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	funcoesKaran.pdf	19/12/2016 16:53:40	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Cronograma	Cronograma_Atualizado.docx	19/12/2016 16:50:25	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKVDF_Atualizado.docx	19/12/2016 16:36:00	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKDF_Atualizado.pdf	19/12/2016 16:35:39	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	Resposta_CEP.pdf	19/12/2016 16:30:30	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TAnuenciaLACEN.pdf	18/12/2016 14:05:25	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAtualizada.pdf	18/12/2016 14:05:00	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	CV_equipe_FEPECSatualizado.pdf	18/12/2016 13:39:34	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_residentesAlterado.doc	16/12/2016 18:05:30	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAssentimento_gestantesAlterado.doc	16/12/2016 18:05:02	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	memorando_anuencia_SESDF.pdf	16/12/2016 18:03:03	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.910.158

Outros	TermoCoparticipacao_SESDF.pdf	16/12/2016 18:02:24	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TermoAnuencia_SESDF.pdf	16/12/2016 18:01:59	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKVDF.docx	26/10/2016 08:23:05	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_ZIKVDF.pdf	26/10/2016 08:22:25	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Orçamento	orcamentoCEP.doc	26/10/2016 08:21:00	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAssentimento_gestantes_FEPECS.doc	25/10/2016 18:27:03	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menorGestante_FEPECS.docx	25/10/2016 18:26:38	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_gestantes_FEPECS.doc	25/10/2016 18:26:23	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_geral_FEPECS.doc	25/10/2016 18:26:06	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RN_FEPECS.docx	25/10/2016 18:25:47	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	orcamentoCEP.pdf	25/10/2016 18:24:19	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TC_equipe_FEPECS.pdf	13/10/2016 11:25:31	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	CV_equipe_FEPECS.pdf	13/10/2016 11:24:53	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	CV_CristinaSegatto.pdf	11/10/2016 11:03:51	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TAnuenciaKaran.pdf	11/10/2016 11:01:19	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
Outros	TAnuenciaNMT.pdf	11/10/2016 11:00:54	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	RequerDispensaTCLE.pdf	11/10/2016 11:00:29	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

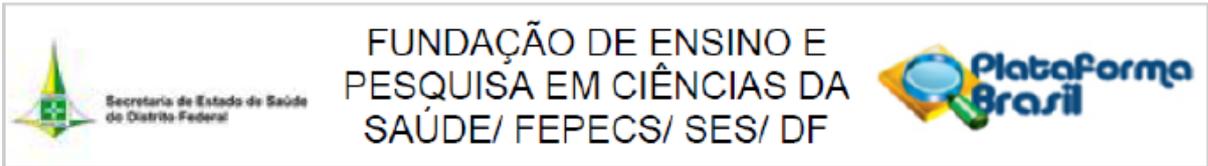
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.910.158

Ausência	RequerDispensaTCLE.pdf	11/10/2016 11:00:29	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceite
Outros	RequerParecer.pdf	11/10/2016 11:00:18	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceite
Cronograma	CEP_Cronograma.docx	03/10/2016 19:58:59	Teresa Cristina Vieira Segatto	Aceite

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 01 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comiledeetica.secretaria@gmail.com