

**Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical**

**Síndrome de Guillain-Barré na Região Integrada de
Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno
(RIDE): Descrição dos Casos, Sensibilidade da
Vigilância e Custos do Paciente**

Ana Flávia de Moraes Oliveira

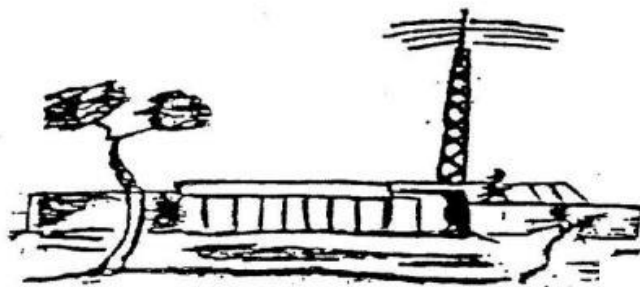
Brasília/DF
Abril de 2021

Ana Flávia de Moraes Oliveira

Síndrome de Guillain-Barré na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE): Descrição dos Casos, Sensibilidade da Vigilância e Custos do Paciente

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo



Brasília/DF
Abril de 2021

FICHA CATALOGRÁFICA

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

OA532s	<p>Oliveira, Ana Flávia de Morais Síndrome de Guillain-Barré na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE): Descrição dos Casos, Sensibilidade da Vigilância e Custos do Paciente / Ana Flávia de Morais Oliveira; orientador Wildo Navegantes de Araújo. -- Brasília, 2021. 242 p.</p> <p>Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical) -- Universidade de Brasília, 2021.</p> <p>1. Síndrome de Guillain-Barré. 2. Arbovírus. 3. Sistema de Vigilância. 4. Custo de Doença. I. Araújo, Wildo Navegantes de, orient. II. Título.</p>
--------	---



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

ANA FLÁVIA DE MORAIS OLIVEIRA

Data da defesa e aprovação da tese

13/ 04 /2021

Composição da Banca Examinadora

Orientador: Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo (Presidente)
Universidade de Brasília

Professora Doutora Elisabeth Carmen Duarte (Efetivo)
Universidade de Brasília

Professor Doutor Marcus Tullius Teixeira da Silva (Efetivo)
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Professor Doutor Jonas Lotufo Brant de Carvalho (Efetivo)
Universidade de Brasília

Professor Doutor Mauro Niskier Sanchez (Suplente)
Universidade de Brasília

Brasília/DF
Abril de 2021

Dedicatória

Aos professores, funcionários e colegas do
Núcleo de Medicina Tropical.

Aos pacientes portadores da Síndrome de
Guillain-Barré.

Aos meus pais, Regina e Carlos (*in memoriam*)
por todo amor e orientação que me fizeram
caminhar até aqui.

Aos meus avós, irmãos e sobrinho por todo
apoio e incentivo durante a caminhada da vida.

Agradecimentos

Pela autorização para cursar o doutorado, agradeço ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, em especial ao Campus Araguaína. De forma singular, agradeço os professores e colegas de colegiado pelo apoio, sem a ajuda você a realização deste sonho seria impossível.

Agradeço de forma especial as instituições que financiaram a execução do projeto, como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF).

Aos professores que tive durante a vida, agradeço por serem uma verdadeira inspiração e se hoje eu tenho a possibilidade de ser a primeira doutora da minha família, foi porque eu tive o apoio de muitos de vocês nessa caminhada.

Aos docentes do NMT, agradeço pelo exemplo de dedicação ao ensino e a pesquisa. Ao meu orientador, professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo, agradeço por me receber e conduzir nessa caminhada que eu acredito ser um dos maiores desafios da minha vida. Agradeço também, aos membros da banca (Elisabeth Carmen Duarte, Wagner Afonso Teixeira, Jonas Lotufo Brant de Carvalho e Mauro Niskier Sanchez) por todo cuidado e dedicação em revisar e contribuir significativamente para a consolidação deste trabalho. A gratidão é estendida aos funcionários do NMT, por toda atenção e presteza aos discentes.

Escrever os agradecimentos me fez refletir o quanto foi desafiador chegar até aqui. A reflexão rememora o início da minha vida escolar, com a “Tia Enilde”. Tive a sorte de ter como professora a mais carinhosa de todas, surgindo ali, a admiração por essas pessoas que dedicam a vida à educação.

No início o desafio era conseguir adequar a caligrafia nos pontilhados pré-estabelecidos na “cartilha”. Com o tempo, os desafios foram se intensificando e o mundo lúdico da pré-escola, cedeu lugar para realidade da vida. E a realidade mostrava que não seria nada fácil, e realmente não foi.

Como qualquer pessoa de renda baixa no Brasil, estudar é o maior ato de rebeldia, e comigo não foi diferente. Deixar meus familiares tão cedo em busca de um “futuro melhor”, partia e ainda parte meu coração em cada despedida. No caminhar da vida, encontrei verdadeiros anjos, entre eles amigos, professores, chefes, mentores que me fizeram crescer e acreditar que cada um de nós pode contribuir de forma efetiva na construção de um mundo melhor. É por isso que ressaltei os agradecimentos aos meus familiares, que sempre estiveram comigo em todos os momentos.

No grupo familiar dedico toda reverência a mulher mais espetacular que eu pude conhecer, minha mãe ou melhor pãe (Regina Mara), que abdicou da sua vida para cuidar da família. O agradecimento também é estendido ao papai (Carlos Claro *in-memorian*), mesmo sem participar da colação de grau, aprovação em concurso público, defesa de dissertação e tese, tenho certeza que toda conquista em minha vida tem a sua ajuda e proteção aí “de cima”. Aos meus avós, Luíz Antônio (*in-memorian*) e Norma, muito obrigada pelo amor que vocês dedicam aos seus. Aos meus irmãos (Luíz Antônio e Karla Regina) agradeço por todo apoio e amor dedicado à nossa família. Ao sobrinho-afilhado (Luíz Carlos), agradeço por ser essa linda estrela que veio para abrilhantar nossas vidas. Ao meu tio (Salomão), agradeço por todo incentivo e palavras de apoio.

Aos amigos que fiz no NMT e no Zarics sem dúvida alguma, vocês tornaram a caminhada leve, pois o fardo sempre foi compartilhado entre nós. Gratidão por tudo que aprendi, sorri e chorei junto a vocês. Estamos nos despedindo desse ciclo, mas estaremos sempre ligados pelos laços que construímos entre nossos corações – nosso intervalo de confiança é pequeno, porque sempre existiu precisão entre nós. Aos amigos que a vida me trouxe,

ou melhor à família que Deus me permitiu escolher, obrigada por todo apoio, é possível sentir a vibração positiva de vocês.

Agradeço imensamente aos pacientes e familiares por se dispor a participar da pesquisa e responder uma infinidade de perguntas, sem falar do carinho ao receber a equipe de pesquisadores em suas residências, locais de trabalho com o único objetivo de contribuir com a saúde pública do país. A minha gratidão aos pacientes e familiares será eterna.

Dentre os agradecimentos o mais relevante é dedicado ao meu Deus que nunca me abandonou diante dos tropeços e das dificuldades. Durante esses quatro anos sempre mantive a letra da música “Deus e Eu”, fixada em minha mesa de estudo para que nos momentos mais delicados eu pudesse ler e sentir a sua mensagem “Vá em frente eu contigo estou/quando eu senti medo de seguir/ disse prossiga eu te fiz pra ser uma vencedora” e sem dúvida, essa mensagem foi fundamental nessa etapa de vida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa da região integrada do Distrito Federal.....	50
Figura 2 - Mapa das regiões administrativas do Distrito Federal	51
Figura 3 - Mapa das unidades de planejamento territorial	52
Figura 4 - Percentual de cobertura do território quanto a disponibilidade de ESF* e ACS**	55
Figura 5 - Área geográfica do local de estudo – RIDE*	64
Figura 1- Área geográfica do local de estudo – RIDE ¹	102
Figura 2 - Fluxograma da seleção dos casos de Síndrome de Guillain-Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.	103
Figura 3 - Casos confirmados de acordo com o início dos sintomas neurológicos dos pacientes com Síndrome de Guillain–Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.	104
Figura 4 - Frequência dos sintomas relacionados a manifestação clínica do evento prévio por variante dos casos de Síndrome de Guillain–Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.	106
Figura 5 - Perfil temporal de evento prévio e complicações dos pacientes com a Síndrome de Guillain-Barré, admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.....	107
Figura 1 - Área geográfica do local de estudo – RIDE ^a	125
Figura 2 - Identificação dos casos de SGB ^a por fonte de dados e status de confirmação. RIDE ^b , Brasil, 2017-2019.....	126
Figura 3 - Casos confirmados de SGB ^a por fonte de dados VS-SGB ^b , RDIH ^c e SIH ^d . RIDE ^e , Brasil, 2017-2019.....	127

Figura 4 - Número de casos confirmados de SGB^a por local de residência, fonte de identificação e mês de início dos sintomas. RIDE^b, Brasil, 2017-2019. 128

Figura 1 - Área geográfica do local de estudo - RIDE^a 150

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos casos de SGB^a admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019. 151

Figura 3 - Proporção atribuível aos custos indiretos, diretos médicos e diretos não médicos desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar dos indivíduos admitidos no HPRDF^a com a SGB^b, entre março de 2017 e maio de 2019. 152

Figure 1. Geographic area of the study site – RIDE^a 196

Figure 2. GBS^a cases identification by data source and confirmation status. RIDE^b, Brazil, 2017-2019. 197

Figure 3. GBS^a cases confirmed by the VS-GBS^b, RDIH^c and SIH^d data sources. RIDE^e, Brazil, 2017-2019. 198

Figure 4. Number of confirmed GBS^a cases by place of residence, identification source and month of symptom onset. RIDE^b, Brazil, 2017-2019. 199

Figure 1. Geographic area of the study site - RIDE^a 221

Figure 2. Flowchart of the selection of GBS^a cases admitted to the PRHFD^b between March 2017 and May 2019. 222

Figure 3. Indirect, direct medical and direct nonmedical costs from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^a with GBS^b from March 2017 to May 2019. 225

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores sociodemográficos e clínicos dos pacientes com Síndrome de Guillain–Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.	105
Tabela suplementar 1 - Testes laboratoriais para o diagnóstico de arbovírus e perfis temporais de período de coleta em 51 pacientes com a Síndrome de Guillain-Barré, admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.	108
Tabela 1 - Casos observados, estimados cobertura e a subnotificação de SGB ^a por fonte de dados comparadas de duas a duas. RIDE ^b , 2017-2019	129
Tabela 1. Caracterização dos casos de SGB ^a admitidos no HPRDF ^b entre Março 2017 e Maio 2019.	152
Tabela 2. Custo total e por indivíduo com a SGB ^a , desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar por indivíduos admitidos no HPRDF ^b entre março de 2017 e maio de 2019.	155
Tabela 3. Custo por indivíduo com a SGB ^a e tipo de variante, entre o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar, admitidos no HPRDF ^b entre março de 2017 e maio de 2019.	157
Tabela suplementar 1 - Custo total e por indivíduo com a SGB ^a que relataram ter tido custos, desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar admitidos no HPRDF ^b entre março de 2017 e maio de 2019. ...	160
Table 1. Observed and estimated cases, coverage and underreporting of GBS ^a by comparing paired data sources. RIDE ^b , 2017-2019.....	200
Table 1. Characterization of GBS ^a cases admitted to the PRHFD ^b between March 2017 and May 2019.	223
Table 2. Total cost per individual with GBS ^a from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD ^b from March 2017 to May 2019.	226

Table 3. Cost per individual with GBS^a and type of variant from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019. 228

Supplementary table 1. Total cost and cost per individual with GBS^a who reported incurring costs, from symptom onset to six months after discharge from the PRHFD^b between March 2017 and May 2019. 232

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de diagnósticos e níveis de certeza diagnóstica das síndromes neurológicas (Critérios de Brighton).	34
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDP	Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
AMAN	Acute Motor Axonal Neuropathy
AMSAN	Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy
CAPES	Coordenação Brasileira de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CHIKV	Vírus Chikungunya
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
DENV	Vírus Dengue
DF	Distrito Federal
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
<i>et al.</i>	<i>Et alter</i> – e outro
ETEC	Encefalite do Tronco Encefálico de Bickerstaff
FAP-DF	Fundação de Amparo à Pesquisa do Distrito Federal
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FM-UnB	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
GBS	Guillain-Barre Syndrome
GDF	Governo do Distrito Federal
HIDRS	Human Immunoglobulin Dispensing Records System
HIS	Hospital Information System
HPRDF	Hospital Público de Referência no Distrito Federal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICU	Intensive Care Unit
IDRFDS	Integrated Development Region of the Federal District and Surroundings
IgA	Imunoglobulina A

IgG	Imunoglobulina G
IgIV	Imunoglobulina Intravenosa
IgM	Imunoglobulina M
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MFS	Síndrome de Miller-Fisher
MS	Ministério da Saúde
NAMA	Neuropatia Axonal Motora Aguda
NASMA	Neuropatia Axonal Sensório-Motora Aguda
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PE	Plasmaférese
PIDA	Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Aguda
PRHFD	Public Reference Hospital in the Federal District
RA	Região Administrativa do Distrito Federal
RDIH	Registro de Dispensação de Imunoglobulina Humana
REDCAP	Research Electronic Data Capture
RIDE	Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno
RT-PCR	Reação da Transcriptase Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
SES-DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMF	Síndrome de Miller-Fisher

SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SV-GBS	Sentinel Surveillance for Guillain-Barre syndrome
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBS	Unidade Básica de Saúde
UF	Unidade Federada
UnB	Universidade de Brasília
US\$	Dólares Americanos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHA	Vírus da Hepatite A
VHE	Vírus da Hepatite E
VSBH	Vigilância Sentinela de Base Hospitalar
VS-SGB	Vigilância Sentinela de Base Hospitalar para monitorar a incidência de SGB
ZIKV	Vírus Zika

ÓRGÃOS FINANCIADORES

Instituição financiadora: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal

Edital de chamamento: Edital 04/2016 - Demanda Induzida - Aedes Aegypti e as arboviroses Zika, Chikungunya e Dengue

Projeto: “Zika, Dengue e Chikungunya: abordagem multidisciplinar para desenvolvimento de soluções aplicáveis em saúde pública”

Coordenador: Dr. Tatsuya Nagata

Instituição financiadora: CNPQ/CAPES/MS-Decit

Edital de chamamento: Plano Nacional de Enfrentamento ao *Aedes aegypti* e à Microcefalia, Chamada MCTIC/FNDCT-CNPq/ MEC-CAPES/ MS-Decit / Nº 14/2016 - Prevenção e Combate ao vírus Zika

Projeto: “*História Natural do vírus Zika no Distrito Federal*”

Coordenador: Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA.....	III
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE QUADROS	XIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XIV
ÓRGÃOS FINANCIADORES	XVII
RESUMO	XXIII
ABSTRACT	XXIV
1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	27
1.1.1 Definição	27
1.1.2 Aspectos históricos	27
1.1.3. Clínica e fisiopatologia	29
1.1.4. Variantes.....	31
1.1.5. Diagnóstico e achados laboratoriais.....	32
1.1.6. Tratamento.....	34
1.1.7. Prognóstico	37
1.1.8. Epidemiologia	38
1.1.9. Caracterização Geopolítica da Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno	47
1.1.10. Sistemas de Vigilância em Saúde	56
2. JUSTIFICATIVA	62
3. OBJETIVOS	63
3.1. Objetivo geral	63
3.2. Objetivos específicos	63
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	64
4.1 Área e local de estudo	64
4.2 Fontes de dados	65
4.3 Metodologia utilizada para caracterizar o perfil clínico e demográfico e identificar a ocorrência de arboviroses nos indivíduos com a SGB [Artigo 1].	67

4.3.1 Delineamento.....	67
4.3.2 População de estudo e fontes de dados	67
4.3.3 Definição das variantes de SGB.....	69
4.3.4 Arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV)	69
4.3.5 Coleta de dados.....	70
4.4 Metodologia Utilizada para Analisar a Sensibilidade do Sistema de Vigilância Para a Captação de Casos de Síndrome de Guillain – Barré [Artigo 2].	71
4.4.1 Delineamento.....	71
4.4.2 População de estudo e definição de caso.....	72
4.4.3 Captura e recaptura.....	73
4.4.4. Processamento e análise dos dados.....	75
4.5 Metodologia Utilizada no Estudo para Estimar os Custos da Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal: a perspectiva do paciente [Artigo 3]	75
4.5.1 Delineamento.....	75
4.5.2 População de estudo e definição de caso.....	75
4.5.3 Variáveis de interesse para o custeio e fontes de informação.....	77
4.5.4 Pressupostos adotados	80
4.5.5 Análise de dados	80
4.6. Aspectos éticos.....	81
4.6.1. Riscos e benefícios aos indivíduos incluídos no estudo	82
5. RESULTADOS	82
5.1. Caracterização da Síndrome de Guillain-Barré na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE) entre 2017 e 2019.....	84
Introdução	85
Métodos.....	86
Delineamento.....	86
Local do estudo.....	86
População de estudo e fonte de dados	87
Perdas e recusas	88
Definição das variantes da SGB.....	88
Arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV)	89
Coleta de dados.....	89
Entrevistas e análise de prontuário	90
Processamento e análise dos Dados	91
Considerações Éticas	91
Resultados	91
Discussão	93
Agradecimentos	98
Contribuição dos autores.....	98
Conflitos de interesse.....	98
Referências	99
Lista de figuras e tabelas	102

Material suplementar	108
5.2. Sensibilidade da Vigilância da Síndrome de Guillain-Barré na Capital Brasileira, utilizando o Método de Captura-Recaptura.....	109
Introdução.....	110
Métodos.....	111
Delineamento.....	111
Local do estudo.....	111
População de estudo e definição de caso.....	112
Coleta de dados e confirmação dos casos.....	113
Captura e recaptura.....	113
Processamento e análise dos dados.....	115
Considerações Éticas.....	115
Resultados	116
Discussão	117
Conclusão	120
Agradecimentos	121
Contribuição dos autores.....	121
Referências	121
Lista de figuras e tabelas	125
5.3. Custos da Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal: a perspectiva do paciente.....	130
Introdução.....	131
Materiais e métodos.....	132
População de estudo e definição de caso.....	132
Variáveis de interesse para o custeio e fontes de informação.....	134
Custo direto não médico.....	135
Custos direto médico.....	136
Custo indireto.....	136
Consequências dos custos sobre a renda familiar.....	136
Pressupostos adotados.....	137
Análise de dados.....	137
Resultados	138
Discussão	140
Limitações.....	143
Conclusão.....	144
Contribuição dos autores.....	145
Agradecimentos	145

Financiamento	145
Conflitos de interesse.....	145
Aprovação ética.....	146
Referências	146
Lista de figuras e tabelas	150
Material suplementar	160
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	162
7. CONCLUSÕES.....	169
8. REFERÊNCIAS	172
9. APÊNDICE I MANUSCRITO – SENSIBILIDADE DA VIGILÂNCIA DA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ NA CAPITAL BRASILEIRA, UTILIZANDO O MÉTODO DE CAPTURA-RECAPTURA SUBMETIDO AO JOURNAL OF INFECTION IN DEVELOPING COUNTRIES (JIDC)	181
Abstract.....	181
Introduction	182
Methodology	183
Study design	183
Study site	183
Study population and case definition	184
Data collection and cases confirmation	184
Capture and recapture.....	185
Data processing and analysis	187
Ethical considerations	187
Results	187
Discussion	188
Conclusion.....	191
References	192
Decisão editorial.....	195
Supplementary files legends	196
10. APÊNDICE II MANUSCRITO – CUSTOS DA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ NO DISTRITO FEDERAL: A PERSPECTIVA DO PACIENTE EM UM ESTUDO DE CUSTO DA DOENÇA SUBMETIDO AO	

PERIÓDICO “TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE” (RSTMH).....	201
Introduction	203
Materials and methods	204
Study population and case definition	204
Variables of interest for costing and information sources	205
Direct nonmedical costs	206
Direct medical costs	207
Indirect costs	207
Consequences of the costs on household income	208
Assumptions adopted	208
Data analysis	208
Results	209
Discussion	211
Limitations	214
Conclusion	214
Authors’ contributions:	215
References	216
List of tables and figures.....	221
Supplementary material.....	232
11. ANEXO.....	234
ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UTILIZADO NO PROJETO ZARICS	234
ANEXO II – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP – FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/FEPECS/SES/DF	238
ANEXO III – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP – FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA	239

RESUMO

Introdução: a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é definida como uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda, com acometimento dos nervos periféricos e cranianos. A manifestação das condições clínicas neurológicas geralmente é precedida por infecção viral, respiratória, gastrointestinal, imunização ou cirurgias. **Objetivo:** Descrever os casos com a SGB em uma unidade sentinela de doenças neuroinvasivas de residentes na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno. **Materiais e métodos:** foi desenvolvido três estudos, sendo inicialmente realizado a descrição dos casos, no segundo momento foi analisado a sensibilidade da vigilância sentinela de base hospitalar e por último foi concluído o estudo do tipo custo de doença. Foram analisados os casos com a SGB, residentes na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito e Entorno, admitidos em um serviço hospitalar de referência, identificados por meio de três fontes de dados (vigilância sentinela de base hospitalar, sistema de registros de dispensação de imunoglobulina humana e o Sistema de Informação Hospitalar), entre março de 2017 a maio de 2019. Foi realizado o estudo do tipo coorte clínica baseado em dados de prontuários e entrevistas; para análise de sensibilidade do sistema de vigilância, foi utilizado o método captura-recaptura a partir do estimador de Chapman. O estudo do tipo custo da doença foi desenvolvido na perspectiva do paciente, por meio da abordagem do microcusteio (“botton-up”), com horizonte temporal que abrangeu o início da doença até seis meses após a alta hospitalar, sendo avaliado os custos diretos, indiretos e a consequência na renda familiar. **Resultados:** Houve um alto nível de certeza do diagnóstico da SGB entre os 51 casos acompanhados, sendo a maioria da variante Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda. A maior parte dos indivíduos estavam em idade produtiva, com média escolaridade. A diarreia e a infecção do trato respiratório superior foram os eventos prévios com maior registro. Majoritariamente, os indivíduos foram admitidos na unidade hospitalar sem a capacidade de andar, a principal complicação identificada foi a pneumonia broncoaspirativa. O estudo que avaliou a sensibilidade da vigilância captou 259 possíveis casos da SGB, sendo confirmados 58 deles, em sua maioria de residentes no Distrito Federal. O sistema de informação hospitalar e a Vigilância Sentinela tiveram maior sensibilidade na identificação dos casos. A distribuição temporal dos casos teve períodos com ausência de identificação dos casos, contudo teve maior registro nos meses de outubro a maio. A mediana de custo da SGB por indivíduo, foi de US\$ 1.635,5, o custo direto foi responsável por 64,3% desse montante. Entre as variantes, os casos com NASMA (US\$ 4.660,1) e PIDA (US\$ 2.017,0) apresentam maior custo, comparado às variantes NAMA (US\$ 1.635,5) e SMF (US\$ 1.464,8). Os custos comprometem mais de 20% da renda familiar de 24 (52%) pacientes. **Conclusão:** Os achados apontam para a necessidade de pensar a atenção ao paciente com a SGB de maneira a minimizar a possibilidade de futuras complicações durante a internação que podem levar à desfechos desfavoráveis. Acreditamos que o modelo apresentado, de uma vigilância sentinela atenderia a demanda necessária desde que centrado na figura de um especialista, bem como a investigação dos múltiplos fatores que podem desencadear a síndrome. Este estudo também demonstrou o quão onerosa a SGB pode ser. Espera-se que os tomadores de decisão analisem estes resultados à luz de sua realidade local, afim de possibilitar uma melhor estruturação dos serviços com redução do ônus para o indivíduo e a sua família.

ABSTRACT

Introduction: Guillain-Barré Syndrome (GBS) is defined as an acute acquired immune-mediated polyneuropathy that affects the peripheral and cranial nerves. The manifestation of neurological clinical conditions is generally preceded by viral, respiratory or gastrointestinal infection, immunization or surgery. **Objective:** Describe GBS cases at a sentinel surveillance facility for neuroinvasive diseases in the Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas (RIDE). **Materials and methods:** three studies were conducted, consisting of initial case descriptions, followed by analysis of the sensitivity of hospital-based sentinel surveillance and finally a cost-of-illness study. GBS cases were analyzed in RIDE residents admitted to a referral hospital, identified by three data sources (hospital-based sentinel surveillance system, human immunoglobulin dispensing records system and the hospital information system), between March 2017 and May 2019. A clinical cohort study was conducted based on medical records and interviews. The capture-recapture method was applied to analyze the sensitivity of the surveillance system, using the Chapman estimator. The cost-of-illness study was conducted from the patient's perspective using a bottom-up approach, with a time horizon between the disease onset and 6 months after hospital discharge, assessing direct and indirect costs and the effect on family income. **Results:** The diagnosis of GBS was highly reliable among the 51 cases monitored, most with the acute inflammatory demyelinating polyneuropathy variant (AIDP). Most of the individuals were of working age with average schooling levels. Diarrhea and upper respiratory tract infection were the previous events most widely recorded. A majority of the individuals admitted to the hospital were unable to walk and the main complication was aspiration pneumonia. The study that assessed surveillance sensitivity identified 259 possible cases of GBS, 58 of which were confirmed, most in residents of the Federal District. The hospital information system and sentinel surveillance were more sensitive in identifying cases. The temporal distribution of cases included periods where no cases were identified, with the largest number recorded between October and May. The median cost of GBS was US\$ 1,635.50 per individual, direct costs accounting for 64.3% of this amount. Among the variants, cases with AMSAN (US\$ 4,660.10) and AIDP (US\$ 2,017.00) were more costly than the variants AMAN (US\$ 1,635.50) and MFS (US\$ 1,464.80). The costs identified compromised more than 20% of the family income of 24 (52%) patients. **Conclusion:** The findings show the need to care for patients with GBS in order to minimize the possibility of future complications during their hospital stay that may lead to unfavorable outcomes. We believe that the sentinel surveillance model presented would meet this demand, provided it is specialist-centered, and contribute to investigating the multiple factors that can trigger the syndrome. This study also demonstrated how costly GBS can be. It is hoped that decision makers will analyze these results and apply them to their local reality, in order to improve the structure of services and reduce the costs to individuals and their families.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é considerada uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda que atinge principalmente os nervos periféricos. Os sintomas que ocorrem com maior frequência, são: parestesia ou paralisia de membros inferiores que se desenvolvem de forma ascendente e progressiva, atingindo os membros superiores, podendo afetar inclusive o sistema respiratório (1). Foi reconhecida no meio científico em 1916, através da publicação “Bulletin of the Society of Medicine of the Hospitals of Paris”, porém apenas em 1927 é que foi utilizado o termo Síndrome de Guillain-Barré foi utilizado (2).

A etiologia da SGB ainda é desconhecida mas, na franca maioria dos casos, o fator desencadeador do processo patológico é a resposta imunológica produzida a partir de estímulos antigênicos - como processos infecciosos virais, respiratórios ou gastrointestinais, imunizações ou cirurgias - que ocorrem entre 5 dias a 3 semanas antecedentes ao aparecimento dos sintomas neurológicos, descritos na maioria dos casos, seja o fator desencadeador do processo patológico(3). A terapêutica utilizada com maior frequência para o tratamento, com eficácia comprovada, tem sido a imunoglobulina intravenosa (IgIV) e a troca de plasma (4).

A classificação da SGB tem sido definida por meio dos estudos eletrofisiológicos em neuropatia axonal ou desmielinizante (5). Diante dos achados eletroneuromiográficos e clínicos, tem-se a definição de suas variantes, como: i) casos classificados como desmielinizantes em polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PIDA); os casos axonais, encontra-se subclassificado, em: ii) neuropatia axonal motora aguda (AMAN), iii) neuropatia axonal sensorial motora aguda (AMSAN), iv) Síndrome de Miller Fisher (SMF), v) encefalite do tronco encefálico de Bickerstaff, vi) forma faríngeo-cervical-braquial e paraparética (1).

A incidência anual da SGB em países ocidentais varia entre 0,8 - 1,9 casos por 100.000 pessoas/ano, na população em geral. É notório o progressivo aumento de risco conforme a idade avança, porém há registro de casos em todas as faixas etárias, sendo que a média de idade encontrada é de 51 anos. A síndrome ocorre com mais frequência em indivíduos do sexo masculino, no entanto, ainda não existe uma explicação científica que justifique tal situação (1,6,7). Acerca de sua distribuição geográfica, estudos apontam que as formas sensoriomotor e desmielinizante acontecem com maior frequência na Europa e na América do Norte, enquanto que as formas motor e axonal pura são mais comuns na Ásia (6).

Por se tratar de uma síndrome rara, grande parte dos estudos apresentam uma casuística reduzida, porém com a emergência de novos arbovírus na América Latina, um novo contexto epidemiológico da SGB foi apresentado. No Brasil, destaca-se a região Nordeste com extensa epidemia causada por arbovírus e o expressivo número de complicações relacionadas ao aumento de casos com manifestações neurológicas diversas, entre elas a SGB (8–12).

As doenças neuroinvasivas representam uma elevada carga para a sociedade visto que, em 2016, foi estimado que a SGB relacionada ao ZIKV custou para o Sistema Único de Saúde (SUS) US\$ 11. 997.225,85 (13). Além disso, o indivíduo acometido com a síndrome é impactado com longos períodos de internação e reabilitação, o que certamente pode comprometer o faturamento familiar, fato ainda não descrito na literatura. Ademais, faz-se necessário ressaltar que as sequelas deixadas por toda a vida nas pessoas acometidas pela SGB, bem como o óbito precoce associado à essa condição implicam em perda de produtividade para o indivíduo e para a sociedade.

Objetivando monitorar a incidência de SGB (VS-SGB), devido a sua relação com infecção prévia por arbovírus, na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE), e identificar o padrão de ocorrência da síndrome, implantou-se um sistema de vigilância sentinela de base hospitalar em um Hospital Público de Referência no Distrito Federal (HPRDF). Tal unidade é responsável pelo atendimento de mais de 70% dos casos de SGB assistidos na rede pública do Distrito Federal (DF).

Por todo o exposto, este trabalho visa analisar os casos com a SGB em uma unidade sentinela de doenças neuroinvasivas de residentes na RIDE, descrever o perfil clínico e demográfico dos indivíduos com a SGB. Além de, analisar a sensibilidade do sistema de vigilância para a captação de casos e estimar os custos diretos e indiretos associados à SGB na perspectiva do paciente.

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Definição

A Síndrome de Guillain-Barré é definida como uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda, com acometimento dos nervos periféricos e cranianos. A manifestação das condições clínicas específicas geralmente são precedidas por infecção viral, respiratória, gastrointestinal, imunização ou cirurgias (3). A sintomatologia clássica caracteriza-se por início súbito de parestesia acompanhada por fraqueza progressiva dos membros inferiores, com evolução ascendente e simétrica (14,15)

1.1.2 Aspectos históricos

O primeiro registro de um possível caso de SGB aconteceu em Paris, em 1828, por Auguste François Chomel (1788-1858), sendo relatado o caso de “um paciente com sensações perturbadas nas mãos e pés, fraqueza ascendente com evolução aguda, tornando-se paralítico em poucos dias”(16).

Em meados de 1859, Jean Baptiste Octave Landry de Thézillat (1826-1865) ao avaliar parte dos 10 casos relatados, destacou três tipos de

apresentação clínica: i) paralisia ascendente sem sinais ou sintomas sensoriais, ii) paralisia ascendente com anestesia ascendente e iii) distúrbio progressivo caracterizado por paralisia e perda sensorial leve. Landry foi creditado historicamente como o primeiro a registrar o que viria ser a SGB. O primeiro caso analisado tratava-se de um homem com 43 anos, que após episódio febril apresentou fraqueza, formigamento dos dedos das mãos e dos pés, redução da sensibilidade nos dedos dos pés e consecutivamente ocorreu a paralisia ascendente, levando a dificuldade respiratória, disfagia, além de febre e tosse, culminando ao óbito na terceira semana após o início dos sintomas neurológicos. Diante da complexidade do caso, Landry observou que seria impossível estudar a etiologia da paralisia, mas as circunstâncias em que ela se desenvolveu poderiam ser analisadas, e assim o fez, observando, em casos seguintes, que a paralisia ocorria na convalescença de doença aguda, histórico de dificuldades menstruais, exposição ao frio e convalescença do parto (16,17)

Outro registro histórico aconteceu em 1864, por Louis Stanislas Duménil (1823-1890), em Rouen, também na França, sendo descrito um caso de paralisia ascendente aguda e simétrica, cuja hipótese apresentada à época era devido à atrofia nervosa. Outros três casos foram relatados três anos depois (16).

Em 1881, Thomas Stewart (1837-1900), em Edimburgo, descreveu três casos com a sintomatologia semelhante, porém chamou a atenção para a perda dos reflexos tendinosos (16).

Anos depois, os neurologistas Georges Charles Guillain, Jean Alexandre Barré e André Strohl, descreveram o caso de dois jovens soldados franceses com distúrbio motor, sem reflexos tendinosos, preservação dos reflexos cutâneos, parestesias e aumento notável da albumina na ausência de dissociação celular. Situação semelhante ao evidenciado por Landry, porém identificaram duas condições distintas, como: melhor prognóstico e o aumento de proteína sem aumento de células no líquido cefalorraquidiano (16,17).

Os casos relatados foram publicados no Bulletin of the Society of Medicine of the Hospitals of Paris, em 16 de outubro de 1916, com o título “Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien

sans reaction cellulaire. Remarques sur le caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux”. Apenas em 1927 Draganesco e Claudian utilizam, pela primeira vez, o termo “Síndrome de Guillain-Barré” (2).

Guillain foi fundamental na descrição das variações da SGB, até meados de 1938, descreveu as formas inferior, espinhal, encefálica e a polirradiculoneuropatia com alteração na consciência (18).

Outras variantes foram identificadas ao longo do tempo, como a Encefalite Bickerstaff em 1951, evidenciada a partir do relato de três casos de encefalite do tronco cerebral (19). C. Miller Fisher em 1956, relatou o caso de um paciente que apresentou algumas alterações relacionadas aos sintomas comuns, sendo classificado posteriormente como a Síndrome de Miller Fisher (20).

No Brasil, na década de 30, foi reportado o primeiro caso de SGB, descrito por Antônio Rodrigues de Mello, em um soldado que apresentou paralisia ascendente subaguda, discretos distúrbios sensoriais nos membros com paralisia dos nervos trigêmeos e facial (16).

A relação entre a SGB e arboviroses como fator preponderante para o desancamento da síndrome ainda é um capítulo em construção, considerando o relato recente dos primeiros casos, que datam a partir do final do século IX (21–23). Na contemporaneidade, com a emergência do ZIKV e CHIV no continente Latino Americano, os casos com complicações neurológicas, incluindo a SGB, tem se tornado cada vez mais frequentes (24).

1.1.3. Clínica e fisiopatologia

A SGB, uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda, é a causa mais frequente de paralisia flácida no mundo (7). A sua etiologia ainda é desconhecida, porém acredita-se que a resposta imunológica desencadeada a uma variedade de estímulos antigênicos, como: processos infecciosos virais respiratórios ou gastrointestinais, imunizações ou cirurgia, que ocorrem entre 5 dias e 3 semanas anteriores ao aparecimento dos sintomas neurológicos,

descritos na maioria dos casos, seja o fator desencadeador do processo patológico (3,7). Atualmente a SGB tem sido tipificada como formas desmielinizantes e axonais (18).

As características clínicas, são definidas pelo aparecimento abrupto de fraqueza simétrica e progressiva, diplegia facial, paresia orofaríngea e respiratória e alteração de sensibilidade nas mãos e pés. A progressão após o início dos sintomas ocorrem entre 1 a 2 semanas, atingindo o nadir dentro de 4 semanas, seguido por um processo de recuperação que pode levar meses ou anos (1,3,15).

Definir todos os fatores envolvidos na fisiopatologia da SGB e suas variantes é um processo complexo e não completamente elucidado. Acredita-se que existem semelhanças entre os epítomos da bainha de mielina e os glicolípidos liberados por outros agentes infecciosos que geralmente ocorrem antes do início dos sintomas da SGB, levando a uma manifestação imunológica não esperada ocasionando, assim, o desencadeamento do processo patológico. Os anticorpos produzidos contra os agentes infecciosos podem ter uma interação com antígenos específicos das células de Schwann ou com o axolema, a ligação entre eles pode provocar o bloqueio de condução do estímulo nervoso no caso da PIDA e na SMF e até a degeneração axonal nos casos de NASMA e NAMA (25).

Através de estudos eletrofisiológicos utilizados para o diagnóstico neurofisiológico das doenças dos nervos periféricos, plexos, raízes e neurônios motores espinhais tornou-se possível classificar a SGB em neuropatia axonal motora aguda ou polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda(1). Atualmente a classificação da SGB tem sido sustentada pela identificação de biomarcadores específicos de anticorpos principalmente para neuropatia axonal motora aguda, dirigida contra gangliosídeos de membrana neuronal, como: GM1 e GD1a (5).

Os mecanismos envolvidos no processo imunológico que resulta na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda são menos conhecidos devido à variedade de fatores como: infecções bacterianas, virais e vacinas - que podem

exercer o papel de estimuladores do sistema imunológico. Diante desses fatores, ainda não foi possível identificar os biomarcadores relacionados à PIDA (1).

1.1.4. Variantes

Diante dos achados clínicos e eletrofisiológicos é possível classificar a SGB em variantes. Entre os casos definidos como desmielinizantes tem-se a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PIDA). Os casos axonais, encontram-se subclassificados em: neuropatia axonal motora aguda (NAMA), neuropatia axonal sensorial motora aguda (NASMA), além dos casos como a Síndrome de Miller Fisher (SMF), encefalite do tronco encefálico de Bickerstaff, forma faríngeo-cervical-braquial e paraparética (1).

A sintomatologia comum descrita nos casos de PIDA é definida pelo aparecimento inicial de fraqueza, hipoestesia e parestesia em membros inferiores com evolução ascendente e bilateral (25). Os nervos cranianos e sensoriais são predominantemente os mais afetados, a resposta imune atinge principalmente à mielina ou às células de Schwann, ocasionando a desmielinização (26). Essa variação ocorre com mais frequência em regiões como a Europa e América (6). Os achados eletroneuromiográficos são caracterizados por desmielinização, latência motora distal prolongada, os estímulos da condução nervosa são diminuídos, a onda F apresenta latência prolongada e a dispersão temporal é aumentada, assim como os bloqueios de condução nervosa são identificados (1).

Nas formas axonais os achados eletroneuromiográficos compatíveis, são definidos pela redução da amplitude motora e sensorial ou ambas. Também podem ser evidenciados os bloqueios transitórios ou lentidão do impulso nervoso (27). O maior número de casos dessa variação tem sido registrados em regiões do continente asiático (6).

Os casos de AMAN são definidos por degeneração axonal motora, com pouca ou nenhuma desmielinização, ocorrem com maior frequência após

infecção por *Campylobacter jejuni*, e são intimamente associados à presença de anticorpos anti-GM1 e anti - GD1 (3,28). Dentre os sinais e sintomas comumente relacionados, destacam-se o aparecimento de fraqueza generalizada, com maior intensidade em músculos distais, porém não apresenta sinais ou sintomas sensitivos (25). A AMSAN apresenta sintomatologia semelhante aos casos de AMAN, porém a condição clínica se manifesta de forma mais rápida e o prognóstico tende a ser pior, além disso, apresenta acentuada degeneração axonal resultando em déficit sensitivo e motor(26).

A SMF representa aproximadamente 5% dos casos de SGB(26), cujos sinais e sintomas mais comumente relacionados à essa variante são caracterizados por oftalmoplegia, ataxia da marcha e arreflexia, geralmente precedida por uma infecção respiratória. Encontra-se associada ao comprometimento de nervos cranianos e não apresenta associação com a fraqueza de membros. Aos exames eletroneuromiográficos e de imagem destacam-se conduções nervosas preservadas, porém os reflexos H podem ser afetados e lesões no tronco cerebral podem ser evidentes. Também pode ser definida por meio da presença de anticorpos anti-GQ1b (3).

Alguns indivíduos apresentam sintomatologia semelhante aos casos de SMF, com oftalmoplegia e ataxia, porém com hipersonolência, sendo definidos como encefalite do tronco encefálico de Bickerstaff(18)

A variante faríngeo-cérvico-braquial compromete principalmente as estruturas relacionadas a orofaringe e região cervical, causando disfagia e paresia facial, fraqueza dos músculos flexores do pescoço, expandindo para os membros superiores sem comprometimento dos membros inferiores. A variante está frequentemente associada a presença de anticorpos anti-GT1a. Ao que se refere a variante paraparética destaca-se a fraqueza bilateral dos membros inferiores como sintoma mais frequente (26).

1.1.5. Diagnóstico e achados laboratoriais

O achado laboratorial que ocorrem com maior frequência entre os casos portadores da SGB é a dissociação albomino-citológica, representada pelo número de célula normal ou levemente alterada e concentração elevada de proteína no LCR. Os aumentos da concentração de proteína no LCR são mais evidentes na segunda semana após o início dos sintomas. No início do curso clínico da síndrome a contagem de proteína pode ser normal (29).

O diagnóstico diferencial deve ser sugerido quando houver indivíduos com pleocitose no LCR (mais de 10 células/mm³), pois este achado pode ocorrer em outras doenças neuroinvasivas que podem estar relacionadas à doença de Lyme, infecção por HIV (vírus da imunodeficiência humana), sarcoidomiose, mononucleose infecciosa e infecção por citomegalovírus, por exemplo (3,25) .

Nas formas axonais são comuns as evidências de títulos aumentados de anticorpos imunoglobulínicos IgG ou IgA contra gangliosídeos GM₁ ou GD_{1a}, enquanto que os anticorpos anti-GQ_{1b} estão intimamente relacionados a SMF (1,28) .

O diagnóstico da SGB é definido por características clínicas, dados laboratoriais, exames de neuroimagem e estudos de condução nervosa. Contudo, ainda não foram identificados sinais patognomônicos ou biomarcadores específicos desta síndrome. As apresentações clínicas da SGB são inespecíficas e uma variedade de doenças podem apresentar sinais e sintomas semelhantes. Diante do complexo processo de diagnóstico e ausência de sinais específicos, Brighton e colaboradores desenvolveram alguns critérios (critérios de Brighton) para classificação do diagnóstico, sendo importantes para a prática clínica no sentido de definir o nível de certeza do diagnóstico, variando entre o nível 1 (maior nível de certeza diagnóstica) até o nível 4 (Ausência de informações para preencher os critérios mínimos de SGB) (29).

Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5	
Ausência de um diagnóstico alternativo da fraqueza				*Ausência de informações nos prontuários para preencher os critérios mínimos de SGB	*Não atende à definição de caso
Manifestação aguda de fraqueza/paralisia flácida bilateral e relativamente simétrica dos membros com ou sem envolvimento dos músculos respiratórios ou inervados pelos nervos cranianos.					
Diminuição ou ausência de reflexos miotáticos ao menos nos membros afetados.					
Padrão de doença monofásica com nadir da fraqueza atingido entre 12 horas e 28 dias, seguido de platô clínico e melhoria ou óbito subsequente.					
Presença de dissociação albuminocitológica (elevação do nível de proteína do LCR acima do valor laboratorial normal e contagem total de glóbulos brancos do LCR <50 células/mm ³)	LCR com contagem total de glóbulos brancos <50 células/ mm ³ (com ou sem elevação do nível de proteína do LCR acima do valor laboratorial normal)				
Resultados eletrofisiológicos compatíveis com a SGB	Resultados eletrofisiológicos compatíveis com a SGB, caso não haja coleta de LCR ou resultados indisponíveis.				

Quadro 1 - Critérios de diagnósticos e níveis de certeza diagnóstica das síndromes neurológicas (Critérios de Brighton).

Fonte: (30)

Adaptado do Sejvar e descrito no Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus (30,31).

1.1.6. Tratamento

Por se tratar de uma condição clínica ainda pouco explorada, o eixo temático referente ao tratamento da Síndrome de Guillain-Barré aponta que na atualidade ainda não existe cura definitiva para o agravo. Destaca-se a

necessidade de atendimento multiprofissional com o objetivo de diminuir a gravidade da doença e auxiliar na recuperação do paciente. O plano de cuidados deve ser capaz de atender as demandas necessárias quanto às condições gerais e de suporte para a profilaxia de trombose venosa profunda, monitorização cardíaca e hemodinâmica, monitoramento respiratório e proteção das vias aéreas, momento ideal para realizar a traqueostomia, gerenciamento da dor e fadiga, monitoramento da disfunção do sistema urinário e digestório bem como a reabilitação e o suporte psicossocial (26,32).

A terapêutica utilizada para o tratamento, com eficácia comprovada, tem sido a imunoglobulina intravenosa (IVIg) e a troca de plasma. Há comprovação de melhora da condição clínica, em ambas situações, por meio ensaio clínicos randomizados, publicados em 1985 que abordam a troca de plasma e 1988, que trata do uso da IVIg (4). A troca de plasma deve ocorrer entre 200-250ml/kg em cinco sessões e a IVIg 0,4g/kg por 5 dias (33). Os estudos demonstram resultados semelhantes na melhora do curso clínico dos pacientes em ambas terapias (4,34).

A escolha da terapêutica utilizada dependerá de alguns fatores relacionados a estrutura e a condição financeira do local onde o indivíduo recebe o tratamento. A terapêutica de menor custo no mercado é a troca de plasma, porém, para a realização desse procedimento, o serviço de saúde deve possuir os equipamentos e equipe treinada. Já a IVIg apresenta maior facilidade de acesso e manuseio, por isso acaba sendo o tratamento de primeira escolha, no entanto seu custo é bastante elevado (34).

O momento ideal para o início da terapêutica, segundo registros de estudos da área é a fase aguda da doença, logo após o início dos sintomas relacionados a Síndrome de Guillain-Barré. Acredita-se que o tratamento oportuno minimizaria ou até mesmo evitaria a ocorrência de lesões adicionais no sistema nervoso. Os pacientes são elegíveis para o tratamento quando apresentam score relacionado à escala de incapacidade (SGB) maior ou igual a 3 (33).

Em relação ao tratamento de casos especiais, existem alguns dilemas relacionados ao tratamento de casos especiais, como: indivíduos que apresentam sintomas leves de acordo com a escala de incapacidade (SGB) score entre 1 e 2, o qual o paciente consegue andar sem ajuda. Neste sentido, os especialistas indicam que o tratamento deve ser considerado quando os pacientes apresentam disfunção autonômica, fraqueza bulbar ou facial (33).

Quanto aos casos de SMF ainda não existem evidências científicas que comprovem a necessidade do tratamento, tendo em vista que a evolução dos casos são favoráveis. Especialistas alertam que o tratamento com IVIg ou troca de plasma deve acontecer quando os pacientes apresentarem sintomas relacionados a fraqueza facial, dificuldade de deglutição e insuficiência respiratória (4).

Ao que se refere a encefalite do tronco encefálico de Bickerstaff (ETEC), também não existem evidências científicas que apontam a eficácia do tratamento. Contudo, assim como no caso de SMF, especialistas recomendam o tratamento em situações agudas, com evidência de comprometimento do tronco encefálico e/ou fraqueza nos membros (33).

A maioria das evidências científicas existentes foram baseadas em casos classificados como PIDA, portanto apenas um estudo avaliou a diferença no tratamento com Imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou Plasmaférese (PE) entre os casos de AMAN, AMSAN, cujo o resultado encontrado não evidenciou diferença entre os grupos. Dessa forma, especialistas recomendam tratar os casos axonais semelhante aos desmielinizantes (33).

Outras variantes como a puro motor, faríngeo-cérvico-braquial, atáxica pura, sensorial pura e paraparética, representam um pequeno número de casos dentro do espectro da SGB. Existem poucos estudos que avaliam essas condições clínicas e, os existentes, apresentam número reduzido de casos, o que dificultam o fortalecimento de evidências científicas que comprovem a necessidade e a eficácia do tratamento. Diante dos dados científicos produzidos e publicados, especialistas recomendam o uso de IVIg sobre PE em pacientes com SGB motor pura. Os demais casos podem não se tornar elegíveis para o

tratamento caso apenas a escala de incapacidade seja utilizada como critério de inclusão para o tratamento (33).

No que diz respeito aos casos em crianças, estudos apontam que a IgIV apresentou efeitos positivos quando comparada ao uso de dexametasona ou apenas cuidados de suporte. Quanto ao tempo do tratamento não foi identificado diferença entre a duração de 2 ou 5 dias. Em relação ao uso de PE não há evidências suficientes que comprovem sua eficácia e especialistas apontam maior presença de eventos adversos e complicações quando comparado aos adultos, sendo recomendado então o uso de IgIV (33).

Outro caso especial trata-se de indivíduos que continuam com a piora do quadro clínico, mesmo após o uso da terapêutica recomendada, condição ainda não explicada pela ciência. Em situações de falha no primeiro ciclo de tratamento a recomendação é repetir a terapêutica utilizada, seja IgIV ou PE, devendo evitar a opção de mudança para outro tipo de tratamento, além disso, deve ser evitado o uso de PE após IgIV (4,33).

Por fim, uma outra especificidade que deve ser mencionada no que se refere ao tratamento trata-se dos pacientes que pioram após uma melhora inicial, denominada de flutuação clínica relacionada ao tratamento. Tal condição clínica é evidenciada em cerca de 8–16% dos pacientes portadores da SGB tratados com IgIV ou PE. Apesar de ainda não existirem estudos experimentais capazes de demonstrar a eficácia de um segundo ciclo de IgIV ou PE, porém acredita-se que o efeito do primeiro ciclo de tratamento seja provisório enquanto a doença continua evoluindo, entretanto acredita-se que, ao repetir o procedimento, o paciente tenha uma provável resposta favorável (33).

1.1.7. Prognóstico

Em geral, a maioria das pessoas acometidas pela SGB e que recebem tratamento específico, apresentam boa evolução ou permanecem com poucas sequelas. Os casos mais graves, aproximadamente 13% do total de casos,

apresentam algumas características como a idade avançada, presença de diarreia como evento prévio aos sintomas neurológicos, registro de níveis elevados na escala de incapacidade no início da apresentação clínica, índice \geq três na escala de incapacidade entre seis meses a um ano do curso clínico da síndrome. Os casos de óbitos em sua maioria estão relacionados à complicações como infecções pulmonares, insuficiência respiratória e disfunção autonômica (1,35).

As variantes AMAN e AMSAN parecem ter pior prognóstico (1,6). Porém, estudos apontam que diferenças regionais também podem influenciar no prognóstico da síndrome. Estudos realizados na China mostraram divergência quanto ao prognóstico, ou seja, os casos de AMAN ocorridos no Sul parecem ser mais graves ou ter piores prognósticos que os PIDA (36) fato não evidenciado na região Norte (37) do país.

Estudos franceses apontam que a impossibilidade de tossir, de permanecer em posição ortostática, bloqueio do nervo fibular, baixa capacidade vital e presença de níveis elevados das enzimas hepáticas já na primeira semana do início dos sintomas neurológicos estão relacionados com a maior demanda por ventilação mecânica. Já o maior tempo de permanência em ventilação foi relacionado à presença de disfunção autonômica, ser idoso, bem como evidência de comorbidade pulmonar, o que poderia resultar na necessidade de utilização da traqueostomia (35,38).

1.1.8. Epidemiologia

Estudos apontam que no ocidente a incidência anual de SGB varia entre 0,8 e 1,9 casos por 100.000 pessoas-ano, sendo que o coeficiente de incidência aumenta conforme a idade: em crianças foram relatados 0,6 casos, enquanto que em idosos com idade maior de 80 anos, foram registrados 2,7 casos por 100.000 pessoas-ano (1,7). Vale destacar que todas as faixas etárias são acometidas, porém a média de idade encontrada em um estudo multicêntrico foi

de 51 anos(6). Os homens são mais afetados do que as mulheres, contudo, ainda não existe uma explicação científica que justifique tal condição (1,7).

Apesar da relevância dos estudos que apontam a incidência anual da SGB no mundo, grande parte dos estudos foram desenvolvidos na Europa, América do Norte e Ásia, tais estudos sugerem que a origem geográfica dos indivíduos portadores da SGB pode influenciar na variação dos casos. Os dados indicam ainda que as formas sensoriomotor e desmielinizante acontecem com maior frequência na Europa e na América do Norte, enquanto que as formas motor e axonal pura são mais comuns na Ásia e da América do Norte (6).

Um estudo multicêntrico que avaliou a ocorrência da SGB na Europa, Américas e Ásia também identificou que a frequência de casos aumenta com a idade em ambos os sexos. Em todas as regiões analisadas os homens foram mais afetados, definindo a idade e o sexo masculino como fatores de risco para a ocorrência da referida síndrome. Quanto à distribuição de casos por variantes foi identificado predomínio da variante sensorimotor na Europa e nas Américas enquanto na Ásia houve predomínio da variante motora pura, assim como também foi identificada maior incidência de SMF nessa região. O subtipo desmielinizante apresentou maior frequência em todas as regiões, porém a Ásia registrou maior proporção de casos axonais, quando comparada as outras regiões (6).

Aproximadamente dois terços dos casos da SGB relatam a ocorrência de infecções, registradas geralmente até seis semanas anteriores ao início dos sintomas. Tal condição pode explicar as diferenças regionais diante da diversidade de mecanismos de exposição e tipos de infecções distintos (6,26). Vários agentes infecciosos e não infecciosos têm sido associados aos casos de SGB. Dentre os agentes infecciosos, destacam-se: bactérias (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, espécies de *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*), vírus (Citomegalovírus, Epstein Barr, Varicella-Zoster, imunodeficiência humana, Influenza e Hepatite), e o mais recente e também possivelmente relacionado foi o SARS-CoV-2, além de alguns arbovírus (Zika, Dengue e Chikungunya). Dentre os eventos precedentes não infecciosos, destacam-se: administração de gangliosídeos, cirurgia, vacina (influenza,

antirrábica, meningocócica, vacina contra vírus do papiloma humano), imunossupressão, doenças autoimunes, transplante de medula óssea e quimioterapia (1,39,40).

1.1.8.1. *Campylobacter jejuni*

A principal queixa relacionada aos eventos patológicos que antecedem o início dos sintomas da SGB é a gastroenterite, cujo agente infeccioso identificado é o *Campylobacter jejuni*, que ocasiona a indução de anticorpos de reação cruzada aos gangliosídeos. A gastroenterite como evento prévio está intimamente associada a forma axonal que ocorre com maior frequência no continente asiático (1,41).

O *Campylobacter* foi isolado inicialmente em 1972, por Dekyser e Butzler, em análises de material fecal com presença de sangue, em uma paciente que apresentava o quadro clínico de enterite hemorrágica febril aguda. As características específicas do *Campylobacter jejuni* são definidas por se apresentar em forma de bastonetes, com dimensões que variam média de 0,2 a 0,8 μm na espessura e 0,5 a 5,0 μm em seu comprimento. É uma bactéria do tipo Gram-negativo, conta com presença de flagelo em sua extremidade o que permite realizar movimentos circulares em forma de espiral. As características genéticas são definidas por presença de um genoma pequeno, com abundante presença de adenina e timina no seu DNA (42).

1.1.8.2. Vírus do Dengue

O dengue é um arbovírus altamente difundido em regiões tropicais e subtropicais. Apresenta 4 sorotipos (DENV 1, 2, 3 e 4), são da família *Flaviridae* do gênero: *Flavivirus* (43). O vírus é transmitido ao homem por mosquitos do gênero *Aedes*. A sintomatologia apresentada pode variar desde casos

assintomáticos, oligossintomáticos, sintomáticos e graves (44). A incidência do agravo tem aumentado drasticamente, estudos apontam que o número de indivíduos afetados têm duplicado a cada década, partindo de 8,3 milhões de casos em 1990, para 58,4 milhões em 2013. Trata-se de uma doença grave com estimativa de 9.221 óbitos em média, por ano (45).

Estudos demonstram ainda que cerca 0,5% a 21% dos pacientes com dengue, admitidos em unidade hospitalar apresentam manifestações neurológicas, como: encefalopatia, encefalite, complicações neuromusculares e comprometimento neuro-oftálmico (11).

Tratando especificamente da SGB, um dos primeiros registros identificados no Brasil foi relatado em uma epidemia ocorrida no ano de 1997, no município de Salvador-BA. Um caso de dengue foi confirmado por IgM. Após uma semana da infecção pelo vírus, a paciente desenvolveu quadro compatível com a SGB (22). Em 2002, em Recife-PE, foi evidenciada a presença do DENV em sete pacientes que desenvolveram a SGB (46). Ainda no mesmo ano, no Rio de Janeiro, foram identificados que sete casos com SGB apresentaram IgM reagente para o vírus, sendo que seis pacientes eram assintomáticos (47). Outro relato de caso publicado em 2011, no Município de Montes Claros-MG, onde uma criança do sexo feminino também apresentou o quadro da SGB, cerca de 20 dias após a infecção por DENV (48). Outro estudo publicado em 2016, destacou a presença de dez casos de SGB, em sete diferentes regiões do país, os quais, os indivíduos apresentaram a síndrome após infecção por dengue (49).

Em diversas regiões têm sido registradas a ocorrências de SGB após quadro infeccioso por dengue. Um estudo publicado em 1999, em Trinidad, também descreveu a infecção prévia por DENV, duas semanas anteriores ao aparecimento dos sintomas relacionados a SGB (21). No Siri Lanka, em 2014, um homem de 34 anos foi internado com quadro de SGB, dez dias após infecção por dengue, confirmada por meio do teste de antígeno NS1 (50). Em 2016, três casos de indivíduos com a SGB, em Nova Caledônia, tiveram dengue anteriormente ao aparecimento do quadro neurológico (51). Na Índia, em 2019,

os autores identificaram a variante faríngeo-cervical-braquial após infecção por dengue, comprovada por meio do método ELISA (52).

Diante de sucessivos relatos de manifestações neurológicas pós-infecção pelo DENV a OMS em 2009, publicou novas diretrizes relacionadas a dengue, apontando as manifestações neurológicas como quadro de dengue grave; dentre as manifestações listadas, destaca-se a SGB (11).

1.1.8.3. Vírus Zika

Nos últimos anos o ZIKV tem chamado a atenção das autoridades mundiais de saúde por conta das graves manifestações neurológicas relatadas pós quadro infeccioso. Trata-se de um arbovírus transmitido principalmente pela picada de diversos vetores, destaca-se entre eles o *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *albopictus* e *africanus*, da família *Culicidae*, facilmente encontrados em área urbana, periurbana e rural, respectivamente (53).

Outros mecanismos de transmissão do ZIKV têm sido apontados na literatura, alguns com forte evidência científica outros um pouco mais frágeis. Em uma revisão publicada recentemente, os autores apontam que há consenso na literatura quanto a transmissão vetorial, materno infantil e sexual, estabelecida especialmente do sexo masculino para o feminino. Quanto a outras possíveis formas de transmissão viral, como o aleitamento materno, o intraparto, a transfusão sanguínea, os acidentes em laboratórios e as mordidas de animais, ainda se encontram com nível de evidência limitado (54).

O ZIKV é um vírus RNA de cadeia única, positivo, da família *Flaviridae* do gênero *Flavivirus* (55). O primeiro registro de identificação do ZIKV ocorreu em 1947, quando foi isolado em um macaco Rhesus, na Floresta Zika, em Uganda, em um trabalho rotineiro de vigilância para a Febre Amarela. Em 1948, também na floresta Zika em Uganda, o ZIKV foi isolado em um vetor da espécie *Aedes (Stegomyia) africanus* (56). O caso em humano foi registrado de forma inédita em 1954, em uma mulher, nigeriana de 10 anos de idade (57). O primeiro relato

do ZIKV fora do continente africano advém do isolamento das partículas virais em mosquitos *Aedes aegypti*, no ano de 1966, na Malásia(58).

Já os relatos de casos em humanos fora do continente africano provavelmente ocorreram entre os anos de 1977 e 1978, em uma cidade denominada Klaten, na Indonésia. Cerca de 30 indivíduos apresentaram sintomas febris agudos, posteriormente foram coletadas amostras sanguíneas para pesquisa sorológica de infecções por alfavírus e flavivírus (59).

O fato dos anticorpos produzidos nas infecções por flavivírus apresentarem extensa reação cruzada, acaba dificultando a identificação do ZIKV em exames sorológicos. Acredita-se que a transmissão do vírus tenha ocorrido de forma silenciosa em humanos, mosquitos e animais em toda a África tropical e Ásia por mais de sete décadas (57).

O primeiro grande surto documentado do ZIKV, ocorreu em 2007, na ilha de Yap, nos Estados Federados da Micronésia, no Pacífico Norte. No surto em questão, foram confirmados 49 casos. Desse, em 15 pacientes foram identificados o RNA do ZIKV. Os sintomas comuns relatados foram: erupção cutânea, febre, artralgia e conjuntivite (60).

Após epidemia na Ilha de Yap, a transmissão do ZIKV permaneceu silenciosa até o ano de 2013, quando foi relatado o isolamento viral e uma extensa epidemia na Polinésia Francesa, localizada no Pacífico Sul. Sendo descrito o primeiro relato de manifestações neurológicas associadas ao ZIKV (10,61).

Em 2014 foram identificados casos autóctones de infecção por ZIKV em Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa. As amostras isoladas na Nova Caledônia, no Pacífico Sul, eram oriundas de pacientes que haviam retornado da Polinésia Francesa e, em janeiro, foi identificado o primeiro caso autóctone. Logo em seguida, foi declarada situação de surto no país, com a confirmação de aproximadamente 1.365 casos autóctones (53). O ponto que merece destaque refere-se à identificação de um caso local com co-infecção por ZIKV e DENV-1. No mesmo ano, nas Ilhas de Cook, também foi registrado um surto com a identificação de 905 casos suspeitos, sendo confirmados 49 casos de infecção

por ZIKV(62). A Ilha de Páscoa relatou o primeiro caso autóctone em janeiro de 2014, sendo identificados 89 casos suspeitos e 51 foram confirmados como infecção por ZIKV (63).

Alguns estudos apontam que o ZIKV chegou ao Brasil entre os anos de 2013 ou 2014 (57). A análise genômica apontou que o vírus identificado nas Américas é oriundo do genótipo asiático. Os casos em humanos foram identificados pela primeira vez no país em março de 2015, no Estado da Bahia(64). A possível associação com a microcefalia (síndrome congênita ocasionada pelo ZIKV) foi identificada em meados do mês de novembro do corrente ano. Ainda no referido ano, o vírus já havia sido isolado em 18 Estados, presentes em todas as regiões do país (53).

Com a rápida disseminação do vírus por diversas regiões, surgiram rumores de uma possível associação do vírus à ocorrência de manifestações neurológicas como a SGB. O primeiro relato descrito na comunidade científica, confirmando a associação ocorreu na Polinésia Francesa entre os anos de 2013 e 2014, por meio de um estudo do tipo caso-controle, que a pontou a presença de anticorpos em exames sorológicos de 92,9% dos 42 pacientes acompanhados. Mesmo com a fragilidade do diagnóstico sorológico, devido a possibilidade de reação cruzada com outros tipos de arbovírus. A maioria dos pacientes também relataram a ocorrência de uma síndrome viral compatível com a sintomatologia relacionada ao ZIKV, aproximadamente seis dias anteriores aos sintomas neurológicos (10).

No Brasil, estudos descritivos, desenvolvidos em 2015, realizados por equipes de investigação de surto do Ministério da Saúde, na Região Metropolitana do Recife - PE e em Salvador, relataram uma possível compatibilidade temporal entre os casos da SGB e a infecção por ZIKV. Os achados foram reforçados por meio da confirmação laboratorial de alguns casos e a presença de sintomas compatíveis com a infecção, além da ausência de aumento de casos de SGB em anos anteriores (8,65). Outro estudo desenvolvido no Rio de Janeiro, entre os anos de 2015 e 2016, demonstrou a confirmação laboratorial do vírus e a ocorrência da SGB e outros tipos de manifestação

neurológica, sugerindo que o aspecto clínico de complicações pode ser maior e mais grave do que poderia se imaginar (66).

Outros países latino-americanos também relataram a possível relação entre os casos de ZIKV e a SGB, como aconteceu na Colômbia em 2016. O genoma do ZIKV foi identificado através de RT-PCR, em amostras de 17 pacientes portadores da SGB (67). Suriname foi outro país que descreveu a possível relação entre o ZIKV e a SGB, também durante o ano de 2016. Mesmo em uma pequena casuística, conseguiram isolar o vírus em uma amostra de urina, utilizando o RT-PCR em tempo real. Nos demais casos, foi identificado o anticorpo IgG contra o ZIKV em amostras de soro. Concluindo que a presença de sintomas compatíveis com o ZIKV e a ausência de outros fatores, fortalecem a possibilidade da infecção viral ter desencadeado a ocorrência da SGB (68).

Ainda em 2016, no México, foi relatada a identificação do ZIKV em cinco amostras biológicas utilizando o RT-PCR em pacientes que apresentaram SGB (69). Porto Rico também registrou uma possível evidência de infecção por ZIKV em 71 pacientes que desenvolveram SGB (70). Entre os anos de 2016 e 2017, Honduras também identificou a presença do ZIKV em seis paciente com SGB, utilizando como método de diagnóstico o RT-PCR (71).

Diante dos inúmeros relatos, torna evidente que epidemias causadas pelo ZIKV merecem atenção especial tendo em vista a possibilidade do aumento de casos com manifestações neurológicas, que podem ocasionar casos graves e óbitos. Quando instalado a transmissão autóctone do ZIKV, a atenção especial deve ser destinada aos centros hospitalares para identificação dos casos com complicações neurológicas, assim como, a disponibilidade de oferta de serviços de alta complexidade.

1.1.8.4. Vírus Chikungunya

O CHIKV é um arbovírus transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, foi identificado pela primeira vez na Tanzânia em 1952 (72), trata-se de um *Alphavirus* oriundo da família *Togavirida* (73).

As características clínicas dos pacientes são semelhantes a outros casos de arboviroses. O período de incubação varia entre 1 a 12 dias. A sintomatologia com maior frequência de relato tem sido: febre, cefaleia, mialgia, poliartralgia e erupção cutânea, com duração estimada de aproximadamente 1 a 2 semanas (74).

O primeiro caso de SGB possivelmente associado ao CHKV foi identificado em 1964 em Madras, na Índia. Após o primeiro relato, casos leves e graves tem sido descrito na Ásia, Ilhas do pacífico, Europa, Caribe, América do Sul e Oceano Índico (75).

Em uma revisão sistemática publicada em 2018 foram identificados na literatura 856 casos neurológicos relacionados ao CHIKV, sendo a encefalopatia a complicação mais frequente. A SGB foi descrita em 72 indivíduos, em estudos do tipo relato e/ou série de casos, realizados nas regiões com a Ilha da Reunião, Martinica e Guadalupe e apontaram para o aumento da incidência da SGB após a circulação do CHIKV (75).

A sintomatologia apresentada nos casos de SGB relacionados a infecção por CHKV não difere das demais infecções. A manifestação dos sintomas neurológicos ocorre cerca de 3 a 17 dias após a infecção viral. Quanto as classificações identificadas, acredita-se que não esteja associada a alguma variante em específico, pois diversos tipos de variantes foram relatados (75).

No Brasil um dos primeiros estudos relatando a possível relação entre a SGB e o CHIKV, ocorreu entre os anos de 2015-2016, no Município do Rio de Janeiro, quando foi identificado a presença do vírus em 11 casos da síndrome (9).

No Brasil, temos a circulação simultânea de vários arbovírus (ZIKV, DENG e CHIKV), fato que favorece inclusive a co-infecção entre os arbovírus

tornando ainda mais complexo o processo de vigilância e a identificação dos fatores relacionados a ocorrência da SGB.

1.1.8.5. Hepatites Virais

Dentre os vírus da hepatite, os tipos A (VHA) e E (VHE) são largamente disseminados no mundo como um todo, sendo responsáveis por casos graves e até óbitos, principalmente em países em desenvolvimento. Além da doença hepática, manifestações neurológicas como a SGB têm sido registradas após infecção pelos vírus (76–78). A contaminação acontece por ingestão de água contaminada, por fezes. Os adultos jovens são mais afetados, sendo as mulheres grávidas o grupo de maior risco (79).

O primeiro caso relatado de SGB associado ao VHE foi descrito em 2000, desde então, tem sido registrado casos na Ásia, Reino Unido, França e EUA, relacionados aos genótipos 1 e 3. Estudos apontam que a associação tem sido descrita nos casos relacionados a variante PIDA (79).

A fisiopatologia do processo relacionado ao desenvolvimento da síndrome após infecção pelo VHE ainda é desconhecida, porém algumas hipóteses sugerem que o VHE seja neurotrópico, pelo fato de ter sido identificado no LCR. Alguns estudo experimentais com animais relatam o desenvolvimento do vírus em células neurológicas, e apontam que ele é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (79).

1.1.9. Caracterização Geopolítica da Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno

Em meados do século XX, a maioria da população brasileira vivia em áreas rurais, existindo poucos centros urbanos densamente povoados. Após a

década de 50, o país muda a sua dinâmica espacial, onde grande parte das pessoas que viviam no campo migraram para as áreas urbanas (80).

A região centro-oeste ainda no início do século XX, apresentava o índice de ocupação muito pequeno, com densidade demográfica menor que um habitante/Km². Com o objetivo de povoar tal região, iniciativas foram implementadas, como o programa “Marcha para o Oeste”, criado na década de 40, pelo, então, presidente Getúlio Vargas. Posteriormente, Juscelino quando assumiu a presidência, instituiu a nova sede da Capital Federal no Planalto central (80). Com os incentivos implementados, a região saiu da posição de menor taxa de ocupação entre as regiões do país, com cerca de 20%, para o segundo lugar em 2010, com cerca de 85% da população residindo em área urbana (80).

Com a criação e implementação da nova capital – Brasília, o objetivo de aumentar a ocupação demográfica no interior do país foi alcançado com a migração de um grande contingente populacional para o interior do Distrito Federal e cidades circunvizinhas; criando assim, a região metropolitana de Brasília (80).

O aumento da densidade populacional impactou não só o Distrito Federal como a região do entorno. Segundo estimativas do censo em 1960, os municípios que compõe a RIDE havia cerca de 121.949 habitantes, em 2010 apresenta população estimada de 1.314.361 habitantes (81).

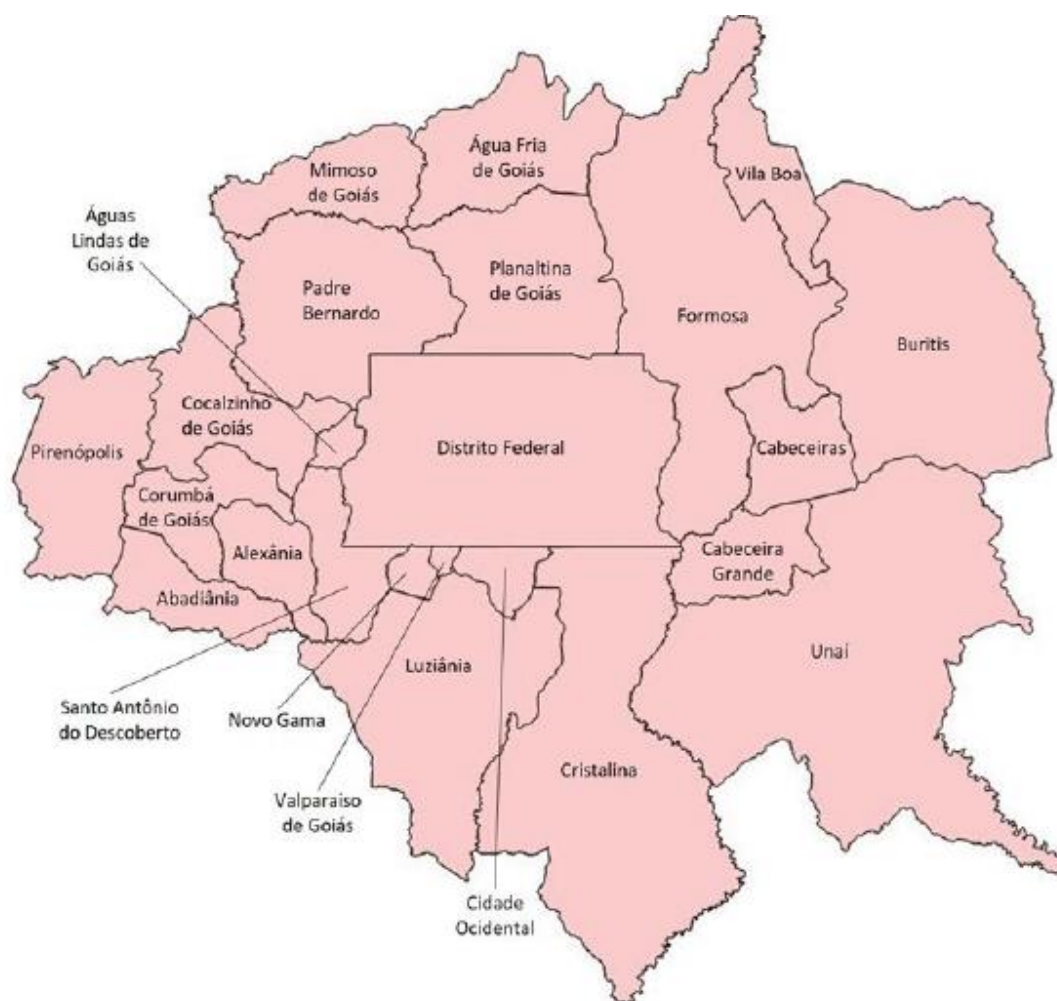
Diante do elevado contingente populacional em locais despreparados para receber o volume de migrantes, os problemas de infraestrutura, saúde, educação e segurança também aumentaram na mesma proporção, levando a criação do Programa da Região Geoeconômica de Brasília (PERGEB), em meados dos anos 70, fortalecendo as discussões em anos seguintes, resultando na criação da RIDE (80).

A RIDE foi criada com o objetivo de instituir o programa especial de desenvolvimento do entorno do Distrito Federal por meio Lei Complementar N^o 94, de 19 de Fevereiro de 1998, com base na Constituição Federal, artigos 21, 43 e 48 (82) e regulamentada pelo Decreto N^o 7.469 (83).

A região é composta pelo Distrito Federal, pelos Municípios de Abadiânia, Água Fria de Goiás, Águas Lindas, Alexânia, Cabeceiras, Cidade Ocidental, Cocalzinho de Goiás, Corumbá de Goiás, Cristalina, Formosa, Luziânia, Mimoso de Goiás, Novo Gama, Padre Bernardo, Pirenópolis, Planaltina, Santo Antônio do Descoberto, Valparaíso e Vila Boa, no Estado de Goiás, e de Unai e Buritis, no Estado de Minas Gerais (83). A área territorial estimada é de 56.433,53 km², com cerca de 3.717.728 habitantes, descritos no último Censo demográfico realizado em 2010 (80).

No último Censo realizado em 2010, os municípios supracitados, exceto o Distrito Federal, tinham como vegetação predominante o cerrado, a maioria das pessoas viviam em área urbana com taxa média de 34,7% de esgotamento sanitário. A taxa média de alfabetização entre as pessoas de 6 e 14 anos, era 96,7%, e a renda média *per capita* registrada foi de R\$ 521,50 (84).

Figura 1- Mapa da região integrada do Distrito Federal.



Fonte: SEGTH (85)

1.1.9.1 Caracterização Geopolítica do Distrito Federal

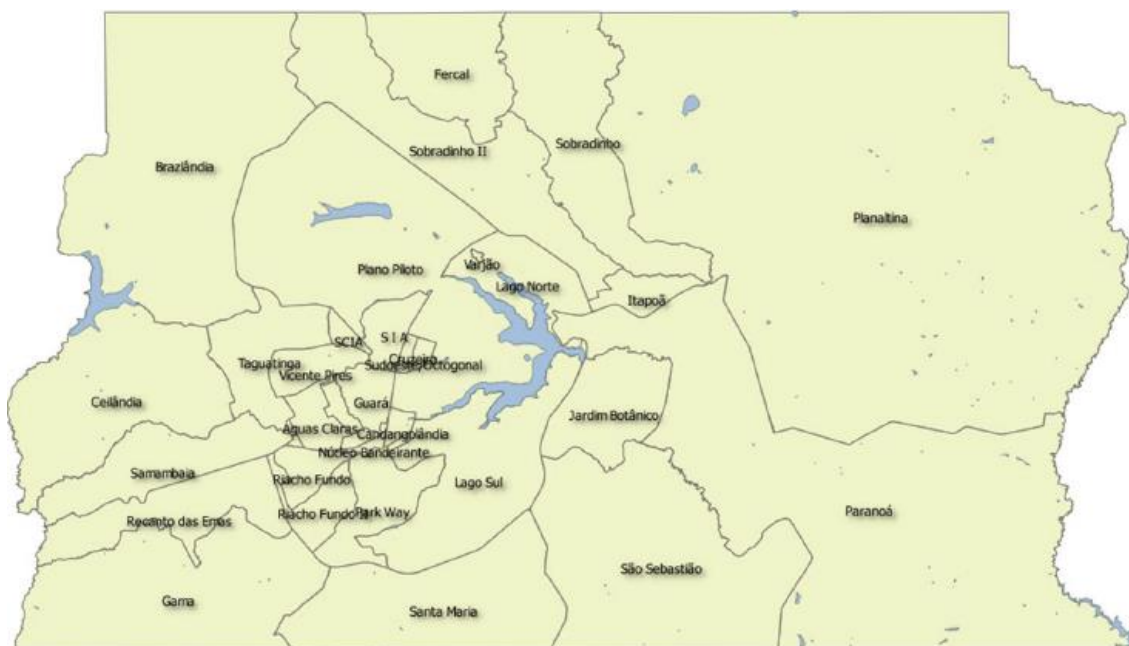
O Distrito Federal foi criado pela lei nº2.874 de 1976 (86), é o menor Estado brasileiro, composto pela Capital Federal Brasília, criada em 21 de abril de 1960. Localizado na região Centro-Oeste e centro leste do Estado de Goiás, cuja área territorial estimada é de 5.783 km² (81).

Quanto as características ambientais, o DF apresenta áreas elevadas, predominam chapadas, com altitudes que variam entre 950 a 1400m. A vegetação típica da região é o cerrado. O clima predominante é o tropical com

poucas variações durante o ano, sendo bem definidos primavera-verão como período chuvoso, e o outono-inverno como período seco (81).

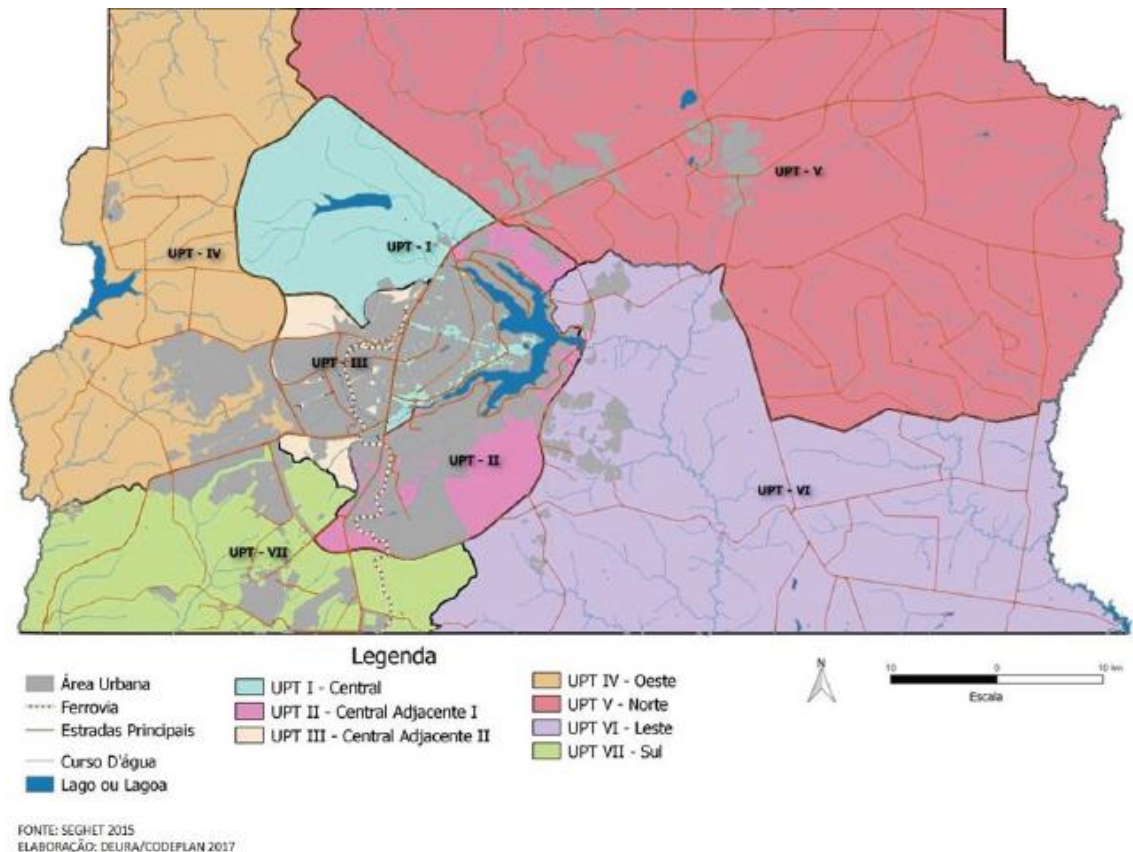
Com a implantação da nova Capital Federal, inúmeras pessoas migraram para região em busca de trabalho ou de uma nova oportunidade para a melhoria da sua condição de vida. Tal situação, resultou em um elevado contingente populacional, fazendo com que regiões administrativas fossem criadas ainda no momento de sua construção. Brasília foi projetada para um contingente populacional entre 500 e 700mil habitantes, mas no último censo demográfico foi registrado cerca de 2.690.959 habitantes, muito além do esperado. Em 2017, Brasília era composta por 31 regiões administrativas, porém apenas 19, apresentam áreas demarcadas e aprovadas pela Câmara Legislativa do DF. Para facilitar as ações do governo, as regiões administrativas foram agrupadas em sete Unidades de Planejamento Territorial (81).

Figura 2 - Mapa das regiões administrativas do Distrito Federal



Fonte: SEGTH(81)

Figura 3 - Mapa das unidades de planejamento territorial



Fonte: SEGTH (81)

Relativo as questões demográficas que caracterizam a população residente no DF, em 2015, temos que 52% da sua população é do sexo feminino. O maior contingente populacional reside em área urbana (96,9%), apenas 88.885 pessoas residem em área rural. A população idosa, com idade superior a 65 anos tem apresentado crescimento significativo de sua representatividade. A RA de Ceilândia é a mais populosa, com 479.713 habitantes, dados de 2015 (81).

Ao que se refere as questões sociais, a taxa de alfabetização no DF, em 2014, era de 73,6%; enquanto a taxa de analfabetismo, em 2015, entre pessoas com 15 anos ou mais foi de 2,6%, sendo o Paranoá a RA com a maior taxa (5,2%), em contraponto destaca-se o Sudoeste que não apresentou analfabetos. Entre os anos de 2010 a 2014 o PIB per capita foi de R\$ 69.216,80 (81).

Quanto aos serviços essenciais, cerca de 98,1% da população residente no DF tem acesso a água potável, através da Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal – CAESB. Na área urbana, 85,4% dos domicílios tem esgotamento sanitário; quanto ao serviço de coleta de lixo, 95% das residências tem coleta regular realizada pelo serviço de Limpeza Urbana. O fornecimento de energia elétrica está presente em 99,3% das residências, sendo fornecido pela Companhia Energética de Brasília – CEB (81).

1.1.9.2. Rede de Atenção no Distrito Federal

A rede de atenção do DF vinculadas ao SUS, em 2015, contava com 22 unidades hospitalares públicas, destas 16 são vinculadas a Secretaria de Estado da Saúde do DF, os demais, quatro são militares e dois são de autarquia federal. As demais unidades são: 66 centros de saúde, 20 postos de saúde urbano, 23 postos de saúde rural, quatro unidades de pronto atendimento e três unidades mistas (81).

Quanto a atenção primária, no ano de 2016, havia cerca de 247 Esquipes de ESF (estratégia de saúde de família) em atividade, o que representava 29,2% de cobertura do território assistido. Nos anos de 2017 e 2019, o número de equipes variou entre 259, 484 e 353, respectivamente. Entre as localidades que fazem parte da RIDE, o DF foi um dos registraram as piores coberturas quanto a disponibilidade de ACS (Agentes Comunitários de Saúde) e de ESF, como pode ser observado na figura – 4 (87).

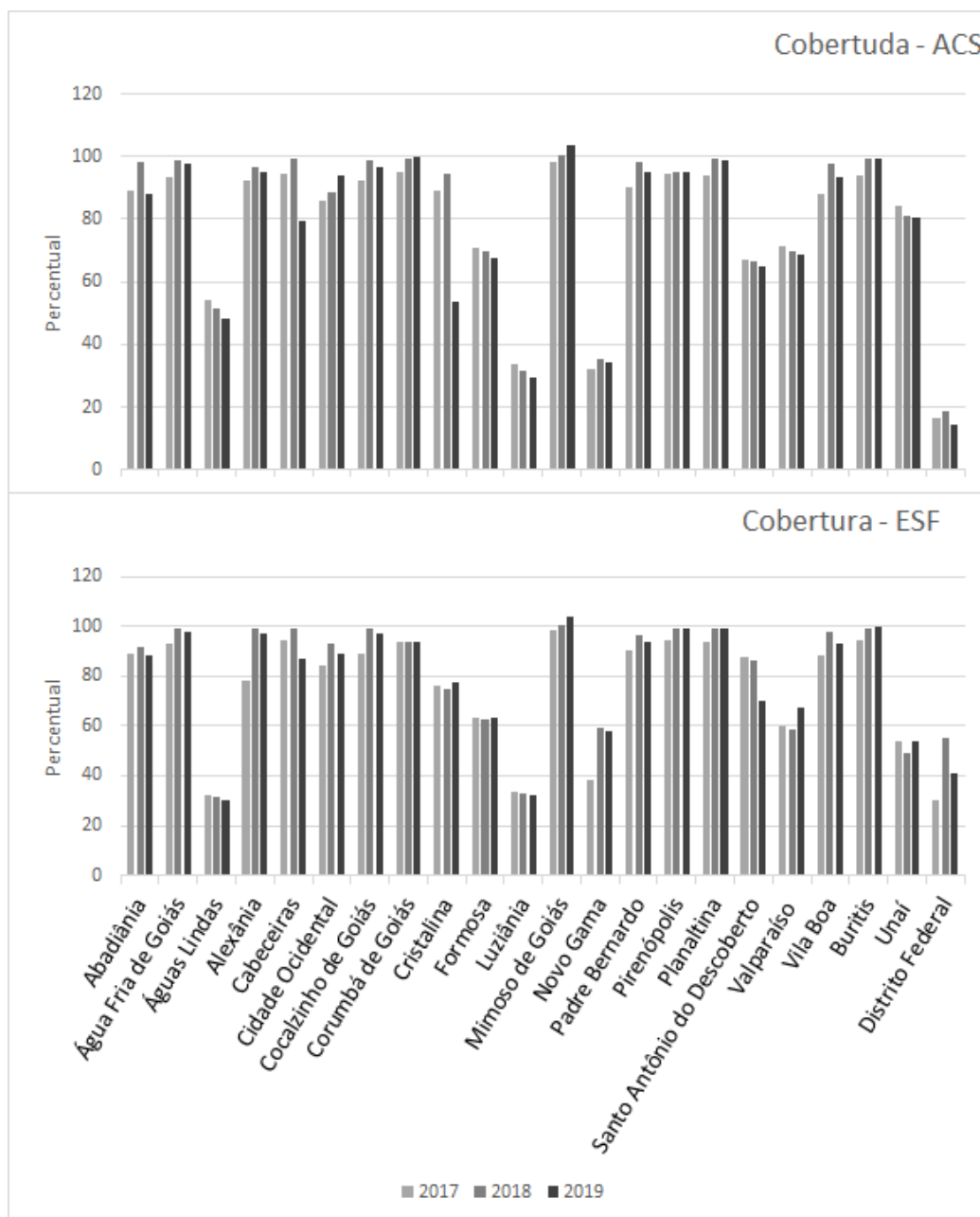
1.1.9.3. Rede de Atenção nos Municípios dos Estados de Goiás e Minas Gerais que fazem parte da RIDE

As unidades de saúde vinculadas ao SUS nos municípios que fazem parte do entorno do DF são, na sua maioria, do tipo: Unidade Básica de Saúde, Programa de Saúde da Família ou ESF (n=277; 80,3%). Em 19 (90,5%) municípios, existia ao menos uma unidade hospitalar com disponibilidade total de leitos que somavam 631 unidades. Na RIDE, o quantitativo de leitos disponíveis no SUS em maio de 2019 somavam 5.014 unidades; destes, apenas, 12,6% estavam disponíveis nos municípios do entorno (88).

No ano de 2019, havia registrado no cadastro do MS, 2.273 equipes de ESF em atividade nos municípios que pertenciam a RIDE. Vale destacar que 50% e 45% deles, referiam cobertura maior que 90% quanto a oferta de serviços dos ACS e da ESF (figura-4)(87).

Dentre os municípios mais populosos que compõe a RIDE, destaca-se entre 2017 e 2019, Novo Gama e Luziânia, devido a cobertura de ACS ter sido menor que 40% e Águas Lindas menor que 60%. Ainda no mesmo período, a cobertura para ESF também ficou menor que 40% nos municípios de Luziânia e Águas Lindas e menor que 60% em Novo Gama (figura – 4) (87).

Figura 4 - Percentual de cobertura do território quanto a disponibilidade de ESF* e ACS**



*Estratégia de saúde da família; ACS – Agentes comunitários de saúde.
 Fonte: SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica

A figura 4, demonstra o percentual de cobertura para a ESF e ACS. No entanto, chama a atenção que dentre os municípios mais populosos, atingir a máxima cobertura parece ser um desafio diferente do que acontece nos municípios com o quantitativo populacional menor.

1.1.10. Sistemas de Vigilância em Saúde

O tema em questão foi, inicialmente, abordado na contextualização do item anterior, no entanto, como discutiremos um modelo de vigilância adotado para a identificação de casos de SGB, cabe explorar um pouco mais sobre a questão.

Diante da discussão apresentada anteriormente, é possível definir que vigilância em saúde busca por meio dos seus objetivos e características de forma hierarquizada ordenar o processo de tomada de decisão com ações pautadas num trabalho coletivo com ações integradas (89). Dentre os seus objetivos, destaca-se alguns componentes, como: i) identificar tendências; ii) descrever o padrão de ocorrência dos agravos; iii) identificar situações epidêmicas; iv) relatar a disseminação de doenças; v) apresentar a estimativa da magnitude da morbimortalidade dos agravos; vi) recomendar mecanismos para prevenção e controle dos agravos; vii) avaliar a efetividade das ações de controle propostas (89,90).

Percebe-se que a vigilância em saúde tem papel fundamental não apenas no controle dos agravos, mas também na descrição do seu processo evolutivo que pode ser modificado por fatores climáticos, ambientais, comportamentais, sociais, ou seja, todos os fatores que influenciam de alguma maneira a vida humana. Diante da complexidade desses fatores, a vigilância em saúde não acontece de maneira estática, ela também sofre modificação ou adaptações diante do contexto apresentado(89).

Em resumo, a vigilância apresenta algumas características que são consideradas elementares, como: i) ação sobre danos, riscos e/ ou determinantes relacionados aos problemas de saúde; ii) maior atenção para as situações que demandam de cuidado e monitoramento ininterruptos; iii) instrumentalização do conceito de risco; iv) ações relacionadas a promoção da saúde, assim como as atividades preventivas e curativas devem se manter em constante conexão; v) área de atuação que transcende os espaços

institucionalizados; vi) intervenções que sejam voltadas para o território; vii) ações que combinem medidas para obtenção de resultados (91).

As práticas de vigilância em saúde são voltadas para gerar informação que resulte na tomada de decisão, através do uso de ferramentas e metodologias integradas para identificação de riscos, promoção, recuperação e reabilitação destinadas não apenas para fazer o que é possível, mas para a resolução dos problemas reais identificados de acordo com a necessidade local dos territórios (91).

Os sistemas de vigilância em saúde, podem ser ativos, passivos ou mistos. O que vai determinar a opção por um sistema ou outro será a característica do agravo, disponibilidade de recursos e informações. Além dos requisitos apontados, torna-se necessário o conhecimento das potencialidades e fragilidades de cada sistema para subsidiar o processo decisório (90,92).

Os sistemas de vigilância em saúde ativos, geralmente, são utilizados para o monitoramento de doenças raras ou para programas de erradicação de doenças. Apresenta como fortaleza o contato direto, entre equipe de vigilância e a fonte de informação cujos dados coletados são mais precisos e oportunos, resultando em um melhor nível de detalhamento no conhecimento do comportamento de um agravo. Como fragilidade, demandam maior custo para implantação, exigem uma melhor estrutura dos serviços. Como exemplo de vigilância ativa, temos a vigilância de fatores de riscos comportamentais (90,92).

O modelo de sistema de vigilância passiva é comumente definido pelo uso da notificação espontânea como fonte de informação. As fortalezas identificadas no método advêm do menor custo para implantação e maior simplicidade na sua aplicabilidade. Como fraquezas, são apontados o maior registro de subnotificação, além disso, a qualidade dos dados e a pontualidade são difíceis de controlar, ou seja, pode ser um sistema com menor representatividade. Como exemplo, podemos citar a rotina de sistemas de informação, e o sistema de gestão em saúde (90,92).

Os modelos mistos, geralmente são sistemas passivos, porém moderadamente ativados, aglutinam uma ou mais doenças ou comportamentos

de interesse para o programa de intervenção. As fontes de dados têm contato direto com o sistema de vigilância, contudo são distribuídas em um número reduzido de fontes que concentram um elevado aglomerado de casos. Geralmente são úteis para gerentes de programas de saúde. Como fragilidade, destaca-se a possibilidade de dados duplicados e a ineficiência. São exemplos de modelos mistos às vigilâncias: categórica, integrada e sindrômica (90,92).

Dentre os sistemas de vigilância caracterizados como ativos, destaca-se a vigilância de fatores de risco e comportamentais. São caracterizadas por realizar a análise comportamental das doenças ou agravos, ou seja, identifica os comportamentos que favorecem o aparecimento das enfermidades e propõe medidas de intervenção relacionadas ao comportamento dos indivíduos. Quanto ao sistema passivo, temos a rotina de sistemas de informação, definido por um sistema passivo de transferência de dados entre unidades de saúde à alguma unidade de referência, como as secretarias municipais ou estaduais de saúde. O sistema de gestão em saúde, também pode ser utilizado como fonte de informação para vigilância, tendo em vista a disponibilidade de relatórios com dados sobre gestão, logística e processos de trabalho. Entre o modelo misto, destaca-se a vigilância categórica que acompanha uma ou mais doença, agravo ou comportamento para intervenção; os sistemas integrados utilizam infraestrutura unificada de informações sobre diversos agravos com interesse para vários programas de intervenção; a vigilância sindrômica se baseia, principalmente, na identificação das características clínicas pré-definidas de um determinado agravo (92).

Para compor um sistema de vigilância é de fundamental importância a análise das fontes de dados disponíveis. Dentre os sistemas disponíveis, podemos citar alguns modelos de vigilância, como: i) vigilância com base em sistemas de notificações de doenças; ii) vigilância com base em sistemas articulados de laboratórios; iii) vigilância com base em dados hospitalares; iv) vigilância com base na análise de certificados de óbitos; v) vigilância com base em informações obtidas por meio de "médicos sentinelas" (93).

Várias metodologias foram desenvolvidas como modelo de vigilância, dentre elas, destacam-se: a vigilância sentinela, pesquisas de base populacional,

vigilância laboratorial, vigilância e resposta integradas à doença, sistema de vigilância para doenças crônicas e etc.

A vigilância sentinela é caracterizada por priorizar a identificação de casos de um determinado agravo por meio de um centro de saúde especializado ou até mesmo, através de profissionais de saúde ou laboratórios com expertise em determinada área. Trata-se de um método que identifica uma parcela de indivíduos que seja representativa da totalidade de casos, com isso, poupa recursos para a sua implementação e manutenção. Trata-se de um método mais eficaz na identificação de agravos com maior magnitude(92).

As pesquisas de base populacional para inquéritos sorológicos, pesquisas demográficas e de saúde, executadas em períodos cíclicos, quando realizadas de maneira que a amostra seja capaz de representar a população alvo, os dados identificados podem ser utilizados como ferramenta de vigilância (92).

Vigilância laboratorial é um método eficaz na identificação de doenças infecciosas, porém depende de melhor estrutura, equipe treinada e recursos para a manutenção (92).

A vigilância e resposta integradas à doença são oriundas de dados epidemiológicos e laboratoriais coletados de maneira oportuna, geralmente são utilizadas para doenças transmissíveis, assim como, em investigação de surtos. Entre as estratégias para sua implementação incluem: sensibilização das autoridades competentes e atores envolvidos, realização de análise situacional, elaboração, aplicação e avaliação de plano estratégico (92).

O sistema de vigilância desenvolvido para o monitoramento de doenças crônicas atua com ênfase na vigilância de fatores de risco associados a prevalência de tais doenças. Os resultados do processo de vigilância auxiliam no desenvolvimento e avaliação de políticas públicas de saúde, implantadas para atuarem na melhoria da qualidade de vida das pessoas (92).

No Brasil, atualmente, existe dois modelos de vigilância para o monitoramento de agravos com acometimento neurológico, sendo: i) vigilância de poliomielite/ paralisia flácida aguda (PFA) em menores de 15 anos (94); ii)

vigilância sentinela de doenças neuroinvasivas por arbovírus (30). No próximo bloco será abordado os modelos de vigilância adotados para o monitoramento de PFA e doenças neuroinvasivas por arbovírus.

1.1.10.1 Vigilância de Poliomielite/Paralisia Flácida Aguda

Os primeiros registros nacionais de casos com poliomielite iniciaram em 1968, momento em que havia sido implantado no país um sistema de notificação semanal de algumas doenças transmissíveis, dentre elas a poliomielite (95). A poliomielite é vista como um problema de saúde pública de interesse mundial e atualmente o Brasil mantém um sistema de vigilância passivo pra o seu monitoramento (94).

O modelo de vigilância adotado no país tem como objetivos manter o Brasil livre da circulação de poliovírus selvagem, monitorar a incidência de casos em indivíduos menores de 15 anos, avaliar o sistema de vigilância implantado, fornecer suporte técnico para todos os níveis de atenção do SUS e publicizar informações identificadas pelo sistema de vigilância (94).

Casos suspeitos, em indivíduos com idade inferior a 15 anos e que subitamente apresenta deficiência motora flácida, ou pessoas de qualquer idade que tenham viajado para algum país com a circulação de poliovírus, ou que tiveram contato com pessoas que viajaram por tais locais nos últimos 30 dias e que apresente quadro clínico sugestivo, o serviço de saúde deve notificar o caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de forma imediata e a investigação deve ser iniciada num prazo máximo de 48 horas. Para a confirmação do quadro deve ser levado em consideração o histórico vacinal, além disso, é fundamental a coleta de amostras de fezes até o 14º dia do início dos sintomas para o diagnóstico laboratorial (94).

Para o diagnóstico diferencial deve ser considerado outras patologias, como: SGB, mielite transversa, meningite viral, meningoencefalite e outras enteroviroses. Sendo fundamental para a confirmação ou descarte dos casos

suspeitos a investigação epidemiológica e a realização de exames inespecíficos, como a eletroneuromiografia, LCR e anatomopatologia (94).

1.1.10.2 Vigilância de doenças neuroinvasivas

Com a identificação da circulação do ZIKV (64), CHIKV (96) juntamente com a circulação do DENV, o Brasil registrou incremento no número de internações por doenças neuroinvasivas, principalmente na região Nordeste, onde também foi registrado maior número de casos dessas arboviroses (97). Outros trabalhos também evidenciaram o aumento do número de casos de SGB, concomitante a emergência dos arbovírus nas regiões metropolitanas de Salvador e Recife (8,65).

Diante da possível relação com o aumento de casos de doenças neuroinvasivas o MS, implantou em setembro de 2017, a Vigilância Sentinela de Doença Neuroinvasivas por Arbovírus, do tipo mista, centradas em uma unidade hospitalar por estado da federação que mantinha em sua estrutura a disponibilidade de serviços de neurologia e de terapia intensiva (30).

A vigilância estabelecida tem como objetivos: acompanhar ocorrência de casos e a incidência de DENG, ZIKV, CHIKV e a presença de exposição prévia aos sintomas neurológicos; caracterizar os casos neurológicos em decorrência de infecção prévia por arbovírus; identificar a presença de arbovírus neurotrópicos; fornecer informação para definir os grupos de riscos e áreas prioritárias para intervenção (30).

Os casos suspeitos de SGB, encefalite viral aguda, mielite transversa viral aguda e encefalomielite disseminada aguda, quando possível, devem ser coletados os materiais biológicos como sangue, soro, urina e LCR, para realizar o diagnóstico sorológico e molecular de identificação de exposição prévia aos arbovírus DENG, ZIKV e CHIKV.

Para confirmação diagnóstica do quadro neurológico, exames como a eletroneuromiografia, análise de LCR e achados anatomopatológicos devem ser realizados, quando a condição clínica do indivíduo permitir. Os critérios Brighton

são utilizados para a confirmação de SGB, encefalomielite disseminada aguda, mielite transversa aguda, e os critérios de Venkatesan para confirmação dos quadros com encefalite.

2. JUSTIFICATIVA

O contexto epidemiológico apresentado no continente latino-americano, a partir de 2014, foi marcado pela circulação simultânea do DENV, ZIKV e o CHIKV. Gerando como consequência um grande número de pessoas infectadas por arbovírus e com registros de doenças neuroinvasivas. O Brasil foi atingido em grande escala, principalmente, por ter uma extensa área geográfica e dispor de condições socioambientais favoráveis à proliferação dos arbovírus.

Dentre as regiões com o elevado número de casos com complicações neurológicas em decorrência dos arbovírus, a região Nordeste foi a mais impactada. Pouco se sabe, quanto a incidência dos quadros neurológicos relacionados aos arbovírus na região Centro-Oeste. Por isso, a implantação de uma VSBH em um HPRDF, permitiu identificar e monitorar a presença de casos com a SGB em um cenário ainda pouco explorado.

Todo sistema de vigilância e monitoramento de agravos necessita de avaliações e reflexões quanto a sensibilidade de captação e monitoramento dos casos. Mesmo com a recente implantação da VSBH, na presente tese, discutimos o atual modelo com proposições que podem contribuir na consolidação de um sistema robusto capaz de fortalecer o monitoramento das doenças neuroinvasivas, bem como os eventos prévios relacionados.

A SGB é um agravo relatado no mundo científico há pouco mais de cem anos, apresenta uma baixa incidência na população geral, contudo, os pacientes demandam a necessidade de especialistas em neurologia, são dependentes de exames laboratoriais específicos, além de ambiente hospitalar com estrutura

para alta complexidade, resultando em elevada carga para o sistema de saúde com consequência onerosa para a sociedade. Entretanto, o custo na perspectiva do paciente e, a sua consequência na renda média individual e familiar que sofre as consequências diretas da síndrome, ainda precisa ser melhor compreendido. Espera-se que tais informações possam auxiliar os gestores na proposição de ações que minimizem as iniquidades encontradas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Descrever os casos com a SGB em uma unidade sentinela de doenças neuroinvasivas de residentes na RIDE.

3.2. Objetivos específicos

Caracterizar o perfil clínico e demográfico nos indivíduos com a SGB, segundo suas variantes [Artigo 1].

Analisar a sensibilidade do sistema de vigilância sentinela de base hospitalar para a captação de casos de SGB [Artigo 2].

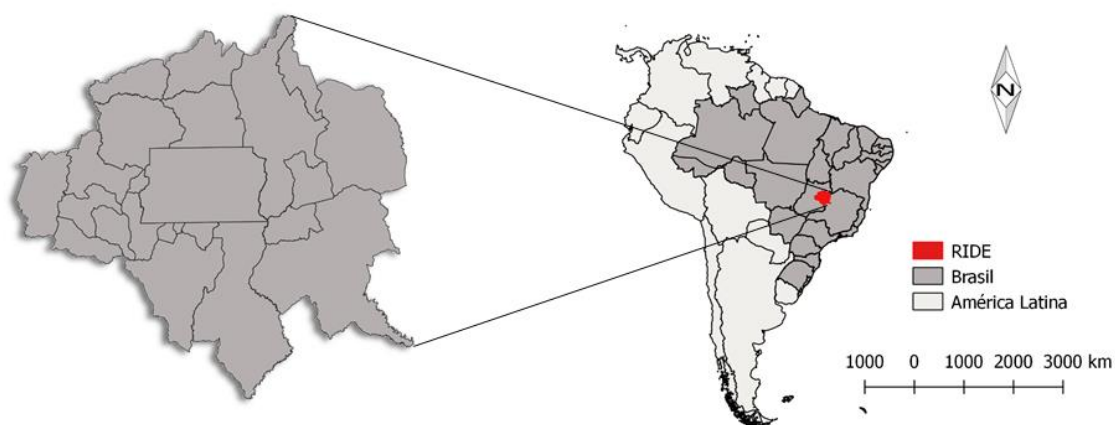
Estimar os custos diretos e indiretos associados à SGB na perspectiva do paciente [Artigo 3].

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Área e local de estudo

Á área de estudo é composta pela RIDE, que abrange 19 municípios do Estado de Goiás, localizados na região centro-oeste, e dois municípios do Estado de Minas Gerais, pertencentes a região sudeste do Brasil (Figura 5), conta com uma área territorial de 56.433,53 km², com estimativa de 4.118.154 habitantes, em 2014 (81,98).

Figura 5 - Área geográfica do local de estudo – RIDE*



*RIDE: Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno

O estudo foi realizado em um Hospital Público de Referência do Distrito Federal (HPRDF), de nível terciário. A equipe de profissionais é composta por 1.434 médicos e 4.037 demais trabalhadores de outras áreas da saúde. A unidade hospitalar é habilitada para atender 13 especialidades clínicas e 14 cirúrgicas, além disso, conta com seis modalidades de UTI, sendo disponível 661 leitos (88).

4.2 Fontes de dados

Para execução do estudo foi criado e implementado a VS-SGB em uma unidade hospitalar de referência, responsável pelo acompanhamento de 70% dos casos de SGB atendidos na rede pública do DF. Para implementação das atividades houve o envolvimento de profissionais de saúde, da área da enfermagem, vigilância hospitalar, médicos infectologistas e neurologistas.

A rotina de atividade ocorria da seguinte maneira; ao identificar um caso com sintomas compatíveis com a SGB, os médicos comunicavam ao serviço de vigilância hospitalar e um profissional médico especialista em infectologia da unidade. O médico apresentava a pesquisa ao paciente, e quando autorizado, procedia com a realização da coleta de materiais biológicos, como: soro, urina e LCR. As amostras eram colhidas em duplicatas, uma parte era encaminhada ao Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), para pesquisa dos vírus Zika, chikungunya e dengue, utilizando técnicas que variavam desde a identificação da presença de anticorpo ao diagnóstico molecular.

O grupo de pesquisa, era comunicado quanto à existência de um possível caso de SGB por meio dos profissionais de saúde do HPRDF. Um membro do grupo de pesquisa se deslocava até a unidade hospitalar, recolhia o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e as amostras biológicas duplicadas, retornava ao NMT, onde executava o respectivo processamento e armazenamento dos compostos biológicos no biorrepositório do NMT na UnB.

Após confirmação do caso, os pacientes eram contatados via telefone para agendamento das entrevistas. Com a autorização do indivíduo e o agendamento prévio, as entrevistas eram realizadas em dois momentos, logo após a alta e seis meses depois dessa.

Ao final do período de estudo (maio de 2019), o avaliou-se outras fontes de dados com o objetivo de identificar possíveis casos atendidos na unidade e não captados pela VS-SGB. Os profissionais da unidade utilizam a imunoglobulina como tratamento específico para a SGB e a sua liberação é

controlada pela farmácia de dispensação de medicamentos especiais, vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do DF, denominada aqui como RDIH. Então, todos os registros de dispensação de imunoglobulina no período em estudo foram checados e tiveram os prontuários analisados.

Além da VS-SGB e RDIH, o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) também foi analisado. Toda internação de pacientes admitidos em uma unidade hospitalar pública do Brasil é registrada nesse sistema para faturamento financeiro. Ao se admitir o paciente, o médico deve registrar, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o motivo da internação. Foram avaliados todos os registros de internações no SIH por CID-10 (G61.0) específico para SGB, não registrados pela VS-SGB.

Foi realizado o levantamento de todos os casos de dispensação de imunoglobulina e registro no SIH, com o CID-10 (G61.0), não identificados na VS-SGB. Num segundo momento, todos os prontuários foram analisados e após produção de um resumo do quadro clínico, médicos especialistas no assunto, avaliaram os casos para a respectiva confirmação ou descarte. Após confirmação do caso, foi realizado contato via telefone informando quanto a existência da pesquisa e o paciente era questionado quanto a possibilidade de participar de entrevista para integrar ao grupo de pacientes acompanhados. Havendo interesse em participar da pesquisa, a entrevista era agendada e um membro grupo de pesquisa deslocava ao endereço informado e realizava entrevista levando em consideração os períodos entre o início dos sintomas, e seis meses após a alta.

Os casos identificados pelas três fontes de dados receberam as seguintes classificações: i) confirmados os quadros que atingiram os níveis 1, 2 ou 3 de certeza do diagnóstico; ii) descartados para aqueles com nível de certeza 4 ou 5 na classificação de Brighton (31).

4.3 Metodologia utilizada para caracterizar o perfil clínico e demográfico e identificar a ocorrência de arboviroses nos indivíduos com a SGB [Artigo 1].

4.3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo coorte clínica, baseado em dados de prontuários e entrevistas domiciliares dos casos de SGB, identificados por meio de três fontes de dados, como a VS-SGB, SIH e RDIH, admitidos e tratados num serviço hospitalar de referência, entre março de 2017 a maio de 2019.

4.3.2 População de estudo e fontes de dados

A população de estudo foi composta pelos indivíduos residentes na RIDE, com diagnóstico de SGB, admitidos e acompanhados no HPRDF. A unidade hospitalar é responsável pelo acompanhamento da maioria dos casos de SGB, atendidos no DF.

Os indivíduos eram identificados por pelo menos uma de três fontes de dados, sendo elas: VS-SGB, RDIH e SIH. A principal fonte de identificação dos casos foi a VS-SGB onde a equipe de neurologia do HPRDF estava orientada a comunicar a ocorrência de casos de SGB ao grupo de pesquisa. Com objetivo de identificar a totalidade de casos com a SGB, atendidos na unidade de referência, outras fontes também foram analisadas.

Majoritariamente o tratamento utilizado para os pacientes com a SGB, atendidos no HPRDF foi a imunoglobulina. Por se tratar de um medicamento de alto custo, a sua liberação é controlada pelo RDIH, que é vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do DF. Todos os casos registrados no RDIH, e que não havia sido identificado pela VS-SGB, no período em estudo, tiveram os prontuários analisados.

Outro sistema analisado foi o SIH. Por se tratar de um sistema de faturamento financeiro, todas as internações de pacientes admitidos em unidade hospitalar pública, o médico deve registrar de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o motivo da internação. Foram analisados os registros de internação no SIH por CID-10 (G61.0), específico para SGB. Os prontuários analisados foram aqueles com o CID-10 (G61.0), não identificados nas outras fontes de dados (VS-SGB, RDIH).

Os casos provenientes da VS-SGB foram identificados e confirmados pela equipe médica de neurologia do HPRDF que comunicava a equipe de pesquisadores para prosseguimento com os protocolos de entrevistas. Os casos identificados por meio dos sistemas RDIH e SIH tiveram os prontuários analisados de forma criteriosa por médicos neurologistas para confirmação ou descarte dos casos.

Os casos identificados nas três fontes de dados foram classificados como confirmados aqueles que atingiram os níveis de certeza para o diagnóstico 1, 2 ou 3 e descartados aqueles com nível 4 ou 5, na classificação de Brighton (31). Após confirmação dos casos, os indivíduos identificados pelas fontes RDIH e SIH, foram contatados e convidados a participar da pesquisa, aqueles que aceitaram foram submetidos a entrevistas dirigidas, assim como, os identificados pela VS-SGB.

4.3.2.1 Perdas e Recusas

A perda foi considerada diante da ausência de contato após três tentativas via telefone e a realização de uma busca ativa no endereço cadastrado no prontuário do paciente. Ambas tentativas realizadas em dias e turnos alternados. Recusa foi definida pelo paciente que, após contato com a equipe de entrevistadores, recusou-se a participar da pesquisa no momento da abordagem inicial ou em qualquer etapa posterior, sendo garantido a autonomia do sujeito.

4.3.3 Definição das variantes de SGB

Os casos confirmados com a SGB foram classificados segundo as suas variantes a partir dos achados eletroneuromiográficos, sendo definidas: polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA) - casos com padrão desmielinizante tanto sensitivos quanto motores ou ambos; neuropatia axonal sensitivo-motora (NASMA) - casos com padrão tanto sensitivo quanto motor de padrão axonal; neuropatia motora axonal aguda (NAMA) - apresentam padrão motor com envolvimento axonal; síndrome de Miller Fisher (SMF) - neuropatia motora do nervo facial com acometimento axonal ou desmielinizante (35). Inconclusivo - casos que não preenchem o critério acima incluído e/ou que apresentem qualquer alteração na eletroneuromiografia que não permita incluir nos grupos anteriores; não realizado – casos que não realizaram o exame eletroneuromiográfico.

4.3.4 Arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV)

Para identificar os casos de SGB, segundo prévia exposição à infecção por arbovírus, foi realizada a coleta de amostra de sangue/soro, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR), descritas em detalhe a seguir:

- a) Caso confirmado de SGB com provável infecção prévia por arbovírus (30): caso com confirmação laboratorial com detecção de anticorpos da classe M (IgM) ou detecção de antígeno NS1, reagente em sangue ou soro para DENV, ZIKV e/ou CHIKV; e/ou antecedentes clínicos com quadro compatível com os sintomas característicos para estas arboviroses, com a presença de pelo menos três sintomas: febre, dor no corpo, dor de cabeça, hiperemia conjuntival, exantema, dor nas articulações ou dor retroorbitária.
- b) Caso confirmado de SGB com confirmação de infecção prévia por DENV, ZIKV e/ou CHIKV(30): caso com confirmação laboratorial por

meio de isolamento viral ou reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para as arboviroses em análise ou detecção de anticorpos da classe IgM (ELISA) no LCR.

- c) Caso confirmado de SGB descartado para infecção prévia por DENV, ZIKV e/ou CHIKV(30): caso de SGB com resultados laboratoriais negativos ou não reagentes para os arbovírus em análise e sem antecedentes clínicos com quadro compatível para DENV, ZIKV e/ou CHIKV.

4.3.5 Coleta de dados

4.3.5.1 Entrevistas e análise de prontuário

Após análise de todos os prontuários e confirmação dos casos de SGB, os indivíduos foram contatados via telefone (registrado no prontuário do paciente), após a alta hospitalar e convidados a participar da pesquisa. Com aqueles que aceitaram, foi agendado uma entrevista de acordo com data, local e horário estipulado pelo paciente. Após assinatura do TCLE, os pacientes foram entrevistados por profissionais de nível superior, treinados para a execução do questionário padronizado e hospedado na ferramenta eletrônica Research Electronic Data Capture (REDCAP). Os casos de óbitos ocorridos durante a internação o contato foi realizado com os respectivos familiares.

As variáveis coletadas durante a entrevista e análise do prontuário foram:

- a) Demográficas: idade, sexo, raça/cor e anos de estudo - dados primários;
- b) Dados clínicos:

Dados primários - tipo da infecção ou evento prévio a SGB, dentre eles o histórico vacinal; tempo entre a infecção prévia e o aparecimento dos sintomas neurológicos; sintomas relacionados à infecção prévia; tipos de comorbidades.

Dados secundários (prontuário do paciente) - tempo de internação; número de pacientes que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI); escala de incapacidade no momento da admissão hospitalar; nível de certeza do diagnóstico. A informação sobre o tipo de infecção prévia ocorrida foi coletada nos prontuários no momento da admissão hospitalar e confirmada durante as entrevistas presenciais. Em caso de divergência prevaleceu a informação prestada pelo paciente.

- c) Dados laboratoriais: tipo de exame realizado e o respectivo resultado para o diagnóstico do DENV, ZIKV e/ou CHIKV – dados secundários (prontuário do paciente).

4.3.5.2. Processamento e análise dos dados

As análises foram conduzidas com o auxílio dos Softwares R, Microsoft Office Excel 2016[®]. O QGIS[®] foi utilizado para produção do mapa com a área geográfica do local de estudo. A análise descritiva foi apresentada na forma de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas.

4.4 Metodologia Utilizada para Analisar a Sensibilidade do Sistema de Vigilância Para a Captação de Casos de Síndrome de Guillain – Barré [Artigo 2].

4.4.1 Delineamento

Trata-se de uma avaliação de sensibilidade para detecção de SGB, no período entre março de 2017 e maio de 2019.

4.4.2 População de estudo e definição de caso

A população de estudo foi composta pelos indivíduos com SGB, residentes na RIDE, com base nos registros de três sistemas de informação: (i) sendo eles o VS-SGB descrito por Peixoto et al. 2019 (13); (ii) RDIH vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal; (iii) casos registrados no SIH de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): G61.0.

O HPRDF, devido a disponibilidade de leitos em UTI e serviço especializado em neurologia, recebeu os casos suspeitos de SGB, que apresentam a seguinte definição de caso: parestesia de início súbito acompanhada por fraqueza progressiva dos membros inferiores, com evolução ascendente e simétrica sendo utilizado os critérios de Brighton para a confirmação dos casos (14,31).

4.4.2.1 Coleta de dados e confirmação dos casos

Para composição da população de estudo foram coletadas informações de três fontes de dados, sendo que os casos registrados VS-SGB eram identificados pela equipe de neurologistas do hospital sentinela que registrava a entrada dos casos e comunicava a equipe do centro de pesquisa.

Os casos identificados pelo SIH foram selecionados mediante registro do CID-10: G61, no momento da admissão no HPRDF e os indivíduos registrados no RDIH, foram identificados nominalmente; e posteriormente, foi localizado o prontuário, para produção de um resumo com a caracterização do caso. A partir dos dados de apresentação clínica, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e achados eletrofisiológicos descritos. Os casos foram confirmados quando apresentaram os níveis de certeza do diagnóstico 1, 2 ou 3 e descartados aqueles com nível de certeza 4 ou 5 na classificação de Brighton (31).

A análise dos casos identificados no SIH e RDIH foi realizada por dois profissionais de saúde treinados. As divergências encontradas durante a classificação foram discutidas individualmente com especialistas a fim de alcance de consenso.

Cabe ressaltar que a fonte RDIH foi selecionada como objeto de estudo devido a opção de tratamento específico para a SGB adotada pelo HPRDF ser a imunoglobulina humana intravenosa.

4.4.3 Captura e recaptura

Após a identificação dos casos de SGB nas fontes de dados distintas, as informações foram consideradas concordantes quando apresentavam os mesmos registros nas três fontes (VS-SGB, RDIH e SIH), em seguida, foi construído o diagrama de VENN para apresentar a distribuição dos casos identificados.

Para avaliar a efetividade e capacidade das diferentes fontes de dados para a captura de casos de SGB, utilizou-se a análise baseada em captura-recaptura, sendo empregado o estimador de Champan, respeitando os seguintes pressupostos: o estudo abordar coortes fechadas; o tamanho pequeno do número amostral encontrado em cada fonte; a exclusão de duplicidades dos casos; e a comparação entre as fontes por pares. O método de captura e recaptura tem sido bastante utilizado em estudos no campo da ecologia e inquéritos faunísticos, porém também ganhou destaque em modelos epidemiológicos, em especial com objetivo de validação de sistemas de vigilância, pois permite estimar a incidência de forma mais precisa que os métodos tradicionais, como a vigilância passiva (99–101).

Considerando que SGB é uma enfermidade rara, potencialmente grave de alto custo, a ferramenta se torna útil no sentido de aprimorar o sistema de vigilância estabelecido para identificar a real magnitude de ocorrência da síndrome. Sendo assim, o estimador de Chapman foi utilizado para avaliar o

número estimado de casos e sua variância, resultando na análise da sensibilidade geral da VS-SGB, comparado ao RDIH e o SIH.

Para estimar o quantitativo de casos de SGB identificado em cada base de dados e o respectivo IC95%, utilizou-se as seguintes fórmulas (101,102): para definir o número (N) estimado, utilizou-se o número de casos identificados na primeira fonte somado a um (+1), multiplicado pelo número de casos identificados pela segunda fonte somado a um (+1), dividido pelo número de casos convergente em ambas as fontes somado a um (+1), do total encontrado, subtrai-se um (-1).

$$N (\text{estimado}) = \frac{(B + 1) (C + 1)}{(A + 1)} - 1$$

Para obter o valor da variância do N estimado, o numerador foi calculado pela soma do número de casos identificados em cada fonte de dados somado a um (+1), além disso, calculou-se o número de casos identificados em cada fonte de dados subtraindo do valor convergente entre as fontes. Obtendo o valor de cada grupo, realizou-se a multiplicação de cada um deles. Para obtenção do valor encontrado no denominador, realizou-se a soma do número de casos convergente entre as fontes somado a um (+1), por duas vezes consecutivas e a soma dos valores convergentes entre as fontes somado a dois (+ 2). A partir da obtenção do valor de cada grupo, realizou-se a multiplicação entre os valores encontrados. Ao identificar os valores do numerador e denominador deve ser realizado a divisão entre eles.

$$Var (N \text{ estimado}) = \frac{(B + 1) (C + 1) (B - A) (C - A)}{(A + 1) (A + 1) (A + 2)}$$

Para o cálculo do Intervalo de Confiança de 95%, foi obtido o valor do N estimado, aplicou-se a soma ou a subtração de 1.96 (para determinar o valor máximo e mínimo), em seguida multiplicou-se pela raiz quadrada da variância do N estimado.

$$IC95\% = N \text{ estimado} \pm 1.96 \sqrt{Variância (N \text{ estimado})}$$

4.4.4. Processamento e análise dos dados

A análise descritiva foi apresentada por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, utilizando o software Microsoft Office Excel 2016® para produção das tabelas e gráficos e o Qgis, versão 2.18.9, para elaboração dos mapas.

4.5 Metodologia Utilizada no Estudo para Estimar os Custos da Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal: a perspectiva do paciente [Artigo 3]

4.5.1 Delineamento

Estudo do tipo custo de doença realizado na perspectiva do paciente com SGB e sua família, com horizonte temporal que compreendeu o período entre o aparecimento dos sinais e sintomas neurológicos até seis meses após a alta hospitalar. Foi estimado o custo total da SGB por meio da abordagem do microcusteio de baixo para cima (“*botton-up*”), sendo considerados os custos diretos desembolsados por pacientes e familiares - médicos e não médicos - e a perda de rendimentos devido a morbidade e a mortalidade.

4.5.2 População de estudo e definição de caso

A população de estudo foi composta por pacientes diagnosticados com a SGB de acordo com os critérios de Brighton (31), atendidos e acompanhados no HPRDF que é responsável pelo atendimento de mais de 70% dos casos de SGB assistidos no DF. Eram elegíveis os pacientes residentes na RIDE, composta por

19 municípios do estado de Goiás, dois municípios que pertencem ao estado de Minas Gerais e o DF. A área geográfica da RIDE é de 56.433,53 km², com estimativa populacional de 4.118.154 habitantes (figura 1) (81,98). O estudo ocorreu entre março de 2017 e maio de 2019.

Para composição da população de estudo foram utilizadas três fontes de identificação dos casos. A principal fonte foi o sistema de vigilância sentinela de base hospitalar, estabelecida pelo grupo de pesquisa e serviço hospitalar, para o monitoramento dos casos de SGB (VS-SGB). Na VS-SGB, o serviço hospitalar de neurologia do HPRDF estava sensibilizado para comunicar ao grupo de pesquisa a ocorrência de casos da SGB, atendidos na unidade hospitalar. Havendo a possibilidade de não identificar um determinado caso por meio da VS-SGB, outras fontes de dados foram consultadas.

A liberação de imunoglobulina – tratamento da maioria dos casos (34) - é controlada pela farmácia de dispensação de medicamentos especiais da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF) e foi denominada nesse estudo como o Sistema de Registros de Dispensação de Imunoglobulina Humana (RDIH). Todos os registros de dispensação de imunoglobulina no período em estudo tiveram os prontuários analisados, inclusive os casos que não estavam registrados pela VS-SGB.

Também foi utilizado para a identificação dos casos, o SIH. Neste sistema de faturamento financeiro são registradas todas as internações de pacientes admitidos em hospital público do Brasil. Ao se admitir o paciente, o médico deve registrar, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o motivo da internação. Foram avaliados todos os registros de internações no SIH por CID-10 (G61.0) específico para SGB. Os prontuários analisados foram aqueles com esse CID-10, não captados pelos outros sistemas (VS-SGB e RDIH).

Os casos provenientes da VS-SGB, foram identificados pela equipe de neurologistas do HPRDF que registrava a entrada dos casos e comunicava a equipe do centro de pesquisa para prosseguimento com os protocolos de entrevista. Os casos identificados por meio dos sistemas RDIH e SIH passaram

por uma criteriosa análise de prontuário, realizada por médicos neurologistas para a confirmação ou descarte do caso.

Foram considerados confirmados, os casos identificados pelas três fontes de dados, com quadros clínicos que atingiram os níveis de certeza do diagnóstico 1, 2 ou 3, segundo classificação de Brighton. Descartaram-se aqueles com nível de certeza 4 ou 5 conforme os mesmos critérios de classificação(31).

4.5.3 Variáveis de interesse para o custeio e fontes de informação

Após análise e confirmação dos casos de SGB, os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa. Aqueles que consentiram formalmente foram entrevistados com instrumento de coleta de dados validado por profissionais de saúde capacitados para a sua aplicação. Todas as informações foram captadas considerando três períodos distintos, sendo eles: i) intervalo entre o início dos sintomas neurológicos até a admissão no HPRDF; ii) período de internação e; iii) os seis meses após a alta hospitalar.

Os casos identificados pela VS-SGB, foram entrevistados presencialmente em dois momentos distintos: após a alta hospitalar e seis meses após esse período. No primeiro momento, os questionamentos referiam ao período entre o início dos sintomas neurológicos até a admissão no HPRDR e o período de internação; o segundo momento abordou o período de seis meses após a alta hospitalar. Para os casos identificados por meio das fontes SIH e RDIH, foi realizado apenas um encontro presencial para entrevista que abordou questões relacionadas ao início dos sintomas neurológicos, período de internação e os seis primeiros meses após a alta hospitalar.

A equipe de entrevistadores era formada por profissionais capacitados para o manuseio e execução do questionário. As entrevistas ocorrerem no local apontado pelos pacientes ou familiares, e contaram com a presença do paciente

e de familiares que participaram ativamente do processo de reabilitação do paciente.

Os custos foram estimados em reais (R\$), moeda brasileira, e convertidos para dólares americanos (US\$) utilizando a taxa média de câmbio oficial para 2018 (R\$ 3,52 = US\$ 1).

4.5.3.1 Custos diretos não médicos

Foram considerados custos diretos não médicos os custos com transporte, alimentação e “outros custos” realizados pelo paciente e acompanhantes.

Para identificação dos custos com transporte dos pacientes e acompanhantes, entre o início dos sintomas neurológicos e a admissão no HPRDF, foi considerado o valor destinado ao último deslocamento, multiplicado pelo número de deslocamentos no período. Para estimar o custo para o acompanhante durante o período de internação, considerou-se o número de dias de internação multiplicado pelo custo do último deslocamento do paciente durante a internação. Para o período após internação foi considerado o custo com transporte realizado no último deslocamento e este valor foi multiplicado pelo número de deslocamentos no período para paciente e acompanhante.

Os custos relacionados à alimentação entre o início dos sintomas neurológicos até admissão no HPRDF, considerou o custo realizado na última ida ao serviço de saúde, multiplicado pela quantidade de deslocamentos para o paciente e seu acompanhante. Durante a internação não foi estimado custo extra com a alimentação, tendo em vista que o HPRDF fornece alimentação gratuita para pacientes e acompanhantes. O custo relacionado ao período de seis meses após a alta hospitalar, considerou o custo realizado na última ida ao serviço de saúde, multiplicado pelo número de deslocamentos realizados no período para o paciente e acompanhante.

Os “outros custos” (categoria em que foram incluídos custos com aquisição de equipamentos, gastos com adaptação na estrutura física domiciliar, contratação de mão obra) foram computados a partir dos valores relatados pelos indivíduos no início dos sintomas até a admissão no HPRDF e após a alta hospitalar. Não foram computados “outros custos” durante a internação, tendo em vista que o HPRDF fornece o suporte necessário para a terapêutica em questão.

4.5.3.2 Custos diretos médicos

Os custos médicos diretos foram estimados pelo somatório dos valores despendidos com consultas, exames e medicamentos, antes e após a admissão hospitalar, identificados nas entrevistas. Não foram computados os custos durante a internação, pois o HPRDF fornece o suporte necessário para a terapêutica sem custo ao paciente. Vale ressaltar que embora os pacientes tenham sido assistidos pelo sistema público de saúde, totalmente gratuito no Brasil, alguns pacientes demandaram serviços privados, antes e após a hospitalização, gerando custos na perspectiva do paciente.

4.5.3.3 Custos indiretos

Para os custos indiretos foi considerada a perda de rendimento dos pacientes e acompanhantes com trabalho formal ou informal, que relataram perda de proventos durante as entrevistas. Foi considerada como passíveis de perda de rendimento indivíduos em idade produtiva, homens entre 18 e 65 anos de idade e mulheres entre 18 e 60 anos de idade. Para a única perda de produtividade por mortalidade precoce registrada, foi considerada a perda integral do rendimento do paciente durante apenas o horizonte temporal do estudo. Destaca-se que o paciente era um trabalhador informal, portanto a família não teve direito a pensão ou a qualquer outro benefício.

4.5.3.4 Consequências dos custos sobre a renda familiar

A consequência dos custos sobre a renda familiar expressa a proporção da renda familiar comprometida devido aos custos com a doença na perspectiva do paciente e foi obtida para cada caso de SGB por meio da seguinte equação: custo total do caso de SGB durante o horizonte temporal do estudo/ renda familiar estimada para o horizonte temporal do estudo.

4.5.4 Pressupostos adotados

Foram adotados os seguintes pressupostos: 1) custos com transporte: o custo de cada deslocamento, tanto de pacientes quanto de acompanhantes, que ocorreram antes e após a internação correspondeu ao custo informado no último deslocamento do período; durante a internação, o custo do deslocamento do acompanhante, correspondeu ao custo do último deslocamento feito pelo paciente antes da hospitalização. 2) custos com a alimentação: o custo de cada refeição, tanto de pacientes quanto de acompanhantes, que ocorreu antes e após a internação, correspondeu ao custo informado na última ida ao serviço de saúde de acordo com o período considerado; 3) destaca-se que para subsidiar a estimativa da renda familiar para o horizonte temporal do estudo, foi utilizada a renda familiar no mês anterior ao aparecimento dos sintomas relacionados à SGB, multiplicada pelo horizonte temporal em meses.

4.5.5 Análise de dados

Entrevistas individuais foram realizadas com o auxílio de um questionário padronizado por meio da ferramenta eletrônica Research Electronic Data Capture

(REDCAP). Para obtermos os custos totais, considerando os 46 casos de SGB, foi realizada a soma dos valores apresentados por cada item avaliado. Para o custo total por caso de SGB e para as demais variáveis quantitativas, depois de constatada a não normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk, os resultados foram expressos como medianas, intervalos interquartis (IQR) e valores mínimos e máximos. O impacto na renda familiar foi transformado em variável categórica (0-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100% e mais de 100%.) e apresentado por meio de frequências absolutas e relativas, assim como as demais variáveis qualitativas.

As análises foram conduzidas utilizando o Microsoft Office Excel 2016®. O QGIS® foi utilizado para produção do mapa com a área geográfica do estudo.

4.6. Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina parecer 1.989.868 da Universidade de Brasília e da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal parecer 1.910.158. Foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e assegurado o sigilo e a confidencialidade das informações coletadas de acordo com as resoluções nº 466/2012 e 510/2016 (103,104).

Todo indivíduo abordado quanto à participação no estudo foi esclarecida sobre os objetivos, procedimentos, protocolos, riscos e benefícios envolvidos no processo. Todas as pessoas que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo disponibilizado uma via com todos os contatos dos responsáveis pela pesquisa, para qualquer eventual necessidade ou desistência.

Para os indivíduos menores de idade foi utilizado o Termo de Consentimento Substitutivo (*Proxy content*), sendo assinado por seus responsáveis legais, após serem consultados com relação a participação na pesquisa.

4.6.1. Riscos e benefícios aos indivíduos incluídos no estudo

Dentre os benefícios, destaca-se a oportunidade de descrever a população afetada pela SGB, avaliar o modelo de vigilância sentinela para o monitoramento dos casos e as consequências econômicas para os indivíduos e seus familiares. Acredita-se que ao avaliar diversos cenários relacionados à SGB será possível compreender o horizonte das pessoas afetadas e com isso propor medidas que visem o fortalecimento de políticas assistenciais e de vigilância em saúde para identificar oportunamente os casos de SGB, com oferta de tratamento com a redução de ônus para o indivíduo e a sua família.

Todos os pacientes acompanhados no estudo foram atendidos na rede do SUS-DF, sem qualquer tipo de bonificação para participação. Foram ofertados exames para identificação dos arbovírus de maior circulação no país (DENV, CHIKV e ZIKV). Os pacientes com resultados positivos para a pesquisa dos arbovírus foram acompanhados na rede do SUS-DF e o tratamento seguiu as recomendações do MS e da SES-DF.

Dentre os riscos identificados, destaca-se o procedimento invasivo realizado para a coleta de amostra biológica. Entretanto, a técnica foi realizada por profissionais treinados o que contribuiu para a redução de riscos relacionados ao procedimento. Portanto, se houvesse algum incidente a equipe de profissionais envolvidos estava de prontidão para solucionar os problemas decorrentes.

Outro possível risco, trata-se dos danos emocionais que podem surgir diante da entrevista que abordava fatores relacionados à doença, histórico de vida; porém reforçando a informação supracitada, à equipe de profissionais envolvida no projeto estava apta a tomar as decisões cabíveis para minimizar qualquer consequência negativa.

5. RESULTADOS

Os resultados preliminares serão apresentados em forma de artigos científicos, com a finalidade de responder os objetivos da tese. Conforme proposto, esta seção será relatada na ordem de apresentação dos objetivos específicos.

Para responder o primeiro objetivo específico da tese (caracterizar o perfil clínico e demográfico dos indivíduos com a SGB, segundo suas variantes) foi desenvolvido um estudo descritivo com a caracterização da linha de base de uma coorte clínica de casos confirmados de SGB, intitulado como: Caracterização da Síndrome de Guillain-Barré na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE) entre 2017 e 2019, apresentada na seção 5.1. O manuscrito, ainda, não foi submetido.

O segundo objetivo específico (analisar a sensibilidade do sistema de vigilância sentinela de base hospitalar para a captação de casos de SGB), foi respondido com a produção de um manuscrito o qual avaliou a sensibilidade para detecção da SGB em HPRDF, usando o método captura-recaptura a partir do estimador de Chapman, comparando três fontes de dados: VS-SGB, RDIH e o SIH. O manuscrito intitulado “Sensibilidade da Vigilância da Síndrome de Guillain-Barré na Capital Brasileira, utilizando o Método de Captura-Recaptura”, foi submetido e aceito para publicação na Revista “The Journal of Infection in Developing Countries”, está apresentado na seção 5.2.

O terceiro objetivo (estimar os custos diretos e indiretos associados à SGB na perspectiva do paciente) foi contemplado com a produção de um estudo do tipo custo de doença no qual foi estimado o custo total da SGB por meio da abordagem do microcusteio de baixo para cima (“botton-up”), sendo considerado os custos diretos desembolsados por pacientes e familiares (médicos e não médicos) e a perda de rendimentos devido a morbidade e a mortalidade. O manuscrito intitulado “Custos da Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal: a perspectiva do paciente, foi submetido à Revista “Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene”, está apresentado na seção 5.3.

5.1. Caracterização da Síndrome de Guillain-Barré na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE) entre 2017 e 2019

Ana Flavia de Moraes Oliveira^{1,2}, Luiza Moraes de Matos^{1,2}, Luciana Guerra Gallo^{1,2}, Andressa Wanneska Martins da Silva¹, Ursila Manga Aridjae¹, Mábria Milhomem Bastos², Virginia Kagure Wachira¹, Ariely Teotonio Borges³, Aline Barbosa Palmeira³, Ernane Maciel³, Gustavo Adolfo Sierra Romero^{1,2,4}, Wildo Navegantes de Araújo^{1,2,4}

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília. Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil. **2** Zika, Arbovirus and other Infections Cohort Studies, University of Brasília. Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil. **3** Departamento de Neurologia do Instituto Hospital Base Brasília, DF, Brasil. **4** Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Avaliação em Tecnologias em Saúde (INCT-IATS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda que atinge principalmente os nervos periféricos. Após o surto de ZIKV no continente latino-americano, todos os estudos realizados na América Latina e no Brasil relataram aumento no coeficiente de incidência de SGB. O presente estudo visa caracterizar o perfil clínico e demográfico dos indivíduos portadores da SGB, segundo suas variantes. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo coorte clínica, baseado em dados de prontuários e entrevistas domiciliares dos casos de SGB identificados por meio de três fontes de dados, admitidos e tratados num serviço hospitalar de referência, entre março de 2017 a maio de 2019. **Resultados:** Houve um alto nível de certeza do diagnóstico de SGB entre os 51 casos acompanhados, sendo a maioria da variante PIDA. A maior parte dos indivíduos estavam em idade produtiva, com média escolaridade. A diarreia e a infecção do trato respiratório superior foram os eventos prévios com maior registro. Majoritariamente, os indivíduos foram admitidos na unidade hospitalar sem a capacidade de andar, a principal complicação identificada foi a pneumonia broncoaspirativa. **Conclusão:** os achados apontam para a necessidade de pensar a atenção ao paciente com a SGB de maneira a minimizar a possibilidade de futuras complicações durante a internação que podem levar à desfechos desfavoráveis.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré, arbovírus, infecção

Introdução

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda que atinge principalmente os nervos periféricos. Os sintomas mais frequentes são: parestesia ou paralisia de membros inferiores que se desenvolvem de forma ascendente e progressiva, atingindo os membros superiores e o sistema respiratório (1). Em geral, a síndrome tem bom prognóstico, mas nos casos severos os pacientes requerem um longo período de cuidado intensivo e a letalidade atinge aproximadamente 5% dos casos (2,3).

Cerca de 70% dos pacientes de SGB, relatam a ocorrência de evento prévio aos sintomas neurológicos, geralmente entre uma e seis semanas. As infecções gastrointestinais e respiratórias são os eventos mais comuns (4). No entanto, tem sido reportada como um novo contexto epidemiológico da síndrome as infecções pelos vírus Dengue (DENV), Zika (ZIKV) e Chikungunya (CHIKV), como eventos antecedentes (5–8).

Por se tratar de uma síndrome rara, grande parte dos estudos no Brasil e no mundo relataram as características em um número reduzido de casos. A taxa de incidência em países ocidentais varia entre 0,8 a 1,8 casos por 100,000 habitantes (9). Após o surto de ZIKV no continente latino-americano, que afetou principalmente a região Nordeste brasileira, todos os estudos realizados na América Latina e no Brasil relataram aumento no coeficiente de incidência de SGB. Contudo, devido à escassez de informações em períodos anteriores ao surto, o aumento no coeficiente de incidência deve ser avaliado com cautela em razão da possibilidade de viés de publicação (10,11). Apesar dessa possibilidade de viés, Barbi e colaboradores estimaram por meio de um estudo de meta-análise que a prevalência de SGB associado ao ZIKV seja de 1,23% (3).

O Distrito Federal (DF) e a Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE) apresentam contextos socioeconômicos e ambientais distintos da região Nordeste do país, onde os casos desta região ainda não foram objeto de estudo. Por este motivo, implantou - se um sistema de vigilância sentinela de base hospitalar (VS-SGB) para monitorar a incidência

de SGB, além disso, resgatou-se os dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e dos registros de dispensação de imunoglobulina humana (RDIH), dos casos de SGB atendidos em um Hospital Público de Referência do Distrito Federal (HPRDF). Diante do exposto, o presente estudo visa caracterizar o perfil clínico e demográfico dos indivíduos portadores da SGB, segundo suas variantes.

Métodos

Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo coorte clínica, baseado em dados de prontuários e entrevistas domiciliares dos casos de SGB, identificados por meio de três fontes de dados, como a VS-SGB, SIH e RDIH, admitidos e tratados num serviço hospitalar de referência, entre março de 2017 a maio de 2019.

Local do estudo

O estudo foi realizado em um HPRDF de nível terciário. A equipe de profissionais é composta por 1.434 médicos e 4.037 demais trabalhadores de outras áreas da saúde. A unidade hospitalar é habilitada para atender 13 especialidades clínicas e 14 cirúrgicas, além disso conta com seis modalidades de UTI, sendo disponível 661 leitos (12). O HPRDF atende pessoas residentes na RIDE. A mesma é composta pelo DF, 19 municípios do Estado de Goiás, localizados na região Centro-Oeste, e dois municípios do Estado de Minas Gerais, pertencentes a região Sudeste do Brasil, fig 1. A área territorial da RIDE é de 56.433,53 km², com estimativa de 4.118.154 habitantes, em 2014 (13,14).

População de estudo e fonte de dados

A população de estudo foi composta pelos indivíduos residentes na RIDE, com diagnóstico de SGB, admitidos e acompanhados no HPRDF. A unidade hospitalar é responsável pelo acompanhamento da maioria dos casos de SGB, atendidos no DF.

Os indivíduos eram identificados por pelo menos uma de três fontes de dados, sendo elas: VS-SGB, RDIH e SIH. A principal fonte de identificação dos casos foi a VS-SGB onde a equipe de neurologia do HPRDF estava orientada a comunicar a ocorrência de casos de SGB ao grupo de pesquisa. Com objetivo de identificar a totalidade de casos com a SGB, atendidos na unidade de referência, outras fontes também foram analisadas.

Majoritariamente o tratamento utilizado para os pacientes com a SGB, atendidos no HPRDF foi a imunoglobulina. Por se tratar de um medicamento de alto custo, a sua liberação é controlada pelo RDIH, que é vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do DF. Todos os casos registrados no RDIH, e que não havia sido identificado pela VS-SGB, no período em estudo, tiveram os prontuários analisados.

Outro sistema analisado foi o SIH. Por se tratar de um sistema de faturamento financeiro, todas as internações de pacientes admitidos em unidade hospitalar pública, o médico deve registrar de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o motivo da internação. Foram analisados os registros de internação no SIH por CID-10 (G61.0), específico para SGB. Os prontuários analisados foram aqueles com o CID-10 (G61.0), não identificados nas outras fontes de dados (VS-SGB, RDIH).

Os casos provenientes da VS-SGB foram identificados e confirmados pela equipe médica de neurologia do HPRDF que comunicava a equipe de pesquisadores para prosseguimento com os protocolos de entrevistas. Os casos identificados por meio dos sistemas RDIH e SIH tiveram os prontuários

analisados de forma criteriosa por médicos neurologistas para confirmação ou descarte dos casos.

Os casos identificados nas três fontes de dados foram classificados como confirmados aqueles que atingiram os níveis de certeza para o diagnóstico 1, 2 ou 3 e descartados aqueles com nível 4 ou 5, na classificação de Brighton (15). Após confirmação dos casos, os indivíduos identificados pelas fontes RDIH e SIH, foram contatados e convidados a participar da pesquisa, aqueles que aceitaram foram submetidos a entrevistas dirigidas, assim como, os identificados pela VS-SGB.

Perdas e recusas

A perda foi considerada diante da ausência de contato após três tentativas via telefone e a realização de uma busca ativa no endereço cadastrado no prontuário do paciente. Ambas as tentativas realizadas em dias e turnos alternados. Recusa foi definida pelo paciente que, após contato com a equipe de entrevistadores, recusou-se a participar da pesquisa no momento da abordagem inicial ou em qualquer etapa posterior, sendo garantido a autonomia do sujeito.

Definição das variantes da SGB

Os casos confirmados com a SGB foram classificados segundo as suas variantes a partir dos achados eletroneuromiográficos, sendo definidas: polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA) - casos com padrão desmielinizante tanto sensitivos quanto motores ou ambos; neuropatia axonal sensitivo-motora (NASMA) - casos com padrão tanto sensitivo quanto motor de padrão axonal; neuropatia motora axonal aguda (NAMA) - apresentam padrão motor com envolvimento axonal; síndrome de Miller Fisher (SMF) - neuropatia motora do nervo facial com acometimento axonal ou desmielinizante

(16). Inconclusivo - casos que não preencham o critério acima incluído e/ou que apresentem qualquer alteração na eletroneuromiografia que não permita incluir nos grupos anteriores; não realizado – casos que não realizaram o exame eletroneuromiográfico.

Arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV)

Para identificar os casos de SGB, segundo prévia exposição à infecção por arbovírus, foi realizada a coleta de amostra de sangue/soro, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR), descritas em detalhe a seguir:

a) Caso confirmado de SGB com provável infecção prévia por arbovírus (17): caso com confirmação laboratorial com detecção de anticorpos da classe M (IgM) ou detecção de antígeno NS1, reagente em sangue ou soro para DENV, ZIKV e/ou CHIKV; e/ou antecedentes clínicos com quadro compatível com os sintomas característicos para estas arboviroses, com a presença de pelo menos três sintomas: febre, dor no corpo, dor de cabeça, hiperemia conjuntival, exantema, dor nas articulações ou dor retroorbitária.

b) Caso confirmado de SGB com confirmação de infecção prévia por DENV, ZIKV e/ou CHIKV (17): caso com confirmação laboratorial por meio de isolamento viral ou reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para as arboviroses em análise ou detecção de anticorpos da classe IgM (ELISA) no LCR.

c) Caso confirmado de SGB descartado para infecção prévia por DENV, ZIKV e/ou CHIKV (17): caso de SGB com resultados laboratoriais negativos ou não reagentes para os arbovírus em análise e sem antecedentes clínicos com quadro compatível para DENV, ZIKV e/ou CHIKV.

Coleta de dados

Entrevistas e análise de prontuário

Após análise de todos os prontuários e confirmação dos casos de SGB, os indivíduos foram contatados via telefone (registrado no prontuário do paciente), após a alta hospitalar e convidados a participar da pesquisa. Com aqueles que aceitaram, foi agendado uma entrevista de acordo com data, local e horário estipulado pelo paciente. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os pacientes foram entrevistados por profissionais de nível superior, treinados para a execução do questionário padronizado e hospedado na ferramenta eletrônica Research Electronic Data Capture (REDCAP). Os casos de óbitos ocorridos durante a internação o contato foi realizado com os respectivos familiares.

As variáveis coletadas durante a entrevista e análise do prontuário foram:

a) Demográficas: idade, sexo, raça/cor e anos de estudo - dados primários;

b) Dados clínicos:

Dados primários - tipo da infecção ou evento prévio a SGB, dentre eles o histórico vacinal; tempo entre a infecção prévia e o aparecimento dos sintomas neurológicos; sintomas relacionados à infecção prévia; tipos de comorbidades.

Dados secundários (prontuário do paciente) - tempo de internação; número de pacientes que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI); escala de incapacidade no momento da admissão hospitalar; nível de certeza do diagnóstico. A informação sobre o tipo de infecção prévia ocorrida foi coletada nos prontuários no momento da admissão hospitalar e confirmada durante as entrevistas presenciais. Em caso de divergência prevaleceu a informação prestada pelo paciente.

c) Dados laboratoriais: tipo de exame realizado e o respectivo resultado para o diagnóstico do DENV, ZIKV e/ou CHIKV – dados secundários (prontuário do paciente).

Processamento e análise dos Dados

As análises foram conduzidas com o auxílio dos Softwares RStudio, Microsoft Office Excel 2016®. O QGIS® foi utilizado para produção do mapa com a área geográfica do local de estudo. A análise descritiva foi apresentada na forma de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas.

Considerações Éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina parecer n° 1.989.868 da Universidade de Brasília e da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal parecer n° 1.910.158. Foi aplicado o TCLE e assegurado o sigilo e a confidencialidade das informações coletadas.

Resultados

Entre março de 2017 a maio 2019 foram identificados 58 casos suspeitos da SGB dos quais 51 foram incluídos no presente estudo, sendo que mais da metade foi da variante PIDA. O fluxograma ilustrado na Fig 2 apresenta a população de casos incluído no estudo.

No período em estudo, os casos de SGB ocorreram com maior frequência nos períodos chuvosos do verão, como pode ser observado na Fig 3. Ainda demonstrado na mesma figura, nota-se que o número de casos identificados nesse estudo, apresenta o mesmo padrão de distribuição temporal ao longo dos anos.

Na casuística, identificou-se um alto nível de certeza do diagnóstico para a SGB, com maior frequência da variante PIDA (tabela1). Em geral acometeu mais homens em idade produtiva e com média escolaridade. Os casos de NAMA apresentaram maior mediana de idade, e os de NASMA a maior proporção de casos do sexo masculino. A distribuição dos casos quanto a cor se deu de maneira semelhante entre as variantes, porém para quase 25% dos indivíduos essa informação não foi obtida.

A maioria dos casos foram admitidos no HPRDF sem a capacidade de andar e outros 20% necessitaram de algum mecanismo de suporte. Mais da metade dos casos de PIDA apresentaram grau elevado de incapacidade (tabela 1).

O evento prévio aos sintomas de SGB foi identificado em 78% dos casos, o DENV foi o único arbovírus identificado (4; 7,8%). A diarreia foi o sintoma mais comum principalmente nos grupos de NAMA e NASMA, seguido das infecções do trato respiratório superior (Fig 4 e 5).

O tempo de duração aproximado entre o início da diarreia e o aparecimento dos sintomas neurológicos nos grupos de NAMA e NASMA foram semelhantes, aproximadamente 10 dias; diferentemente do observado na variante PIDA. Não foi identificado um padrão quanto ao tempo entre o aparecimento dos sintomas de dengue e os sintomas neurológicos, sendo que dois casos foram assintomáticos.

A variante PIDA e os casos inconclusivos apresentaram maior frequência e mais variedade de sintomas relacionados ao evento prévio, como: febre, mialgia, cefaleia, artralgia, coriza e calafrio. Os sintomas mais comuns nos casos de NAMA e NASMA foram a diarreia e a febre (Fig 4).

A matriz biológica mais utilizada foi o soro ou o sangue total nos diversos tipos de testes diagnósticos para arbovírus – NS1, sorologia (IgM) e PCR. Nos casos em que a sorologia foi realizada (n=31), 9,6% foram positivos para o DENV, sendo um caso confirmado por IgM no LCR (Tab 2). Apenas 57% dos casos foram testados para o ZIKV e 66% para CHIKV por meio de PCR e

PCR/IgM, respectivamente, não sendo encontrado resultados positivos (tabela suplementar 1).

A tab 2 mostra que as variantes NAMA e NASMA apresentaram maior variação no tempo de internação hospitalar, comparadas as outras variantes também apresentaram maior período de internação.

Um total de 11 casos apresentou complicações, dos quais nove necessitaram de internação na UTI. A complicação mais comum foi a pneumonia broncoaspirativa, inclusive em dois casos possivelmente relacionados ao DENV. Os casos relacionados a variante NASMA permaneceram o maior período de tempo na unidade hospitalar (Fig 5).

A letalidade identificada na casuística foi de 6%. Todos os óbitos ocorreram em indivíduos do sexo masculino com idade entre 40 e 57 anos, apresentando como comorbidades comum a hipertensão arterial sistêmica e como complicação a pneumonia broncoaspirativa (Fig 5). Destaca-se que em um dos casos, o paciente era assintomático para o DENV, porém foi identificado a presença do anticorpo no soro e no LCR.

Discussão

Houve um alto nível de certeza do diagnóstico de SGB entre os 51 casos acompanhados, sendo a maioria da variante PIDA. Os indivíduos do sexo masculino representaram dois terços dos casos. Do total de indivíduos, a maior parte estavam em idade produtiva, com média escolaridade. A diarreia e a infecção do trato respiratório superior foram os eventos prévios com maior registro, contudo houve uma baixa incidência de arboviroses.

Majoritariamente, os indivíduos foram admitidos na unidade hospitalar sem a capacidade de andar, a principal complicação identificada foi a pneumonia broncoaspirativa e o tempo médio de internação foi de dez dias. Um longo período de internação associado às complicações e sintomas neurológicos graves impactam em uma alta carga para os indivíduos e para a sociedade, entre

outras razões pela perda de produtividade econômica, além do alto custo para o sistema de saúde (18).

No DF foi registrada baixa incidência de ZIKV e CHIKV quando comparado ao DENV (Fig suplementar 1). O que pode ser explicado por competição viral existente na circulação simultânea de diversos arbovírus em que um deles se sobressai (19,20). Destaca-se, ainda, que a baixa sensibilidade e especificidade dos testes disponíveis tornam o diagnóstico adequado da infecção por ZIKV um desafio (21). A baixa circulação do CHIKV, a reduzida identificação de ZIKV e as elevadas taxas de incidências de DENV no DF e RIDE podem ter favorecido o registro das infecções por DENV como evento prévio aos casos de SGB.

Apesar da identificação de um número reduzido de casos relacionados às arboviroses, a maioria dos casos de SGB aconteceram nos períodos chuvosos do verão, coincidindo com o período sazonal desses arbovírus. A maioria dos casos relacionados a variante PIDA e os casos com variante inconclusiva apresentaram clínica compatível com DENV, ZIKV e CHIKV. Sabe-se que é neste período que se apresenta a maior proliferação dos vetores responsáveis pela transmissão dessas doenças. A hipótese para a não detecção dos arbovírus poderia ser a perda de oportunidade no diagnóstico dos mesmos devido ao curto período de viremia das arboviroses (21).

Em relação à escolaridade, nosso estudo identificou que os indivíduos acometidos com a síndrome apresentam um médio nível de instrução isso sugere um melhor poder de compreensão acerca da condição patológica e o seu processo de reabilitação, como explicado no estudo realizado por Badziak e Moura, que reforça a importância do nível de instrução no processo saúde-doença (22). Neste sentido, embora a SGB seja uma condição grave e progressiva, pessoas com nível de instrução mais baixo podem ter encontrado barreiras no acesso ao serviço de saúde para diagnóstico, tratamento e reabilitação. Ainda assim, é pouco provável que as pessoas com a síndrome não tenham sido diagnosticadas no hospital de referência, mesmo que em momento menos oportuno.

Em geral, os casos acompanhados eram pessoas adultas de meia idade. Os casos de NAMA, eram do grupo etário mais avançado com mediana de 59 anos. Os achados encontrados aqui vão ao encontro de um estudo realizado no Norte da China que avaliou os fatores prognósticos associados aos subtipos eletrofisiológicos dos casos de SGB. Assim como, estudo que avaliou a variação regional entre continentes (Europa, Ásia e América) da SGB (10,23). Portanto nosso estudo corrobora com a hipótese uma possível relação entre o aumento da idade e maior risco de SGB.

A variante PIDA predominou entre os casos, como já era esperado para a Europa/América, pois os casos de NAMA e NASMA são mais frequentes no continente asiático (23). Tais achados apontam para uma possível diferença na distribuição geográfica das variantes de SGB.

Na casuística, a maioria dos casos, foi admitida na unidade hospitalar sem a capacidade de andar. Os casos de NAMA e NASMA parecem ter pior prognóstico devido ao maior tempo de internação e permanência na UTI – corroborando com a literatura (23). Diferenças regionais também podem influenciar no prognóstico da síndrome. Estudos realizados na China mostraram divergência quanto ao prognóstico, ou seja, os casos de NAMA ocorridos no Sul parecem ser mais graves ou ter piores prognósticos que os PIDA (24), fato não evidenciado na região Norte do país (25). Isso sugere que o prognóstico pode ser influenciado pelo mecanismo patológico, além da exposição ao tipo de evento prévio - principalmente relacionado às diferenças entre as cepas dos agentes infecciosos.

A diarreia foi o evento prévio de maior frequência para as variantes NAMA e NASMA e a infecção do trato respiratório superior para os casos de PIDA. Estudos apontam que a diarreia está relacionada aos casos com pior prognóstico entre as variantes axonais, principalmente na Europa/América (1,23). Em trabalho realizado em país asiático não foi encontrado pior prognóstico nos casos de NAMA relacionados a diarreia como evento prévio, devido à similaridade do quadro clínico entre as variantes PIDA e NAMA na região (25). O nosso estudo sugere que os casos de NAMA e NASMA apresentam maior gravidade devido ao maior tempo de internação, porém tal condição também pode estar

relacionada ao aparecimento de complicações durante a internação do que a presença da diarreia como evento prévio.

Dentre os possíveis casos de dengue como evento prévio (tab 2), dois (50%) tiveram pneumonia broncoaspirativa e outras complicações durante o período de internação. Destaca-se que um caso assintomático, porém com identificação do DENV no LCR, foi a óbito. Embora existam relatos (26–28), a infecção prévia por DENV não é comumente reconhecida como fator desencadeante para a SGB ou para piores prognósticos. Talvez em cenários epidemiológicos como o DF, esta arbovirose merece ser investigada de maneira mais aprofundada.

A literatura aponta para um pior prognóstico em casos que registraram maior tempo entre a manifestação dos sintomas neurológicos e a admissão na unidade hospitalar para o tratamento (25). No nosso estudo, esse tempo parece não relacionar com a gravidade do caso ou, pelo menos, com o maior tempo de internação. Sugere-se que a presença de alguma complicação, em especial a pneumonia broncoaspirativa, está relacionada com a maior gravidade do caso. Isso pode ter acontecido devido à dificuldade na identificação de pacientes elegíveis para a utilização de dispositivos de nutrição gastroentestinal os quais poderiam evitar ou minimizar essa complicação.

Este trabalho apresenta limitações entre as quais, destacam-se: a utilização de dados secundários em parte das análises; fragilidade no diagnóstico para arbovírus; número elevado de pacientes com classificação da variante como inconclusivo. Quanto aos dados secundários foi utilizado prontuário do paciente preenchido por uma equipe multiprofissional, em geral com boa completitude de informação. No entanto, dois casos não tiveram seus dados reportados em prontuários por tratar de uma síndrome neurológica pós-infecciosa; o diagnóstico para arbovírus é um desafio tendo em vista o curto período de viremia. Adicionalmente, nem todos os casos com o diagnóstico de SGB foram testados para arbovírus quer seja por recusa do paciente ou por falta de oportunidade temporal. Ainda assim, os casos testados para arboviroses tiveram diversas matrizes biológicas analisadas, variando entre o diagnóstico molecular a sorológicos. Embora proporcionalmente a variante com a

classificação inconclusa não destoa do encontrado em outros estudos, talvez se fossem realizados novos exames de eletroneuromiografia na evolução clínica da síndrome, poderíamos ter uma maior clareza na identificação da variante. No entanto, a parceria entre centro de pesquisa universitário, laboratório de saúde pública e hospital sentinela permitiu a realização de exames laboratoriais complexos.

É possível que a elevada incidência de SGB identificada já fosse uma realidade na área de estudo em período anterior, contudo não estivesse sendo documentada. É esperado que o aumento do número de casos registrados na região Nordeste após a emergência de novo arbovírus tenha contribuído para uma maior sensibilização dos profissionais de saúde no registro de casos (10,11). Este estudo não objetiva relatar a variação na incidência, mas sim reportar o cenário atual de ocorrência de SGB, com alta casuística, e a experiência com uma vigilância sentinela de base hospitalar com acompanhamento multiprofissional.

É importante mencionar que o Ministério da Saúde normatizou a implantação da Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus em setembro de 2017 (17). A unidade hospitalar sentinela descrita neste estudo já estava implantada desde março do mesmo ano para o monitoramento da SGB. Este trabalho é o primeiro a descrever os casos de SGB em residentes no DF – RIDE.

Realizamos uma análise individuada com alto grau de certeza do diagnóstico. Identificamos que as complicações que ocorreram durante o período de internação foram fundamentais para o desfecho dos casos. Por isso, sugerimos uma maior sensibilização dos profissionais de saúde que atuam com este tipo de condição clínica para prevenção de complicações evitáveis.

A medicina baseada em evidências é fundamental para melhorar o processo de cuidado e tomada de decisão (29). Os achados desse estudo apontam para a necessidade de pensar a atenção ao paciente com a SGB de maneira a minimizar a possibilidade de futuras complicações durante a

internação que podem levar a desfechos desfavoráveis como o aumento do tempo de internação e óbito.

Diante da possibilidade de diferentes apresentações e evoluções clínicas, faz-se necessário estudos que investiguem os fatores de risco para o prognóstico da SGB entre casos com ausência ou presença de arboviroses, além de avaliar a sensibilidade ou capacidade do sistema de vigilância sentinela para identificação de doença neuroinvasiva.

Agradecimentos

Os autores agradecem as instituições que financiaram a execução do projeto como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal.

Contribuição dos autores

AFMO e WNA delinearão o estudo. AFMO selecionou os prontuários, produziu um resumo com as informações clínicas, criou o banco de dados e elaborou os mapas disponíveis no manuscrito. AFMO, LGG, AWM, UMA, MMB, VKW e WNA contribuíram com a análise e interpretação dos dados e auxiliaram na redação. LMM, ATB, ABP, EM, GASR, foram responsáveis pela revisão crítica do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

Conflitos de interesse

Nada declarado pelos autores

Referências

1. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717–27.
2. Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: A century of progress. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(12):723–31.
3. Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA de, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22(2):137–41.
4. Wang Y, Zhang HL, Wu X, Zhu J. Complications of Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(4):439–48.
5. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL e, Percio J, Coelho GE, Ferraro AHA, et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2017;26(01):09–18.
6. Azevedo MB de, Coutinho MSC, Silva MA da, Arduini DB, Lima JDV, Monteiro R, et al. Neurologic manifestations in emerging arboviral diseases in Rio de Janeiro City, Brazil, 2015-2016. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(3):347–51.
7. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet*. 2016; 387(10027):1531–9.
8. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):906–19.
9. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123–33.
10. Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y. Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Aug 26;13(8):1–19.
11. Malta JMAS, Ramalho WM. Increase in Guillain-Barré syndrome hospitalizations in Brazil: an ecological study. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020; 29(4):1–11.
12. CnesWeb - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde [Internet]. [citado em 6 de Dez 2019]. Disponível em:

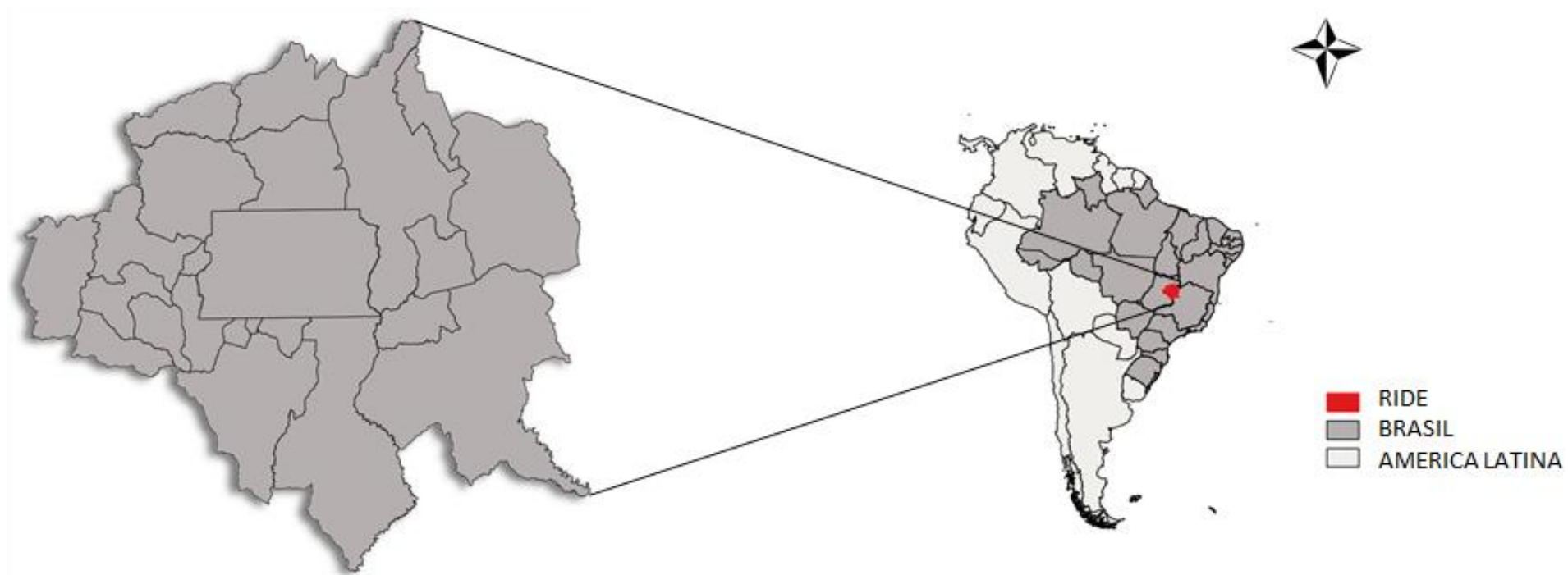
http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5300100010456

13. Secretaria de Estado de Planejamento OEGDDF-S. Atlas do Distrito Federal 2017. Brasília; 2017 [citado em Jul de 2019]. 114 p. Disponível em: <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Atlas-do-Distrito-Federal-2017.pdf>
14. IBGE - Estimativas populacionais dos municípios em 2014 [Internet]. 2014 [citado em Jan 2020]. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2704&busca=1&t=ibge-divulga-estimativas-populacionais-municipios-2014>
15. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* . 2011; 29(3):599–612.
16. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(8):469–82.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças, Transmissíveis. Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus [Internet]. 1st ed. Ministério da saúde, editor. Brasília; 2017 [citado em 4 de Abr de 2019]. 44 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_sentinela_doencas_arbovirus.pdf
18. 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. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(5):252–8.
19. Freitas LP, Cruz OG, Lowe R, Carvalho MS. Space–time dynamics of a triple epidemic: Dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2019; 286(1912):1–10.
20. Vazeille M, Gaborit P, Mousson L, Girod R, Failloux AB. Competitive advantage of a dengue 4 virus when co-infecting the mosquito *Aedes aegypti* with a dengue virus. *BMC Infect Dis*. 2016;16(318):1–7.
21. Peters R, Stevenson M. Zika virus diagnosis: challenges and solutions. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(2):142–6.
22. Policarpo Fagundes Badziak R, Eduardo Viana Moura V. Determinantes sociais da saúde: um conceito para efetivação do direito à saúde. *Rev Saúde Pública St Catarina*. 2010;3(1):69–79.

23. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Mar 15];141(10):2866–77.
24. Liu S, Xiao Z, Lou M, Ji F, Shao B, Dai H, et al. Guillain-Barré syndrome in southern China: retrospective analysis of hospitalised patients from 14 provinces in the area south of the Huaihe River. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):618–26.
25. Tian J, Cao C, Li T, Zhang K, Li P, Liu Y, et al. Electrophysiological subtypes and prognostic factors of Guillain-Barre syndrome in northern China. *Front Neurol*. 2019;10(714):1–7.
26. Ralapanawa DMPUK, Kularatne SAM, Jayalath WATA. Guillain-Barre syndrome following dengue fever and literature review. *BMC Res Notes*. 2015;8(729):1–5.
27. Pandey, Jain RK, Hussain SZ. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain–Barré syndrome following dengue infection: A rare syndrome with rare association. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2019; 22(2):240–1.
28. Tan C-Y, Razali SNO, Goh KJ, Sam I-C, Shahrizaila N. Association of dengue infection and Guillain-Barré syndrome in Malaysia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11):1298–300.
29. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;1–33.

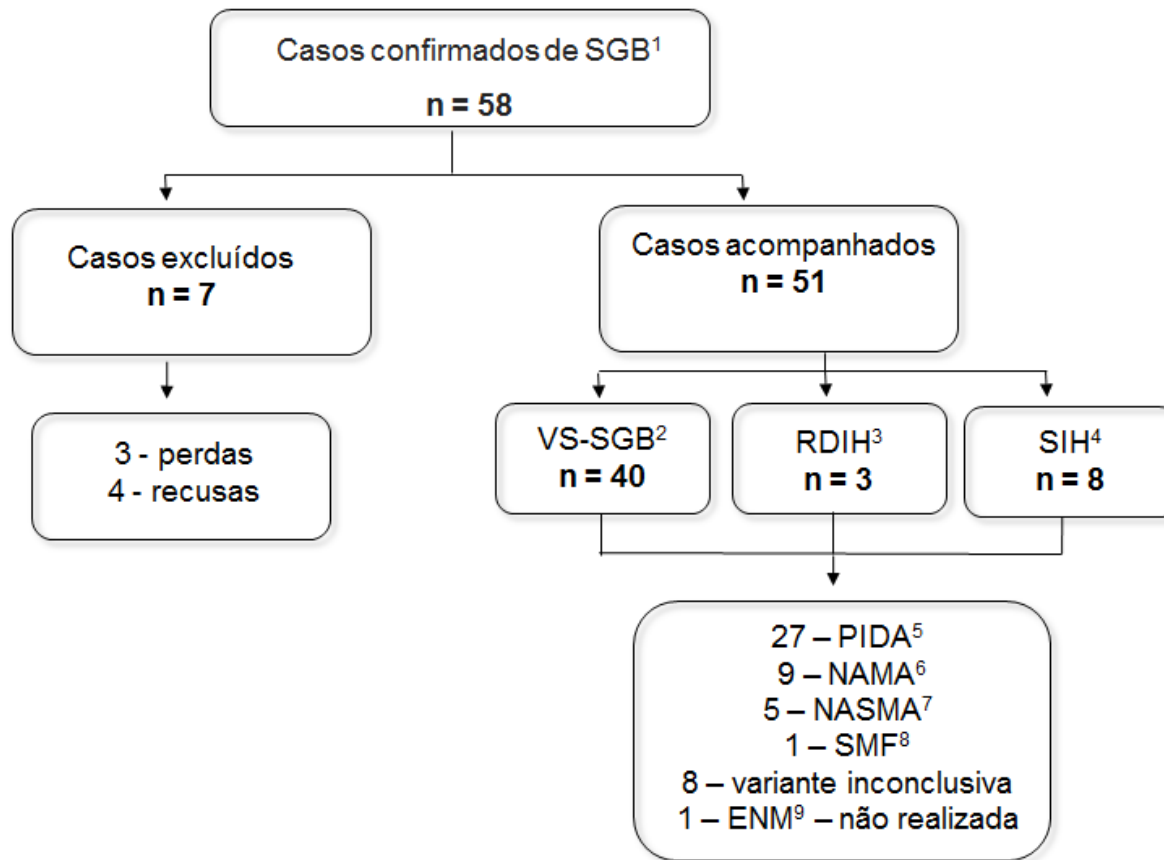
Lista de figuras e tabelas

Fig 1 - Área geográfica do local de estudo – RIDE¹



¹RIDE: Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno

Fig 2. Fluxograma da seleção dos casos de Síndrome de Guillain-Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.



¹SGB – Síndrome de Guillain-Barré; ²VS-SGB – vigilância sentinela para o monitoramento dos casos de SGB; ³RDIH – registros de dispensação de imunoglobulina humana; ⁴SIH – sistema de informação hospitalar; ⁵PIDA - polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda; ⁶NAMA - neuropatia axonal motora aguda; ⁷NASMA-neuropatia axonal sensitivo-motora aguda; ⁸SMF - síndrome de Miller-Fisher; ⁹ENM- eletroneuromiografia.

Fig 3. Casos confirmados de acordo com o início dos sintomas neurológicos dos pacientes com Síndrome de Guillain–Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.

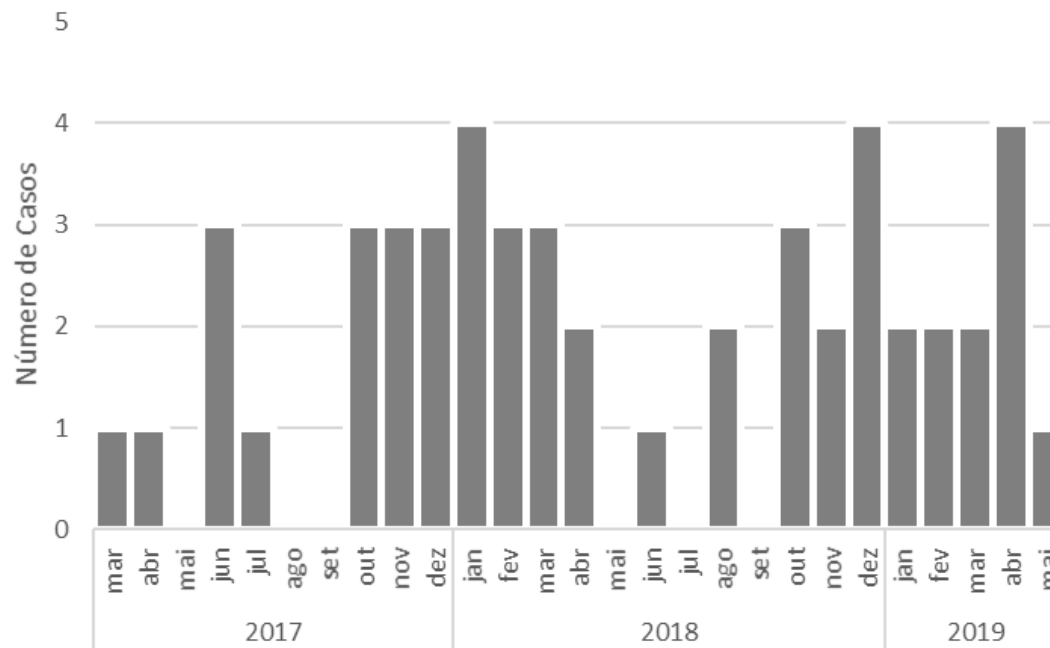
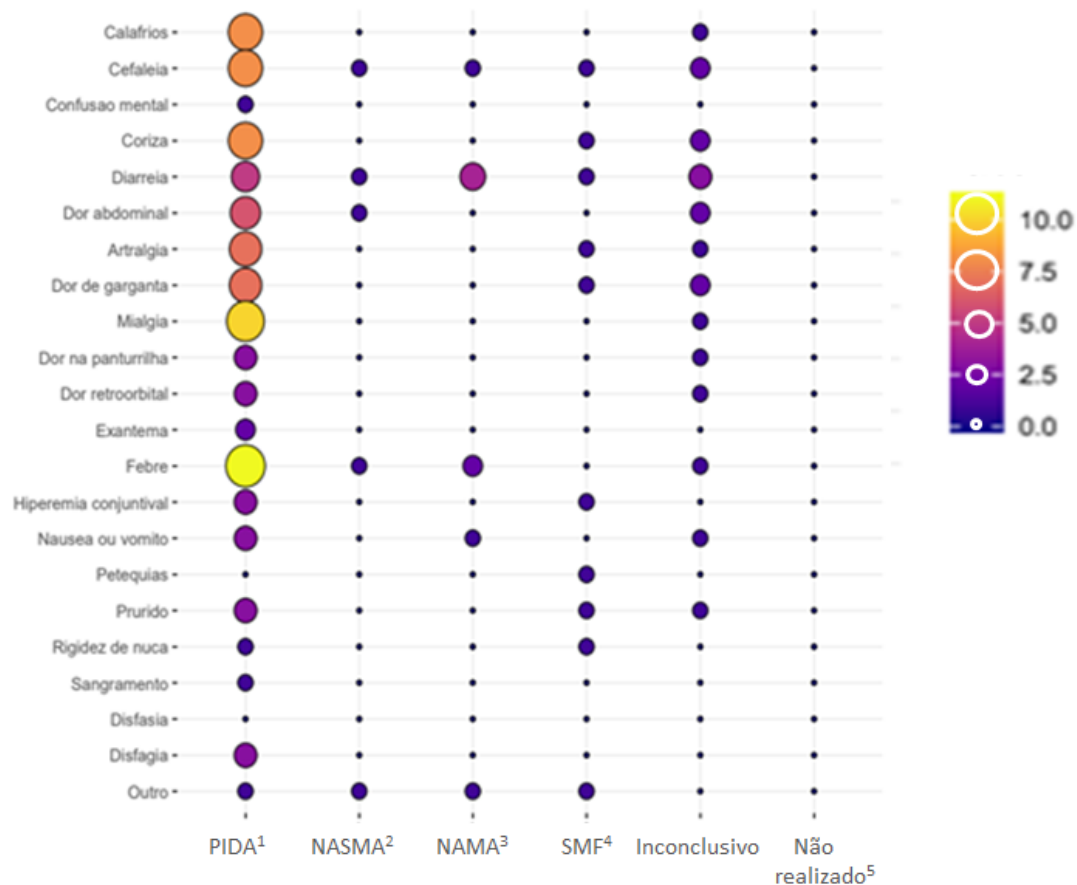


Tabela 1. Fatores sociodemográficos e clínicos dos pacientes com Síndrome de Guillain–Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.

	PIDA ¹ n = 27	NASMA ² n = 5	NAMA ³ n = 9	SMF ⁴ n = 1	Inconclusivo n = 8	Não Realizado ⁵ n = 1	Total n = 51
Características demográficas							
Mediana de idade (IQR)	41(21-50)	42(29.5-59.5)	59(38.8-71)	28	44(27.7-52.5)	52	43(31-54)
Sexo masculino - n(%)	16(59)	4(80)	6(67)	1(100)	5(63)	1(100)	33(65)
Anos de Estudo (IQR)	11.5(8.2-12.7)	11(4.7-15)	9(4-12)	12	10(4.5-12.5)	-	11.5(7-12)
Branco	11(41)	2(40)	4(44.4)	-	3(37.5)	-	20(39)
Não branco	12(44)	2(40)	2(22.2)	1(100)	3(37.5)	-	20(39)
Não informado	4(15)	1(20)	3(33.3)	-	2(25)	1(100)	11(22)
Características clínicas							
Mediana do tempo internação (IQR)	9(7-12.7)	13(5.5-74)	13(9.5-23.5)	8	8.5(7-10.5)	37	9(7-16.5)
Mediana entre o aparecimento do evento prévio e o início dos sintomas neurológicos	9(6.5-17)	24.5*	7(5.7-9.7)	31	9(7.5-16.5)	-	8(7-15.7)
Escala de incapacidade - SGB - n(%)⁶							
0 - Saudável	-	-	-	-	-	-	-
1 - Sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais- 1	1(4)	-	-	1(100)	1(12.5)	-	3(5.9)
2 - Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais	2(7)	2(40)	-	-	-	-	4(7.8)
3 - Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte	7(26)	-	2(22)	-	1(12.5)	-	10(19.6)
4 - Confinado a cama ou cadeira de rodas	17(63)	2(40)	6(67)	-	5(62.5)	1(100)	31(60.8)
5 - Necessita de ventilação assistida	-	1(20)	1(11)	-	1(12.5)	-	3(5.9)
6 - Morte	-	-	-	-	-	-	-
Nível de certeza do diagnóstico⁷ - n(%)							
Nível 1	16(59)	5(100)	5(56)	-	2(25)	-	28(55)
Nível 2	11(41)	-	3(33)	1(100)	2(25)	-	17(33)
Nível 3	-	-	1(11)	-	4(50)	1(100)	6(12)

¹PIDA - polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda; ²NASMA-Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda; ³NAMA - Neuropatia axonal motora aguda; ⁴SMF - Síndrome de Miller-Fisher; ⁵Não Realizado – Eletroneuromiografia não realizada; ⁶Escala de incapacidade no momento da admissão hospitalar; ⁷Nível de certeza do diagnóstico de acordo com os critérios de Brighton - diante da manifestação clínica compatível e ausência de diagnóstico alternativo os níveis são definidos da seguinte maneira: nível 1 - presença de estudos de condução nervosa e dissociação albuminocitológica no LCR; nível 2 - LCR com contagem total de glóbulos brancos <50 células/ mm³ (com ou sem elevação do nível de proteína do LCR acima do valor laboratorial normal) e resultados eletrofisiológicos compatíveis com a SGB; nível 3 – apresenta características clínicas compatíveis com o caso de SGB descartando outras patologias neurológicas, porém sem estudos de condução nervosa ou LCR. *Apenas dois pacientes apresentaram evento prévio, por este motivo não foi apresentado o intervalo interquartil.

Fig 4. Frequência dos sintomas relacionados a manifestação clínica do evento prévio por variante dos casos de Síndrome de Guillain-Barré admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.



¹PIDA - polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda; ²NASMA-neuropatia axonal sensitivo-motora aguda; ³NAMA - neuropatia axonal motora aguda; ⁴SMF - síndrome de Miller-Fisher; ⁵Não realizado- eletroneuromiografia não realizada, portanto sem classificação.

Fig 5. Perfil temporal de evento prévio e complicações dos pacientes com a Síndrome de Guillain-Barré, admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.



¹PIDA - polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda; ²NASMA-neuropatia axonal sensitivo-motora aguda; ³NAMA - neuropatia axonal motora aguda; ⁴SMF - síndrome de Miller-Fisher; ⁵Não realizado- eletroneuromiografia não realizada, portanto sem classificação; ⁶HRPDF- Hospital público de referência do Distrito Federal; ⁷UTI – Unidade de Terapia intensiva; * Número de ocorrência insuficiente para apresentar o IQR.

Material suplementar

Tabela suplementar 1. Testes laboratoriais para o diagnóstico de arbovírus e perfis temporais de período de coleta em 51 pacientes com a Síndrome de Guillain-Barré, admitidos no Hospital Público de Referência do Distrito Federal, entre março de 2017 e maio de 2019.

nr de pacientes	Sangue e/ou Soro															Urina											
	Dengue					Zika					Chikungunya					INS Neuro e data da coleta	Dengue			Zika			Chikungunya			INS Neuro e data da coleta	
	NS1	INS Neuro e data da coleta	IgG	IgM	PCR	IgG	IgM	PCR	INS Neuro e data da coleta	IgG	IgM	PCR	INS Neuro e data da coleta	IgG	IgM		PCR	IgG	IgM	PCR	IgG	IgM	PCR				
1			R	nr	9			9		nr	nr	9								12	R	nr	nr	nr	nr	12	
2																											
3																											
4	R	7	nr	nr	2			3		nr	nr	5															
5				nr	nr	3		nr	3		nr	nr	3								3		nr	nr	nr	nr	4
6				nr	nr	20		nr	20		nr	nr	20								28		nr	nr	nr	nr	
7				nr	nr	58		nr	58		nr	nr	58								64		nr	nr	nr	nr	
8																											
9				nr	nr	7		nr	7		nr	nr	7										nr	nr	nr	nr	15
10																											
11				nr		17																					
12				nr	nr	3		nr	3		nr	nr	3										nr	nr	nr	nr	3
13				nr	nr	37		nr	37		nr	nr	37								37		nr	nr	nr	nr	
14				nr	nr	9		nr	9		nr	nr	9														
15				nr	nr	32		nr	32		nr	nr	32								32		nr	nr	nr	nr	32
16								nr	13		nr	nr	13														
17																											
18				nr	nr	27		nr	nr		nr	nr	27								27		nr	nr	nr	nr	
19				nr	nr	80		nr	80		nr	nr	80								86		nr	nr	nr	nr	
20				nr	nr	9		nr	9		nr	nr	9								9		nr	nr	nr	nr	
21				nr	nr	11		nr	11		nr	nr	11														
22				nr	nr	7		nr	7		nr	nr	7								7		nr	nr	nr	nr	
23				nr	nr	8		nr	8		nr	nr	8								8		nr	nr	nr	nr	8
24																											
25																											
26																											
27	nr	21	nr	nr	21																		nr	nr	nr	nr	23
28																											
29																											
30																											
31				nr	nr	6		nr	6		nr	nr	6														
32				nr	nr	46		nr	46		nr	nr	46								46		nr	nr	nr	nr	46
33				nr	nr	145		nr	145		nr	nr	145														
34				nr	nr	12		nr	12		nr	nr	12								12		nr	nr	nr	nr	
35				nr	nr	8		nr	8		nr	nr	8														
36	nr	2	nr	nr	6		nr	6	6		nr	nr	6										nr	nr	nr	nr	6
37				nr	nr	80		nr	80		nr	nr	80														
38																											
39				nr	nr	9		nr	9		nr	nr	9								9		nr	nr	nr	nr	9
40				R	nr	3		nr	7		nr	nr	7								7		nr	nr	nr	nr	
41																											
42				nr	nr	8		nr	8		nr	nr	8														
43				nr	nr	5		nr	5		nr	nr	5														
44				nr	nr	7		nr	7		nr	nr	7								17		nr	nr	nr	nr	5
45				nr	nr	16		nr	16		nr	nr	16														
46	R	2	R	nr	19		nr	19	19		nr	nr	19								18		nr	nr	nr	nr	
47																											
48																											
49																											
50				nr	nr	27		nr	27		nr	nr	27								27		nr	nr	nr	nr	
51				id	nr	20		nr	20		nr	nr	20														

R reagente; nr – não reagente; INS neuro – início dos sintomas neurológicos

5.2. Sensibilidade da Vigilância da Síndrome de Guillain-Barré na Capital Brasileira, utilizando o Método de Captura-Recaptura

Ana Flávia de Moraes Oliveira^{1,2,4}, Luciana Guerra Gallo^{1,2}, Mália Milhomem Bastos², Amanda Amaral Abrahão², Paulo Rufalco-Moutinho², Juliane Maria Alves Siqueira Malta⁶, Klauss Kleydmann Sabino Garcia⁶, Luiza Moraes de Matos^{1,2,3}, Wildo Navegantes de Araújo^{1,2,5,7}

1- Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília. Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil. **2-** Zika and other Arbovirus Infections Cohort Studies – ZARICS, Universidade de Brasília. Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil. **3-** Departamento de Infectologia do Hospital Materno Infantil de Brasília, DF, Brasil. **4-** Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins – IFTO - Araguaína, TO, Brasil. **5-** Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil. **6-** Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil. **7-** Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPq), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Objetivo: estimar a sensibilidade da vigilância sentinela para o monitoramento dos casos de Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal, Brasil, entre 2017 e 2019. **Métodos:** avaliação de sensibilidade para detecção de SGB, no período entre março de 2017 e maio de 2019 em uma unidade hospitalar pública de referência, usando o método captura-recaptura a partir do estimador de Chapman, comparando três fontes de dados para a Síndrome de Guillain-Barré: Vigilância Sentinela de base hospitalar, sistema de registros de dispensação de imunoglobulina humana e o Sistema de Informação Hospitalar. **Resultados:** no total foram captados 259 casos possíveis, sendo confirmados 58 deles, em sua maioria de residentes no Distrito Federal. O sistema de informação hospitalar e a Vigilância Sentinela tiveram maior sensibilidade na identificação dos casos. A distribuição temporal dos casos teve períodos com ausência de identificação dos casos, contudo teve maior registro nos meses de outubro a maio. **Conclusões:** Destacamos que um terço dos casos identificados em fontes de dados distintas não convergem, demonstrando que nenhum sistema de vigilância consegue alcançar a perfeição. Diante da gravidade e do possível aumento de casos relacionados a síndrome de Guillain-Barré, aponta-se para a necessidade do fortalecimento de um sistema de vigilância capaz de monitorar e acompanhar os casos relacionados às síndromes neurológicas, independente do evento prévio relacionado.

Palavras-chave: sistema de vigilância; Síndrome de Guillain-Barre; arboviroses

Introdução

Introdução

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada adquirida aguda, que compromete nervos periféricos e cranianos. Caracteriza-se por início súbito de parestesia acompanhada por fraqueza progressiva dos membros inferiores, com evolução ascendente e simétrica [1]. Sua etiologia ainda não está completamente elucidada, porém a maioria dos casos é precedida por infecção viral, respiratória, gastrointestinal, imunização ou cirurgias [2].

Globalmente, a taxa de incidência de SGB varia entre 0,8 e 1,9 casos por 100.000 pessoas-ano, estimativa avaliada entre os anos de 1966 a 2009 [3]. Nas Américas, a taxa de incidência variou entre 0,4 e 2.12 casos por 100.000 pessoas, reportada entre os anos de 2015 a 2018 [4]. Casos de SGB ocorrem em qualquer faixa etária, porém a probabilidade de ocorrência é maior entre indivíduos mais velhos, e do sexo masculino. O tratamento específico da SGB visa a acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda, reduzindo os déficits neurológicos residuais a longo prazo e inclui o uso de plasmaférese e imunoglobulina humana intravenosa, ambos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) [5].

Com a introdução de novos vírus nas Américas e no Brasil, como o Zika (ZIKV) [6] e o Chikungunya (CHIKV) [7], casos de doenças neuroinvasivas passaram a ser registrados com maior frequência [4]. As doenças neuroinvasivas apresentam uma elevada carga para o indivíduo. O percentual elevado de hospitalizações em decorrência dessas doenças, assim como o tratamento e reabilitação, representa um custo elevado às pessoas. Além disso, as sequelas deixadas por toda a vida e o óbito precoce implicam em perda de produtividade para o indivíduo e para a sociedade [8].

Em resposta ao aumento de casos como SGB e outras manifestações neurológicas, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro propôs o monitoramento das síndromes neurológicas, por meio de um sistema de vigilância sentinela de base hospitalar (VSBH). Este sistema foi implantado em todas as capitais, e investiga

a presença de infecção por arbovírus como evento prévio aos sintomas neurológicos, além de dispor de estrutura para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos casos de encefalite viral aguda, mielite transversa viral aguda, encefalomielite disseminada aguda e SGB. O protocolo criado para o monitoramento da vigilância de doenças neuroinvasivas por arbovírus, manteve a obrigatoriedade da notificação, investigação e pesquisa de enterovírus nas fezes em todos os casos de paralisia flácida aguda (PFA), em indivíduos menores de 15 anos, e em todas as unidades de saúde do país, como mecanismo da vigilância mundial da poliomielite [9, 10].

A capacidade de captação da VSBH na identificação de uma das doenças neuroinvasivas que acontecem com maior frequência, como é o caso da SGB, ainda não é conhecido. Neste sentido, em março de 2017, foi estruturado uma vigilância sentinela de base hospitalar para o monitoramento de SGB (VS-SGB), em conjunto a um estudo de coorte clínica a fim de identificar e monitorar os casos internados em um hospital público de referência no Distrito Federal (HPRDF) [8]. A análise da sensibilidade deste sistema pode gerar informações importantes quanto a utilidade de um sistema de vigilância em saúde para a detecção de casos, comparando diversas fontes de dados. Assim, o objetivo do presente estudo é estimar a sensibilidade da VS-SGB no Distrito Federal, comparando três fontes de identificação de casos distintas, entre os anos de 2017 e 2019.

Métodos

Delineamento

Trata-se de uma avaliação de sensibilidade para detecção de SGB, no período entre março de 2017 e maio de 2019.

Local do estudo

O estudo foi realizado em um HPRDF, de nível terciário. A unidade tornou-se sentinela para o monitoramento de doenças neuroinvasivas em setembro 2017, quando o Ministério da Saúde propôs um sistema de vigilância sentinela de base hospitalar (VSBH) para o monitoramento de doenças neuroinvasivas por arbovírus [9]. Entretanto a unidade já funcionava como VS-SGB desde março de 2017, quando o estudo foi iniciado.

A equipe de profissionais é composta por 1.434 médicos e 4.037 demais trabalhadores de outras áreas da saúde. A unidade hospitalar é habilitada para atender 13 especialidades clínicas e 14 cirúrgicas, além disso conta com seis modalidades de UTI, sendo disponível 661 leitos, destes 27 são destinados ao atendimento clínico em neurologia [11].

A unidade hospitalar é referência para os atendimentos de alta complexidade para os indivíduos residentes na Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE), que é composta pelo DF e 19 municípios pertencentes ao Estado de Goiás, localizados na região Centro-Oeste, e dois do Estado de Minas Gerais pertencentes a região Sudeste do Brasil, com área territorial de 56.433,53 km², com estimativa de 4.118.154 habitantes, em 2014 [12, 13] – figura 1.

População de estudo e definição de caso

A população de estudo foi composta pelos indivíduos com SGB, residentes na RIDE, com base nos registros de três sistemas de informação: (i) sendo eles o VS-SGB descrito por Peixoto et al. 2019 [8]; (ii) registro de dispensação de Imunoglobulina (RDIH) vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal; (iii) casos registrados no SIH de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): G61.0.

O HPRDF, devido a disponibilidade de leitos em UTI e serviço especializado em neurologia, recebeu os casos suspeitos de SGB, que

apresentam a seguinte definição de caso: parestesia de início súbito acompanhada por fraqueza progressiva dos membros inferiores, com evolução ascendente e simétrica sendo utilizado os critérios de Brighton para a confirmação dos casos [1, 14].

Coleta de dados e confirmação dos casos

Para composição da população de estudo foram coletadas informações de três fontes de dados, sendo que os casos registrados VS-SGB eram identificados pela equipe de neurologistas do hospital sentinela que registrava a entrada dos casos e comunicava a equipe do centro de pesquisa.

Os casos identificados pelo SIH foram selecionados mediante registro do CID-10: G61, no momento da admissão no HPRDF e os indivíduos registrados no RDIH, foram identificados nominalmente; e posteriormente, foi localizado o prontuário, para produção de um resumo com a caracterização do caso. A partir dos dados de apresentação clínica, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e achados eletrofisiológicos descritos. Os casos foram confirmados quando apresentaram os níveis de certeza do diagnóstico 1, 2 ou 3 e descartados aqueles com nível de certeza 4 ou 5 na classificação de Brighton [14].

A análise dos casos identificados no SIH e RDIH foi realizada por dois profissionais de saúde treinados. As divergências encontradas durante a classificação foram discutidas individualmente com especialistas a fim de alcance de consenso.

Cabe ressaltar que a fonte RDIH foi selecionada como objeto de estudo devido a opção de tratamento específico para a SGB adotada pelo HPRDF ser a imunoglobulina humana intravenosa.

Captura e recaptura

Após a identificação dos casos de SGB nas fontes de dados distintas, as informações foram consideradas concordantes quando apresentavam os mesmos registros nas três fontes (VS-SGB, RDIH e SIH), em seguida, foi construído o diagrama de VENN para apresentar a distribuição dos casos identificados.

Para avaliar a efetividade e capacidade das diferentes fontes de dados para a captura de casos de SGB, utilizou-se a análise baseada em captura-recaptura, sendo empregado o estimador de Champan, respeitando os seguintes pressupostos: o estudo abordar coortes fechadas; o tamanho pequeno do número amostral encontrado em cada fonte; a exclusão de duplicidades dos casos; e a comparação entre as fontes por pares. O método de captura e recaptura tem sido bastante utilizado em estudos no campo da ecologia e inquéritos faunísticos, porém também ganhou destaque em modelos epidemiológicos, em especial com objetivo de validação de sistemas de vigilância, pois permite estimar a incidência de forma mais precisa que os métodos tradicionais, como a vigilância passiva [15–17].

Considerando que SGB é uma enfermidade rara, potencialmente grave de alto custo, a ferramenta se torna útil no sentido de aprimorar o sistema de vigilância estabelecido para identificar a real magnitude de ocorrência da síndrome. Sendo assim, o estimador de Chapman foi utilizado para avaliar o número estimado de casos e sua variância, resultando na análise da sensibilidade geral da VS-SGB, comparado ao RDIH e o SIH.

Para estimar o quantitativo de casos de SGB identificado em cada base de dados e o respectivo IC95%, utilizou-se as seguintes fórmulas [15, 16]: para definir o número (N) estimado, utilizou-se o número de casos identificados na primeira fonte somado a um (+1), multiplicado pelo número de casos identificados pela segunda fonte somado a um (+1), dividido pelo número de casos convergente em ambas as fontes somado a um (+1), do total encontrado, subtrai-se um (-1).

$$N \text{ (estimado)} = \frac{(B + 1) (C + 1)}{(A + 1)} - 1$$

Para obter o valor da variância do N estimado, o numerador foi calculado pela soma do número de casos identificados em cada fonte de dados somado a um (+1), além disso, calculou-se o número de casos identificados em cada fonte de dados subtraindo do valor convergente entre as fontes. Obtendo o valor de cada grupo, realizou-se a multiplicação de cada um deles. Para obtenção do valor encontrado no denominador, realizou-se a soma do número de casos convergente entre as fontes somado a um (+1), por duas vezes consecutivas e a soma dos valores convergentes entre as fontes somado a dois (+ 2). A partir da obtenção do valor de cada grupo, realizou-se a multiplicação entre os valores encontrados. Ao identificar os valores do numerador e denominador deve ser realizado a divisão entre eles.

$$\text{Variância (N estimado)} = \frac{(B + 1) (C + 1) (B - A) (C - A)}{(A + 1) (A + 1) (A + 2)}$$

Para o cálculo do Intervalo de Confiança de 95%, foi obtido o valor do N estimado, aplicou-se a soma ou a subtração de 1.96 (para determinar o valor máximo e mínimo), em seguida multiplicou-se pela raiz quadrada da variância do N estimado.

$$IC95\% = N \text{ estimado} \pm 1.96 \sqrt{\text{Variância (N estimado)}}$$

Processamento e análise dos dados

A análise descritiva foi apresentada por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, utilizando o software Microsoft Office Excel 2016® para produção das tabelas e gráficos e o Qgis, versão 2.18.9, para elaboração dos mapas.

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da Universidade de Brasília (FM-UnB), sob registro nº 1.989.868 e da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal com o parecer nº 1.910.158.

Resultados

No processo de identificação dos casos advindos das três fontes de dados analisadas (Figura 2) foram captados 139 possíveis casos de SGB, sendo confirmado 123 deles. Considerando a totalidade dos casos identificados nas três fontes de dados analisadas VS-SGB, RDIH, SIH como demonstrado na figura 3, o SIH captou o maior número de casos de SGB (47), seguido de VS-SGB (42) e o RDIH (34). Um terço dos casos foi identificado nas três fontes simultaneamente.

O número de casos identificados e confirmados de SGB por fonte de dados está descrito na figura 2. A VS-SGB foi a que confirmou o maior número de casos entre os registrados, enquanto que o SIH captou o maior número de casos. Contudo, registrou a maior variação na confirmação dos casos. O menor número de casos registrados e confirmados foi observado no RDIH.

Analisando a distribuição dos casos segundo mês e fonte de dados (Figura 4), identificou-se uma maior concentração nos períodos de outubro de 2017 a abril de 2018. A captação de casos nesse período foi observada pelas três fontes, mesmo que em intensidades distintas. A RDIH, embora tenha registrado o menor número de casos de forma geral, foi a única fonte que detectou casos em setembro de 2017, assim como o SIH em novembro de 2018. Os períodos sem registro de casos ocorreram com perfis temporais semelhantes. É importante ressaltar que o RDIH não registrou casos a partir de fevereiro de 2019.

Avaliando a distribuição geográfica por local de residência dos casos identificados por fonte de dados é possível inferir que a maioria são de pessoas

residentes no DF. Os pontos de residências dos casos de SGB identificados pela VS-SGB e o SIH estão concentrados em regiões semelhantes e mais próximas ao HPRDF quando comparado com ao RDIH, que apresenta maior dispersão e distância do HPRDF (Figura 4).

Relacionando as diferentes fontes de dados, comparando o número de casos comuns entre as duas fontes, identificou-se que a menor estimativa encontrada se refere aos casos da VS-SGB x RDIH em contraponto à SIH x RDIH que registrou o maior número de casos estimados e a maior variância entre as fontes analisadas. Considerando o intervalo de confiança (IC)95%, observa-se que a estimativa real dos casos comparando os três modelos duplos de análises varia entre 50 a 68 casos (Tabela 1). O valor mínimo identificado nos IC95% ainda é superior aos valores observados em todas as fontes de dados.

O percentual de cobertura na identificação dos casos de SGB foi maior entre as fontes VS-SGB e SIH (Tabela 1). A menor cobertura foi observada na fonte RDIH quando comparada as outras fontes de dados. Como esperado, a menor subnotificação foi evidenciada na fonte SIH enquanto o RDIH apresentou a maior proporção de subnotificação.

Discussão

Neste trabalho procuramos avaliar a sensibilidade na detecção dos casos de SGB em uma VS-SGB comparados à outras duas fontes de identificação, estas baseadas em dois sistemas distintos: RDIH, e SIH entre os anos 2017 e 2019. Ao comparar as três fontes de dados, observou-se que as fontes SIH e VS-SGB tiveram maior sensibilidade na identificação dos casos, $n=42$ e $n=47$, respectivamente.

Das três fontes analisadas, a VS-SGB foi a que confirmou o maior número de casos entre os registrados, enquanto o SIH identificou o maior número, contudo obteve a maior variação em relação à confirmação de casos. O HPRDF é uma unidade hospitalar de nível terciário, referência para o DF e RIDE que

presta serviço especializado e dispõe de equipe com expertise em neurologia [11]. Acredita-se que tais condições favoreçam a identificação precoce dos casos admitidos na unidade com sintomatologia compatível com a SGB, possivelmente tenham maior probabilidade de serem identificados com o CID G61.0 no SIH. Ainda, o SIH é um sistema utilizado para o registro de todos os procedimentos referente às internações hospitalares no sistema público de saúde brasileiro com intuito de subsidiar o faturamento hospitalar [18, 19].

Como nenhum sistema de vigilância consegue alcançar a perfeição[20], existiram períodos com ausência de identificação dos casos por meio da VS-SGB. Sistemas de vigilância sentinela mostraram-se como uma boa estratégia para o monitoramento dos casos, ainda assim, falhas podem ser identificadas nos registros de casos tendo em vista a possibilidade de intermitência na identificação considerando as particularidades da equipe responsável [21]. Neste estudo, acreditamos que a deficiência de registro ocorreu em razão da possibilidade de ausência no serviço dos profissionais mais sensíveis, por motivo de férias ou até mesmo troca de equipes.

Os casos com residência mais próxima do HPRDF foram detectados com mais frequência pela VS-SGB e pelo SIH. Possivelmente os indivíduos que residem mais distante tenham conseguido acesso ao HPRDF através da Regulação do Acesso à Assistência que ordena e qualifica os fluxos de acesso às ações e serviços de saúde, porém sem hipótese diagnóstica de SGB (CID G61.0). A porta de entrada dos pacientes pode ter influenciado na suspeição do diagnóstico, onde as equipes multiprofissionais do DF podem estar mais sensíveis para a identificação da SGB, quando comparadas às equipes de outras Unidades Federadas (UF), conseqüentemente impactando nos registros da SIH e da VS-SGB.

Sistemas de vigilância sentinela implantados em outras partes do mundo sugerem maior cobertura quando comparado a outras fontes de dados. Em Porto Rico e Nova York, sistemas sentinelas para identificação e monitoramento da SGB, apresentaram uma proporção acima de 90% entre o número de casos observados e estimados, comparando com outra fonte de dados [22, 23]. Estes achados apontam que, embora o nosso sistema de vigilância apresente uma

cobertura regular, o mesmo ainda se mostra frágil, sendo necessário mergulhar na avaliação do sistema de vigilância visando sua melhor autonomia. Talvez modelos centrados na figura do médico especialista poderiam ter maior sensibilidade na identificação dos casos, do que no sistema sentinela baseado no serviço.

Utilizando o método de captura e recaptura a partir do estimador de Chapman, foi possível demonstrar que um terço dos casos disponíveis em fontes de dados distintas não convergem, demonstrando incerteza no registro das informações, em especial no controle da dispensação de medicamentos especiais. Mesmo o HPRDF sendo responsável pelo atendimento de 70% dos casos registrados com o CID G61.0 atendidos pela rede pública do DF [18], a magnitude do problema pode estar subestimada. Por outro lado, ressalta-se que a ferramenta utilizada para estimar o quantitativo de casos é um modelo matemático e como tal está sujeito a limitações próprias. Portanto, embora seja improvável, é possível que o número de casos detectados represente a real incidência na população.

Apontamos outras três possíveis limitações identificadas no estudo, sendo: i) análise de dados secundários utilizados para o RDIH e para o faturamento de internações hospitalares - SIH, ambos sem fins epidemiológicos, mas que podem ser utilizados como um “proxy” para identificação dos casos da SGB. Este último, ainda se mostra com maior confiabilidade tendo em vista que inúmeros estudos o utilizaram como fontes de dados, cujos resultados sugerem consistência e coerência com a produção científica atual, fato que fortalece a sua relevância [19, 24]; ii) análise dos casos registrados no momento da admissão com o CID G61.0, fato que pode ter subestimado o quantitativo de casos suspeitos, considerando que outros pacientes podem ter sido casos de SGB e não tiveram o CID compatível registrados no momento da admissão hospitalar. No entanto, acredita-se que isso tenha ocorrido em poucos casos, considerando que o SIH foi o sistema que apresentou o maior número de registros de casos; iii) outra limitação advém da análise dos prontuários dos indivíduos, pois é possível que haja algum tipo de falha no registro das informações. Contudo, neste estudo a maioria dos documentos estavam bem

descritos com registro de informações da equipe multiprofissional especializada no atendimento de afecções neurológicas.

Sabe-se que a SGB é uma condição rara, porém com a emergência das arboviroses identificou-se aumento no registro de casos de SGB em diversas regiões do Brasil, despertando alerta quanto a gravidade dessa condição e o custo elevado para o suporte às pessoas acometidas pela síndrome [8]. Nós acreditamos que o fortalecimento de um sistema de vigilância centrado no especialista em unidades sentinelas é capaz de fortalecer o monitoramento e acompanhamento dos casos relacionados às síndromes neurológicas, não apenas relacionados aos arbovírus [9] ou à paralisia flácida aguda (PFA) [10]. Assim é possível identificar o real perfil de ocorrência e propor ferramentas de controle.

Nós sugerimos como estudos futuros a análise do atual sistema de vigilância para doenças neuroinvasivas relacionadas aos arbovírus e à vigilância de PFA estabelecidas no país. Também propomos a implantação de um sistema capaz de monitorar de forma consistente as doenças neuroinvasivas independente do evento prévio relacionado destacando a atuação do médico sentinela e não no serviço sentinela.

Conclusão

Nossos resultados apresentam uma análise sem precedentes para o Brasil ao avaliar o registro de casos de GBS por meio da comparação de três fontes de dados independentes. Foi demonstrado que os sistemas VS-SGB e SIH são capazes de capturar o maior número de casos enquanto o RDIH possui o menor registro de informações.

Tendo em vista a gravidade e o possível aumento de casos relacionados à SGB, há necessidade de fortalecer um sistema de vigilância capaz de monitorar e monitorar casos relacionados a síndromes neurológicas, não apenas relacionadas a arbovírus [9] ou paralisia flácida aguda [10] - de forma que seja

possível identificar o perfil real de incidência e propor ferramentas de controle quando possível.

Sabe-se que a SGB é uma condição rara, mas a incidência vem aumentando em várias regiões na presença de infecções emergentes e reemergentes como os arbovírus. Esse cenário aumenta a conscientização sobre a gravidade dessa condição e o alto custo do sustento das pessoas afetadas pela síndrome [8]. Avaliar o quão próximos estamos do número atual de casos permite uma previsão de recursos por parte do sistema de saúde.

Agradecimentos

Os autores agradecem as instituições que financiaram a execução do projeto como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF).

Contribuição dos autores

AFMO, LGG e WNA delinearão o estudo. AFMO selecionou os prontuários, produziu um resumo com as informações clínicas, criou o banco de dados e elaborou os mapas disponíveis no manuscrito. LMM revisou os dados extraídos dos prontuários. AFMO, LGG, MMB, PRM, AAA, JMASM, LMM, KKSG and WNA contribuíram com a análise e interpretação dos dados e auxiliaram na redação. Todos os autores foram responsáveis por revisar o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

Referências

1. Burns TM (2008) Guillain-Barré Syndrome. *Semin Neurol* 28(2):152–167.

2. Rowland LP (2007) *Tratado de Neurologia*, 11th ed. Rio de Janeiro – RJ: Guanabara Koogan 1151 p.
3. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW (2011) Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 36:123–133.
4. Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y (2019) Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 13:1–19.
5. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA (2016) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388:717–727.
6. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI (2015) Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 21:1885–1886.
7. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, Azevedo R do S da S, da Silva DEA, da Silva EVP, da Silva SP, Carvalho VL, Coelho GE, Cruz ACR, Rodrigues SG, da Silva Gonçalves Vianez JL, Nunes BTD, Cardoso JF, Tesh RB, Hay SI, Pybus OG, da Costa Vasconcelos PF (2015) Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* 13:102–112.
8. Peixoto HM, Romero GAS, de Araújo WN, de Oliveira MRF (2019) Guillain–Barré syndrome associated with Zika virus infection in Brazil: a cost-of-illness study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 113:252–258.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças, Transmissíveis (2017) Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus. Available: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_sentinela_doencas_arbovirus.pdf . Accessed: 04 July 2019.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. (2019) Guia de Vigilância em Saúde. Available:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf 3rd ed. Accessed 10 January 2020.

11. Ministério da Saúde. CNESnet - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (2019).

http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5300100010456. Accessed 6 December 2019.

12. Brasil. Secretaria de Estado de Planejamento, Orçamento e Gestão do Distrito Federal – SEPLAG (2017) Atlas do Distrito Federal – 2017. Available: <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Atlas-do-Distrito-Federal-2017.pdf>. Accessed 17 July 2019.

13. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2014) Estimativas populacionais dos municípios. Available: <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2704&busca=1&t=ibge-divulga-estimativas-populacionais-municipios-2014>. Accessed 15 January 2020.

14. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, Burwen DR, Cornblath DR, Cleerbout J, Edwards KM, Heining U, Hughes R, Khuri-Bulos N, Korinthenberg R, Law BJ, Munro U, Maltezos HC, Nell P, Oleske J, Sparks R, Valentgas P, Vermeer P, Wiznitzer M, Brighton Collaboration GBS Working Group (2011) Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 29:599–612.

15. Chao A, Tsay PK, Lin S-H, Shau W-Y, Chao D-Y (2001) The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med* 20:3123–3157.

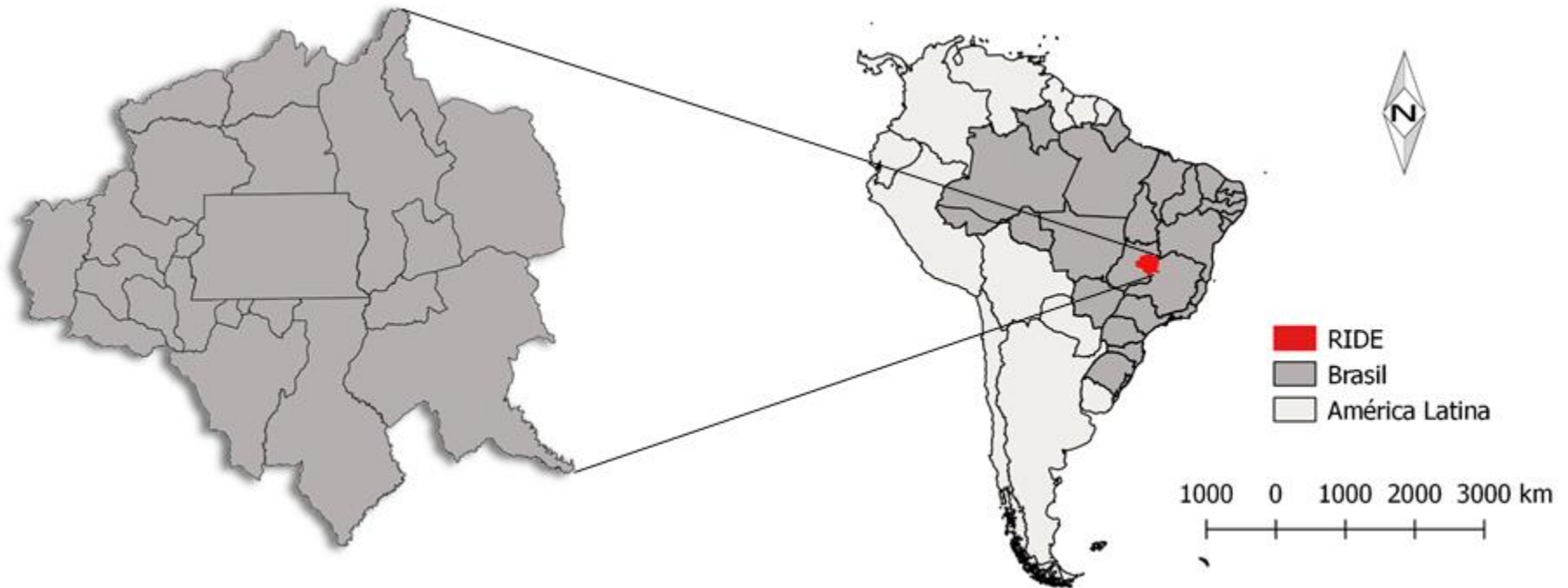
16. Chapman DG (1951) Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. Available: <http://hdl.handle.net/2027/wu.89045844248> Berkeley (CA): University of California Publications in Statistics. Accessed 09 January 2020.

17. Hook EB, Regal RR (1995) Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations. *Epidemiol Rev* 17:243–264.

18. Brasil. Ministério da Saúde – Portal da Saúde (2019) Informações de Saúde (TABNET) Sistema de Informação Hospitalar. Available: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=25>. Accessed 11 December 2019. Accessed 11 December 2019.
19. Machado JP, Martins M, Leite I da C (2016) Qualidade das bases de dados hospitalares no Brasil: alguns elementos. *Rev Bras Epidemiol* 19:567–581.
20. Alves Waldman E (1998) Usos da Vigilância e da Monitorização em Saúde Pública. *Inf Epidemiol Sus* 7:7–26
21. Hammann EM, Laguardia J (2000) Reflexões sobre a vigilância epidemiológica: Mais Além da Notificação Compulsória. *Inf Epidemiológico do Sus* 9:211–219.
22. Giambrone GP, Zansky SM, Eidson M, Duncan PG, McNutt LA, Birkhead GS (2013) Guillain-Barré syndrome surveillance during national influenza vaccination campaign, New York, USA, 2009. *Emerg Infect Dis* 19:1956–1962.
23. Major CG, Dirlikov E, Medina NA, Lugo-Robles R, Matos D, Muñoz-Jordán J, Colón-Sánchez C, García-Negrón M, Olivero-Segarra M, Malavé-González G, Thomas DL, Luciano CA, Waterman SH, Sejvar J, Sharp TM, Rivera-García B (2018) Implementation and evaluation of guillain-barré syndrome surveillance in puerto rico during the 2016 zika virus epidemic. *P R Health Sci J* 37:S85–S92
24. Azevedo Bittencourt S, Antonio Bastos Camacho L, do Carmo Leal M (2006) O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *carderno de saúde pública* 22:19–30.

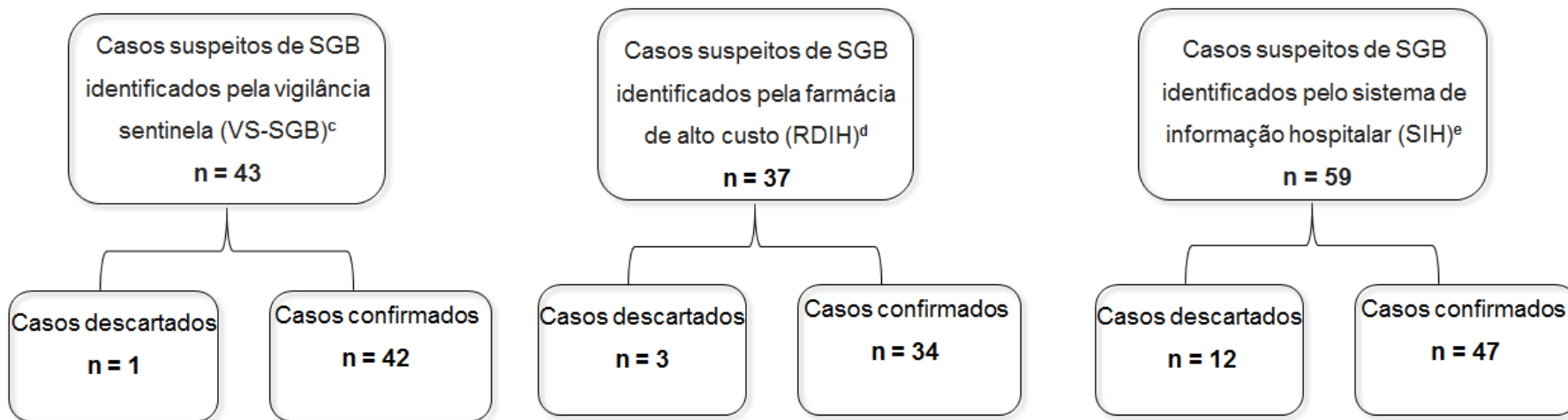
Lista de figuras e tabelas

Figura - 1. Área geográfica do local de estudo – RIDE^a



^aRIDE: Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno

Figura - 2. Identificação dos casos de SGB^a por fonte de dados e status de confirmação. RIDE^b, Brasil, 2017-2019.



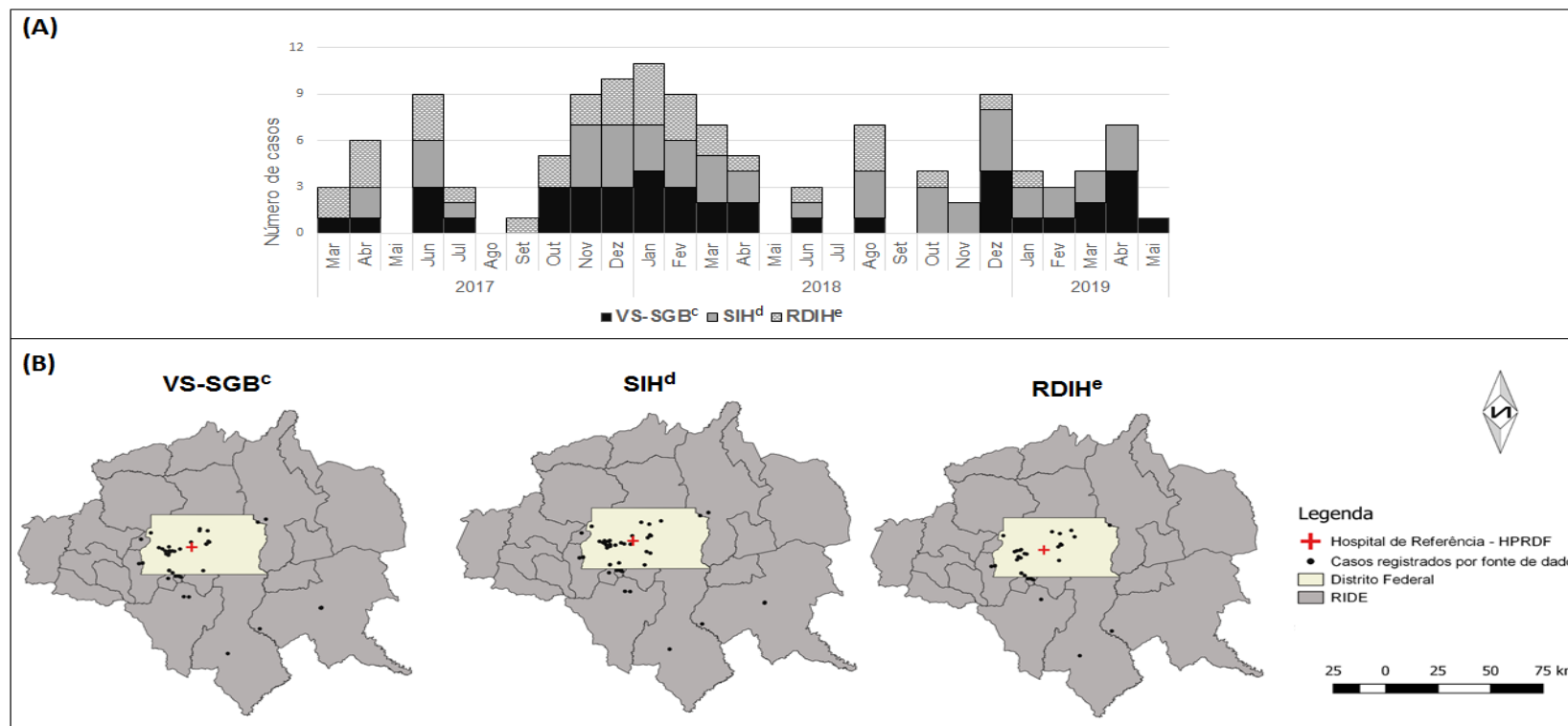
SGB^a – Síndrome de Guillain-Barré; RIDE^b - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno; VS-SGB^c – Vigilância Sentinela para o Monitoramento dos Casos de SGB; RDIH^d – registros de dispensação de Imunoglobulina Humana; SIH^e - Sistema de Informação Hospitalar;

Figura - 3. Casos confirmados de SGB^a por fonte de dados VS-SGB^b, RDIH^c e SIH^d. RIDE^e, Brasil, 2017-2019.



SGB^a – Síndrome de Guillain-Barré; VS-SGB^b – Vigilância Sentinela para o Monitoramento dos Casos de SGB; RDIH^c - Sistema de Registros de Dispensação de Imunoglobulina Humana; SIH^d – Sistema de Informação Hospitalar; RIDE^e - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno.

Figura - 4. Número de casos confirmados de SGB^a por local de residência, fonte de identificação e mês de início dos sintomas. RIDE^b, Brasil, 2017-2019.



(A) Número de casos confirmados de SGB por fonte de identificação e mês de início dos sintomas; (B) Número de casos confirmados de SGB por local de residência; SGB^a – Síndrome de Guillain-Barré; RIDE^b- Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno; VS-SGB^c- Vigilância Sentinela para o Monitoramento dos Casos de SGB; SIH^d – Sistema de Informação Hospitalar; RDIH^e;- Sistema de Registros de Dispensação de Imunoglobulina Humana.

Tabela 1. Casos observados, estimados cobertura e a subnotificação de SGB^a por fonte de dados comparadas de duas a duas. RIDE^b, 2017-2019

Fonte de dados	Observado	Estimado	Variância	IC 95%	Cobertura		Subnotificação	
	N	N	N		(%)	(%)	(%)	(%)
VS-SGB ^c x SIH ^d	33	60	6	55 - 65	VS-SGB	SIH	VS-SGB	SIH
					70	78	30	22
VS-SGB ^c x RDIH ^e	25	57	13	50 - 64	VS-SGB	RDIH	VS-SGB	RDIH
					74	60	26	40
SIH ^d x RDIH ^e	26	61	14	54 - 68	SIH	RDIH	SIH	RDIH
					77	56	23	44

SGB^a – Síndrome de Guillain-Barré; RIDE^b- Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno; VS-SGB^c - Vigilância Sentinela para o Monitoramento de SGB; SIH^d – Sistema de Informação Hospitalar; RDIH^e - Sistema de Registros de Dispensação de Imunoglobulina Humana.

5.3. Custos da Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal: a perspectiva do paciente

Ana Flávia de Moraes Oliveira^{a,c}, Luciana Gerra Gallo^a, Mábíá Milhomem Bastos^{a,d}, Amanda Amaral Abrahão^{a,d}, Klauss Kleydmann Sabino Garcia^{a,d}, Jeane Kelly Silva de Carvalho^a, Lilian de Paula Macedo^a, Wildo Navegantes de Araújo^{a,b}, Henry Maia Peixoto^{a,b}

^aNúcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília (UnB), Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília – Distrito Federal 70904-970, Brasil;

^bInstituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Avaliação em Tecnologias em Saúde (INCT-IATS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul 90035-903, Brasil;

^cInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins (IFTO), Campus Araguaína, Araguaína – Tocantins 77824-838, Brasil;

^dSecretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília – Distrito Federal 70058-900, Brasil;

Introdução: apesar de rara, a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) tem alta carga, considerando o impacto econômico, com consequência para a família e a sociedade. O estudo tem como objetivo estimar o custo total, por indivíduo e por tipo de variante, na perspectiva do paciente com a SGB e, a sua consequência na renda familiar.

Métodos: Estudo do tipo custo de doença realizado na perspectiva do paciente e sua família, com horizonte temporal que abrangeu o início da doença até seis meses após a alta hospitalar. Foi estimado o custo total da SGB por meio da abordagem do microcusteio (“botton-up”), sendo considerado os custos diretos e indiretos.

Resultados: a mediana de custo da SGB por indivíduo, foi de US\$ 1.635,5, o custo direto foi responsável por 64,3% desse montante. Entre as variantes, os casos com NASMA (US\$ 4.660,1) e PIDA (US\$ 2.017,0) apresentam maior custo, comparado às variantes NAMA (US\$ 1.635,5) e SMF (US\$ 1.464,8). Os custos comprometem mais de 20% da renda familiar de 24 (52%) pacientes.

Conclusão: este estudo demonstrou o quão onerosa a SGB pode ser. Espera-se que os tomadores de decisão analisem estes resultados à luz de sua realidade local, afim de possibilitar uma estruturação dos serviços de forma mais adequada.

Palavras – chave: CUSTO DE DOENÇA, ANÁLISE ECONÔMICA, SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Introdução

Dentre as síndromes neurológicas conhecidas a SGB está entre as mais evidentes. De etiologia autoimune, apresenta uma incidência nos países ocidentais que varia entre 0,81 a 1,89 casos por 100.000 pessoas-ano, com tendência crescente concomitante ao aumento da idade (1). Os achados clínicos iniciais que acontecem com maior frequência são parestesia de membros de forma simétrica, ascendente e bilateral. Aproximadamente 25% evoluem com quadros graves que necessitam de ventilação mecânica, com estimativa de óbito que varia entre 3% e 7% dos casos (2).

Vários subtipos eletrofisiológicos ou variantes da SGB foram descritos. A maioria dos casos relatados são do subtipo desmielinizantes (52%), como a PIDA, ocorrendo com maior frequência nas regiões da Europa e Américas (60 – 80%). As variantes axonais, conhecidas como NAMA e NASMA, representam (10%) dos casos da SGB e são comumente identificadas em países asiáticos (23 – 60%). A SMF raramente é identificada, porém é encontrada com maior frequência na Ásia (34%). Dentre as variantes, os casos axonais (NAMA e NASMA) geralmente apresentam pior prognóstico com recuperação lenta devida a degeneração axonal (2,3). A maioria dos casos da SGB são precedidos por estímulos ou infecções que desencadeiam uma cascata de efeitos imunológicos que viabiliza a ocorrência da síndrome (4).

Apesar de se tratar de uma síndrome rara, a SGB tem alta carga, considerando que o indivíduo afetado sofrerá grande impacto econômico, com consequência para a sua família e a sociedade. Levando em conta apenas as consequências econômicas, um estudo nos Estados Unidos em 2004, ao avaliar a carga econômica de todos os casos da SGB, independentemente da etiologia, estimou que o custo na perspectiva da sociedade foi de US\$ 1,7 bilhões (5). No Brasil, em 2016, foi estimado que os custos com a SGB associada apenas ao vírus Zika, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e da sociedade correspondeu, respectivamente, a US\$ 3.986.435,23 e US \$ 11.997.225,85 (6).

Portanto, é sabido que a SGB tem um alto custo para o sistema de saúde com consequência onerosa para a sociedade. Contudo, o custo na perspectiva do paciente, que sofre as consequências diretas da síndrome, ainda precisa ser melhor compreendidos. Diante do exposto, este estudo estimou o custo total, por caso e por tipo de variante, na perspectiva do paciente com a SGB e, a sua consequência na renda média familiar.

Materiais e métodos

Estudo do tipo custo de doença realizado na perspectiva do paciente com SGB e sua família, com horizonte temporal que compreendeu o período entre o aparecimento dos sinais e sintomas neurológicos até seis meses após a alta hospitalar. Foi estimado o custo total da SGB por meio da abordagem do microcusteio de baixo para cima (“botton-up”), sendo considerados os custos diretos desembolsados por pacientes e familiares - médicos e não médicos - e a perda de rendimentos devido a morbidade e a mortalidade.

População de estudo e definição de caso

A população de estudo foi composta por casos diagnosticados com a SGB de acordo com os critérios de Brighton (7), atendidos e acompanhados no HPRDF que é responsável pelo atendimento de mais de 70% dos casos de SGB assistidos no Distrito Federal (DF). Eram elegíveis os pacientes residentes na RIDE, composta por 19 municípios do estado de Goiás, dois municípios que pertencem ao estado de Minas Gerais e o DF. A área geográfica da RIDE é de 56.433,53 km², com estimativa populacional de 4.118.154 habitantes (figura 1) (8,9). O estudo ocorreu entre março de 2017 e maio de 2019.

Para composição da população de estudo foram utilizadas três fontes de identificação dos casos. A principal fonte foi o sistema de vigilância sentinela de

base hospitalar, estabelecida pelo grupo de pesquisa e serviço hospitalar, para o monitoramento dos casos de SGB (VS-SGB). Na VS-SGB, o serviço hospitalar de neurologia do HPRDF estava sensibilizado para comunicar ao grupo de pesquisa a ocorrência de casos da SGB, atendidos na unidade hospitalar. Havendo a possibilidade de não identificar um determinado caso por meio da VS-SGB, outras fontes de dados foram consultadas.

A liberação de imunoglobulina – tratamento da maioria dos casos (10) - é controlada pela farmácia de dispensação de medicamentos especiais da SES-DF e foi denominada nesse estudo como RDIH. Todos os registros de dispensação de imunoglobulina no período em estudo tiveram os prontuários analisados, inclusive os casos que não estavam registrados pela VS-SGB.

Também foi utilizado para a identificação dos casos, SIH. Neste sistema de faturamento financeiro são registradas todas as internações de pacientes admitidos em hospital público do Brasil. Ao se admitir o paciente, o médico deve registrar, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o motivo da internação. Foram avaliados todos os registros de internações no SIH por CID-10 (G61.0) específico para SGB. Os prontuários analisados foram aqueles com esse CID-10, não captados pelos outros sistemas (VS-SGB e RDIH).

Os casos provenientes da VS-SGB, foram identificados pela equipe de neurologistas do HPRDF que registrava a entrada dos casos e comunicava a equipe do centro de pesquisa para prosseguimento com os protocolos de entrevista. Os casos identificados por meio dos sistemas RDIH e SIH passaram por uma criteriosa análise de prontuário, realizada por médicos neurologistas para a confirmação ou descarte do caso.

Foram considerados confirmados, os casos identificados pelas três fontes de dados, com quadros clínicos que atingiram os níveis de certeza do diagnóstico 1, 2 ou 3, segundo classificação de Brighton. Descartaram-se aqueles com nível de certeza 4 ou 5 conforme os mesmos critérios de classificação (7).

Variáveis de interesse para o custeio e fontes de informação

Após análise e confirmação dos casos de SGB, os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa. Aqueles que consentiram formalmente foram entrevistados com instrumento de coleta de dados validado por profissionais de saúde capacitados para a sua aplicação. Todas as informações foram captadas considerando três períodos distintos, sendo eles: i) intervalo entre o início dos sintomas neurológicos até a admissão no HPRDF; ii) período de internação e; iii) os seis meses após a alta hospitalar.

Os casos identificados pela VS-SGB, foram entrevistados presencialmente em dois momentos distintos: após a alta hospitalar e seis meses após esse período. No primeiro momento, os questionamentos referiam ao período entre o início dos sintomas neurológicos até a admissão no HPRDR e o período de internação; o segundo momento abordou o período de seis meses após a alta hospitalar. Para os casos identificados por meio das fontes SIH e RDIH, foi realizado apenas um encontro presencial para entrevista que abordou questões relacionadas ao início dos sintomas neurológicos, período de internação e os seis primeiros meses após a alta hospitalar.

A equipe de entrevistadores era formada por profissionais capacitados para o manuseio e execução do questionário. As entrevistas ocorrerem no local apontado pelos pacientes ou familiares, e contaram com a presença do paciente e de familiares que participaram ativamente do processo de reabilitação do paciente.

Os custos foram estimados em reais (R\$), moeda brasileira, e convertidos para dólares americanos (US\$) utilizando a taxa média de câmbio oficial para 2018 (R\$ 3,52 = US\$ 1).

Custo direto não médico

Foram considerados custos diretos não médicos os custos com transporte, alimentação e “outros custos” realizados pelo paciente e acompanhantes.

Para identificação dos custos com transporte dos pacientes e acompanhantes, entre o início dos sintomas neurológicos e a admissão no HPRDF, foi considerado o valor destinado ao último deslocamento, multiplicado pelo número de deslocamentos no período. Para estimar o custo para o acompanhante durante o período de internação, considerou-se o número de dias de internação multiplicado pelo custo do último deslocamento do paciente durante a internação. Para o período após internação foi considerado o custo com transporte realizado no último deslocamento e este valor foi multiplicado pelo número de deslocamentos no período para paciente e acompanhante.

Os custos relacionados à alimentação entre o início dos sintomas neurológicos até admissão no HPRDF, considerou o custo realizado na última ida ao serviço de saúde, multiplicado pela quantidade de deslocamentos para o paciente e seu acompanhante. Durante a internação não foi estimado custo extra com a alimentação, tendo em vista que o HPRDF fornece alimentação gratuita para pacientes e acompanhantes. O custo relacionado ao período de seis meses após a alta hospitalar, considerou o custo realizado na última ida ao serviço de saúde, multiplicado pelo número de deslocamentos realizados no período para o paciente e acompanhante.

Os “outros custos” (categoria em que foram incluídos custos com aquisição de equipamentos, gastos com adaptação na estrutura física domiciliar, contratação de mão obra) foram computados a partir dos valores relatados pelos indivíduos no início dos sintomas até a admissão no HPRDF e após a alta hospitalar. Não foram computados “outros custos” durante a internação, tendo em vista que o HPRDF fornece o suporte necessário para a terapêutica em questão.

Custos direto médico

Os custos médicos diretos foram estimados pelo somatório dos valores despendidos com consultas, exames e medicamentos, antes e após a admissão hospitalar, identificados nas entrevistas. Não foram computados os custos durante a internação, pois o HPRDF fornece o suporte necessário para a terapêutica sem custo ao paciente. Vale ressaltar que embora os pacientes tenham sido assistidos pelo sistema público de saúde, totalmente gratuito no Brasil, alguns pacientes demandaram serviços privados, antes e após a hospitalização, gerando custos na perspectiva do paciente.

Custo indireto

Para os custos indiretos foi considerada a perda de rendimento dos pacientes e acompanhantes com trabalho formal ou informal, que relataram perda de proventos durante as entrevistas. Foi considerada como passíveis de perda de rendimento indivíduos em idade produtiva, homens entre 18 e 65 anos de idade e mulheres entre 18 e 60 anos de idade. Para a única perda de produtividade por mortalidade precoce registrada, foi considerada a perda integral do rendimento do paciente durante apenas o horizonte temporal do estudo. Destaca-se que o paciente era um trabalhador informal, portanto a família não teve direito a pensão ou a qualquer outro benefício.

Consequências dos custos sobre a renda familiar

A consequência dos custos sobre a renda familiar expressa a proporção da renda familiar comprometida devido aos custos com a doença na perspectiva do paciente e foi obtida para cada caso de SGB por meio da seguinte equação:

custo total do caso de SGB durante o horizonte temporal do estudo/ renda familiar estimada para o horizonte temporal do estudo.

Pressupostos adotados

Foram adotados os seguintes pressupostos: 1) custos com transporte: o custo de cada deslocamento, tanto de pacientes quanto de acompanhantes, que ocorreram antes e após a internação correspondeu ao custo informado no último deslocamento do período; durante a internação, o custo do deslocamento do acompanhante, correspondeu ao custo do último deslocamento feito pelo paciente antes da hospitalização. 2) custos com a alimentação: o custo de cada refeição, tanto de pacientes quanto de acompanhantes, que ocorreu antes e após a internação, correspondeu ao custo informado na última ida ao serviço de saúde de acordo com o período considerado; 3) destaca-se que para subsidiar a estimativa da renda familiar para o horizonte temporal do estudo, foi utilizada a renda familiar no mês anterior ao aparecimento dos sintomas relacionados à SGB, multiplicada pelo horizonte temporal em meses.

Análise de dados

Entrevistas individuais foram realizadas com o auxílio de um questionário padronizado por meio da ferramenta eletrônica Research Electronic Data Capture (REDCAP). Para obtermos os custos totais, considerando os 46 casos de SGB, foi realizada a soma dos valores apresentados por cada item avaliado. Para o custo total por caso de SGB e para as demais variáveis quantitativas, depois de constatada a não normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk, os resultados foram expressos como medianas, intervalos interquartis (IQR) e valores mínimos e máximos. O impacto na renda familiar foi transformado em variável categórica (0-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100% e mais de 100%.) e

apresentado por meio de frequências absolutas e relativas, assim como as demais variáveis qualitativas.

Destaca-se que não houve dados ausentes no estudo. No entanto, vários casos relataram não ter tido custo em determinados itens, o que suscitou uma segunda análise para avaliar o custo mediano por item, considerando apenas os casos que relataram custos no item, o que pode ser observado na tabela complementar 1.

As análises foram conduzidas utilizando o Microsoft Office Excel 2016®. O QGIS® foi utilizado para produção do mapa com a área geográfica do estudo.

Resultados

Entre março de 2017 e maio de 2019 foram admitidos no HPRDF, 72 indivíduos com quadro clínico sugestivo de SGB. Destes, 58 foram confirmados e 12 casos não foram incluídos por não ser localizado (n=4) ou recusa (n=8). Dentre estes haviam dois óbitos dos quais a família optou em não participar. Entre os 46 acompanhados, 40 estavam em idade produtiva – em que um foi a óbito durante a internação por SGB, - três eram menores de 18 anos, sendo uma mulher maior de 60 anos e dois homens maiores de 65 anos (figura 2).

As características demográficas dos pacientes foram definidas por maioria do sexo masculino (65,5%), com mediana de idade de 42 anos (IQR:28-52), e 12 anos (IQR:8-12), de estudo. A mediana estimada da renda individual do paciente foi de US\$ 340,9 (IQR:85,2-568,2), e familiar US\$ 710,2. (IQR:535,7-1.136,4). A maioria dos casos foram confirmados com alto nível de certeza do diagnóstico (56,5%) e admitidos na unidade hospitalar sem a capacidade de andar. A mediana de tempo entre o início dos sintomas neurológicos até admissão no hospital de referência foi de cinco dias (IQR:4-7), e a mediana do tempo de internação foi de 9 dias (IQR:7-15,8), (tabela 1).

A figura 3 ilustra a alteração do padrão de distribuição dos custos entre o intervalo do início dos sintomas neurológicos até a admissão no HPRDF; período

de internação e; os seis meses após a alta hospitalar. Enquanto os custos diretos não médicos representavam o principal impacto nos recursos até a internação, a perda de produtividade no período posterior é responsável pela maior repercussão no custo total deste período. Os custos diretos médicos (menor parcela entre os três custos) tiveram maior representatividade no primeiro período, especialmente devido aos gastos com exames.

Os custos diretos perfizeram 57,9% do custo total, sendo os custos diretos não médicos responsáveis 2/3 deste montante. Entre o início dos sintomas até a internação, o transporte fez o custo mais elevado, frequentemente executado em veículo particular com média de quatro deslocamentos até internação. O período referente aos seis meses após a alta hospitalar, os “outros custos” representaram o maior custo direto. Os exames constituem quase 2/3 dos custos diretos médicos, sendo que 85,4% do valor é atribuível ao período entre o início dos sintomas neurológicos até a admissão no HPRDF tabela 2, figura-3.

O custo indireto representa uma menor carga comparado ao custo direto. A perda de produtividade é responsável pela maioria destes custos, com maior expressividade após a alta hospitalar. A perda de produtividade por mortalidade precoce representou a minoria dos custos, mas foram contabilizados apenas os custos durante os meses do horizonte temporal de um caso (US\$ 3.977,3), tabela 2. É importante ressaltar que o paciente que evoluiu com gravidade resultando em óbito, era do sexo masculino e tinha com 52 anos. Por esse motivo, o custo indireto associado à mortalidade precoce foi de US\$ 98.484,85, quando consideramos os 13 anos potenciais de vida perdidos.

O custo médio por caso foi diferente entre os tipos de variante identificadas no estudo. Os casos classificados como NASMA tiveram maior mediada de custo por indivíduo. Entre os custos diretos, o não médico foi responsável pela maioria das despesas, exceto para a SMF. O transporte foi responsável pela maioria dos gastos entre os casos classificados como PIDA e NASMA. Os “outros custos”, demandaram a maior despesa entre os casos de NAMA. Os custos diretos médicos, representaram o menor quantitativo de gasto

para 50% dos grupos. Em todas as variantes as despesas com exames sobressaltaram as demais despesas tabela 3.

Em relação à proporção da renda familiar comprometida devido aos custos totais (diretos e indiretos) dos casos SGB, 22 (47,8%) casos tiveram a renda familiar afetada em até 25%; 8 (17,4%) entre 26 e 50%, 2 (4,3%) entre 51 e 75%, 3 (6,5%) entre 76 e 100% e 11 (23,9%) mais de 100%.

Discussão

Na perspectiva do paciente, a mediana de custo da SGB por caso, foi de US\$ 1.635,5, no período compreendido entre o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar – tabela 2. O custo direto foi responsável por 64,3% desse montante, com maioria destinada aos custos diretos não médicos. No período após a internação a maior parte foi destinada aos custos indiretos. Entre as variantes, os casos com PIDA (US\$ 2.017,0) e NASMA (US\$ 4.660,1) apresentam maior custo, comparado as variantes NAMA (US\$ 1.635,5) e SMF (US\$ 1.464,8) - tabela 3. Os custos identificados comprometem expressivamente a renda familiar, entre os indivíduos residentes na RIDE.

A fase em que o paciente se encontra repercute no custo de forma diferente de acordo com as principais demandas de cada período (11). Nosso estudo identificou que o custo direto não médico tem maior importância no período do início dos sintomas e da internação (mediana de 15 dias). Estes reduzem após a alta hospitalar, transformando os custos indiretos no maior responsável pelo impacto no segundo momento, figura 3. Os custos diretos médicos, embora com a menor parcela, se fizeram presentes nos dois momentos.

Dentre os custos diretos não médicos destaca-se o transporte, principalmente no período entre o início dos sintomas e a internação – tabela 2 e figura 3. Os autores creditam este achado à maior demanda de deslocamento durante a procura por atendimento e à internação em um hospital centralizado. A elevada proporção de uso de veículo particular gera uma alta despesa que,

possivelmente, poderia ser reduzida com a melhora na mobilidade urbana, em especial no transporte coletivo no DF e entorno (12–14).

Após a internação, com o processo de reabilitação, as despesas com os “outros custos” tendem a aumentar, considerando que alguns pacientes pagam por sessões de fisioterapia, por exemplo, e adquirem utensílios para fornecer maior conforto durante o processo. Contudo, o custo indireto, apresenta uma despesa mais elevada para os indivíduos e suas famílias. Nessa etapa do curso da síndrome muitos pacientes deixam de receber seus rendimentos devido ao processo de reabilitação onde a condição física momentânea não permite o desenvolvimento de suas atividades laborais. Muitos acompanhantes também deixaram de receber seus salários por participar ativamente do processo de cuidar do paciente. Nos estudos realizados no Brasil e nos Estados Unidos, com o horizonte temporal da expectativa de vida do indivíduo, o custo indireto foi o mais oneroso entre os custos avaliados, US\$ 7.476,76 e US\$ 592.943,00 respectivamente (5,6). Neste estudo identificamos que o custo indireto foi de US\$ 45.056,0, e não foi o mais oneroso. A principal diferença entre os estudos citados anteriormente se deve ao fato de os custos terem sido avaliados dentro do horizonte temporal entre o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar - figura 3 e tabela 2.

Apesar de representar uma menor parcela, a ocorrência dos custos diretos médicos demonstram que mesmo os casos atendidos em um hospital público recorrem ao serviço privado, principalmente para a realização de exames no período que antecede à internação. Este cenário sugere que o serviço público de saúde não atende completamente à demanda de exames especializados e de alto custo em momento oportuno para o diagnóstico de SGB (15).

Quanto ao custo médio por indivíduo relacionado às variantes da SGB, destaca-se que a NASMA tem maior custo por indivíduo, e a PIDA maior perda de produtividade. As variantes axonais, são comumente relatadas como de piores prognósticos quando comparada às desmielinizantes, principalmente na Europa e nas Américas (3). Os casos relacionados à variante NAMA apesar de graves, podem apresentar recuperação mais rápida do que os de NASMA (16,17). O pior prognóstico e maior lentidão no processo de recuperação, influenciam

diretamente no maior tempo de afastamento do trabalho e geram maior custo relacionado ao processo de reabilitação.

A condição econômica dos países que integram o BRICS demonstra o aumento do poder de compra de indivíduos pertencentes principalmente à classe média (18–20). A melhoria da condição econômica desses países pode ter favorecido o acesso ao serviço médico privado. Por outro lado, existência de doenças e busca pelo serviço de saúde privado pode potencializar a condição de pobreza pré-existente das famílias impactadas (18,19).

Estudos apontam um grave desequilíbrio financeiro individual e familiar ocasionado pela presença de doenças crônicas e infecciosas (11,21,22). Considerando que a SGB acomete, principalmente, indivíduos em idade produtiva (3), logo, já era esperado que a renda familiar fosse comprometida, mesmo entre pacientes atendidos no Brasil pelo sistema de saúde público e gratuito. Entretanto, os custos atribuíveis à SGB representaram uma carga econômica expressiva para as famílias, o que pode ter comprometido a capacidade de atender necessidades de subsistência de algumas famílias.

O aumento de gastos privados com a saúde relacionado aos casos com a SGB, corroboram com estudos em países emergentes que apontam para a crescente vulnerabilidade social que transcendem a ordem econômica e evidenciam a desigualdade social inclusive em termos de acessibilidade (23). A renda média dos pacientes não chega a dois salários mínimos e a renda média familiar era 44,7% inferior à renda média brasileira, entre 2017-2018 (24); sugerindo que os indivíduos acometidos já vivam em situações de vulnerabilidade social. Essa desigualdade acaba por produzir injustiça social, uma vez que a condição financeira pode se constituir como uma barreira de acesso aos serviços, influenciando, inclusive, no prognóstico da doença (25)].

A ocorrência da SGB acentua a situação familiar de fragilidade emocional e socioeconômica, perpetuando o ciclo da pobreza, na atualidade ainda pode ser potencializada com agrave crise econômica em consequência da pandemia ocasionada pela COVID-19, incorrendo agravos e problemas de outras

naturezas que repercutem em mais custos ao SUS e produzindo maior impacto na sociedade (21,26,27)].

O SUS é um sistema público de saúde, que enfrenta o desafio de prestar atendimento aos usuários de forma universal, em um país com dimensões continentais e elevada diversidade social, cultural e econômica (28). Este sistema é fruto da conquista popular dos brasileiros e com pouco mais 30 anos, conseguiu mudar o rumo das condições de saúde de seu povo. Foi fundamental na redução das desigualdades e na melhoria dos indicadores de saúde (29). Embora não tenhamos avaliado o custo para o sistema de saúde, é evidente que a SGB é um agravo de alto custo (5,6). Atender a demanda de forma integral é um desafio diário, que pode revelar alguns gargalos fazendo com que pacientes procurem pelo serviço privado. O reforço em investimentos em saúde tem sido evidenciado em diversos países em especial naqueles que compõe os BRICS (30,31). O Brasil, em contramão estabeleceu em 2016, o limite para os gastos públicos por vinte anos (32), fato que certamente reduzirá os investimentos em saúde. Destacamos a necessidade do fortalecimento do SUS, pois acreditamos que na sua ausência certamente teríamos um maior impacto econômico e em termos de morbimortalidade.

Até onde sabemos este estudo foi o primeiro a identificar o custo da SGB na perspectiva do paciente, em momentos distintos entre o início dos sintomas à internação e seis meses após a alta hospitalar. Destacando o custo mediano por tipo de variante e a consequência financeira causado pela SGB na renda familiar.

Limitações

É possível que o impacto da SGB na população estudada seja ainda maior, pois, acreditamos que o custo por perda de rendimento advinda da mortalidade precoce esteja subestimado. Entre os três óbitos identificados apenas o familiar de um caso concedeu entrevista. Também pode ter ocorrido viés de memória, principalmente no período mais longo, após a internação. Para

reduzir a possibilidade de viés as entrevistas eram realizadas com o paciente e um familiar ou cuidador que participou ativamente dessa etapa do tratamento. Neste sentido, consideramos que a coleta de dados primários, dispensando o uso de dados epidemiológicos secundários, aumentou a precisão nas estimativas de custos apresentadas.

Conclusão

Sabe-se que na maioria dos casos, a SGB é desencadeada por infecções prévias, e que tem sido registrado aumento de casos e internações por SGB após circulação dos vírus como Zika, Chikungunya e, mais recente, SARS-CoV-2 (33), ainda com pouca evidência (34–37). Diversas regiões no mundo têm vivenciado grandes epidemias causadas por estes vírus e atualmente enfrentam uma pandemia com dimensões catastróficas.

Diante do contexto epidemiológico, e do problema aqui apresentado, é indispensável que os tomadores de decisão antevejam o aumento das necessidades e fortaleçam as políticas assistenciais e de vigilância em saúde para identificar oportunamente os casos de SGB, ofertando o seu tratamento com o menor ônus para o indivíduo e a sua família. Neste sentido, o serviço público deve aprimorar as ações de promoção e proteção da saúde com descentralização da rede especializada, favorecendo o acesso de baixo custo aos serviços de saúde com menor custo. Pensando no processo de reabilitação é fundamental que, além da atenção especializada, a atenção primária e o serviço social participem ativamente deste momento com atenção especial para as variantes que demandam de maior custo.

Este estudo foi conduzido a partir dos casos de SGB acompanhados em uma unidade hospitalar de alta complexidade, referência para uma região metropolitana no centro do país e demonstrou o quão onerosa a SGB pode ser. Este cenário provavelmente se repete em localidades distintas, sendo esta realidade vivenciada por inúmeros indivíduos que sofrem do mesmo problema. Espera-se que os tomadores de decisão analisem e discutam estes resultados

à luz de sua realidade local, afim de possibilitar uma estruturação dos serviços de forma mais adequada, desenvolvendo ações que possam melhorar as condições de saúde na sua comunidade.

Contribuição dos autores

AFMO, LGG, WNA e HMP contribuíram com a concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos resultados. AFMO redigiu a primeira versão do manuscrito. LGG, MMB, AAA, KKSG, JKSC, LPM, WNA e HMP contribuíram com a redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos membros do projeto ZARICS, os profissionais envolvidos no processo de cuidar dos pacientes. Em especial agradecem aos pacientes e familiares por receberem com muita atenção à equipe de entrevistadores em suas casas.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pela Coordenação Brasileira de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (# 88887.140615 / 2017-00), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) (# 6142).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver interesses conflitantes.

Aprovação ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, parecer nº 1.989.868 e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal, parecer nº 1.910.158. Todos os indivíduos que concordaram em participar foram assegurados do sigilo e confidencialidade das informações coletadas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para os menores de idade foi utilizado o Termo de Consentimento Substitutivo (Proxy content), assinado por seus responsáveis legais, após serem consultados, quanto a participação na pesquisa. A pesquisa foi delineada e realizada seguindo os preceitos e recomendações das resoluções nº 466/2012 e 510/2016 (38,39).

Referências

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123–33.
2. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469–82.
3. Doets AY, Verboon C, van den Berg B et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018;141:2866–77.
4. B. C. Jacobs, P. H. Rothbarth, F.G.A. van der Meché, P. Herbrink, P. I.M. Schmitz, M. A. de Klerk PA van D. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome. A case-control study. *Neurology* 1998;51:1110–5.
5. Frenzen PD. Economic cost of Guillain-Barré syndrome in the United States. *Neurology* 2008;71:21–7.
6. Peixoto HM, Romero GAS, de Araújo WN et al. Guillain–Barré syndrome associated with Zika virus infection in Brazil: a cost-of-illness study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019;113:252–8.

7. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011;29:599–612.
8. Secretaria de Estado de Planejamento OEGDDF. Atlas do Distrito Federal 2017. Brasília. <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Atlas-do-Distrito-Federal-2017.pdf> [accessed 17 July 2019].
9. IBGE. Estimativas populacionais dos municípios em 2014. Brasil. <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2704&busca=1&t=ibge-divulga-estimativas-populacionais-municipios-2014> [accessed 15 January 2020].
10. van der Meché FGA, Schmitz PIM, Group* the DGS. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123–9.
11. Squire SB, Thomson R, Namakhoma I et al. Catastrophic care-seeking costs as an indicator for lung health. *BMC Proc* 2015;9:1–6.
12. Aveni A, Albarello BA. Demanda de transporte privado no Distrito Federal. Buscando as causas do crescimento do UBER e do transporte informal. *Rev Process Políticas Públicas e Desenvolv Soc* 2020;3:15–31.
13. Pêgo B, Viana G da S, Silva MF da et al. A rede de transportes do Brasil e o planejamento regional. *Brazilian Geogr J Geosci Humanit Res Mediu* 2014;5:1–19.
14. Costa PH, Quirino MG, Granemann SR. Avaliação da qualidade nos serviços de transporte rodoviário interestadual semiurbano de passageiros da região do Distrito Federal e dos municípios de seu entorno. *Transportes* 2017;25:83–95.
15. Tonhá ACM, Souza Júnior PRB de, Bezerra ALQ et al. Access to health services in the southern outskirts of the Brazilian Federal District. *Rev Eletrônica Enferm* 2015;17:238–46.
16. Griffin JW, Li CY, Macko C et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol* 1996;25:33–51.
17. Susuki K, Rasband MN, Tohyama K et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007;27:3956–67.
18. Jakovljevic MB. BRIC’s Growing Share of Global Health Spending and Their Diverging Pathways. *Front Public Heal* 2015;3:135.
19. Jakovljevic M, Getzen TE. Growth of global health spending share in low and middle income countries. *Front Pharmacol* 2016;7:21.

20. Jakovljevic M, Timofeyev Y, Ranabhat CL et al. Real GDP growth rates and healthcare spending - Comparison between the G7 and the EM7 countries. *Global Health* 2020;16:1–13.
21. Krstic K, Westerman R, Chattu VK et al. Corona-triggered global macroeconomic crisis of the early 2020s. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1–9.
22. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- And middle-income countries: A systematic review. *Eur Respir J* 2014;43:1763–75.
23. Jakovljevic M, Fernandes PO, Teixeira JP et al. Underlying differences in health spending within the world health organisation Europe region-comparing EU15, EU post-2004, CIS, EU candidate, and CARINFONET countries. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:3043.
24. POF 2017-2018: Famílias com até R\$ 1,9 mil destinam 61,2% de seus gastos à alimentação e habitação. Inst Bras Geogr e Estatística - IBGE 2019. Brasil. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/25598-pof-2017-2018-familias-com-ate-r-1-9-mil-destinam-61-2-de-seus-gastos-a-alimentacao-e-habitacao> [accessed 16 October 2020].
25. Hone T, Mirelman AJ, Rasella D et al. Effect of economic recession and impact of health and social protection expenditures on adult mortality: a longitudinal analysis of 5565 Brazilian municipalities. *Lancet Glob Heal* 2019;7:e1575–83.
26. Van Leeuwen N, Lingsma HF, Vanrolleghem AM et al. Hospital admissions, transfers and costs of guillain-Barré syndrome. *PLoS One* 2016;11:1–12.
27. Sapkota T, Houkes I, Bosma H. Vicious cycle of chronic disease and poverty: a qualitative study in present day Nepal. *Int Health* 2020;00:1–9.
28. Paim JS. Thirty years of the unified health system (SUS). *Cienc e Saude Coletiva* 2018;23:1723–8.
29. De Souza MDFM, Malta DC, França EB et al. Changes in health and disease in Brazil and its states in the 30 years since the unified healthcare system (SUS) was created. *Cienc e Saude Coletiva* 2018;23:1737–50.
30. Jakovljevic M, Potapchik E, Popovich L et al. Evolving Health Expenditure Landscape of the BRICS Nations and Projections to 2025. *Health Economics (United Kingdom)*. Vol 26. John Wiley and Sons Ltd, 2017, 844–52.
31. Jakovljevic MM. Comparison of historical medical spending patterns among the BRICS and G7. *J Med Econ* 2016;19:70–6.
32. Presidência da República. Emenda Constitucional nº 95. 2016.

33. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci* 2020; 41:3149–56.
34. Malta JMAS, Ramalho WM. Increase in Guillain-Barré syndrome hospitalizations in Brazil: an ecological study. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* 2020;29:1–11.
35. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL e et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2017;26:09–18.
36. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA et al. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol* 2018;28:1–24.
37. 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;387:1531–9.
38. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União* 2013:59.
39. Resolução N° 510, de 07 de abril de 2016. *Diário Oficial da União* 2016:44–6.

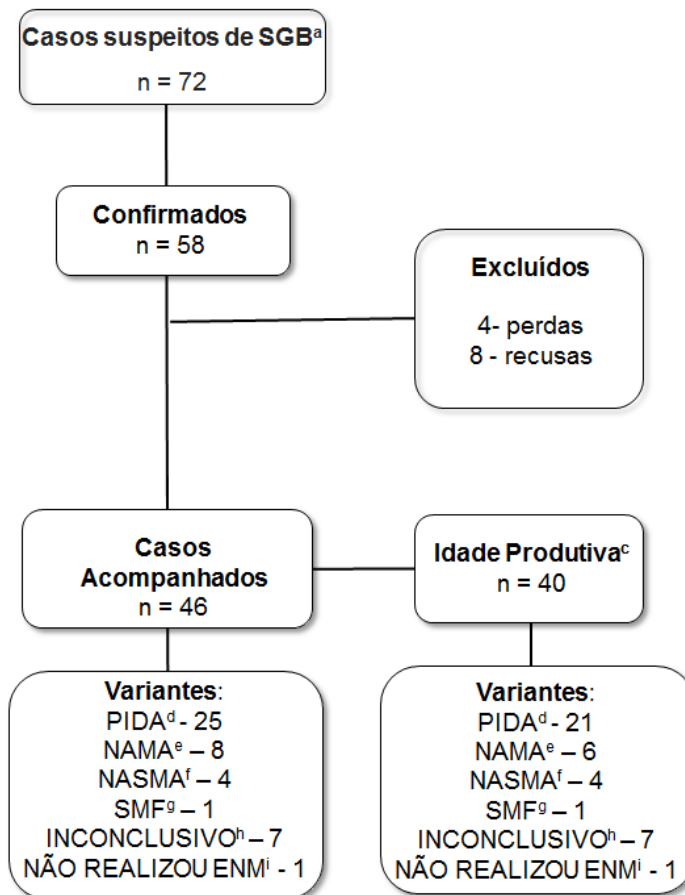
Lista de figuras e tabelas

Figura 1. Área geográfica do local de estudo - RIDE^a



^aRIDE: Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno

Figura 2. Fluxograma da seleção dos casos de SGB^a admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.



^aSGB: Síndrome de Guillain-Barré. ^bRIDE: Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno. ^cIdade produtiva: homens entre 18 e 65 anos de idade e mulheres entre 18 e 60 anos de idade. ^dPIDA: Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. ^eNAMA: Neuropatia axonal motora aguda. ^fNASMA: Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda. ^gSMF: Síndrome de Miller Fisher; ^hInconclusivo: realizou eletroneuromiografia e os achados não permitiram classificar o tipo de variante. ⁱENM: eletroneuromiografia.

Tabela 1. Caracterização dos casos de SGB^a admitidos no HPRDF^b entre Março 2017 e Maio 2019.

Dados demográficos	
Sexo masculino - n(%) ^c	30(65,5)
Idade (IQR) ^d	42 (28-52)
Anos de estudo ^e (IQR) ^d	12 (8-12)
Raça/Cor - n(%)^c	
Não branco	20(43,5)
Branco	20(43,5)
Não informado	6(13,0)
Renda - US\$ (IQR)^d	
Renda individual	340,9 (85,2 -568,2)
Renda familiar	710,2 (535,7 - 1.136,4)
Perda de Rendimento	213,1 (0 - 1597,8)
Nível de Certeza no Diagnóstico - n(%)^c	
Nível 1	26(56,5)
Nível 2	15(32,6)
Nível 3	5(10,9)

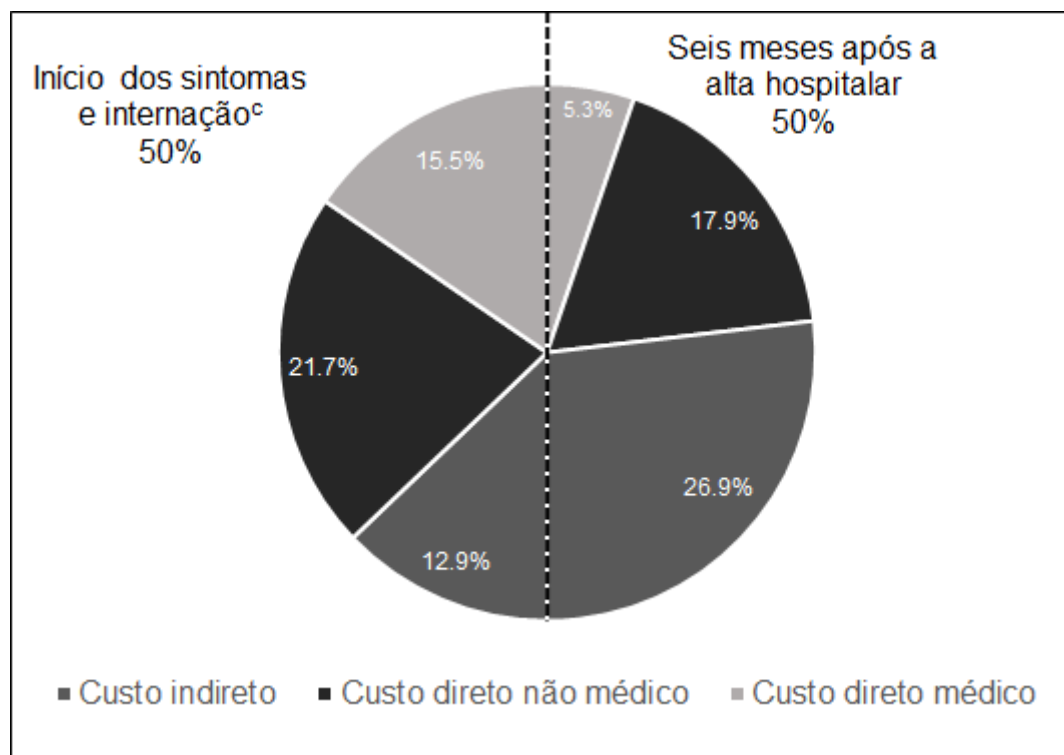
(Continuação)

Tabela 1. Caracterização dos casos de SGB^a admitidos no HPRDF^b entre Março 2017 e Maio 2019.

Caracterização dos Casos	
Escala de incapacidade na admissão hospitalar - n(%)^c	
0 - Saudável	-
1 - Sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais	3(6,5)
2 - Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais	4(8,7)
3 - Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte	9(19,6)
4 - Confinado a cama ou cadeira de rodas	28(60,9)
5 - Necessita de ventilação assistida	2(4,3)
6 - Morte	-
Admissão no hospital de referência e tempo de internação	
Número de dias entre o aparecimento dos sintomas neurológicos e admissão no hospital de referência - (IQR)	5 (4-7)
Tempo de internação em enfermaria	9 (7-15,8)
Tempo de internação em UTI ^f	28 (8 - 35)
Tempo de internação total	9 (7 - 15,8)

^aSGB: Síndrome de Guillain-Barré; ^bHPRDF: Hospital Público de Referência do Distrito Federal; ^cn: número, %: porcentagem; ^dMD: mediana, IQR: Intervalo interquartil; ^e45 observações, um caso não informado; ^fSete casos foram admitidos em UTI

Figura 3. Proporção atribuível aos custos indiretos, diretos médicos e diretos não médicos desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar dos indivíduos admitidos no HPRDF^a com a SGB^b, entre março de 2017 e maio de 2019.



^aHPRDF: Hospital Público de Referência no Distrito Federal. ^bSGB: Síndrome de Guillain-Barré. ^cJunção dos períodos entre o início dos sintomas neurológicos e a internação no hospital.

Tabela 2. Custo total e por indivíduo com a SGB^a, desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar por indivíduos admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

		Custos	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	
Custo indireto^c	Início dos sintomas até internação				
		Perda de rendimentos - Paciente	1.665,3	0,0(0,0-9,9)[0,0-568,2]	
		Perda de rendimentos -Acompanhante	358,2	0,0(0,0-0,0)[0,0-92,3]	
		Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	Durante a Internação				
		Perda de rendimentos - Paciente	5.692,9	0,0(0,0-115,4)[0,0-1.420,5]	
		Perda de rendimentos -Acompanhante	3.208,2	0,0(0,0-78,8)[0,0-852,3]	
		Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	568,2	0,0(0,0-0,0)[0,0-568,2]	
	6 meses após a alta hospitalar				
		Perda de rendimentos - Paciente	23.063,4	0,0(0,0-483,0)[0,0-3.409,1]	
	Perda de rendimentos -Acompanhante	7.090,6	0,0(0,0-0,0)[0,0-3.409,1]		
	Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	3.409,1	0,0(0,0-0,0)[0,0-3.409,1]		
Total Custo Indireto			45.056,0	213,1(0,0-1.770,9)[0,0-6.250,0]	
Custo Direto^d	Não Médico	Início dos sintomas até internação			
			Paciente	4.685,5	28,7(0,0-92,3)[0,0-1.136,4]
			Acompanhante	366,5	0,0(0,0-0,0)[0,0-142,0]
		Durante a Internação			
		Trasnporte	Acompanhante	10.473,0	81,0(0,0-291,2)[0,0-1.590,9]
		6 meses após a alta hospitalar			
			Paciente	2.929,3	21,3(0,0-95,2)[0,0-454,5]
			Acompanhante	586,4	0,0(0,0-1,6)[0,0-142,0]
			Total - transporte	19.040,6	211,6(32,7-538,4)[0,0-2.329,5]
		Início dos sintomas até internação			
	Paciente	402,8	0,0(0,0-1,4)[0,0-90,9]		
	Acompanhante	806,8	0,0(0,0-18,1)[0,0-170,5]		
Alimentação	6 meses após a alta hospitalar				
	Paciente	1.115,3	0,0(0,0-28,4)[0,0-213,1]		
	Acompanhante	484,4	0,0(0,0-0,0)[0,0-198,9]		
	Total - alimentação	2.809,4	20,7(0,0-96,0)[0,0-443,2]		

(Continuação)

Tabela 2. Custo total e por indivíduo com a SGB^a, desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar por indivíduos admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

		Custos	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]
Custo Direto ^d	Não Médico	Início dos sintomas até internação		
		Outros Custos	2.612,5	0,0(0,0-0,0)[0,0-710,2]
		6 meses após a alta hospitalar		
		Outros custos	17.186,1	0,0(0,0-291,1)[0,0-5.014,2]
		Total - outros custos	19.798,6	3,6(0,0-362,9)[0,0-5.014,2]
		Total Custo Direto Não Médico	41.648,6	518,5(74,6-1.370,7)[0,0-5.048,3]
	Médico	Início dos sintomas até internação		
		Consultas	2.056,8	0,0(0,0-52,6)[0,0-710,2]
		Medicamentos	744,3	0,0(0,0-14,2)[0,0-172,7]
		Exames	10.993,2	0,0(0,0-280,5)[0,0-3.409,1]
6 meses após a alta hospitalar				
Consultas		305,4	0,0(0,0-10,7)[0,0-113,6]	
Medicamentos		4.381,5	19,2(0,0-103,6)[0,0-850,1]	
	Exames	1.883,5	0,0(0,0-0,0)[0,0-1.164,8]	
	Total Custo Direto Médico	20.364,7	189,9(29,0-570,9)[0,0-4.372,8]	
	Total Custo Direto	62.013,4	1.051,6(180,7-1.812,3)[8,5-9.421,0]	
	Total Geral	107.069,3	1.635,5(730,1-3.618,3)[71,0-9.421,0]	

^aSGB: Síndrome de Guillain-Barré. ^bHPRDF: Hospital Público de Referência no Distrito Federal. ^{c,d}Custo baseado em 46 pacientes com a SGB, acompanhados no estudo.

Tabela 3. Custo por indivíduo com a SGB^a e tipo de variante, entre o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar, admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

Custo		PIDA ^c n=25		NAMA ^d n=8		NASMA ^e n=4		SMF ^f n=1		
		Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	
Custo Indireto	Início dos sintomas até internação									
	Perda de rendimentos - Paciente	972,2	0,0(0,0-77,0)[0,0-198,5]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	613,2	22,7(0,0-437,5)[0,0-568,2]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	Perda de rendimentos -Acompanhante	165,1	0,0(0,0-0,0)[0,0-92,3]	51,1	0,0(0,0-0,0)[0,0-51,1]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	Durante a internação									
	Perda de rendimentos - Paciente	2.986,1	85,2(0,0-149,6)[0,0-994,3]	71,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-71,0]	2.021,3	300,4(8,2-1.207,4)[0,0-1.420,5]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	Perda de rendimentos -Acompanhante	481,5	0,0(0,0-0,0)[0,0-204,5]	593,5	0,0(0,0-87,1)[0,0-426,1]	1.638,1	392,9(21,3-814,3)[0,0-852,3]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
	6 meses após a alta hospitalar									
	Perda de rendimentos - Paciente	14.588,1	0,0(0,0-1.228,7)[0,0-3.409,1]	1.278,4	0,0(0,0-0,0)[0,0-1.278,4]	3.721,6	156,3(0,0-2.634,9)[0,0-3.409,1]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
Perda de rendimentos -Acompanhante	283,5	0,0(0,0-0,0)[0,0-283,5]	815,6	0,0(0,0-0,0)[0,0-815,6]	5.241,5	916,2(32,0-2.983,0)[0,0-3.409,1]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]		
Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]		
	Total custos indiretos	19.476,4	277,3(0,0-1.633,4)[0,0-3.877,8]	2.809,7	0,0(0,0-315,4)[0,0-2.255,7]	13.236,1	3.386,5(903,1-5.637,4)[213,1-6.250,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	
Custo direto	Não Médico	Início dos sintomas até internação								
		Paciente	2.828,7	34,1(0,0-120,7)[0,0-681,8]	269,9	22,7(0,0-70,3)[0,0-85,2]	292,6	78,1(7,1-134,2)[0,0-136,4]	4,5	4,5(4,5-4,5)[4,5-4,5]
		Acompanhante	167,6	0,0(0,0-0,0)[0,0-130,7]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]
		Durante a hospitalização								
	Acompanhante	6.579,8	113,6(0,0-298,3)[0,0-1.590,9]	1.340,9	55,4(0,0-333,1)[0,0-681,8]	1.365,5	157,7(25,6-841,6)[0,0-1.051,1]	18,2	18,2(18,2-18,2)[18,2-18,2]	

(Continuação)

Tabela 3. Custo por indivíduo com a SGB^a e tipo de variante, entre o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar, admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

Custo		PIDA ^c n=25		NAMA ^d n=8		NASMA ^e n=4		SMF ^f n=1			
		Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]		
Custo Direto	Não Médico	6 meses após a alta hospitalar Transporte	Paciente	1.796,9	28,4(0,0-110,8)[0,0-454,5]	639,2	38,4(0,0-140,6)[0,0-340,9]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	4,5	4,5(4,5-4,5)[4,5-4,5]
			Acompanhante	208,5	0,0(0,0-3,1)[0,0-119,3]	190,3	0,0(0,0-57,5)[0,0-113,6]	142,0	0,0(0,0-106,5)[0,0-142,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]
			Total - custos com transporte	11.581,5	301,1(48,3-589,8)[0,0-2.329,5]	2.440,3	140,6(36,9-647,7)[0,0-914,8]	1.801,1	306,8(59,7-930,4)[0,0-1.079,5]	27,3	27,3(27,3-27,3)[27,3-27,3]
		Início dos sintomas até internação Alimentação	Paciente	271,3	0,0(0,0-0,0)[0,0-90,9]	63,4	0,0(0,0-11,6)[0,0-42,6]	34,1	0,0(0,0-25,6)[0,0-34,1]	28,4	28,4(28,4-28,4)[28,4-28,4]
			Acompanhante	272,4	0,0(0,0-22,0)[0,0-56,8]	71,3	4,0(0,0-11,6)[0,0-42,6]	36,9	9,9(2,1-15,6)[0,0-17,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]
			6 meses após a alta hospitalar								
		Outros custos	Paciente	940,9	0,0(0,0-49,7)[0,0-213,1]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	63,6	14,2(0,0-33,5)[0,0-35,2]	28,4	28,4(28,4-28,4)[28,4-28,4]
			Acompanhante	404,8	0,0(0,0-7,1)[0,0-198,9]	39,8	0,0(0,0-0,0)[0,0-39,8]	28,4	0,0(0,0-21,3)[0,0-28,4]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]
			Total – custos com alimentação	1.889,5	25,6(0,0-113,6)[0,0-443,2]	174,4	8,0(0,0-42,2)[0,0-85,2]	163,1	23,3(9,2-89,8)[8,5-108,0]	56,8	56,8(56,8-56,8)[56,8-56,8]
		Outros custos	Início dos sintomas até internação								
Outros custos	1.995,7		0,0(0,0-0,0)[0,0-710,2]	554,0	0,0(0,0-32,0)[0,0-511,4]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]		
6 meses após a alta hospitalar											
Outros custos	Outros custos	8.120,7	0,0(0,0-228,7)[0,0-2.500,0]	8.160,2	436,6(0,0-1.420,5)[0,0-5.014,2]	703,4	137,2(0,0-390,3)[0,0-429,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]		
	Total – outros custos	10.116,5	0,0(0,0-313,9)[0,0-3.039,8]	8.714,2	539,8(85,2-1.422,2)[0,0-5.014,2]	703,4	137,2(0,0-390,3)[0,0-429,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]		
	Total Custos Diretos não médico	23.587,5	551,1(74,4-1.797,7)[0,0-4.278,4]	11.329,0	1.181,0(138,9-1.833,7)[0,0-5.048,3]	2.667,6	784,1(182,1-1.034,5)[8,5-1.090,9]	84,1	84,1(84,1-84,1)[84,1-84,1]		

(Continuação)

Tabela 3. Custo por indivíduo com a SGB^a e tipo de variante, entre o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar, admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

Custo		PIDA ^c n=25		NAMA ^d n=8		NASMA ^e n=4		SMF ^f n=1		
		Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	Total	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]	
Custo Direto	Médico	Início dos sintomas até internação								
		Consultas	1.278,4	0,0(0,0-49,7)[0,0-710,2]	201,7	0,0(0,0-66,1)[0,0-79,5]	56,8	0,0(0,0-42,6)[0,0-56,8]	312,5	312,5(312,5-312,5)[312,5-312,5]
		Medicamentos	590,3	0,0(0,0-19,0)[0,0-172,7]	39,8	0,0(0,0-13,4)[0,0-17,0]	51,1	0,0(0,0-38,4)[0,0-51,1]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]
		Exames	5.584,1	82,4(0,0-419,7)[0,0-1.420,5]	3.914,8	0,0(0,0-254,3)[0,0-3.409,1]	471,6	0,0(0,0-353,7)[0,0-471,6]	852,3	852,3(852,3-852,3)[852,3-852,3]
		6 meses após a alta hospitalar								
		Consultas	113,6	0,0(0,0-0,0)[0,0-113,6]	113,6	0,0(0,0-0,0)[0,0-113,6]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	56,8	56,8(56,8-56,8)[56,8-56,8]
		Medicamentos	2.370,3	14,5(0,0-143,2)[0,0-733,5]	1.389,0	40,8(0,0-293,0)[0,0-850,1]	48,3	5,7(0,0-30,5)[0,0-36,9]	17,0	17,0(17,0-17,0)[17,0-17,0]
		Exames	1.741,5	0,0(0,0-29,8)[0,0-1.164,8]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	0,0	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]	142,0	142,0(142,0-142,0)[142,0-142,0]
		Total Custo Direto Médico	11.678,3	261,8(47,3-679,0)[0,0-1.763,6]	5.658,9	186,1(39,8-419,3)[7,4-4.372,7]	627,8	18,5(0,0-452,4)[0,0-590,9]	1.380,7	1.380,7(1.380,7-1.380,7)[1.380,7]
		Total Custo Direto	35.265,8	1.090,9(179,5-2.291,9)[22,7-4.842,6]	16.987,9	1.484,7(298,7-1.875,1)[71,0-9.421,0]	3.295,5	915,3(191,3-1.364,9)[8,5-1.456,3]	1.464,8	1.464,8(1.464,8-1.464,8)[1.464,8-1.464,8]
Total Geral	54.742,2	2.017,0(627,0-3.433,7)[116,5-5.756,3]	19.797,5	1.635,5(618,3-3.256,5)[71,0-9.421,1]	16.531,5	4.660,1(1.730,7-6.007,9)[952,8-6.258,5]	1.464,8	1.464,8(1.464,8-1.464,8)[1.464,8-1.464,8]		

^aSGB: Síndrome de Guillain-Barré. ^bHPRDF: Hospital Público de Referência no Distrito Federal. ^cPIDA: Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

^dNAMA: Neuropatia axonal motora aguda. ^eNASMA: Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda. ^fSMF: Síndrome de Miller Fisher.

Material suplementar

Tabela suplementar 1. Custo total e por indivíduo com a SGB^a que relataram ter tido custos, desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar, admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

		Custo	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]
Indirect Costs^c		Início dos sintomas até internação	
		Perda de rendimentos - Paciente	110,1(46,0-182,2)[8,5-568,2]
		Perda de rendimentos -Acompanhante	72,7(54,0-88,8)[51,1-92,3]
		Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	0,0(0,0-0,0)[0,0-0,0]
		During Hospitalization	
		Perda de rendimentos - Paciente	147,7(85,2-397,7)[32,7-1.420,5]
		Perda de rendimentos -Acompanhante	156,3(87,9-315,3)[26,4-852,3]
		Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	568,2(568,2-568,2)[568,2-568,2]
		6 meses após a alta hospitalar	
Perda de rendimentos - Paciente	1.321,0(823,9-2.769,9)[66,2-3.409,1]		
Perda de rendimentos -Acompanhante	318,2(166,8-1.482,3)[113,6-3.409,1]		
Perda de rendimentos por mortalidade precoce - Paciente	3.409,1(3.409,1-3.409,1)[3.409,1-3.409,1]		
Custo Direto^d	Não Médico	Início dos sintomas até internação	
		Paciente	68,2(25,6-127,8)[4,5-1.136,4]
		Acompanhante	56,8(18,5-136,4)[14,2-142,0]
		Durante a hospitalização	
		Acompanhante	170,5(76,7-392,0)[18,2-1.590,9]
		6 meses após a alta hospitalar	
		Paciente	51,1(27,0-150,6)[4,5-454,5]
		Accompanying person	34,1(11,4-113,6)[6,3-142,0]
		Início dos sintomas até internação	
Paciente	34,1(12,8-56,8)[5,7-90,9]		
Acompanhante	22,0(9,2-53,3)[5,7-170,5]		
6 meses após a alta hospitalar			
Paciente	39,1(26,3-113,1)[5,7-213,1]		
Acompanhante	34,1(10,7-62,5)[5,7-198,9]		

(Continuação)

Tabela suplementar 2. Custo total e por indivíduo com a SGB^a que relataram ter tido custos, desde o início dos sintomas até seis meses após a alta hospitalar, admitidos no HPRDF^b entre março de 2017 e maio de 2019.

			Custo	Mediana(IQR)[Mínimo-Máximo]
Custo Direto^d	Não Médico	Início dos sintomas até internação		
		Outros custos		511,4(62,8-568,2)[42,6-710,2]
	Médico	6 meses após a alta hospitalar		
		Outros custos		340,9(174,0-1.199,6)[7,1-5.014,2]
		Início dos sintomas até internação		
		Consultas		79,5(51,1-127,8)[28,4-710,2]
	Medicamentos		20,5(12,9-70,7)[2,8-172,7]	
	Exames		384,2(151,3-599,6)[79,5-3.409,1]	
	6 meses após a alta hospitalar			
	Consultas		85,2(30,2-113,6)[21,3-113,6]	
	Medicamentos		51,1(25,3-217,3)[1,7-850,0]	
	Exames		142,0(99,4-159,1)[59,7-1.164,8]	

^aSGB: Síndrome de Guillain-Barré. ^bHPRDF: Hospital Público de Referência no Distrito Federal. ^cCusto baseado entre os casos em idade produtiva (homens entre 18 e 65 anos de idade e mulheres entre 18 e 60 anos de idade) que relataram ter tido custo. ^dCusto baseado nos casos que relataram ter tido custo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo aqui apresentado, versa sobre o acompanhamento de um agregado de casos com a Síndrome de Guillain-Barré, atendidos e acompanhados em um Hospital Público de Referência do Distrito Federal. Por se tratar de uma unidade hospitalar de grande porte, que conta com várias equipes, de distintas áreas e especialidades, identificar a totalidade dos possíveis casos portadores da SGB certamente seria um desafio.

Diante do desafio apresentado foi estabelecido uma vigilância sentinela, para identificação oportuna dos casos de SGB. Em paralelo, outros sistemas que continham informações que poderiam levar a identificação dos casos também foram consultados, como o Registro de Dispensação de Imunoglobulina Humana e o Sistema de Informação Hospitalar. Com isso, acreditamos ter identificado todos os possíveis casos com a SGB, atendidos na unidade hospitalar de referência.

Perante o explicitado, alguns pontos nos trabalhos desenvolvidos merecem destaques. O primeiro deles, trata-se do estudado tipo coorte clínica. Como habitualmente se faz em estudos epidemiológicos iniciamos com a descrição da casuística, que apontou alguns achados relevantes que devem ser analisados com especial atenção.

A caracterização da casuística descrita, apresenta como ponto fundamental o alto nível de certeza no diagnóstico para confirmação dos casos com SGB. A acurácia do diagnóstico amplifica a relevância dos achados e expõe a magnitude da SGB como um problema de saúde pública que não deve ser subestimado. Como esperado, a descrição dos indivíduos, revelou que a maioria dos casos eram do sexo masculino, em idade produtiva e com média escolaridade, corroborando com outros estudos (6,8,9).

A variante com maior número de casos identificados foi a PIDA, como esperado para a região, refletindo sua maior incidência na América e Europa (35). Mesmo com menor número de ocorrências, se comparadas aos casos de

PIDA, a incidência relacionada às variantes dos tipos axonal, AMSAN e NAMA, se destacam pela raridade do evento.

Os casos de AMSAN e NAMA, chamam atenção por sua íntima relação com quadros de maior gravidade e piores prognósticos, geralmente precedido por quadros diarreicos (6,105). Nossos achados também sugerem a relação dos quadros diarreicos como evento prévio aos sintomas neurológicos relacionados nos casos axonais, na maioria dos indivíduos. Tais achados reforçam a necessidade de monitoramento ativo e oportuno para identificação dos patógenos desencadeantes do processo imunológico que resulta na instalação da SGB.

Outro ponto de destaque deste primeiro estudo, refere-se à complicação “pneumonia broncoaspirativa”, apresentada durante o curso inicial da SGB, na maioria dos indivíduos que evoluíram com quadros graves. Tais achados, revelam a importância do cuidado de uma equipe multiprofissional, preparada para identificar e intervir de maneira oportuna com a utilização de mecanismos efetivos na prevenção desses quadros.

Como o foco principal do trabalho foi a identificação de arbovírus (DENV, CHIKV e ZIKV) como evento prévio à SGB, outros enterovírus não foram objeto de estudo. Sugerimos que em futuros estudos, tais patógenos sejam incluídos no monitoramento para identificação dos mesmos, ou exclusão de tais hipóteses.

No estudo foi identificado um número reduzido de casos com evento prévio relacionado às arboviroses de maior relevância no Brasil (DENV, CHIKV e ZIKV). Apenas o DENV foi identificado na casuística. Dos quatro pacientes em que foram identificadas infecção por DENV, dois apresentaram sintomas compatíveis com a doença e dois não apresentaram sintomas no período anterior ao aparecimento dos sintomas neurológicos.

Atribuímos a não identificação dos outros arbovírus devido à baixa circulação do CHIKV e o ZIKV - enquanto que o DENV, se manteve de forma endêmica e epidêmica no período em estudo (87,106). Destaca-se que há relato de aumento de internações por SGB na região Centro-Oeste, durante a epidemia do ZIKV no Brasil (107). Contudo, como o diagnóstico para as infecções por

ZIKV ainda apresenta limitações, isso também pode ter contribuído para a sua não identificação (108), na nossa casuística.

O contexto epidemiológico apresentado no país, a partir de 2014, com a introdução do ZIKV(64) e o CHIKV(96), foi de aumento dos registros de casos com complicações neurológicas (24). Conseqüentemente, em setembro de 2017, o MS elaborou um modelo de vigilância sentinela de base hospitalar para identificação de doenças neuroinvasivas por arbovírus (30). O interessante é que a unidade escolhida como sentinela no DF, a partir de tal normativa, já funcionava como sentinela em nosso estudo, desde março de 2017.

Como se sabe, todo sistema de vigilância apresenta vantagens e desvantagens, e em nenhum deles é possível chegar a perfeição (90). O modelo de vigilância a ser implantado deve considerar os recursos disponíveis, a situação de saúde local e a condição a ser monitorada.

Utilizando-se de um método ainda pouco explorado em pesquisas epidemiológicas, o segundo estudo apresentado neste trabalho avaliou a sensibilidade de um modelo de vigilância sentinela para o monitoramento da SGB. Diante do estabelecimento de um sistema de vigilância semelhante ao implantado pelo MS, achamos pertinente utilizar o estimador de Chapman, através do método de captura e recaptura para analisar a sensibilidade deste modelo de vigilância.

Sabe-se que, um dos pressupostos fundamentais para o uso desta metodologia é a independência das fontes de dados, o que pode não ter acontecido, pois dificilmente essas fontes teriam total independência. Os casos mais graves ou com sintomas clássicos da SGB poderiam ter maior probabilidade de ser capturado, em comparação com os casos com sintomas leves. Tal condição pode refletir em uma dependência positiva entre as fontes o que resultaria na subestimação dos dados encontrados. Porém como os valores estimados entre as fontes de dados não foram discrepantes, é provável que a premissa de independência não tenha sido violada (109). Mesmo diante desta possível fragilidade, nossos resultados mostram-se úteis para fundamentar a

discussão sobre o modelo de vigilância sentinela de base hospitalar, tendo o serviço como sua base.

O comparativo entre as três fontes analisadas demonstrou que um terço dos casos não convergem. Entre as bases analisadas para identificação dos casos, destacamos que a principal delas foi a VS-SGB, que dentre os casos identificados, conseguiu confirmar a maioria deles. O SIH, se destacou pelo maior número de registros de casos com o CID-10 (G61.0), específico para a SGB. E o RDIH, registrou o menor número de casos capturados. O fato da VS-SGB não ter capturado o maior número de casos, demonstra que o sistema é passível de falhas, que pode ser devido ao nível de sensibilidade dos profissionais quanto ao registro dos casos, dificuldade de acessar os protocolos necessários para notificação dos casos, e/ou falhas na capacitação e orientação dos profissionais quanto ao processo de registro dos casos.

Embora que o SIH tenha sido a fonte que conseguiu capturar o maior número de casos, também apresentou a maior variação na confirmação do quadro. Tal achado demonstra que a unidade hospitalar definida como sentinela está sensível ao reconhecimento e identificação de possíveis casos relacionados à SGB.

O segundo maior registro de captura, ocorreu entre os casos identificados pela VS-SGB, que também apresentou o maior percentual de confirmação dos registros. Esta condição, demonstra que o sistema é bastante sensível e específico para registro de casos, porém é passível de variação entre os profissionais que podem apresentar maior ou menor sensibilidade para o registro de casos.

Em uma unidade hospitalar com múltiplas equipes a adesão entre os profissionais pode variar, o que nos faz perceber que o modelo de vigilância sentinela de base hospitalar ou centrado no serviço, pode ser aperfeiçoado quando centrado na figura de um profissional que seja sentinela na identificação dos casos. Pensando na figura do especialista como ponto focal, estreita-se as barreiras entre o responsável pelo registro de cada unidade sentinela e a vigilância. Outra possível vantagem, trata-se do acompanhamento do caso por

um especialista que teria condições de relatar as minúcias de cada caso, com maior disponibilidade de recursos para investigação e classificação adequada do caso inclusive com definição do tipo de variante e melhor investigação da presença de eventos prévios aos sintomas neurológicos.

O RDIH, apresentou menor registro de casos capturados. Ainda assim, o consideramos uma importante fonte de informação para identificação de possíveis casos. Considera-se pertinente o monitoramento constante de tais registros, tendo em vista que o tratamento utilizado no HPRDF para os casos com a SGB é um imunobiológico de alto custo, com dispensação controlada.

O elevado custo ocasionado pela SGB para os sistemas de saúde, também se reflete para toda a sociedade(13,110). Apesar de ser considerada uma condição rara o indivíduo portador da SGB sofre com um grande impacto econômico, que é refletido na sua família e na sociedade. É de esperar que o principal interessado em tais custos seja o paciente - e seus familiares, - contudo esta é a perspectiva menos explorada nas análises econômicas de SGB.

Considerando esta lacuna, o último estudo apresentado foi do tipo custo da doença na perspectiva do paciente. O estudo apresentou a distribuição dos custos gerados pela SGB em momentos distintos: (i) entre o início dos sintomas neurológicos até o momentoda admissão no HPRDF; (iii) período de internação no HPRDF; e (ii) até seis meses após a alta hospitalar.

Os custos se distribuem de forma diferente em cada período. No primeiro momento, o custo direto teve maior representatividade, com evidência para os custos diretos não médicos, onde o transporte foi o responsável pelo maior quantitativo das despesas. No segundo momento, os custos indiretos apresentaram maior representatividade, devido a significativa perda de rendimento sofrida por pacientes e acompanhantes, principalmente durante o processo de reabilitação.

Apesar de não representarem a maioria dos custos no segundo momento, os custos diretos do tipo “outros custos” demandaram maior recurso devido à necessidade de aquisição de materiais ou equipamentos para a adaptação das condições físicas do domicílio e contratação de mão de obra para

auxiliar no processo de reabilitação. Estes achados nos permitem uma reflexão sob a ótica da economia familiar, já que, após a alta hospitalar, os indivíduos não só enfrentam uma situação de redução da entrada de recursos financeiros, como também um aumento dos gastos.

Entre os custos analisados, o que apresentou menor despesa foi o custo direto médico. Por se tratar do acompanhamento de indivíduos atendidos em um hospital público, vinculado ao SUS, tal resultado era esperado. Entretanto, quando analisamos a distribuição do referido custo em períodos distintos, identifica-se que o período do início dos sintomas neurológicos representou a maioria das despesas. Demonstrando que a procura pelo diagnóstico demanda a realização de consultas especializadas e exames de neuroimagem, muitas vezes de alto custo, e que, possivelmente, a disponibilidade de acesso não seja facilitada neste momento. As barreiras de acesso se expõe quando, por exemplo, analisamos a disponibilidade de leitos de internação no SUS presente na RIDE. Observa-se, que entre os 5.014 leitos disponíveis, apenas 12,6% estavam localizados nos municípios do entorno de Brasília, enquanto a população de tais municípios totaliza 35,3% do contingente populacional da RIDE (80,81,111).

Além de demonstrar o custo por indivíduo acometido pela SGB, ainda buscamos avaliar o custo médio por tipo de variante. Os achados demonstraram que os casos da variante NASMA, tiveram maior custo, em comparação as demais variantes. As variantes axonais, são claramente conhecidas como as de piores prognósticos (6), que demandam maior tempo para a reabilitação, resultando em maior tempo de afastamento com possível perda de rendimento e maior custo no processo de reabilitação.

Outro achado de extrema relevância, trata-se do comprometimento da renda dos indivíduos e suas famílias. Podemos observar que a renda média familiar dos indivíduos não atingia 50% da renda média dos brasileiros, no período em estudo (112). Demonstrando que a maioria dos pacientes viviam em condição financeira frágil. A presença da SGB potencializou drasticamente esta situação, com o comprometimento da renda média familiar. Tais achados demonstram o quanto uma condição clínica pode acentuar a situação de

vulnerabilidade social em um momento que pode ser definido como crítico, pela presença de uma condição tão grave como a SGB.

7. CONCLUSÕES

A presente tese descreveu as características dos indivíduos portadores da SGB, analisou a sensibilidade da vigilância sentinela de base hospitalar na captura dos casos, assim como revelou os custos da SGB na perspectiva do paciente e por tipo de variante entre os indivíduos com o diagnóstico de SGB, atendidos e acompanhados em um HPRDF, entre março de 2017 e maio de 2019.

Para a confirmação dos casos descritos na casuística obtivemos um alto nível de certeza no diagnóstico. Tal condição, fortalece ainda mais os nossos achados, que apontaram os indivíduos do sexo masculino, em idade produtiva e de média escolaridade como predominantes entre os casos. Entre as variantes identificadas a do tipo PIDA, foi relatada com maior frequência, porém o elevado número de casos com a variantes do tipo axonal, desperta a atenção pela gravidade e raridade do evento. A maioria dos indivíduos relataram a presença de evento prévio aos sintomas neurológicos. Destaca-se o número reduzido de casos relacionado as arboviroses pesquisadas – DENV, CHIKV e ZIKV, e o elevado número de relatos que apresentaram quadros diarreicos, principalmente entre os quadros com a variante do tipo axonal. A pneumonia broncoaspirativa foi a complicação predominante entre os casos graves.

A casuísta descrita no DF, seguiu o padrão semelhante ao descrito nas Américas. A presença de um expressivo quantitativo de casos axonais, com quadros relacionados a gastroenterites, que podem ter relação com algum enterovírus em circulação na região – não investigado. Estes achados demonstram a necessidade de investigação para identificação do patógeno que está desencadeando o processo imunológico.

Quanto à complicação, pneumonia broncoaspirativa, este estudo evidencia a necessidade de pensar a atenção aos pacientes, minimizando os riscos com a aplicação de protocolos de intervenção, que possam reduzir a possibilidade de desfechos desfavoráveis.

Este estudo analisou a sensibilidade da vigilância sentinela para a captura dos casos com a SGB, em comparação com outras fontes de dados como o SIH e o RDIH. Demonstrou que a fonte SIH, capturou o maior registro de casos, com maior grau de variação para confirmação. A VS-SGB, implantada para identificação e monitoramento dos casos, registrou o segundo maior número de capturas de casos e maior grau de confirmação entre eles. O RDIH, foi a fonte com menor número de capturas. Ressalta-se que cerca de um terço dos casos não convergiram entre as fontes de dados analisadas.

A SGB por se tratar de uma condição rara e grave, na qual a maioria dos casos são precedidos por múltiplas condições clínicas, pensar em um modelo de vigilância que, para um país com dimensões continentais torna a situação desafiadora. A vigilância para PFA, está consolidada no país, porém com a emergência de arbovírus e o aumento no registro de casos com a SGB, tornou-se necessário a discussão de um novo modelo de vigilância. Acreditamos que o modelo apresentado, de uma vigilância sentinela atenderia a demanda necessária desde que centrado na figura de um especialista, bem como com investigação dos múltiplos fatores que podem desencadear a síndrome.

O estudo que tratou dos custos da doença, na perspectiva do paciente, demonstrou que estes se distribuem de maneira diferente, dependendo do estágio em que o paciente se encontra. Na fase inicial, entre o aparecimento dos sintomas e durante a internação, o custo direto tem maior representatividade, impulsionado principalmente por gastos com o transporte devido ao deslocamento de grandes distâncias de paciente e acompanhantes no período. Por se tratar de uma síndrome que causa a paralisia temporária de membros, o processo de reabilitação até o sexto mês após a alta hospitalar, torna os custos indiretos, os mais onerosos, devido à perda de produtividade. Apesar de todos os pacientes serem acompanhados gratuitamente pelo SUS, o custo direto médico esteve presente em todas as fases, porém com maior repercussão na fase inicial, fomentado pela realização de exames de alto custo na rede privada.

A maioria dos pacientes portadores da SGB já viviam em condições financeiras delicadas. Sendo ainda mais fragilizada com a presença da SGB

impactando de forma contundente o orçamento familiar. Tais achados, demonstraram como a SGB representa uma alta carga para o indivíduo e sua família e isso pode potencializar a condição de vulnerabilidade social favorecendo a consolidação de barreiras de acesso aos serviços, resultando até mesmo em pior prognóstico, elevando os custos ao SUS, produzindo um maior impacto na sociedade.

Possivelmente os achados aqui apresentados podem ser semelhantes entre as famílias residentes de outras localidades do país. Portanto, espera-se que os gestores públicos analisem estes resultados e reflitam sobre a realidade local, a fim de criar mecanismos que possam reduzir o ônus causado pela SGB entre as famílias acometidas.

Espera-se que os estudos desenvolvidos e apresentados nesta tese, possam contribuir para a discussão do modelo de vigilância das doenças neuroinvasivas. Além de destacar informações que podem fomentar a discussão para a proposição de políticas públicas que amparem os familiares e os indivíduos acometidos pela SGB, principalmente no processo de reabilitação.

8. REFERÊNCIAS

1. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016; 388(10045):717–27.
2. Freitas MRG de, Vidal CM, Orsini M, Freitas MRG de, Vidal CM, Orsini M. Guillain-Barré syndrome: celebrating a century. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75(8):600–3.
3. Rowland LP. *Tratado de Neurologia*. 11th ed. Rio de Janeiro - RJ; 2007. 1151 p.
4. Hughes RAC, Swan A V., Raphael J-C, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007; 130(9):2245–57.
5. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 2002;125(Pt 12):2591–625.
6. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018; 141(10):2866–77.
7. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):123–33.
8. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL e, Percio J, Coelho GE, Ferraro AHA, et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2017; 26(01):09–18.
9. Azevedo MB de, Coutinho MSC, Silva MA da, Arduini DB, Lima JDV, Monteiro R, et al. Neurologic manifestations in emerging arboviral diseases in Rio de Janeiro City, Brazil, 2015-2016. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51(3):347–51.
10. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531–9.
11. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013; 12(9):906–19.
12. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36:123–33.

13. 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. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(5):252–8.
14. Burns TM. Guillain-Barré Syndrome. *Semin Neurol.* 2008;28(2):152–67.
15. Fokke Christiaan ; Berg Bianca van den; Drenthen Judith; Walgaard Christa; Doorn Pieter Antoon van; Jacobs Bart Casper. Diagnosis of Guillain-Barre Syndrome: The Brighton Criteria. *Brain.* 2014; 137:33–43.
16. De Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain-Barré syndrome: celebrating a century Síndrome de Guillain-Barré: *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(8):600-603.
17. Afifi AK. The landry-guillain-barré strohl syndrome 1859 to 1992 a historical perspective. *J Family Community Med.* 1994;1(1):30–4.
18. Wakerley BR, Yuki N. Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(8):847–9.
19. BICKERSTAFF ER, CLOAKE PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J.* 1951; 2(4723):77–81.
20. Fisher M. An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *N Engl J Med.* 1956; 255(2):57–65.
21. Esack A, Teelucksingh S, Singh N. The Guillain-Barré syndrome following dengue fever. *West Indian Med J.* 1999;48(1):36–7.
22. Santos NQ, Azoubel ACB, Lopes AA, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barré syndrome in the course of dengue: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(1):144–6.
23. Sainte Foie S, Niel L, Moreau JP, Ast R CA. Un cas de polyradiculonévrite associé à une dengue chez une patiente originaire de la Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot.* 1993;86:117–8.
24. Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y. Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(8):1–19.
25. Martin A. Samuels. *Manual de Neurologia - Diagnóstico e Tratamento.* 7th ed. Rio de Janeiro - RJ; 2007. 532 p.
26. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Rep.* 2010; 62(2):220-32.
27. Kokubun N, Nishibayashi M, Uncini A, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Conduction block in acute motor axonal neuropathy. *Brain.* 2010; 133(10):2897–908.

28. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1999; 45(2):168–73.
29. Drenthen J, Jacobs BC, Walgaard C, Fokke C, van den Berg B, van Doorn PA. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(1):33–43.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças, Transmissíveis. Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus. 1st ed. Ministério da saúde, editor. Brasília; 2017. 44 p.
31. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011; 29(3):599–612.
32. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):939–50.
33. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(4):346–52.
34. van der Meché FGA, Schmitz PIM, Group* the DGS. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 1992; 326(17):1123–9.
35. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469–82.
36. Liu S, Xiao Z, Lou M, Ji F, Shao B, Dai H, et al. Guillain-Barré syndrome in southern China: retrospective analysis of hospitalised patients from 14 provinces in the area south of the Huaihe River. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):618–26.
37. Tian J, Cao C, Li T, Zhang K, Li P, Liu Y, et al. Electrophysiological subtypes and prognostic factors of Guillain-Barre syndrome in northern China. *Front Neurol*. 2019;10(714):1–7.
38. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, Koningsveld R van, Garssen MJP, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010; 67: 781-787.
39. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(7):627–39.
40. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci*. 2020;41(11):3149-3156.

41. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC. Infecção por *Campylobacter jejuni* e síndrome de Guillain-Barré. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1374–9.
42. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl Microbiol*. 2005; 41(4):297–302.
43. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. Beasley DWC, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1):e0005224.
44. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019; 4: 1508–1515.
45. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712–23.
46. Ferreira Maria Lúcia Brito, Cavalcanti Cybele Gomes C, Candice Alvarenga MSD. Manifestações Neurológicas de Dengue. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:488–93.
47. Soares CN, Cabral-Castro M, Oliveira C, Faria LC, Peralta JM, Freitas MRG de, et al. Oligosymptomatic dengue infection: a potential cause of Guillain Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(2a):234–7.
48. Gonçalves E. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) following dengue fever. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011; 53(4):223–5.
49. Fragoso YD, Gomes S, Brooks JBB, Matta AP da C, Ruocco HH, Tauil CB, et al. Guillain-Barré syndrome and dengue fever: report on ten new cases in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74(12):1039–40.
50. Ralapanawa DMPUK, Kularatne SAM, Jayalath WATA. Guillain-Barre syndrome following dengue fever and literature review. *BMC Res Notes*. 2015; 8(729):1–5.
51. Simon O, Billot S, Guyon D, Daures M, Descloux E, Gourinat AC, et al. Early Guillain–Barré Syndrome associated with acute dengue fever. *J Clin Virol*. 2016; 77:29–31.
52. Pandey, Jain RK, Hussain SZ. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain–Barré syndrome following dengue infection: A rare syndrome with rare association. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019; 22(2):240–1.
53. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(3):487–524.

54. Runge-Ranzinger S, Morrison AC, Manrique-Saide P, Horstick O. Zika transmission patterns: a meta-review. *Trop Med Int Heal*. 2019;24(5):523–9.
55. Faria NR, Azevedo R do S da S, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352(6283):345–9.
56. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ*. 2016; 94(9):675-686C.
57. Gubler DJ, Vasilakis N, Musso D. History and Emergence of Zika Virus. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_10):S860–7.
58. Garcia R, Marchette NJ, Rudnick A. Isolation of Zika Virus from *Aedes Aegypti* Mosquitoes in Malaysia *. *Am J Trop Med Hyg*. 1969; 18(3):411–5.
59. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981; 75(3):389–93.
60. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009; 360(24):2536–43.
61. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika Virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1085.
62. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(2):381–2.
63. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol*. 2016;161(3):665–8.
64. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Sep 1; 21(10):1885–6.
65. Nóbrega MEB da, Araújo EL de L, Wada MY, Leite PL e, Dimech GS, Pércio J. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2018;27(2):e2017039.
66. Mehta R, Soares CN, Medialdea-Carrera R, Ellul M, da Silva MTT, Rosal-Hallas A, et al. The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: A case series. *Beasley DWC, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb 12;12(2):e0006212.

67. 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. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1513–23.
68. Langerak T, Yang H, Baptista M, Doornekamp L, Kerkman T, Codrington J, et al. Zika Virus Infection and Guillain-Barré Syndrome in Three Patients from Suriname. *Front Neurol*. 2016;7:233.
69. Soto-Hernández JL, Ponce de León Rosales S, Vargas Cañas ES, Cárdenas G, Carrillo Loza K, Díaz-Quiñonez JA, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated With Zika Virus Infection: A Prospective Case Series From Mexico. *Front Neurol*. 2019;10:435.
70. Dirlikov E, Major CG, Medina NA, Lugo-Robles R, Matos D, Muñoz-Jordan JL, et al. Clinical Features of Guillain-Barré Syndrome With vs Without Zika Virus Infection, Puerto Rico, 2016. *JAMA Neurol*. 2018; 75(9):1089–97.
71. Zambrano LI, Fuentes-Barahona IC, Soto-Fernández RJ, Zuniga C, da Silva JC, Rodriguez-Morales AJ. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Honduras, 2016-2017. *Int J Infect Dis*. 2019; 84:136–7.
72. ROSS RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)*. 1956 Jun;54(2):177–91.
73. Parquet M del C, Hasebe F, Khan AH, Morita K, Mathenge EGM, Igarashi A. Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. *J Gen Virol*. 2002;83(12):3075–84.
74. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012; 379(9816):662–71.
75. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):1–24.
76. Cheung MCM, Maguire J, Carey I, Wendon J, Agarwal K. Review of the neurological manifestations of hepatitis e infection. *Annals of Hpepatology*. 2012; 11(5): 618-622.
77. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, et al. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(12): 2510–2517.
78. GeurtsvanKessel CH, Islam Z, Mohammad QD, Jacobs BC, Endtz HP, Osterhaus ADME. Hepatitis E and Guillain-Barré Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(9):1369–70.
79. Mclean BN, Gulliver J, Dalton HR. Hepatitis E virus and neurological disorders. *Pract Neurol*. 2017; 17(4):282–8.

80. Companhia de Planejamento do Distrito Federal - CODEPLAN. Nota técnica a área de influência de Brasília e proposta de ampliação da RIDE do DF e entorno [Internet]. 2013. Disponível em: <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/Área-de-Influência-de-Brasília-e-Proposta-de-Ampliação-da-RIDE-do-DF-e-Entorno.pdf>
81. Brasil. Secretaria de Estado de Planejamento OGDF-S. Atlas do Distrito Federal 2017 [Internet]. Brasília; 2017 [citado em 17 julho 2019]. 114 p. Disponível em: <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Atlas-do-Distrito-Federal-2017.pdf>
82. Lei Complementar Nº 94, de 19 de fevereiro DE 1998 [Internet]. 1998. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/Lcp94.htm
83. Decreto nº 7469, de 4 de Maio de 2011 [Internet]. 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7469.htm
84. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Cidades [Internet]. [citado em 10 nov 2020]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>
85. Mapa RIDE [Internet]. [citado em 18 Jul 2019]. Disponível em: <http://www.seduh.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/01/ride.jpg>
86. Lei Nº 2.874, de 19 de setembro de 1956. Dispõe sobre a mudança da Capital Federal [Internet]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/1950-1969/L2874.htm
87. SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica [Internet]. [cited 2019 Jul 17]. Disponível em: <http://sage.saude.gov.br/#>
88. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - CnesWeb [Internet]. [citado em 6 de Dez 2019]. Disponível em: http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5300100010456
89. Arreaza ALV, de Moraes JC. Vigilância da saúde: fundamentos, interfaces e tendências. Cienc e Saude Coletiva. 2010;15(4):2215–28.
90. Alves Waldman E. Usos da Vigilância e da Monitorização em Saúde Pública. Inf Epidemiol Sus. 1998;7(3):7–26.
91. Fontes Teixeira C, Paim JS, Vilasbôas AL. SUS, Modelos Assistenciais E Vigilância da Saúde * [Internet]. 1998 [citado em 30 de Jan de 2020]. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/iesus/v7n2/v7n2a02.pdf>
92. Nsubuga P, White ME, Thacker SB, Anderson MA, Blount SB, Broome C V, et al. Public Health Surveillance: A Tool for Targeting and Monitoring Interventions [Internet]. 2nd ed. Press ou, editor. New York; 2006 [cited 2020 Feb 3]. 997–1015 p. Disponível em: www.who.int/csr/ihr/howtheywork/fag/en/#draft

93. Waldman A. Vigilância Epidemiológica como Prática de Saúde Pública [Internet]. Universidade de São Paulo; 1991. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-25072016-175116/pt-br.php>
94. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 3rd ed. Brasília; 2019. 741p.
95. Schatzmayr HG, Filippis AMB de, Friedrich F, Leal M da LF. Erradicação da Poliomielite no Brasil: a contribuição da Fundação Oswaldo Cruz. História, Ciências, Saúde. [Internet]. 9th ed. Manguinhos, editor. Rio de Janeiro; 2002 [cited 2020 Feb 2]. 11–24p. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v9n1/a02v9n1.pdf>
96. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. BMC Med. 2015;13:102–12.
97. Barcellos C, Xavier DR, Pavão AL, Boccolini CS, Pina MF, Pedroso M, et al. Increased Hospitalizations for Neuropathies as Indicators of Zika Virus Infection , according to Health Information System Data , Brazil. Emerging Infectious Diseases. 2016;22(11).
98. IBGE - Estimativas populacionais dos municípios em 2014. [Internet]. 2014 [citado em 15 de Jan de 2020]. Emerging Infectious Diseases <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2704&busca=1&t=ibge-divulga-estimativas-populacionais-municipios-2014>
99. Chao A, Tsay PK, Lin S-H, Shau W-Y, Chao D-Y. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. Stat Med. 2001; 20(20):3123–57.
100. Hook EB, Regal RR. Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations. Epidemiol Rev. 1995;17(2):243–64.
101. Chapman DG. Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. [Internet]. Berkeley (CA): University of California Publications in Statistics; 1951 [citado em 9 de Jan 2020]. 131–160 p. Disponível em: <http://hdl.handle.net/2027/wu.89045844248>
102. Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. Stat Med. 2001; 30;(20):3123–57.
103. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. [Internet]. Diário Oficial da União, 12 2013 p. 59. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

104. Resolução N° 510, de 07 de abril de 2016 [Internet]. Diário Oficial da União, 98 2016 p. 44–6. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>
105. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: Concepts and controversies. *The Lancet Neurology*. 2013; 12:1180–8.
106. Sala de Situação – Secretaria de Saúde do Distrito Federal - SES-DF [Internet]. [citado em 15 de Nov 2020]. Disponível em: <http://info.saude.df.gov.br/area-tecnica/>
107. Malta JMAS, Ramalho WM. Increase in Guillain-Barré syndrome hospitalizations in Brazil: an ecological study. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020;29(4):1–11.
108. Peters R, Stevenson M. Zika virus diagnosis: challenges and solutions. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(2):142–6.
109. Medina Coeli C, Peixoto Veras R, da Silva Freire Coutinho E. Metodologia de captura-recaptura: uma opção para a vigilância das doenças não transmissíveis na população idosa. 2000; 16(4):1071-1082.
110. Frenzen PD. Economic cost of Guillain-Barré syndrome in the United States. *Neurology*. 2008;71(1):21–7.
111. CNES - Recursos Físicos - Hospitalar - Leitos de internação - Brasil [Internet]. [citado em 12 de Nov de 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?cnes/cnv/leintbr.def>
112. POF 2017-2018: Famílias com até R\$ 1,9 mil destinam 61,2% de seus gastos à alimentação e habitação [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. 2019 [citado em 16 de Out de 2020]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/25598-pof-2017-2018-familias-com-ate-r-1-9-mil-destinam-61-2-de-seus-gastos-a-alimentacao-e-habitacao>

9. Apêndice I Manuscrito – Sensibilidade da Vigilância da Síndrome de Guillain-Barré na Capital Brasileira, utilizando o Método de Captura-Recaptura submetido ao Journal of Infection in Developing Countries (JIDC)

Sensitivity of Guillain-Barre Syndrome Surveillance in the Brazilian Capital, using the Capture-Recapture Method.

Ana Flávia de Moraes Oliveira^{1,2,4}, Luciana Guerra Gallo^{1,2}, Mábia Milhomem Bastos², Amanda Amaral Abrahão^{2,6}, Paulo Rufalco-Moutinho², Juliane Maria Alves Siqueira Malta⁶, Klaus Kleydmann Sabino Garcia⁶, Luiza Moraes de Matos^{1,2,3}, Wildo Navegantes de Araújo^{1,2,5,7}

1-Graduate Program in Tropical Medicine, University of Brasília. Center for Tropical Medicine, Brasília, DF, Brazil. **2-** Zika and other Arbovirus Cohort Studies – ZARICS, University of Brasília. Center for Tropical Medicine, Brasília, DF, Brazil. **3-** Department of Infectious Diseases at Hospital Materno Infantil de Brasília, DF, Brazil. **4-** Federal Institute of Education, Science and Technology of Tocantins – IFTO - Araguaína, TO, Brazil. **5-**University of Brasília. Brasília, DF, Brazil. **6-**Brazilian Ministry of Health, Brasília, DF, Brazil. **7-** National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Corresponding author

Ana Flávia de Moraes Oliveira

Federal Institute of Education, Science and Technology of Tocantins - IFTO - Araguaína, TO, Brazil

Tel: +55-63 3411-0300

Email: enf.anamorais@gmail.com

Abstract

Objective: estimate the sensitivity of sentinel surveillance for monitoring cases of Guillain-Barre Syndrome (GBS) in the Brazilian Federal District from 2017 to 2019. **Methods:** assessment of sensitivity to detect GBS between March 2017 and May 2019 in a public referral hospital, using the capture-recapture method based on the Chapman estimator and comparing three GBS data sources: the hospital-based sentinel surveillance system (VSBH), Human Immunoglobulin Dispensing Records System (RDIH), and Hospital Information System (SIH). **Results:** A total of 259 possible cases were identified (captured). Of these, 58 were confirmed and most resided in the Federal District. The VSBH showed the greatest sensitivity in case identification. The temporal distribution of cases showed periods with no cases identified, although more were registered from October to May. **Conclusions:** It is important to note that one-third of the cases identified in the different data sources do not converge, demonstrating that no single surveillance system is 100% effective. The severity and possible increase in cases related to GBS demonstrates the need for an improved surveillance system capable of monitoring and

following-up cases involving neurological syndromes, regardless of the event preceding infection.

Keywords: surveillance system; Guillain-Barre Syndrome; arboviruses

Running Title: Sensitivity of Guillain-Barre Syndrome Surveillance

Introduction

Guillain-Barre Syndrome (GBS) is an acute immune-mediated polyneuropathy that compromises the peripheral and cranial nerves. It is characterized by rapid-onset paresthesia accompanied by progressive weakness in the lower extremities followed by symmetric ascending paralysis [1]. Its etiology has yet to be fully elucidated; however, most cases are preceded by viral, respiratory or gastrointestinal infections, immunization or surgery [2].

The estimated global incidence rate of GBS from 1966 to 2009 was between 0.8 and 1.9 cases per 100,000 person-years [3]. In the Americas, between 0.4 and 2.12 cases were reported per 100,000 people from 2015 to 2018 [4]. Although GBS can affect any age group, it is more likely to occur in older men. Specific treatment for the condition aims to accelerate the recovery process, reducing complications associated with the acute phase and mitigating long-term neurological deficits, and includes the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin, both of which are available through the Brazilian National Health System (SUS) [5].

With the introduction of new viruses such as Zika (ZIKV) [6] and Chikungunya (CHIKV) [7] in the Americas, including Brazil, there has been an increase in registered cases of neuroinvasive diseases [4]. The high rate of hospitalizations, along with treatment and rehabilitation, incurs a heavy burden, including significant financial costs for those affected and the lifelong sequelae, as well as early death resulting in loss of productivity for individuals and society as a whole [8].

In response to the growing number of cases of GBS and other neurological disorders, the Brazilian Ministry of Health proposed using a hospital-based sentinel

surveillance system (VSBH) to monitor these diseases. The system was implemented in all the country's capital cities and investigates the presence of arbovirus infection preceding neurological symptoms. In addition, VSBH aimed to provide a framework for diagnosing, treating and monitoring cases of acute viral encephalitis, acute transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis and GBS. The surveillance protocol for neuroinvasive diseases includes mandatory reporting and investigation of enteroviruses in the feces for all cases of acute flaccid paralysis (AFP) in individuals under 15 years old and in all health care units nationwide as a mechanism for global polio surveillance [9, 10].

The ability of VSBH systems to identify the most frequent neuroinvasive diseases, such as GBS, remains unknown. As such, in March 2017, a hospital-based sentinel surveillance system was implemented to monitor GBS (VS-GBS), in conjunction with a clinical cohort study to identify and monitor patients hospitalized at a public referral hospital in the Federal District (HPRDF) [8]. Analysis of the VS-GBS sensitivity by comparing different data sources may provide important information on the usefulness of health surveillance systems in detecting cases. As such, the aim of the present study was to estimate the sensitivity of the VS-GBS in the Federal District, comparing three different data sources between 2017 and 2019.

Methodology

Study design

This is a sensitivity analysis for GBS detection between March 2017 and May 2019.

Study site

The study was conducted at a tertiary referral hospital (HPRDF), which became a sentinel surveillance facility in September 2017, when the Ministry of Health proposed a

VSBH to monitor neuroinvasive diseases caused by arboviruses [9]. However, it has functioned as a VS-GBS since March 2017, when our study began.

The hospital staff consists of 1,434 doctors and 4,037 workers from other health fields. The facility is structured to provide treatment across 13 clinical and 14 surgical specialties and has 6 types of intensive care units (ICUs) with a total of 661 beds, 27 of which are allocated to clinical neurology [11].

It serves as a critical care referral center for residents of the Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas (RIDE), which consists of the Federal District (DF), and 19 municipalities in the state of Goiás, (Midwest Brazil), and two municipalities in Minas Gerais (Southeast Brazil), with a total area of 56,433.53 km² and an estimated 4,118,154 inhabitants in 2014 [12, 13] – Figure 1.

Study population and case definition

The study population consisted of individuals with GBS resident in the RIDE, based on records from three information systems: (i) the hospital-based sentinel surveillance system for monitoring GBS (VS-GBS) described by Peixoto et al. 2019 [8]; (ii) the Human Immunoglobulin Dispensing Records System (RDIH) affiliated with the Federal District Department of Health; and (iii) the Hospital Information System (SIH). Cases were recorded under the code G61.0, in accordance with the International Classification of Diseases (ICD-10).

Due to the availability of ICU beds and its specialized neurology department, the HPRDF received suspected cases of GBS who exhibited rapid-onset paresthesia accompanied by progressive weakness in the lower extremities followed by symmetric ascending paralysis, with confirmation based on the Brighton criteria [1, 14].

Data collection and cases confirmation

In order to establish the study population, data were collected from three sources, with cases registered in the VS-GBS confirmed by a team of neurologists at the HPRDF that registered case admissions and then advised the research team.

Cases identified by the SIH were selected based on the ICD-10: G61 code allocated on admission to the HPRDF and individuals registered in the RDIH were initially identified by name, after which their medical charts were located to provide a summary of the case characteristics. Cases that exhibited levels 1, 2 or 3 of diagnostic certainty according to the Brighton criteria were confirmed and those at levels 4 or 5 discarded [14]. Cases identified in the SIH and RDIH were analyzed independently by two trained health professionals. Differences encountered during this classification were discussed individually with experts in order to reach a consensus.

It is important to highlight that the RDIH was selected as an object of study because the specific treatment strategy adopted by the HPRDF for GBS is intravenous immunoglobulin.

Capture and recapture

Following identification of GBS cases in the different data sources, the information was considered concordant when the same records were found in all three sources (VS-GBS, RDIH and SIH). Next, a Venn diagram was constructed to illustrate case distribution.

The capture-recapture method was used to assess the effectiveness and capacity of the data sources in identifying GBS cases, based on the Chapman estimator and considering the following assumptions: studies involving closed cohorts; small sample size found in each source; exclusion of duplicate cases; and two-by-two comparison between data sources. The capture-recapture technique is widely used in ecology research and wildlife surveys, but has also gained ground in epidemiological models, particularly when aimed at validating surveillance systems, since it provides a more precise estimate of incidence than traditional methods, such as passive surveillance [15–17].

Given that GBS is a rare, potentially serious and high-cost disease, the tool is useful in terms of improving surveillance systems created to identify its real pattern of occurrence. As such, the Chapman estimator was used to assess the estimated number of cases and their variance, resulting in an analysis of the overall sensitivity of the VS-GBS compared to the RDIH and SIH.

The following formulas were used to estimate the number of GBS cases identified by each data source and the respective 95% confidence interval (CI95%) [15, 16]: the number of estimated cases (N) was calculated by the sum of the cases identified in the first data source plus one (+1), multiplied by the sum of the cases identified by the second source plus one (+1), divided by the number of converged cases in both sources plus one (+1), and subtracting one (-1) from the result.

$$N (estimated) = \frac{(B + 1) (C + 1)}{(A + 1)} - 1$$

The variance of N was calculated as follows: Numerator sum of the cases identified in the first data source plus 1 (B+1), multiplied by the sum of the cases identified in the second source plus 1 (C+1), multiplied by the difference between the total cases identified in the first source and the converged cases of both data sources (B-A), multiplied by the difference between the total cases identified in the second source and the converged cases of both data sources (C-A). Denominator: sum of the converged cases between both sources (A) plus 1 (+1), multiplied by the sum of the converged cases between both sources (A) plus 1 (+1), multiplied by the sum of the converged cases between both sources (A) plus 2 (+2). Finally, the numerator is divided by the denominator.

$$Variance (N estimated) = \frac{(B + 1) (C + 1) (B - A) (C - A)}{(A + 1) (A + 1) (A + 2)}$$

The 95% confidence interval was calculated by adding or subtracting 1.96 from the estimated N value (to determine the maximum and minimum value) and then multiplying the result by the square root of the variance of N.

$$95\%CI = N estimated \pm 1.96 \sqrt{Variance (N estimated)}$$

Data processing and analysis

Descriptive analysis was performed using absolute and relative frequency for categorical variables, Microsoft Office Excel 2016® to generate tables and graphs and Qgis version 2.18.9 to create maps.

Ethical considerations

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Brasília School of Medicine under protocol number 1.989.868, and the Federal District Department of Health (protocol number 1.910.158).

Results

In the process of identifying cases from the three data sources analyzed (Figure 2), 139 possible GBS cases were captured, 123 of which were confirmed. Considering the total number of cases identified in the three data sources (VS-GBS, RDIH and SIH), SIH captured the largest number of GBS cases (47), followed by VS-GBS (42) and RDIH (34), as demonstrated in Figure 3. One-third of the cases were identified in all three sources simultaneously.

The number of identified and confirmed GBS cases per source is described in Figure 2. The VS-GBS confirmed the highest number of cases among those registered, whereas SIH captured the largest number of cases but recorded the greatest variation in case confirmation. The RDIH obtained the lowest number of registered and confirmed cases.

Analysis of case distribution according to month and data source (Figure 4) demonstrated a greater concentration of cases from October 2017 to April 2018, with cases captured by all three sources, albeit at different intensities. Although RDIH registered the fewest cases overall, it was the only source to detect cases in September 2017, as observed for SIH in November 2018. Periods when no cases were registered exhibited similar time profiles. It is important to note that no cases were registered by RDIH after February 2019.

Assessment of geographic distribution by place of residence revealed that most of these individuals reside in the Federal District. The points indicating the homes of GBS cases identified by VS-GBS and SIH are concentrated in similar regions and closer to the HPRDF when compared to the RDIH data source, which exhibits greater dispersion and distance from the HPRDF (Figure 4).

A comparison of common cases between paired sources indicated that the lowest estimate was recorded by VS-GBS x RDIH, while SIH x RDIH registered the largest number of estimated cases and the greatest variance among all the sources analyzed. Considering CI95%, the actual estimated number of cases across the three paired sources varies from 50 to 68 cases (Table 1). The minimum value established by CI95% was still higher than those recorded for all the data sources.

The highest percentage of coverage in GBS case identification was obtained between VS-GBS and SIH (Table 1) and the lowest for the RDIH system. As expected, the SIH sowed the lowest rate of under-reporting and the RDIH the highest.

Discussion

The present study assessed the sensitivity of a VS-GBS system in detecting GBS cases compared to two other data sources, namely the RDIH and SIH, between 2017 and 2019. Comparison of the three data sources demonstrated that the SIH and VS-GBS exhibit greater sensitivity in identifying cases, with $n=42$ and $n=47$, respectively, when compared to the RDIH.

Of the three sources analyzed, the VS-GBS confirmed the largest number of registered cases, whereas SIH identified the highest number but showed the greatest variation for confirmed cases. The HPRDF is a tertiary referral hospital for the RIDE that provides specialized services and has a team of neurology specialists [11]. It is believed that these conditions favor early identification of cases admitted to the hospital exhibiting symptoms compatible with GBS, which are more likely to be detected by the SIH based on the ICD G61.0 code. The SIH is used to register procedures related to all hospital admissions within the Brazilian public health system in order to subsidize hospital billing [18, 19].

Since no surveillance system is 100% effective [20], there are periods in which no cases were identified by the VS-GBS. Although sentinel surveillance systems are a good strategy in monitoring cases, flaws are evident in the case records due to the possibility of intermittent identification depending on the particularities of the healthcare team involved [21]. In the present study, shortcomings in case registration are believed to have occurred during the absence of more experienced healthcare professionals at certain times due to vacations or staff reshuffling.

Cases detected more frequently by the VS-GBS and SIH were those that lived near the HPRDF. Individuals residing further away may have accessed the hospital through the service of Access to Healthcare Regulations (*Regulação do Acesso à Assistência*), which organizes and qualifies access to health services, albeit without a diagnostic hypothesis for GBS (ICD G61.0). The gateway by which patients entered the different systems may have influenced suspected diagnoses, since multidisciplinary teams in the Federal District may be more sensitive to identifying GBS when compared to those from other Brazilian states, thereby affecting SIH and VS-GBS.

Sentinel surveillance systems in other countries suggest greater coverage when compared to other data sources. In Puerto Rico and New York, sentinel systems for GBS identified more than 90% of estimated and observed cases when compared to another data source [22, 23]. These findings indicate that although the Federal District sentinel system here provides standard coverage, shortcomings are evident and in-depth analysis is needed in order to improve its autonomy. Models based on specialist physicians may be more sensitive in terms of identifying cases than service-based sentinel systems.

The capture-recapture method in conjunction with the Chapman estimator demonstrated that one-third of the cases recorded in the different data sources did not converge. This indicates uncertainty when registering information, particularly in terms of controlling the dispensation of specialty drugs. Although the HPRDF is responsible for 70% of cases registered under ICD G61.0 and treated by the Federal District public health service [18], the magnitude of the problem may be underestimated. On the other hand, the tool used to estimate the number of cases is a mathematical model and therefore subject to its own limitations. As such, it is possible that the number of cases identified represents the real incidence in the population, although this is unlikely.

Furthermore, it is important to note three possible limitations of this study: i) analysis of secondary data used for the RDIH and hospital admission billing (SIH). Although neither of these systems are epidemiological information systems, they can be used as a proxy to identify GBS cases. The SIH is more reliable given the number of studies that use the system as a data source, and its results are consistent with the literature, further strengthening its relevance [19, 24]; ii) analysis of cases registered under ICD G61.0 on admission, which may have underestimated the number of suspected cases, since other possible GBS cases may not have been recorded using this code on admission to the hospital. However, this is not believed to have occurred in many cases since the SIH obtained the highest number of registered cases; iii) analysis of individual medical charts, since some information may not have been recorded. Nevertheless, most of the charts in this study were properly filled out by multidisciplinary teams specialized in caring for neurological disorders.

Although GBS is a rare condition, the emergence of arboviruses prompted an increase in registered cases in different regions of Brazil and other countries demonstrating the severity of the disease and the high costs involved in treating these patients [8]. We believe that an enhanced specialist-centered surveillance system at sentinel hospitals is capable of improving the monitoring and follow-up of cases related to neurological syndromes and not only those involving arboviruses [9] or acute flaccid paralysis (AFP) [10]. Thus, it is possible to identify the actual pattern of occurrence and propose control tools.

Further research is needed to analyze the current surveillance systems for arbovirus-related neuroinvasive diseases and AFP in Brazil. Additionally, we propose the

implementation of a system capable of consistently monitoring neuroinvasive diseases regardless of the preceding event, with a focus on the sentinel physician as opposed to the sentinel hospital.

Conclusion

Our results are unprecedented in Brazil in terms of assessing records of GBS cases across three independent data sources. The VS-GB and SIH systems identified the highest number of cases and the RDIH the lowest.

Given the possible increase in GBS-related cases and their severity, there is a need for improved surveillance systems capable of monitoring and following-up cases related to neurological syndromes and not only those involving arboviruses [9] or AFP [10]. This will make it possible to identify the actual pattern of occurrence and propose control tools whenever possible.

The incidence of GBS is rising across several regions in the presence of emerging and reemerging infectious diseases, such as arboviruses. This scenario heightens awareness regarding the severity of GBS and the high costs involved in treating these patients [8]. Assessing how close estimates are to the actual number of cases will make it possible to predict the resources needed by the health system.

Acknowledgments: The authors are grateful to the institutions that funded this project, including the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazilian Ministry of Health and the Research Support Foundation of the Federal District (FAP-DF).

Authors' contributions: AFMO, LGG and WNA designed the study. AFMO selected the medical charts, compiled a summary of the clinical information, created the database and the maps available in the manuscript. LMM revised the data extracted from the charts. AFMO, LGG, MMB, PRM, AAA, JMASM, LMM, KKSG and WNA contributed to data

analysis and interpretation and helped write the manuscript. All the authors were responsible for revising the manuscript, and read and approved the final version.

Conflicts of interest: None to declare.

References

1. Burns TM (2008) Guillain-Barré Syndrome. *Semin Neurol* 28(2):152–167.
2. Rowland LP (2007) *Tratado de Neurologia*, 11th ed. Rio de Janeiro – RJ: Guanabara Koogan 1151 p.
3. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW (2011) Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 36:123–133.
4. Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y (2019) Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 13:1–19.
5. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA (2016) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388:717–727.
6. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI (2015) Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 21:1885–1886.
7. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, Azevedo R do S da S, da Silva DEA, da Silva EVP, da Silva SP, Carvalho VL, Coelho GE, Cruz ACR, Rodrigues SG, da Silva Gonçalves Vianez JL, Nunes BT, Cardoso JF, Tesh RB, Hay SI, Pybus OG, da Costa Vasconcelos PF (2015) Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* 13:102–112.
8. Peixoto HM, Romero GAS, de Araújo WN, de Oliveira MRF (2019) Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Brazil: a cost-of-illness study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 113:252–258.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças, Transmissíveis (2017) Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus. Available: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_sentinela_doencas_arbovirus.pdf . Accessed: 04 July 2019.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. (2019) Guia de Vigilância em Saúde. Available: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf 3rd ed. Accessed 10 January 2020.
11. Brasil. Ministério da Saúde. CNESnet - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (2019). http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5300100010456. Accessed 6 Dec 2019.
12. Brasil. Secretaria de Estado de Planejamento, Orçamento e Gestão do Distrito Federal – SEPLAG (2017) Atlas do Distrito Federal – 2017. Available: <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Atlas-do-Distrito-Federal-2017.pdf>. Accessed 17 July 2019.
13. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2014) Estimativas populacionais dos municípios. Available: <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2704&busca=1&t=ibge-divulga-estimativas-populacionais-municipios-2014>. Accessed 15 January 2020.
14. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, Burwen DR, Cornblath DR, Cleerhout J, Edwards KM, Heininger U, Hughes R, Khuri-Bulos N, Korinthenberg R, Law BJ, Munro U, Maltezou HC, Nell P, Oleske J, Sparks R, Velentgas P, Vermeer P, Wiznitzer M, Brighton Collaboration GBS Working Group (2011) Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 29:599–612.
15. Chao A, Tsay PK, Lin S-H, Shau W-Y, Chao D-Y (2001) The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med* 20:3123–3157.

16. Chapman DG (1951) Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. Available: <http://hdl.handle.net/2027/wu.89045844248> Berkeley (CA): University of California Publications in Statistics. Accessed 09 January 2020.
17. Hook EB, Regal RR (1995) Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations. *Epidemiol Rev* 17:243–264.
18. Brasil. Ministério da Saúde – Portal da Saúde (2019) Informações de Saúde (TABNET) Sistema de Informação Hospitalar. Available: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=25>. Accessed 11 December 2019. Accessed 11 December 2019.
19. Machado JP, Martins M, Leite I da C (2016) Qualidade das bases de dados hospitalares no Brasil: alguns elementos. *Rev Bras Epidemiol* 19:567–581.
20. Alves Waldman E (1998) Usos da Vigilância e da Monitorização em Saúde Pública. *Inf Epidemiol Sus* 7:7–26
21. Hammann EM, Laguardia J (2000) Reflexões sobre a vigilância epidemiológica: Mais Além da Notificação Compulsória. *Inf Epidemiológico do Sus* 9: 211–219.
22. Giambrone GP, Zansky SM, Eidson M, Duncan PG, McNutt LA, Birkhead GS (2013) Guillain-Barré syndrome surveillance during national influenza vaccination campaign, New York, USA, 2009. *Emerg Infect Dis* 19:1956–1962.
23. Major CG, Dirlikov E, Medina NA, Lugo-Robles R, Matos D, Muñoz-Jordán J, Colón-Sánchez C, García-Negrón M, Olivero-Segarra M, Malavé-González G, Thomas DL, Luciano CA, Waterman SH, Sejvar J, Sharp TM, Rivera-García B (2018) Implementation and evaluation of guillain-barré syndrome surveillance in puerto rico during the 2016 zika virus epidemic. *P R Health Sci J* 37: S85–S92
24. Azevedo Bittencourt S, Antonio Bastos Camacho L, do Carmo Leal M (2006) O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *carderno de saúde pública* 22:19–30

Decisão editorial

Notifications



[JIDC] Editor Decision

2021-03-01 22:46 GMT

anaflavia oliveira:

We have reached a decision regarding your submission to The Journal of Infection in Developing Countries, "Sensitivity of Guillain-Barre Syndrome Surveillance in the Brazilian Capital, using the Capture-Recapture Method.: Sensitivity of Guillain-Barre Syndrome Surveillance ".

Our decision is to accept the manuscript after revision. Please check the english styhle. Have a look to the bibliography some are uncomplited. Upload the revised manuscript in three weeks according the suggestions of the reviewer. In a separate letter answer point by point to the queries of the reviewer

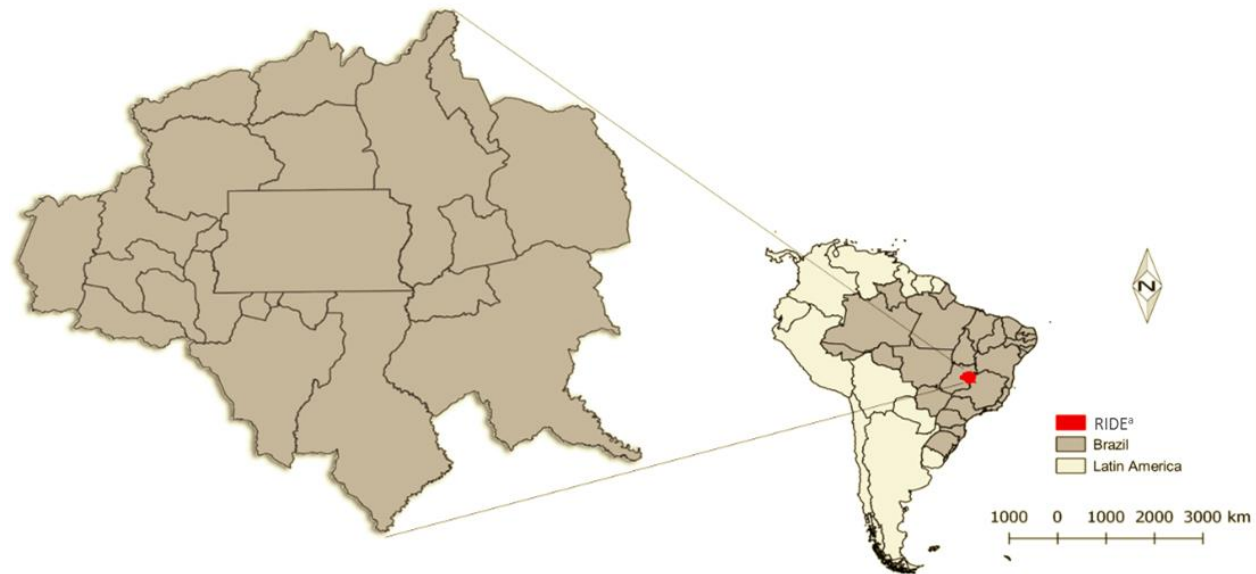
Salvatore Rubino
Università degli Studi di Sassari
srubino@jdc.org

Salvatore Rubino, Editor in Chief JIDC

Supplementary files legends

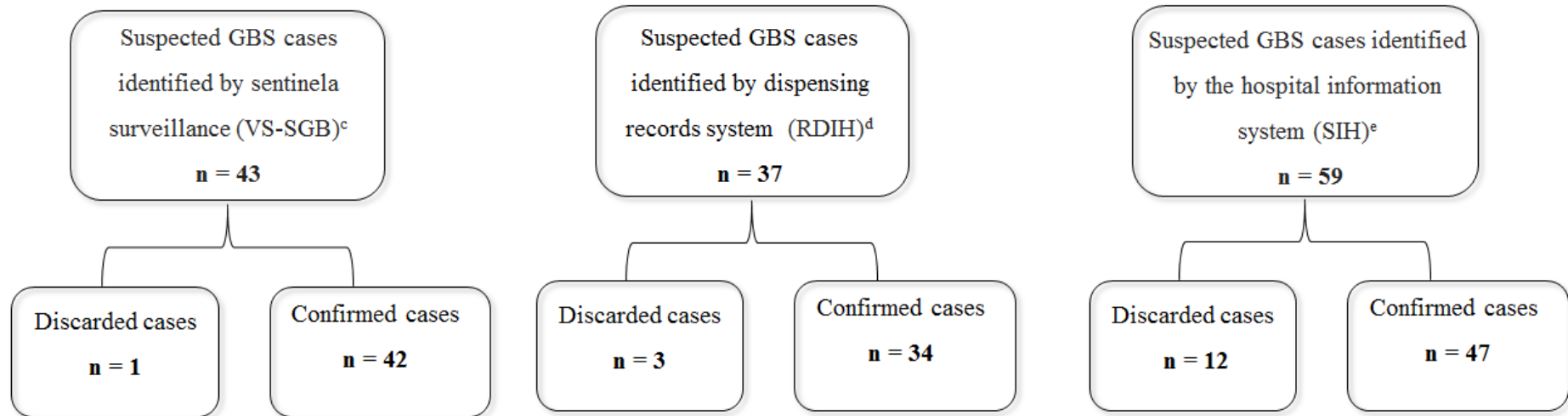
Figures

Figure 1. Geographic area of the study site – RIDE^a



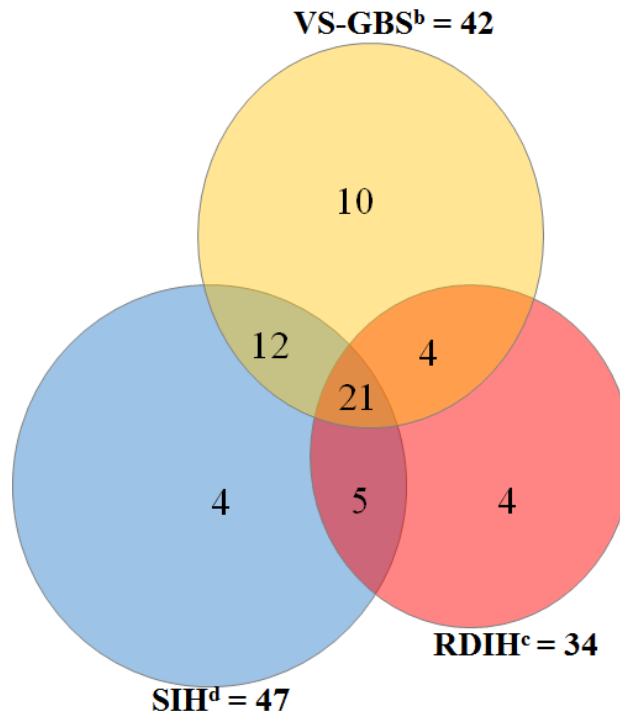
RIDE^a: Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas

Figure 2. GBS^a cases identification by data source and confirmation status. RIDE^b, Brazil, 2017-2019.



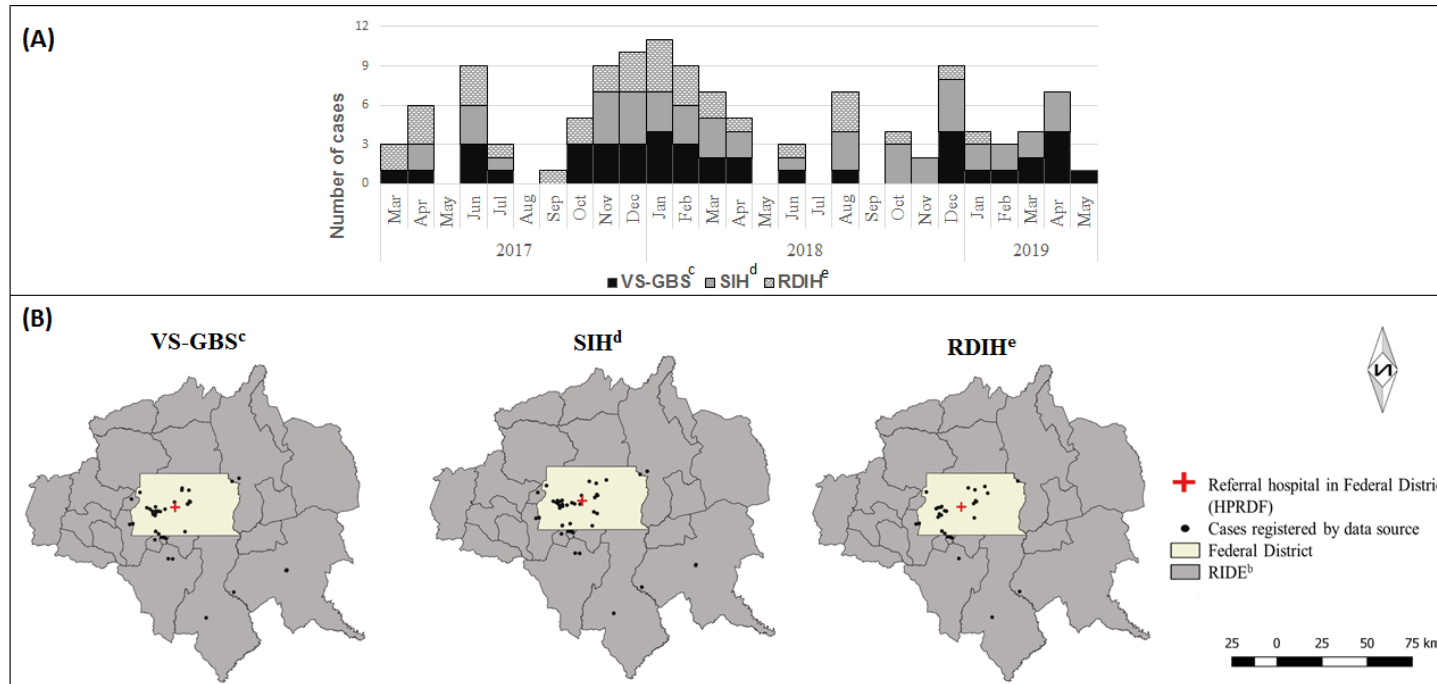
GBS^a – Guillain-Barre Syndrome; RIDE^b - Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas; VS-GBS^c – Sentinel Surveillance for Monitoring GBS Cases; RDIH^d – Human Immunoglobulin Dispensing Records System; SIH^e – Hospital Information System;

Figure 3. GBS^a cases confirmed by the VS-GBS^b, RDIH^c and SIH^d data sources. RIDE^e, Brazil, 2017-2019.



GBS^a – Guillain-Barre Syndrome; VS-GBS^b – Sentinel Surveillance for Monitoring GBS Cases; RDIH^c – Human Immunoglobulin Dispensing Records System; SIH^d – Hospital Information System; RIDE^e - Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas;

Figure 4. Number of confirmed GBS^a cases by place of residence, identification source and month of symptom onset. RIDE^b, Brazil, 2017-2019.



(A) Number of confirmed GBS cases by identification source and month of symptom onset; (B) Number of confirmed GBS cases by place of residence; GBS^a – Guillain-Barre Syndrome; RIDE^b - Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas; VS-GBS^c – Sentinel Surveillance for Monitoring GBS Cases; SIH^d – Hospital Information System; RDIH^e – Human Immunoglobulin Dispensing Records System;

Tables

Table 1. Observed and estimated cases, coverage and underreporting of GBS^a by comparing paired data sources. RIDE^b, 2017-2019

Data sources	Observed	Estimated	Variance	IC 95%	Coverage		Underreporting	
	N	N	N		(%)	(%)	(%)	(%)
SV-GBS ^c x SIH ^d	33	60	6	55 - 65	SV-SGB	HIS	SV-SGB	HIS
					70	78	30	22
SV-GBS ^c x RDIH ^e	25	57	13	50- 64	SV-SGB	IDRFDS	SV-SGB	IDRFDS
					74	60	26	40
SIH ^d x RDIH ^e	26	61	14	54 - 68	HIS	IDRFDS	HIS	IDRFDS
					77	56	23	44

GBS^a – Guillain-Barre Syndrome; RIDE^b- Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas; VS-GBS^c – Sentinel Surveillance for Monitoring GBS; SIH^d – Hospital Information System; RDIH^e - Human Immunoglobulin Dispensing Records System.

10. Apêndice II Manuscrito – Custos da Síndrome de Guillain-Barré no Distrito Federal: a perspectiva do paciente em um estudo de custo da doença submetido ao periódico “Transactionsofthe Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene” (RSTMH).

Costs of Guillain-Barre Syndrome in the Brazilian Federal District: patient perspective

Ana Flávia de Moraes Oliveira^{a,c*}, Luciana Gerra Gallo^a, Mábía Milhomem Bastos^{a,d}, Amanda Amaral Abrahão^{a,d}, Klauss Kleydmann Sabino Garcia^{a,d}, Jeane Kelly Silva de Carvalho^a, Lilian de Paula Macedo^a, Wildo Navegantes de Araújo^{a,b}, Henry Maia Peixoto^{a,b}

^aCentre for Tropical Medicine, University of Brasília (UnB), University Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília—DF 70904970, Brazil;

^bNational Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Porto Alegre, Rio Grande do Sul 90035-903, Brazil;

^cFederal Institute of Education, Science and Technology of Tocantins, Araguaína – Tocantins 77824-838, Brazil

^dSecretariat of Health Surveillance, Ministry of Health of Brazil, Brasília – Federal District 70058-900, Brazil,

*Corresponding author: Tel: +55 63 99258 3705; Email: enf.anamorais@gmail.com

Introduction: Though rare, Guillain-Barré Syndrome (GBS) has a high economic burden, with consequences for families and society. This study aimed to estimate the total cost of GBS, per individual and per variant of the disease, and its effect on household income, from the perspective of patients.

Methods: This was a cost-of-illness study from the perspective of patients and their families, with a time horizon from disease onset to six months after discharge. The total cost of GBS was estimated by bottom-up microcosting, considering direct and indirect costs.

Results: the median cost of GBS per individual was US\$ 1,635.5, with direct costs accounting for 64.3% of this amount. Among the variants analyzed, AMSAN (US\$ 4,660.1) and AIDP (US\$ 2,017.0) exhibited the highest costs when compared to AMAN (US\$ 1,635.5) and MFS (US\$ 1,464.8). The costs involved compromise more than 20% of the household income of 24 (52%) patients, respectively.

Conclusion: This study demonstrated how costly GBS can be. It is hoped that decision makers will analyze these results with a view to improving the structure of healthcare services.

Keywords: COST OF ILLNESS, ECONOMIC ANALYSIS, GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

Introduction

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is among the most widely studied neurological disorders. An autoimmune disease, its incidence in Western countries varies from 0.81 to 1.89 cases per 100,000 person-years, with a growing trend with increasing age¹. The most frequent initial clinical findings are symmetrical, ascending, and bilateral limb paresthesia. Approximately 25% of severely affected patients require mechanical ventilation, with an estimated mortality rate of 3 to 7%².

Several electrophysiological subtypes or variants of GBS have been described. Most of the cases reported fall under the demyelinating subtype (52%), such as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), which is more prevalent in Europe and the Americas (60 – 80%). The axonal variants acute motor axonal neuropathy (AMAN) and acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) account for 10% of GBS cases and are typically identified in Asian countries (23 – 60%). Miller Fisher Syndrome (MFS) is rare, but more frequent in Asia (34%). The axonal variants (AMAN and AMSAN) generally have a worse prognosis with slow recovery due to axonal degeneration^{2,3}. Most cases of GBS are preceded by stimuli or infections that trigger a cascade of immunological effects, making individuals vulnerable to the syndrome⁴.

Though rare, GBS has a high economic burden given its major economic impact on patients and the consequences for their families and society. Considering only economic consequences, a study in the United States, in 2004, evaluated the economic burden of GBS cases irrespective of etiology and estimated that the cost to society was US\$ 1.7 billion⁵. In Brazil, the cost of GBS associated with Zika virus from the perspective of the Brazilian public health system (Sistema Único de Saúde – SUS) and society was US\$ 3,986,435.23 and US\$ 11,997,225.85, respectively, in 2016⁶.

GBS is known to be costly for both healthcare systems and society as a whole. However, the economic burden on patients, who are directly affected by the disorder, needs to be better understood. In light of the above, this study aimed

to estimate the total cost of GBS, per case and per variant, and its effect on average household income, from the perspective of patients.

Materials and methods

This was a cost-of-illness study from the perspective of patients with GBS and their families, with a time horizon from the onset of neurological signs and symptoms to six months after discharge. The total cost of GBS was estimated by bottom-up microcosting, considering the direct (medical and nonmedical) costs to patients and their families and loss of income due to morbidity and mortality.

Study population and case definition

The study population consisted of GBS cases diagnosed according to the Brighton criteria⁷, treated and monitored at the Public Reference Hospital of the Federal District (PRHFD), which treats more than 70% of GBS cases in the Brazilian Federal District (FD). Eligible patients were those who resided in the Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas (RIDE), composed of 19 municipalities in the state of Goiás, two in Minas Gerais state, and the Federal District. The geographic area of the RIDE is 56,433.53 km², with an estimated population of 4,118,154 inhabitants (figure 1)^{8,9}. The study was conducted from March 2017 to May 2019.

The study population was compiled using three sources for case identification. The primary source was the hospital-based sentinel surveillance system established by the hospital research group to monitor cases of GBS, referred to here as the SS-GBS. The neurology department of the PRHDF uses the SS-GBS to advise the research group of new GBS cases treated at the hospital. In the event that a specific case could not be identified via the SS-GBS, other data sources were consulted.

The dispensing of immunoglobulin, used to treat most cases of GBS¹⁰, is controlled by the special drug dispensing pharmacy of the Federal District

Department of Health (SES-DF), referred here as the Human Immunoglobulin Dispensing Records System (HIDRS). The medical charts for all the records of immunoglobulin dispensed during the study period were analyzed, including cases not registered in the SS-GBS.

Cases were also identified using the Hospital Information System (SIH), a billing system that records all patients admitted to public hospitals in Brazil. On admission, all doctors must indicate the reason for a patient's hospitalization using the ICD-10 code (International Classification of Diseases) for suspected GBS. All the medical charts of patients in the SIH admitted under the specific ICD-10 code for GBS (G61.0) not detected by the other systems (SS-GBS and HIDRS) were examined.

Cases obtained from the SS-GBS were identified by PRHFD neurologists who registered patient admissions and advised the research team in order to proceed with the interview protocols. The charts of cases identified via the HIDRS and SIH were analyzed in detail by neurologists for confirmation or exclusion.

Cases identified by the three data sources and classified at levels 1, 2, or 3 of diagnostic certainty according to Brighton criteria were confirmed, and those at levels 4 or 5 excluded⁷.

Variables of interest for costing and information sources

Following analysis and confirmation of GBS cases, the patients were invited to take part in the study. Those who consented were interviewed using a data collection instrument validated by healthcare professionals trained in its application. Information was obtained for the following three periods: i) time between the onset of neurological symptoms and admission to PRHFD; ii) hospitalization period and; iii) six months after discharge.

The cases identified by the SS-GBS were interviewed in person at two different times: after discharge from the hospital and six months later. At the first interview, questions pertained to the time between the onset of neurological symptoms and admission to PRHFD and the hospitalization period; and the second covered the six months after discharge. For cases obtained from the SIH

and HIDRS, a single in-person interview was conducted, addressing the onset of neurological symptoms, the hospitalization period, and the six months following discharge.

The interviewers were professionals trained in working with and applying the questionnaire. The interviews were conducted in a location chosen by the patients or family members and were attended by the patient and any family members who actively participated in the patient's rehabilitation.

Costs were estimated in Brazilian reais (R\$) and converted into US dollars (US\$) using the average official exchange rate for 2018 (R\$ 3.52 = US\$ 1).

Direct nonmedical costs

Direct nonmedical costs were those related to travel, food and, 'other costs' for patients and their accompanying persons.

Travel costs for patients and accompanying persons between the onset of neurological symptoms and admission to the PRHFD were calculated by multiplying the amount spent on the last journey by the number of journeys for the period. Travel costs for accompanying persons during the hospital stay were determined by multiplying the number of hospitalization days by the cost of the patient's last journey before admission. For the period after discharge from the hospital, the cost of the last journey was multiplied by the number of journeys for the period for patients and accompanying persons.

Food costs from symptom onset to admission were calculated by multiplying the amount spent at the last hospital visit by the number of journeys for patients and accompanying persons. Food-related costs were not estimated during hospitalization because the hospital provides patients and their accompanying persons with food free of charge. For the six-month period after discharge, food costs were determined by multiplying the amount spent at the patient and accompanying person's last visit by the number of journeys made during the period.

The “other costs” category (including the purchase of equipment, home adaptation, and hiring specialized assistants) was calculated based on the amounts reported by the individuals from symptom onset to admission and after discharge. The “other costs” category was not estimated during hospitalization because the hospital provides the necessary support during treatment.

Direct medical costs

Direct medical costs were estimated by adding the amounts spent on consultation fees, tests, and medication before and after admission, identified during the interviews. These costs were not calculated for the hospital stay because the facility provides these services free of charge during this period. It is important to note that although the participants were treated free of charge through the Brazilian National Health System, some required private services before and after hospitalization, generating costs to the patients.

Indirect costs

Indirect costs were loss of income from formal or informal employment for patients and accompanying persons who reported lost earnings during the interviews. Individuals of working age (18 to 65 years for men and 18 to 60 years for women) were considered eligible for loss of income. For the only recorded case of loss of income due to premature death, the patient’s total lost earnings during the time horizon studied were considered. It should be noted that the patient in question was an informal worker and as such, the family was not entitled to a pension or any other benefit.

Consequences of the costs on household income

Consequences of the costs on household income express the amount of household income compromised due to the costs of the disease from the patients' perspective and was calculated for each case using the following equation: total cost of the GBS case during the time horizon studied/estimated household income over the time horizon

Assumptions adopted

The following assumptions were adopted: 1) travel costs: the cost of each journey before and after hospitalization, for patients and their accompanying persons, corresponded to the reported cost of the last journey for the period; during hospitalization, the cost per journey for accompanying persons was the cost of the patient's last journey before hospitalization; 2) food costs: the cost of each meal before and after hospitalization, for patients and accompanying persons, was the reported amount spent at their last visit to the hospital for the period assessed; 3) in order to substantiate the estimated household income for the time horizon, household income for the month preceding the emergence of GBS-related symptoms was considered unchanged during the time horizon.

Data analysis

Individual interviews were performed using a questionnaire standardized with Research Electronic Data Capture (REDCAP) software. Total costs for the 46 GBS cases were calculated by adding the amounts presented for each item assessed. For the total cost per GBS case and the remaining quantitative variables, after confirming non-normal distribution using the Shapiro-Wilk test, the

results were expressed as median, interquartile range (IQR), and minimum and maximum values.

The consequences of the costs on household income were transformed into a categorical variable (0-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100%, and over 100%) and presented as absolute and relative frequencies, as were the remaining qualitative variables.

It is important to underscore that there were no missing cost data in the study. However, several cases reported no costs for certain items, which prompted a second analysis to assess the median cost per item, considering only cases who reported expenditure on that item, as shown in supplementary table 1. Analyses were conducted in Microsoft Office Excel 2016®. The QGIS® system was used to produce a map of the geographic area of the study site

Results

From March 2017 to May 2019, 72 individuals with clinical characteristics indicative of GBS were admitted to the PRHFD. Of these, 58 were confirmed cases, with 12 excluded because the patients could not be located (n=4) or refused to participate (n=8). In regard to the excluded cases, the families of two patients who died declined to take part in the study. Among the 46 patients included, 40 were of working age, one of whom died during hospitalization, three were under 18 years old, one woman was over 60 years and two men were older than 65 years (figure 2).

Concerning the demographic characteristics of the patients, most were male (65.5%), with a median age of 42 years (IQR:28-52) and 12 years (IQR:8-12) of schooling. The estimated median individual income per patient was US\$ 340.9 (IQR:85.2-568.2) and household income US\$ 710.2 (IQR:535.7-1,136.4). Most cases were confirmed with a high level of diagnostic certainty (56.5%) and were unable to walk when admitted to the hospital. The median time between the onset of neurological symptoms and hospital admission was 5 days (IQR:4-7),

and the median hospitalization time 9 days (IQR:7-15.8) (table 1). Figure 3 shows the change in cost distribution pattern for the time between the onset of neurological symptoms and admission to the PRHFD; hospitalization period and; six months following discharge. While direct nonmedical costs represented the main impact on financial resources up to hospitalization, the subsequent loss of productivity had the greatest effect on total costs during the hospital stay. Direct medical costs (smallest contribution among the three costs assessed) were higher during the first period analyzed, largely due to spending on tests.

Direct costs corresponded to 57.9% of the total cost, with nonmedical costs accounting for 2/3 of this amount. The highest cost between symptom onset and hospitalization was related to travel, with most journeys made in a private vehicle and an average of four journeys before the hospital stay. For the six months after discharge, the “other costs” category represented the greatest direct cost. Tests corresponded to almost 2/3 of the direct medical costs, with 85.4% of this amount attributable to the period between the onset of neurological symptoms and admission to the PRHFD (table 2, figure 3).

Indirect costs represented a smaller burden than direct costs, with loss of productivity accounting for most of the former, particularly after discharge. Loss of income due to premature death represented a minority of the costs, but only those incurred over the months of the time horizon for a single case were considered (US\$ 3,977.3) (table 2). It is important to highlight that the patient who died was a 52-years-old male. As such, the indirect cost associated with premature death was US\$ 98,484.85, considering the 13 potential years of life lost.

The median costs per case differed between the variants identified in the present study, with cases classified as AMSAN exhibiting the highest median cost per individual. The highest direct cost was for nonmedical expenses, except for MFS. Travel was the highest cost for cases of AIDP and AMSAN, while the “other costs” category represented the greatest expenditure for the AMAN variant. Direct medical costs accounted for the lowest expenditure in 50% of the groups. For all the variants studied, test-related costs exceeded the other expenditures assessed (table 3).

In regard to the amount of household income compromised due to the total (direct and indirect) costs of GBS, 22 (47.8%) cases had up to 25% of their household income affected; 8 (17.4%) between 26 and 50%, 2 (4.3%) between 51 and 75%, 3 (6.5%) between 76 and 100% and 11 (23.9%) over 100%.

Discussion

From the patients' perspective, the median cost of GBS per case was US\$ 1,635.5 from symptom onset to six months after hospital discharge (table 2). Direct costs were responsible for 64.3% of this amount, with most of these corresponding to nonmedical expenses. Most of the costs incurred during hospitalization were indirect. Among the variants analyzed, AIDP (US\$ 2,017.0) and AMSAN (US\$ 4,660.1) exhibited the highest costs when compared to NAMA (US\$ 1,635.5) and MFS (US\$ 1,464.8) – table 3. The costs identified severely compromised the household income of RIDE residents.

The treatment stage of patients affects costs differently according to the main needs of each period¹¹. In the present study, direct nonmedical costs were greater from symptom onset to hospital discharge (median of 15 days). These costs declined after discharge when indirect costs had the greatest effect during this second period (figure 3). Direct medical costs were incurred during both these periods, but represented the smallest contribution.

The highest direct nonmedical cost was for travel, particularly from the emergence of symptoms to discharge (table 2 and figure 3). The authors attribute this finding to the greater need to travel for treatment and admission to a centrally located hospital. The large number of individuals who used privately owned vehicles generated high costs that could be reduced by improving urban mobility, particularly collective transport in the FD and surrounding areas^{12–14}.

Expenses categorized as “other costs” tend to increase during the rehabilitation process after hospitalization, since some patients pay for physical therapy sessions, for example, and purchase equipment to provide greater

comfort during this stage. However, indirect costs were higher for patients and their families. During this phase of the syndrome, many patients lose their income because their temporary physical condition during rehabilitation prevents them from working. Accompanying persons also often lose earnings because of their active involvement in caring for the patient. Studies conducted in Brazil and the United States, which assessed the lifetime direct costs of GBS, showed that indirect costs had the greatest impact of the different costs assessed, US\$ 7,476.76 and US\$ 592,943.00, respectively^{5,6}. Indirect costs in the present study were US\$ 45,056.0, but did not represent the greatest burden. The main difference between the present study and those previously mentioned is the fact costs were analyzed over a time horizon from symptom onset to six months after hospital discharge (figure 3 and table 2).

Despite their smaller contribution, the fact that direct medical costs were incurred indicates that even cases treated at public hospitals use private health services, particularly for tests required before hospitalization. This suggests that the public health service cannot fully meet the need for high-cost specialized tests to ensure a timely diagnosis of GBS¹⁵.

With respect to the average cost per individual for GBS variants, AMSAN exhibited the highest cost per individual and AIDP the greatest loss of productivity. Axonal variants generally have a worse prognosis than their demyelinating counterparts, especially in Europe and the Americas³. Despite the severity of AMAN, patients in these cases typically recover more quickly than those with AMSAN^{16,17}. Poor prognosis and slow recovery times directly influence longer absences from work and generate higher rehabilitation-related costs.

The economic status of BRICS (Brazil, Russia, India, China and South Africa) countries demonstrates the increased purchasing power of the middle classes^{18,20}. The improved economies of these countries may have favored access to private medical care. On the other hand, the presence of disease and search for private treatment may exacerbate the pre-existing poverty of the families affected by the disease^{18,19}.

Research indicates the severe economic burden placed on individuals and households due to chronic and infectious diseases^{11,21,22}. Given that GBS primarily affects individuals of working age³, household income was expected to be affected, even among Brazilian patients treated free of charge under the national health system. However, GBS-related costs represented a substantial economic burden on families, which may have compromised the ability of some families to support themselves.

The increase in private spending on health related to cases of GBS corroborates studies in emerging countries that demonstrate growing social vulnerability beyond economic factors and indicate social inequality, including in terms of accessibility²³. The average monthly income of patients was less than two minimum wages (\approx US\$400.00) and household income was 44.7% lower than the national average between 2017 and 2018²⁴, suggesting that those affected were already socially vulnerable. This inequality results in social injustice, since personal finances may be a barrier to accessing services, ultimately influencing disease prognosis²⁵. GBS exacerbates the fragile emotional and socioeconomic state of vulnerable families, perpetuating the cycle of poverty already worsened under the current economic crisis caused by the COVID-19 pandemic and exacerbating other problems that result in higher costs for the SUS and a greater impact on society^{21,26,27}.

The SUS is a public healthcare system charged with providing universal care for users, a daunting challenge in a country the size of Brazil with significant social, cultural, and economic diversity²⁸. In little more than 30 years, it has changed the course of Brazilian health care and been fundamental in reducing inequality and improving health indicators²⁹. Although the costs to the public health system were not assessed here, it is evident that GBS incurs high costs^{5,6}. Providing comprehensive care is a daily challenge and the resulting bottlenecks mean patients often seek private care facilities. Increased investment in health is evident in different countries, especially BRICS nations^{30,31}. By contrast, in 2016, Brazil implemented a cap on public spending for 20 years³², which will certainly reduce investments in health. There is a need to strengthen

the SUS, since we believe that failure to do so will result in a greater economic impact as well as higher morbidity and mortality.

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the cost of GBS from the patients' perspective at different times, from the onset of symptoms to hospitalization and six months after discharge. The median cost per variant and the economic consequences of GBS on household income were serious.

Limitations

The The impact of GBS on the study population could be higher since we believe that costs related to loss of income due to premature death were underestimated. Among the three patient deaths that occurred, only the family members of one case agreed to be interviewed. Memory bias may also have occurred, particularly over the longer period after hospitalization. In order to reduce the possibility of bias, interviews were conducted with the patient and a family member or accompanying person who actively participated in this stage of treatment. In this respect, we feel that the collection of primary data, without using secondary epidemiological data, increased the accuracy of the cost estimates presented.

Conclusion

In most cases, GBS is triggered by previous infections. A rise in cases and hospitalization for GBS has been recorded after outbreaks of viruses such as Zika, Chikungunya, and more recently, SARS-CoV-2³⁴⁻³⁷, albeit with little evidence to date. Different regions of the world have experienced serious epidemics of these viruses and are currently facing a catastrophic pandemic.

In light of the epidemiological context and the problem presented here, it is essential that decision makers anticipate the increase in health needs and

strengthen health care and surveillance policies in order to identify GBS cases in a timely manner and provide the necessary treatment with the smallest possible burden on patients and their families. In this respect, the government needs to improve health promotion and protection initiatives by decentralizing the specialized care network, thereby favoring access to low-cost healthcare services. In terms of rehabilitation, it is vital that, in addition to specialized care, primary care and social services actively participate, with a particular focus on the variants that incur the highest costs.

This study was conducted with cases of GBS treated at a tertiary referral hospital for a metropolitan region in the center of the country and demonstrated how costly GBS can be. This scenario is likely replicated in other locations, where a considerable number of individuals experience the same problems. It is hoped that decision makers will analyze these results against their own local reality with a view to improving the structure of healthcare services by implementing initiatives that ensure better health conditions in their community.

Authors' contributions: AFMO, LGG, WNA and HMP contributed to the study design and conception, as well as analysis and interpretation of the results. AFMO wrote the first version of the manuscript. LGG, MMB, AAA, KKSG, JKSC, LPM, WNA and HMP contributed to writing and critically reviewing the manuscript. All the authors approved the final version.

Acknowledgments: The authors are grateful to the members of the ZARICS project, who helped care for the patients. Special thanks to the patients and their families for graciously welcoming the interviewers into their homes.

Funding: This study was funded by the Brazilian Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) (# 88887.140615 / 2017-00), the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Research Support Foundation of the Federal District (FAP-DF) (# 6142).

Conflicts of interest: None to declare.

Ethical approval: The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the University of Brasília School of Medicine (under protocol number 1.989.868) and the Foundation for Health Sciences Education and Research/Federal District Department of Health (protocol number 1.910.158). All individuals who agreed to participate were assured of the confidentiality of the information collected and provided written informed consent. Proxy consent was used for minors, signed by their legal guardians. The study was designed and conducted in line with the principles and recommendations of resolutions 466/2012 and 510/201638,39.

References

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123–33.
2. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469–82.
3. Doets AY, Verboon C, van den Berg B et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018;141:2866–77.
4. B. C. Jacobs, P. H. Rothbarth, F.G.A. van der Meché, P. Herbrink, P. I.M. Schmitz, M. A. de Klerk PA van D. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome. A case-control study. *Neurology* 1998;51:1110–5.
5. Frenzen PD. Economic cost of Guillain-Barré syndrome in the United States. *Neurology* 2008;71:21–7.
6. Peixoto HM, Romero GAS, de Araújo WN et al. Guillain–Barré syndrome associated with Zika virus infection in Brazil: a cost-of-illness study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019;113:252–8.

7. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011;29:599–612.
8. Secretaria de Estado de Planejamento OEGDDF. Atlas do Distrito Federal 2017. Brasília. <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Atlas-do-Distrito-Federal-2017.pdf> [accessed 17 July 2019].
9. IBGE. Estimativas populacionais dos municípios em 2014. Brasil. <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2704&busca=1&t=ibge-divulga-estimativas-populacionais-municipios-2014> [accessed 15 January 2020].
10. van der Meché FGA, Schmitz PIM, Group* the DGS. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123–9.
11. Squire SB, Thomson R, Namakhoma I et al. Catastrophic care-seeking costs as an indicator for lung health. *BMC Proc* 2015;9:1–6.
12. Aveni A, Albarello BA. Demanda de transporte privado no Distrito Federal. Buscando as causas do crescimento do UBER e do transporte informal. *Rev Process Políticas Públicas e Desenvolv Soc* 2020;3:15–31.
13. Pêgo B, Viana G da S, Silva MF da et al. A rede de transportes do Brasil e o planejamento regional. *Brazilian Geogr J Geosci Humanit Res Mediu* 2014;5:1–19.
14. Costa PH, Quirino MG, Granemann SR. Avaliação da qualidade nos serviços de transporte rodoviário interestadual semiurbano de passageiros da região do Distrito Federal e dos municípios de seu entorno. *Transportes* 2017;25:83–95.
15. Tonhá ACM, Souza Júnior PRB de, Bezerra ALQ et al. Access to health services in the southern outskirts of the Brazilian Federal District. *Rev Eletrônica Enferm* 2015;17:238–46.

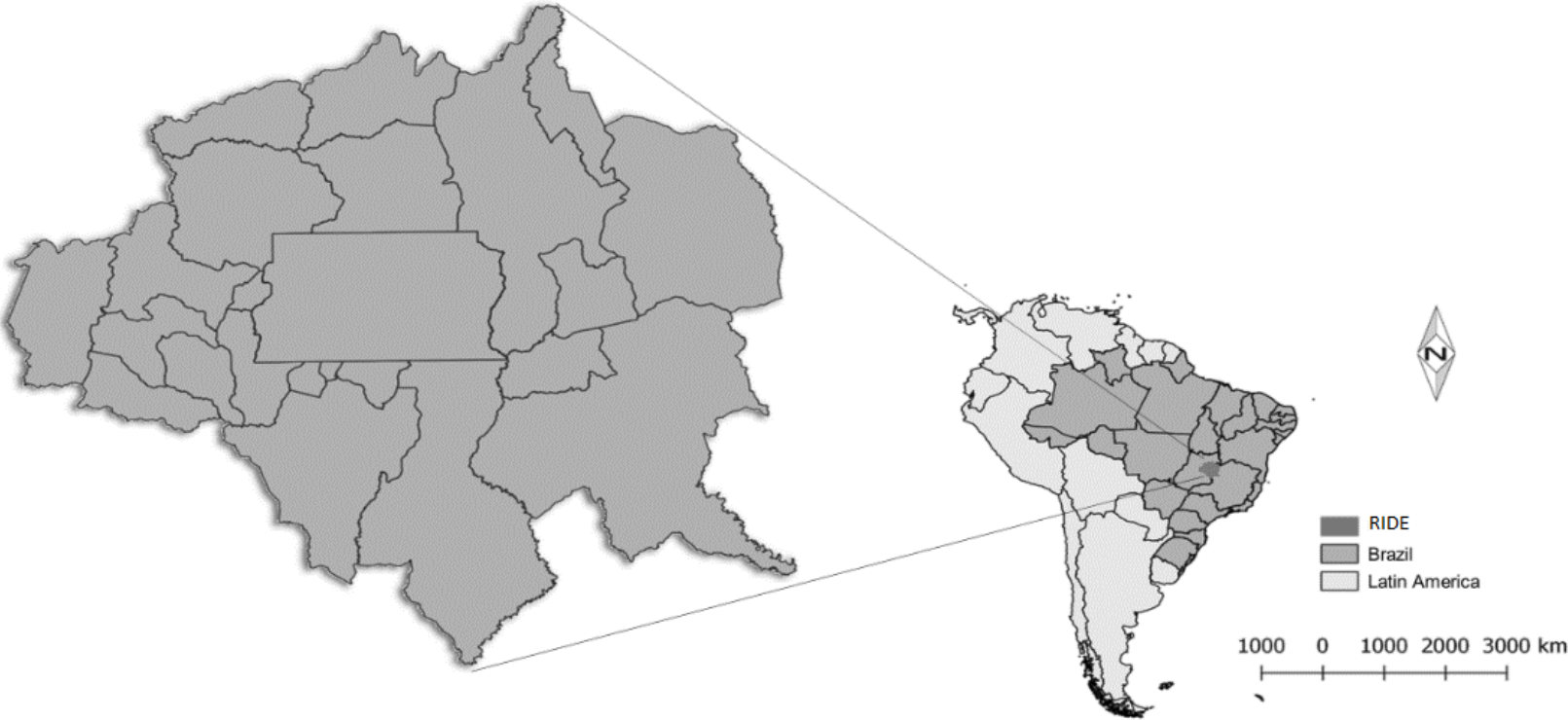
16. Griffin JW, Li CY, Macko C et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol* 1996;25:33–51.
17. Susuki K, Rasband MN, Tohyama K et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007;27:3956–67.
18. Jakovljevic MB. BRIC's Growing Share of Global Health Spending and Their Diverging Pathways. *Front Public Heal* 2015;3:135.
19. Jakovljevic M, Getzen TE. Growth of global health spending share in low and middle income countries. *Front Pharmacol* 2016;7:21.
20. Jakovljevic M, Timofeyev Y, Ranabhat CL et al. Real GDP growth rates and healthcare spending - Comparison between the G7 and the EM7 countries. *Global Health* 2020;16:1–13.
21. Krstic K, Westerman R, Chattu VK et al. Corona-triggered global macroeconomic crisis of the early 2020s. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1–9.
22. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- And middle-income countries: A systematic review. *Eur Respir J* 2014;43:1763–75.
23. Jakovljevic M, Fernandes PO, Teixeira JP et al. Underlying differences in health spending within the world health organisation Europe region-comparing EU15, EU post-2004, CIS, EU candidate, and CARINFONET countries. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:3043.
24. POF 2017-2018: Famílias com até R\$ 1,9 mil destinam 61,2% de seus gastos à alimentação e habitação. *Inst Bras Geogr e Estatística - IBGE* 2019. Brasil. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/25598-pof-2017-2018-familias-com-ate-r-1-9-mil-destinam-61-2-de-seus-gastos-a-alimentacao-e-habitacao> [accessed 16 October 2020].

25. Hone T, Mirelman AJ, Rasella D et al. Effect of economic recession and impact of health and social protection expenditures on adult mortality: a longitudinal analysis of 5565 Brazilian municipalities. *Lancet Glob Heal* 2019;7:e1575–83.
26. Van Leeuwen N, Lingsma HF, Vanrolleghem AM et al. Hospital admissions, transfers and costs of guillain-Barré syndrome. *PLoS One* 2016;11:1–12.
27. Sapkota T, Houkes I, Bosma H. Vicious cycle of chronic disease and poverty: a qualitative study in present day Nepal. *Int Health* 2020;00:1–9.
28. Paim JS. Thirty years of the unified health system (SUS). *Cienc e Saude Coletiva* 2018;23:1723–8.
29. De Souza MDFM, Malta DC, França EB et al. Changes in health and disease in Brazil and its states in the 30 years since the unified healthcare system (SUS) was created. *Cienc e Saude Coletiva* 2018;23:1737–50.
30. Jakovljevic M, Potapchik E, Popovich L et al. Evolving Health Expenditure Landscape of the BRICS Nations and Projections to 2025. *Health Economics (United Kingdom)*. Vol 26. John Wiley and Sons Ltd, 2017, 844–52.
31. Jakovljevic MM. Comparison of historical medical spending patterns among the BRICS and G7. *J Med Econ* 2016;19:70–6.
32. Presidência da República. Emenda Constitucional no 95. 2016.
33. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci* 2020: 41:3149–56.
34. Malta JMAS, Ramalho WM. Increase in Guillain-Barré syndrome hospitalizations in Brazil: an ecological study. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* 2020;29:1–11.
35. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL e et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2017;26:09–18.

36. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA et al. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol* 2018;28:1–24.
37. 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;387:1531–9.
38. Resolução No 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União* 2013:59.
39. Resolução No 510, de 07 de abril de 2016. *Diário Oficial da União* 2016:44–6.

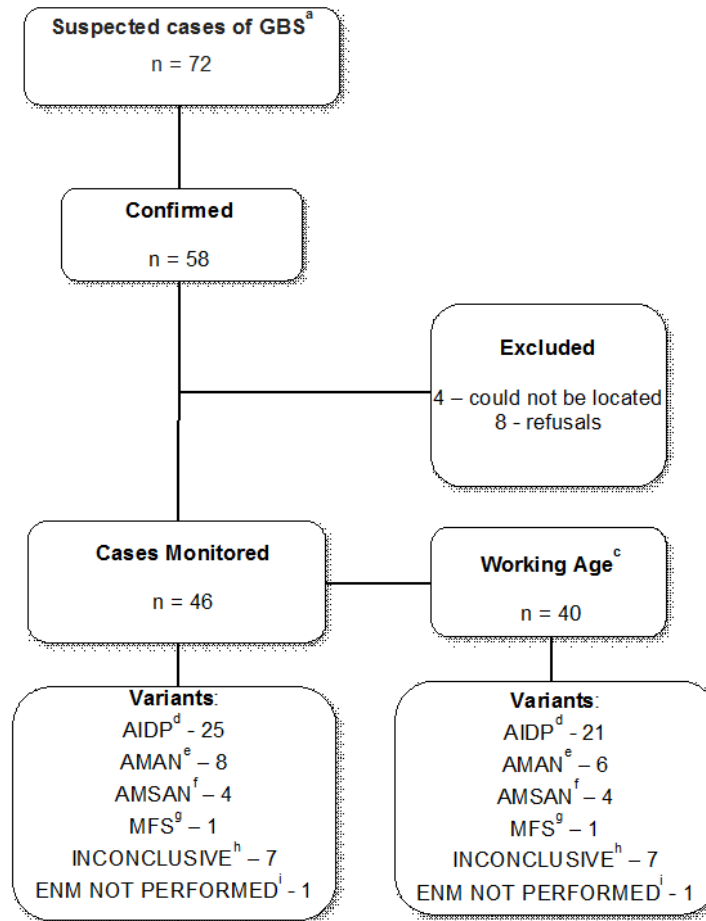
List of tables and figures

Figure 1. Geographic area of the study site - RIDE^a



^aRIDE: Integrated Development Region of the Federal District and Surrounding Areas

Figure 2. Flowchart of the selection of GBS^a cases admitted to the PRHFD^b between March 2017 and May 2019.



^aGBS: Guillain-Barré Syndrome. ^bPRHFD: Public Reference Hospital of the Federal District. ^cWorking age: 18 to 65 years for men and 18 to 60 years for women. ^dAIDP: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. ^eAMAN: Acute motor axonal neuropathy. ^fAMSAN: acute motor sensory axonal neuropathy. ^gMFS: Miller Fisher Syndrome. ^hInconclusive: the type of variant could not be classified based on the findings of an electroneuromyography. ⁱENM: electroneuromyography.

Table 1. Characterization of GBS^a cases admitted to the PRHFD^b between March 2017 and May 2019.

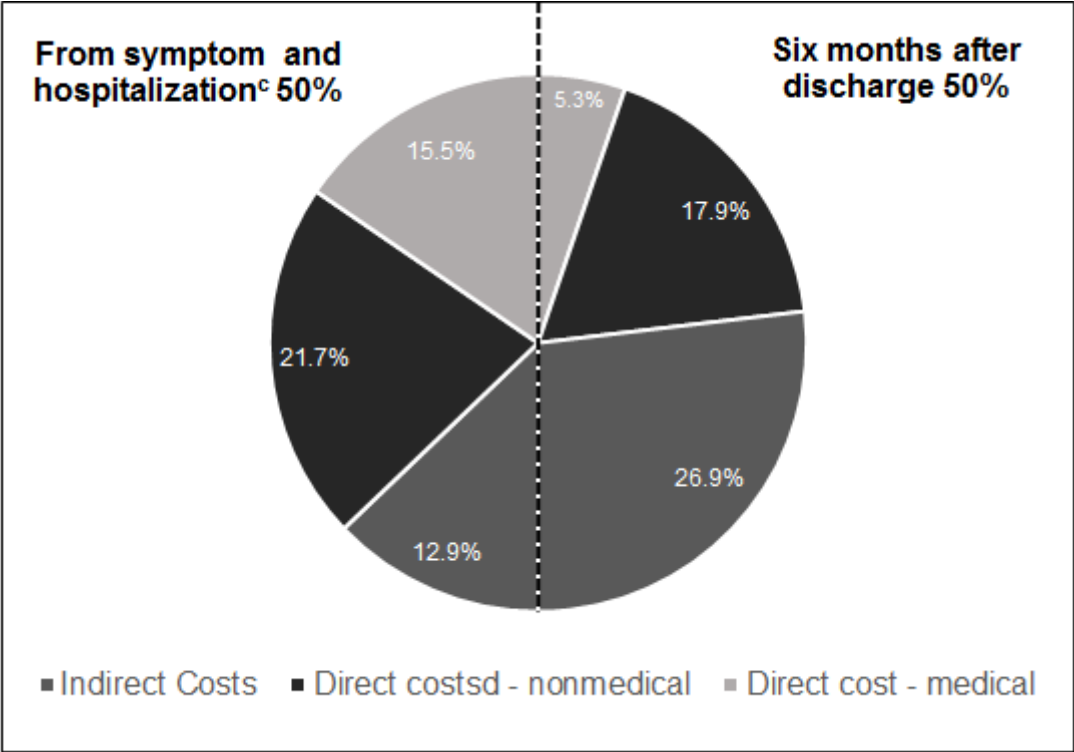
Demographic data	
Men - n(%) ^c	30(65.5)
Age MD(IQR) ^d	42 (28-52)
Years of schooling ^e MD(IQR) ^d	12 (8-12)
Race/Color - n(%)^c	
Non-white	20(43.5)
White	20(43.5)
No information	6(13.0)
Income - US\$ MD(IQR)^d	
Individual income	340.9 (85.2 -568.2)
Household income	710.2 (535.7 – 1,136.4)
Loss of income	213.1 (0 – 1,597.8)
Level of Diagnostic Certainty - n(%)^c	
Level 1	26(56.5)
Level 2	15(32.6)
Level 3	5(10.9)
	(Continuation)

Table 1. Characterization of GBS^a cases admitted to the PRHFD^b between March 2017 and May 2019.

Case Characterization	
Disability scale at admission - n(%)^c	
0 - Healthy	-
1 - Minor signs and symptoms of neuropathy, but unable to perform manual tasks	3(6.5)
2 - Able to walk without a cane, but unable to perform manual tasks	4(8.7)
3 - Only able to walk with a cane or support	9(19.6)
4 - Bedridden or wheelchair user	28(60.9)
5 - Requires mechanical ventilation	2(4.3)
6 - Death	-
Admission to the reference hospital and hospitalization time – MD(IQR)^d	
Number of days between the onset of neurological symptoms and admission	5 (4-7)
Hospitalization time in the general ward	9 (7-15.8)
Hospitalization time in the ICU ^f	28 (8 - 35)
Total hospitalization time	9 (7 - 15.8)

^aGBS: Guillain-Barré Syndrome; ^bPRHFD: Public Reference Hospital of the Federal District; ^c*n*: number, %: percentage; ^dMD: median, IQR: interquartile range; ^e45 observatio, one case not informed. ^fSeven were admitted to the ICU.

Figure 3. Indirect, direct medical and direct nonmedical costs from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^a with GBS^b from March 2017 to May 2019.



^aPRHFD: Public Reference Hospital of the Federal District. ^bGBS: Guillain-Barré Syndrome. ^cCombination of the periods between, the onset of neurological symptoms and admission to th hospital.

Table 2. Total cost per individual with GBS^a from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019.

		Costs	Overall Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]
Indirect Costs^c		From symptom onset to admission		
		Loss of income - Patient	1,665.3	0.0(0.0-9.9)[0.0-568.2]
		Loss of income – Accompanying person	358.2	0.0(0.0-0.0)[0.0-92.3]
		Loss of income due to premature death - Patient	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]
		During Hospitalization		
		Loss of income - Patient	5,692.9	0.0(0.0-115.4)[0.0-1,420.5]
		Loss of income – Accompanying person	3,208.2	0.0(0.0-78.8)[0.0-852.3]
		Loss of income due to premature death - Patient	568.2	0.0(0.0-0.0)[0.0-568.2]
		6 months after discharge		
		Loss of income - Patient	23,063.4	0.0(0.0-483.0)[0.0-3,409.1]
Loss of income – Accompanying person	7,090.6	0.0(0.0-0.0)[0.0-3,409.1]		
Loss of income due to premature death - Patient	3,409.1	0.0(0.0-0.0)[0.0-3,409.1]		
		Total Indirect costs	45,056.0	213.1(0.0-1,770.9)[0.0-6,250.0]
Direct Costs^d	Nonmedical	From symptom onset to admission		
		Patient	4,685.5	28.7(0.0-92.3)[0.0-1,136.4]
		Accompanying person	366.5	0.0(0.0-0.0)[0.0-142.0]
		During Hospitalization		
		Accompanying person	10,473.0	81.0(0.0-291.2)[0.0-1,590.9]
		6 months after discharge		
		Patient	2,929.3	21.3(0.0-95.2)[0.0-454.5]
		Accompanying person	586.4	0.0(0.0-1.6)[0.0-142.0]
		Total transport costs	19,040.6	211.6(32.7-538.4)[0.0-2,329.5]
		Food		
From symptom onset to admission				
Patient	402.8	0.0(0.0-1.4)[0.0-90.9]		
Accompanying person	806.8	0.0(0.0-18.1)[0.0-170.5]		
6 months after discharge				
Patient	1,115.3	0.0(0.0-28.4)[0.0-213.1]		
Accompanying person	484.4	0.0(0.0-0.0)[0.0-198.9]		
Total food costs	2,809.4	20.7(0.0-96.0)[0.0-443.2]		

(Continuation)

Table 2. Total cost per individual with GBS^a from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019

			Costs	Overall Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	
Direct Costs ^d	Nonmedical	From symptom onset to admission				
		Other costs	Other Costs	2,612.5	0.0(0.0-0.0)[0.0-710.2]	
			6 months after discharge			
			Other costs	17,186.1	0.0(0.0-291.1)[0.0-5,014.2]	
		Total other costs	19,798.6	3.6(0.0-362.9)[0.0-5,014.2]		
	Total Direct Nonmedical Costs			41,648.6	518.5(74.6-1,370.7)[0.0-5,048.3]	
	Medical	From symptom onset to admission				
		Consultation fees	Medication	2,056.8	0.0(0.0-52.6)[0.0-710.2]	
			Tests	744.3	0.0(0.0-14.2)[0.0-172.7]	
			Tests	10,993.2	0.0(0.0-280.5)[0.0-3,409.1]	
		6 months after discharge				
Consultation fees		305.4	0.0(0.0-10.7)[0.0-113.6]			
Medication		4,381.5	19.2(0.0-103.6)[0.0-850.1]			
Tests		1,883.5	0.0(0.0-0.0)[0.0-1,164.8]			
Total Direct Medical Costs			20,364.7	189.9(29.0-570.9)[0.0-4,372.8]		
Total Direct Costs			62,013.4	1,051.6(180.7-1,812.3)[8.5-9,421.0]		
Overall Total			107,069.3	1,635.5(730.1-3,618.3)[71.0-9,421.0]		

^aGBS: Guillain-Barré Syndrome. ^bPRHFD: Public Reference Hospital of the Federal District. ^{c,d}Cost based on 46 patients with GBS monitored for this study.

Table 3. Cost per individual with GBS^a and type of variant from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019.

Costs		AIDP ^c n=25		AMAN ^d n=8		AMSAN ^e n=4		MFS ^f n=1		
		Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	
Indirect Costs	From symptom onset to admission									
	Loss of income - Patient	972.2	0.0(0.0-77,0)[0.0-198.5]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	613.2	22.7(0.0-437.5)[0.0-568.2]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	Loss of income –Accompanying person	165.1	0.0(0.0-0.0)[0.0-92.3]	51.1	0.0(0.0-0.0)[0.0-51.1]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	Loss of income due to premature death - Patient	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	During hospitalization									
	Loss of income - Patient	2,986.1	85.2(0.0-149.6)[0.0-994.3]	71.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-71.0]	2,021.3	300.4(8.2-1,207.4)[0.0-1,420.5]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	Loss of income –Accompanying person	481.5	0.0(0.0-0.0)[0.0-204.5]	593.5	0.0(0.0-87.1)[0.0-426.1]	1,638.1	392.9(21.3-814.3)[0.0-852.3]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	Loss of income due to premature death - Patient	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	6 months after discharge									
	Loss of income - Patient	14,588.1	0.0(0.0-1,228.7)[0.0-3,409.1]	1,278.4	0.0(0.0-0.0)[0.0-1,278.4]	3,721.6	156.3(0.0-2,634.9)[0.0-3,409.1]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
Loss of income – Accompanying person	283.5	0.0(0.0-0.0)[0.0-283.5]	815.6	0.0(0.0-0.0)[0.0-815.6]	5,241.5	916.2(32.0-2,983.0)[0.0-3,409.1]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]		
Loss of income due to premature death - Patient	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]		
	Total Indirect costs	19,476.4	277.3(0.0-1,633.4)[0.0-3,877.8]	2,809.7	0.0(0.0-315.4)[0.0-2,255.7]	13,236.1	3,386.5(903.1-5,637.4)[213.1-6,250.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
Direct Costs	Nonmedical	From symptom onset to admission								
		Transport								
		Patient	2,828.7	34.1(0.0-120.7)[0.0-681.8]	269.9	22.7(0.0-70.3)[0.0-85.2]	292.6	78.1(7.1-134.2)[0.0-136.4]	4.5	4.5(4.5-4.5)[4.5-4.5]
		Accompanying person	167.6	0.0(0.0-0.0)[0.0-130.7]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]

(Continuation)

Table 3. Cost per individual with GBS^a and type of variant from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019.

Costs			AIDP ^c n=25		AMAN ^d n=8		AMSAN ^e n=4		MFS ^f n=1		
			Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	
Direct Costs	Nonmedical	Transport	During Hospitalization								
			Accompanying person	6,579.8	113.6(0.0-298.3)[0.0-1,590.9]	1,340.9	55.4(0.0-333.1)[0.0-681.8]	1,365.5	157.7(25.6-841.6)[0.0-1,051.1]	18.2	18.2(18.2-18.2)[18.2-18.2]
			6 months after discharge								
			Patient	1,796.9	28.4(0.0-110.8)[0.0-454.5]	639.2	38.4(0.0-140.6)[0.0-340.9]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	4.5	4.5(4.5-4.5)[4.5-4.5]
			Accompanying person	208.5	0.0(0.0-3.1)[0.0-119.3]	190.3	0.0(0.0-57.5)[0.0-113.6]	142.0	0.0(0.0-106.5)[0.0-142.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]
			Total transport costs	11,581.5	301.1(48.3-589.8)[0.0-2,329.5]	2,440.3	140.6(36.9-647.7)[0.0-914.8]	1,801.1	306.8(59.7-930.4)[0.0-1,079.5]	27.3	27.3(27.3-27.3)[27.3-27.3]
		Food	From symptom onset to admission								
			Patient	271.3	0.0(0.0-0.0)[0.0-90.9]	63.4	0.0(0.0-11.6)[0.0-42.6]	34.1	0.0(0.0-25.6)[0.0-34.1]	28.4	28.4(28.4-28.4)[28.4-28.4]
			Accompanying person	272.4	0.0(0.0-22.0)[0.0-56.8]	71.3	4.0(0.0-11.6)[0.0-42.6]	36.9	9.9(2.1-15.6)[0.0-17.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]
			6 months after discharge								
			Patient	940.9	0.0(0.0-49.7)[0.0-213.1]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	63.6	14.2(0.0-33.5)[0.0-35.2]	28.4	28.4(28.4-28.4)[28.4-28.4]
			Accompanying person	404.8	0.0(0.0-7.1)[0.0-198.9]	39.8	0.0(0.0-0.0)[0.0-39.8]	28.4	0.0(0.0-21.3)[0.0-28.4]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]
Total food costs	1,889.5	25.6(0.0-113.6)[0.0-443.2]	174.4	8.0(0.0-42.2)[0.0-85.2]	163.1	23.3(9.2-89.8)[8.5-108.0]	56.8	56.8(56.8-56.8)[56.8-56.8]			

(Continuation)

Table 3. Cost per individual with GBS^a and type of variant from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019.

Costs			AIDP ^c n=25		AMAN ^d n=8		AMSAN ^e n=4		MFS ^f n=1	
			Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]
Other costs	From symptom onset to admission									
	Other costs	1,995.7	0.0(0.0-0.0)[0.0-710.2]	554.0	0.0(0.0-32.0)[0.0-511.4]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	6 months after discharge									
	Other costs	8,120.7	0.0(0.0-228.7)[0.0-2,500.0]	8,160.2	436.6(0.0-1,420.5)[0.0-5,014.2]	703.4	137.2(0.0-390.3)[0.0-429.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	Total other costs	10,116.5	0.0(0.0-313.9)[0.0-3,039.8]	8,714.2	539.8(85.2-1,422.2)[0.0-5,014.2]	703.4	137.2(0.0-390.3)[0.0-429.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
Total Direct Nonmedical Costs		23,587.5	551.1(74.4-1,797.7)[0.0-4,278.4]	11,329.0	1,181.0(138.9-1,833.7)[0.0-5,048.3]	2,667.6	784.1(182.1-1,034.5)[8.5-1,090.9]	84.1	84.1(84.1-84.1)[84.1-84.1]	
Medical	From symptom onset to admission									
	Consultation fees	1,278.4	0.0(0.0-49.7)[0.0-710.2]	201.7	0.0(0.0-66.1)[0.0-79.5]	56.8	0.0(0.0-42.6)[0.0-56.8]	312.5	312.5(312.5-312.5)[312.5-312.5]	
	Medication	590.3	0.0(0.0-19.0)[0.0-172.7]	39.8	0.0(0.0-13.4)[0.0-17.0]	51.1	0.0(0.0-38.4)[0.0-51.1]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	
	Tests	5,584.1	82.4(0.0-419.7)[0.0-1,420.5]	3,914.8	0.0(0.0-254.3)[0.0-3,409.1]	471.6	0.0(0.0-353.7)[0.0-471.6]	852.3	852.3(852.3-852.3)[852.3-852.3]	
	6 months after discharge									
	Consultation fees	113.6	0.0(0.0-0.0)[0.0-113.6]	113.6	0.0(0.0-0.0)[0.0-113.6]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	56.8	56.8(56.8-56.8)[56.8-56.8]	
	Medication	2,370.3	14.5(0.0-143.2)[0.0-733.5]	1,389.0	40.8(0.0-293.0)[0.0-850.1]	48.3	5.7(0.0-30.5)[0.0-36.9]	17.0	17.0(17.0-17.0)[17.0-17.0]	
	Tests	1,741.5	0.0(0.0-29.8)[0.0-1,164.8]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	0.0	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]	142.0	142.0(142.0-142.0)[142.0-142.0]	

(Continuation)

Table 3. Cost per individual with GBS^a and type of variant from symptom onset to six months after discharge for individuals admitted to the PRHFD^b from March 2017 to May 2019.

Costs	AIDP ^c n=25		AMAN ^d n=8		AMSAN ^e n=4		MFS ^f n=1	
	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]	Total	Median(IQR)[Minimum-Maximum]
Total Direct Medical Costs	11,678.3	261.8(47.3-679.0)[0.0-1,763.6]	5,658.9	186.1(39.8-419.3)[7.4-4,372.7]	627.8	18.5(0.0-452.4)[0.0-590.9]	1,380.7	1,380.7(1,380.7-1,380.7)[1,380.7]
Total Direct Costs	35,265.8	1,090.9(179.5-2,291.9)[22.7-4,842.6]	16,987.9	1,484.7(298.7-1,875.1)[71.0-9,421.0]	3,295.5	915.3(191.3-1,364.9)[8.5-1,456.3]	1,464.8	1,464.8(1,464.8-1,464.8)[1,464.8-1,464.8]
Overall Total	54,742.2	2,017.0(627.0-3,433.7)[116.5-5,756.3]	19,797.5	1,635.5(618.3-3,256.5)[71.0-9,421.1]	16,531.5	4,660.1(1,730.7-6,007.9)[952.8-6,258.5]	1,464.8	1,464.8(1,464.8-1,464.8)[1,464.8-1,464.8]

^aGBS: Guillain-Barré Syndrome. ^bPRHFD: Public Reference Hospital of the Federal District. ^cAIDP: Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. ^dAMAN: Acute motor axonal neuropathy. ^eAMSAN: Acute motor sensory axonal neuropathy. ^fMFS: Miller Fisher Syndrome.

Supplementary material

Supplementary table 1. Total cost and cost per individual with GBS^a who reported incurring costs, from symptom onset to six months after discharge from the PRHFD^b between March 2017 and May 2019.

		Costs	Median(IQR)[Minimum-Maximum]
Indirect Costs^c		From symptom onset to admission	
		Loss of income - Patient	110.1(46.0-182.2)[8.5-568.2]
		Loss of income – Accompanying person	72.7(54.0-88.8)[51.1-92.3]
		Loss of income due to premature death - Patient	0.0(0.0-0.0)[0.0-0.0]
		During Hospitalization	
		Loss of income - Patient	147.7(85.2-397.7)[32.7-1,420.5]
		Loss of income – Accompanying person	156.3(87.9-315.3)[26.4-852.3]
		Loss of income due to premature death - Patient	568.2(568.2-568.2)[568.2-568.2]
		6 months after discharge	
Loss of income - Patient	1,321.0(823.9-2,769.9)[66.2-3,409.1]		
Loss of income – Accompanying person	318.2(166,8-1,482,3)[113,6-3,409.1]		
Loss of income due to premature death - Patient	3,409.1(3,409.1-3,409.1)[3,409.1-3,409.1]		
Direct Costs^d	Nonmedical	From symptom onset to admission	
		Patient	68.2(25.6-127.8)[4.5-1,136.4]
		Accompanying person	56.8(18.5-136.4)[14.2-142.0]
		During Hospitalization	
		Accompanying person	170.5(76.7-392.0)[18.2-1,590.9]
		6 months after discharge	
		Patient	51.1(27.0-150.6)[4.5-454.5]
		Accompanying person	34.1(11.4-113.6)[6.3-142.0]
		Food	
From symptom onset to admission			
Patient	34.1(12.8-56.8)[5.7-90.9]		
Accompanying person	22.0(9.2-53.3)[5.7-170.5]		

(Continuation)

Supplementary table 1. Total cost and cost per individual with GBS^a who reported incurring costs, from symptom onset to six months after discharge from the PRHFD^b between March 2017 and May 2019.

		Costs	Median(IQR)[Minimum-Maximum]
Direct Costs ^d	Nonmedical	6 months after discharge	
		Food	
		Patient	39.1(26.3-113.1)[5.7-213.1]
		Accompanying person	34.1(10.7-62.5)[5.7-198.9]
	Medical	From symptom onset to admission	
		Other costs	
		Other Costs	511.4(62.8-568.2)[42.6-710.2]
		6 months after discharge	
	Other Costs	340.9(174.0-1,199.6)[7.1-5,014.2]	
	From symptom onset to admission		
	Consultation fees	79.5(51.1-127.8)[28.4-710.2]	
	Medication	20.5(12.9-70.7)[2.8-172.7]	
	Tests	384.2(151.3-599.6)[79.5-3,409.1]	
	6 meses após a alta hospitalar		
	Consultation fees	85.2(30.2-113.6)[21.3-113.6]	
	Medication	51.1(25.3-217.3)[1.7-850.0]	
	Tests	142.0(99.4-159.1)[59.7-1,164.8]	

^aGBS: Guillain-Barré Syndrome. ^bPRHFD: Public Reference Hospital of the Federal District. ^cCost based individuals of working age (18 to 65 years for men and 18 to 60 years for women) who reported incurring costs. ^dCost based on cases who reported incurring costs.

11. ANEXO

Anexo I – Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado no projeto ZARICS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Pesquisa: História natural da infecção pelo vírus Zika no Distrito Federal - coorte de residentes

Bom dia (Boa tarde, boa noite)!

O estudo que o(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar tem o objetivo de descrever e analisar aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos envolvidos na infecção pelo vírus Zika na população do Distrito Federal (DF).

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe garantimos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação é voluntária e para tanto o(a) senhor(a) deverá responder um questionário que inclui perguntas sobre o seu histórico vacinal, o uso de medicamentos, as doenças que o(a) senhor(a) já teve, exames realizados, hábitos alimentares e gastos relacionados com sua saúde. O(a) senhor(a) pode ser selecionado para responder outro(s) questionário(s) ao longo do período do estudo (dois anos), mas as perguntas serão sempre relacionadas aos objetivos desta pesquisa. Não existe um tempo pré-determinado para responder os questionários e será respeitado o tempo de cada um, mas o tempo estimado para o preenchimento é de 30 minutos. Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão ou retirar sua participação, a qualquer tempo. Também precisaremos acessar as informações do seu acompanhamento nas unidades da rede de saúde do Distrito Federal (DF), contidas no seu prontuário. Contudo, suas informações identificadas não serão

divulgadas resguardando sempre o seu sigilo e a confidencialidade prevista na relação médico-usuário.

O(a) senhor(a) pode ser selecionado(a) para fornecer algumas amostras biológicas no início da infecção, após 15 dias e depois de 4 e 12 meses. Neste caso, será necessário um pouco de urina, saliva, sangue (menos de duas colheres de sopa) e passar uma escovinha dentro da sua boca. A coleta de urina e saliva será feita pelo(a) senhor(a), após explicação do profissional de saúde. A coleta de sangue (do seu braço) e a escovada na boca serão realizadas por profissional de saúde capacitado. Todo o material utilizado será novo e descartável. Estas amostras serão testadas para o vírus Zika e outras infecções conhecidas por causar sintomas semelhantes (como Dengue e Chikungunya).

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos: dor no local e um pequeno hematoma, mas desaparecerá em alguns dias. O(a) senhor(a) receberá todos os resultados dos exames, bem como informações relevantes quanto às possíveis infecções e fatores de risco aos quais esteja exposto(a). Para todas as condições identificadas nesta pesquisa, ou dela decorrentes, que tenham necessidade de assistência, esta será garantida de maneira totalmente gratuita e pelo tempo que for preciso na rede de assistência à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). Também garantimos que os procedimentos envolvidos com a pesquisa serão realizados de maneira gratuita.

Os conhecimentos gerados pela pesquisa podem contribuir para a prevenção e o controle da infecção provocada pelo vírus Zika e suas consequências. Os resultados da pesquisa serão divulgados com autoridades interessadas (como a SES/DF, a Universidade de Brasília e o Ministério da Saúde) e em relatórios, artigos científicos e outras fontes de informação. Ressaltamos que nenhuma informação coletada será, em nenhum momento, divulgada de maneira identificada, resguardando seu sigilo, privacidade e confidencialidade. As informações do estudo serão armazenadas por um período de pelo menos cinco anos e poderão ser compartilhadas com colaboradores e outros grupos de pesquisa, mas sem sua identificação, garantindo a privacidade dos seus dados e o seu anonimato.

As amostras coletadas e utilizados na pesquisa serão armazenadas por um período mínimo de cinco anos no Núcleo de Medicina Tropical na Universidade de Brasília.

O(a) senhor(a) poderá desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Esta decisão é livre e o(a) senhor(a) não precisará justificar a sua escolha.

O(a) senhor(a) está completamente satisfeito com as informações oferecidas? Necessita tirar alguma dúvida? Mesmo assim, se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa, em qualquer momento pode se dirigir à coordenadora Cristina Segatto (pelo telefone 3323-9492, contato abaixo) ou o subcoordenador Wildo Araújo (pelo telefone 3107-1623, contato abaixo).

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF, assim, as dúvidas com relação à assinatura deste documento podem ser esclarecidas por contato direto com o Comitê de Ética (telefone 3325-4955, contato abaixo).

Afirmo que recebi todas as informações necessárias para entender os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, e concordo em participar.

Quanto às amostras a serem coletadas:

() Caso eu seja selecionado(a), aceito coletar as amostras biológicas;

() Não desejo coletar amostras biológicas para a pesquisa.

Caso eu seja selecionado(a), em relação às amostras que serão guardadas autorizo para:

() Uso somente neste estudo.

() **Não** autorizo sua utilização.

Assino todas as páginas deste documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Nome completo do(a) participante: _____

Telefones para contato: () ____ - ____; () ____ - ____; () ____ - ____

Endereço: _____

Assinatura

Nome completo do pesquisador/ entrevistador:

Assinatura

Brasília, ____ de _____ de ____.

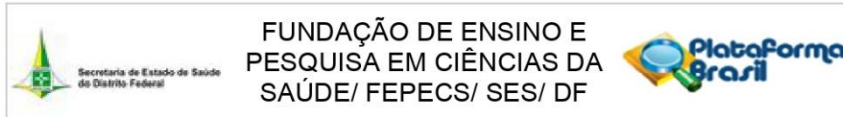
Contatos:

Coordenadora da pesquisa: Cristina Segatto: Telefone: (61) 3323-9492; e-mail: divep@saude.df.gov.br; endereço: Diretoria de Vigilância Epidemiológica, SGAN Quadra 601, Lotes O e P, Prédio do Lacen, Brasília.

Subcoordenador da pesquisa: Wildo Araújo: Telefone: (61) 3107-1623; e-mail: wildo@unb.br; endereço: Núcleo de Medicina Tropical, Campus Universitário Darcy Ribeiro, S/N, Asa Norte, Brasília.

Comitê de Ética em Pesquisa: telefone: (61) 3325-4955; e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com; endereço: SMHN Quadra 03, conjunto A, Bloco 1 Edifício Fepecs, Brasília.

Anexo II – Parecer consubstanciado CEP – Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS/SES/DF



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

Anexo III – Parecer consubstanciado CEP – Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

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 arbovírus 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: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: cepfm@unb.br

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 arbovírus (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

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

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:** cepfm@unb.br