

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

**Virginia Kagure Wachira**

**SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: UM ESTUDO DE REVISÃO  
SISTEMÁTICA DA FREQUÊNCIA DE CASOS E ESTIMATIVA DE ANOS DE  
VIDA AJUSTADOS POR INCAPACIDADE (DALY)**

**Brasília**

**2022**

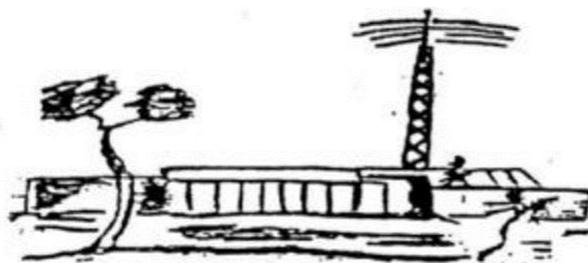
**SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: UM ESTUDO DE REVISÃO  
SISTEMÁTICA DA FREQUÊNCIA DE CASOS E ESTIMATIVA DE ANOS DE  
VIDA AJUSTADOS POR INCAPACIDADE (DALY)**

**Virginia Kagure Wachira**

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

**Orientadora:** Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira.

**Co-orientador:** Professor Doutor Henry Maia Peixoto



**Brasília**

**2022**

## FICHA CATALOGRÁFICA

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

WW113s Wachira, Virginia Kagure  
Síndrome de Guillain-Barré: Um estudo de Revisão Sistemática da Frequência de Casos e Estimativa de Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALY) / Virginia Kagure Wachira; orientador Maria Regina Fernandes de Oliveira; co orientador Henry Maia Peixoto. -- Brasília, 2022.  
285 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Síndrome de Guillain-Barré. 2. Revisão Sistemática. 3. Vírus Zika. 4. Carga da Doença. 5. Anos de Vida Ajustados por Incapacidade. I. de Oliveira, Maria Regina Fernandes , orient. II. Peixoto, Henry Maia, co-orient. III. Título.

## **DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA TESE**

25 de março de 2022

## **BANCA EXAMINADORA**

Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira (presidente)

Universidade de Brasília.

Professor Doutor Wildo Navegantes de Araujo (Membro)

Universidade de Brasília

Professor Doutor Ivan Ricardo Zimmermann (Membro)

Universidade de Brasília

Professor Doutor Ernane Pires Maciel (Membro)

Escola Superior de Ciências da Saúde/ Hospital de Base do Distrito Federal

Professora Doutora Elisabeth Carmen Duarte

Universidade de Brasília (Suplente)

## **DEDICATÓRIA**

A todas as meninas sonhadoras.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores Dra. Maria Regina Fernandes e Dr. Henry Maia Peixoto pela competência, profissionalismo, dedicação, disponibilidade, orientação exemplar e as contribuições valiosas na elaboração da tese.

A minha família e amigos.

Aos professores e funcionários do Núcleo de Medicina Tropical.

A todos que de alguma maneira contribuíram para que esta etapa acadêmica pudesse ser concluída.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Padrão dos sintomas em variantes da Síndrome de Guillain-Barré.	36
<b>Figura 2</b>	Fluxograma do processo de busca e seleção das evidências sobre a incidência ou prevalência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo antes e depois da epidemia do vírus Zika. Anos 1985 a 2019.	75
<b>Figura 3</b>	Distribuição dos artigos selecionados segundo o ano de publicação. Anos 1985-2019.	76
<b>Figura 4</b>	Distribuição dos artigos selecionados segundo o país de publicação. Anos 1985 a 2019.	77
<b>Figura 5</b>	Distribuição dos artigos selecionados segundo a região da Organização Mundial da Saúde. Anos 1985 a 2019.	78
<b>Figura 6</b>	Distribuição dos estudos selecionados segundo métodos epidemiológicos. Anos 1985 a 2019.	79
<b>Figura 7</b>	Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil, 2014 a 2016.	101
<b>Figura 8</b>	Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil 2014.	102
<b>Figura 9</b>	Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil 2015.	103
<b>Figura 10</b>	Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil 2016.	104

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Critérios de Brighton para o diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré.	35
<b>Quadro 2</b>	Diagnóstico diferencial da Síndrome de Guillain-Barré.	37
<b>Quadro 3</b>	Estrutura da pergunta de pesquisa, segundo o acrônimo PECOS, Brasília, 2022.	60
<b>Quadro 4</b>	Estratégias de busca nas bases de dados, Brasília 2022.	61
<b>Quadro 5</b>	<i>JBI critical appraisal checklist for cohort studies.</i>	64
<b>Quadro 6</b>	<i>Adapted Newcastle-Ottawa quality assessment scale Self-controlled case series studies/Self-controlled risk interval design.</i>	66
<b>Quadro 7</b>	O instrumento proposto para a avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos, <i>Self-Controlled Case Series e Self-Controlled Risk Interval designs</i>	114

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Países e territórios que já relataram a transmissão do ZIKV pelo vetor <i>Aedes aegypti</i> ,2016	29
<b>Tabela 2</b>	Países e Territórios com transmissão atual ou prévia de vírus Zika	31
<b>Tabela 3</b>	Países e territórios com vetores de <i>Aedes aegypti</i> , mas sem casos conhecidos de transmissão de Zika	32
<b>Tabela 4</b>	Distribuição dos artigos selecionados segundo os critérios de diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré adotados. Anos 1985-2019.	80
<b>Tabela 5</b>	Distribuição dos artigos selecionados segundo fatores etiológicos da Síndrome de Guillain-Barré . Anos 1985 a 2019.	82
<b>Tabela 6</b>	Qualidade metodológica no conjunto de estudos de coorte de acordo com os itens avaliados. Anos 1985 – 2019.	84
<b>Tabela 7</b>	Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de <i>Self Controlled Case Series/Self Controlled Risk Interval</i> . Anos 1985 a 2019.	85
<b>Tabela 8</b>	Distribuição dos casos da Síndrome de Guillain-Barré segundo ano de estudo, idade, sexo e tempo de internação. Brasil, 2014-2016.	99
<b>Tabela 9</b>	Número de internações e óbitos por Síndrome de Guillain-Barré, por faixa etária, Brasil 2014 -2016.	100
<b>Tabela 10</b>	Total de Anos de vida perdidos, YLLs por sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré, Brasil 2014 a 2016.	105
<b>Tabela 11</b>	Anos de vida perdidos por incapacidade, YLDs, por sexo e faixa etária devido a SGB, Brasil 2014 a 2016.	106

<b>Tabela 12</b>	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, DALY por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré no Brasil entre 2014 a 2016 PERT Distribution 95%.	108
<b>Tabela 13</b>	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, DALY por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré no Brasil entre 2014 a 2016 com análise de sensibilidade, PERT Distribution 70%.	110
<b>Tabela 14</b>	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, DALY por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré no Brasil entre 2014 a 2016 com análise de sensibilidade, PERT Distribution 99%.	111

## APÊNDICES

<b>Apêndice 1</b>	Lista dos estudos incluídos.	154
<b>Apêndice 2</b>	Lista dos estudos excluídos e o motivo da exclusão.	160
<b>Apêndice 3</b>	Características principais dos estudos incluídos por região da Organização Mundial da Saúde e por desenho de estudo, 1985 - 2020.	166
<b>Apêndice 4</b>	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, 1985 – 2020.	203
<b>Apêndice 5</b>	Resultados dos estudos incluídos por região da Organização Mundial da Saúde e por desenho de estudo, 1985 - 2020.	206
<b>Apêndice 6</b>	Artigo em elaboração final: <i>Incidence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: a systematic Review.</i>	243
<b>Apêndice 7</b>	Artigo Publicado na Revista Tropical Medicine and International Health. <i>Burden of Disease of Guillain-Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic: 2014 – 2016.</i>	269
<b>Apêndice 8</b>	Artigo em elaboração final . <i>Proposal of a Quality Assessment tool for Self-Controlled Case Series and Self-Controlled Risk Interval Study Designs.</i>	270

## **ANEXOS**

**Anexo 1** Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

**Anexo 2** *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual em Saúde
<b><i>C. jejuni</i></b>	<i>Camplobacter jejuni</i>
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação e Apreciação Ética
<b>CID</b>	Código internacional de Doença
<b>DALE</b>	Expectativa de vida ajustada por deficiência
<b>DALY</b>	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
<b>DENG V</b>	Vírus do Dengue
<b>DFLE</b>	Expectativa de vida livre de deficiência
<b>DW</b>	Disability weight
<b>EB</b>	Encefalite de Bickerstaff
<b>EBSCO</b>	EBSCOhost Reseach Databases
<b>EMBASE</b>	Excerpta Medica dataBASE
<b>E-SIC</b>	Sistema de Informação ao Cidadão
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>GBD</b>	Global Burden of diseases, injuries, and Risk Factors
<b>H1N1</b>	Vírus da influenza subtipo A
<b>HIV</b>	Vírus de imunodeficiência humana
<b>HLY</b>	Anos de vida saudável
<b>HPV</b>	Papilomavírus humano
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IIQ</b>	Intervalo Interquartil
<b>JB I</b>	The Joanna Briggs Institute
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>MEDLINE</b>	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

<b>MPSV4</b>	Meningococcal polysaccharide vaccine
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NAMA</b>	Neuropatia axonal motora aguda
<b>NINCDS</b>	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
<b>NMSA</b>	Neuropatia motora e sensorial aguda
<b>NOS</b>	New Castle Ottawa Scale
<b>Odds Ratio</b>	OR
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PDIA</b>	Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda
<b>PDIC</b>	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
<b>PEA</b>	População economicamente ativa
<b>PERT</b>	Project Evaluation and Review Techniques
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>PROSPERO</b>	International Prospective Register of Systematic Reviews
<b>RS</b>	Revisão Sistemática
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavírus 2
<b>SCCS</b>	Self-Controlled Case Series
<b>SCRI</b>	Self-Controlled Risk Interval
<b>SGB</b>	Síndrome de Guillain-Barré
<b>SIH/SUS</b>	Sistema de Informações de Internações Hospitalares no âmbito do Sistema Único de Saúde
<b>SIM</b>	Sistema de Mortalidade
<b>SMF</b>	Síndrome de Miller Fisher
<b>SMPH</b>	Summary Measures of Population Health
<b>YLD</b>	Years of Lived with Disability
<b>YLL</b>	Years of life lost
<b>ZIKV</b>	Vírus Zika

## **Financiamento**

**Instituição financiadora:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

**Apoio financeiro:** Bolsa de doutorado no período de 42 meses.

# ÍNDICE

1. Introdução.....	24
1.1 Variantes da Síndrome de Guillain-Barré.....	25
1.2 Síndrome de Guillain-Barré e vírus Zika .....	28
1.3 Diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré.....	33
1.4 Tratamento da Síndrome de Guillain-Barré.....	38
1.5 Prognóstico da Síndrome de Guillain-Barré .....	39
1.6 Dados epidemiológicos da Síndrome de Guillain-Barré.....	39
1.7 Vigilância da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil.....	40
1.8 A revisão sistemática .....	41
1.8.1 A Revisão Sistemática sobre a etiologia da Síndrome de Guillain-Barré no mundo .....	41
1.8.2 Os desenhos de estudos considerados na revisão sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré, 1985-2020.....	42
1.9 Carga da doença e sua aplicação na Síndrome da Guillain-Barré.....	46
1.9.1 Medidas Sumárias em Saúde.....	46
1.9.2 Carga da doença.....	47
1.9.3 O estudo <i>Global Burden of Disease</i> .....	48
1.9.4 Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, ( <i>Disability Adjusted Life Years, DALY</i> ). .....	49
1.10 Detalhamento dos desenhos de estudos autocontrolados, <i>Self-Controlled Case Series e Self-Controlled Risk Interval (SCCS e SCRI)</i> e necessidade de instrumento para avaliação de qualidade metodológica.....	51
2. Justificativa .....	56
3. Objetivos .....	58
3.1 Objetivo Geral.....	58
3.2 Objetivos específicos .....	58
4. Métodos.....	59
4.1. Tipos de estudos .....	59
4.2. Estudo 1: Revisão Sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo, 1985 a 2020 .....	59
4.2.1. Metodologia da Revisão Sistemática da Frequência da Síndrome de Guillain-Barré, 1985 a 2020 .....	59
4.2.1.1. Pergunta norteadora da revisão sistemática.....	59
4.2.1.2. Fontes de busca de dados .....	60

4.2.1.3. Estratégias de busca .....	61
4.2.1.4. Critérios de elegibilidade.....	62
4.2.1.5. Seleção dos artigos e extração dos dados.....	62
4.2.1.6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	63
4.2.1.7. Avaliação da qualidade dos artigos de coorte.....	63
4.2.1.8. Avaliação de qualidade dos artigos <i>Self- Controlled Case Series</i> e <i>Self-Controlled Risk Interval</i> .....	65
<b>4.3. Estudo 2: Carga da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil nos anos de 2014, 2015 e 2016 por meio do indicador Anos de Vida ajustados por incapacidades, (<i>Disability Adjusted Life Years - DALY</i>).....</b>	<b>68</b>
4.3.1. Período do estudo, população do estudo e definições de caso .....	68
4.3.2 Fonte de dados .....	69
4.3.3 Organização e análise dos dados.....	69
4.3.3.1. Casos internados .....	69
4.3.3.2. Número de óbitos .....	70
4.3.3.3. Cálculos das Estimativas.....	70
<b>4.4. Estudo 3: Uma proposta de instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos autocontrolados, <i>Self-Controlled Case Series</i> e <i>Self-Controlled Risk Interval</i> (SCCS e SCRI).....</b>	<b>72</b>
<b>4.5. Questões Éticas.....</b>	<b>73</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>74</b>
<b>5.1 Estudo 1: Revisão sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo, 1985 a 2020.....</b>	<b>74</b>
5.1.1 Características dos estudos incluídos .....	76
5.1.2 Incidência da SGB no mundo de acordo com as regiões da OMS .....	86
5.1.3 Região da Europa.....	86
5.1.3.1 Distribuição da incidência da SGB em geral .....	86
5.1.3.2 Distribuição da incidência da SGB em relação à faixa etária .....	86
5.1.3.3 Distribuição da incidência da SGB por sexo .....	87
5.1.3.4 Distribuição da incidência da SGB antes e a partir da epidemia por ZIKV.....	88
5.1.3.5 Distribuição das variantes da SGB .....	88
5.1.4 Região das Américas .....	88
5.1.4.1 Distribuição da incidência em geral/razão de casos da SGB por doses de vacinas administradas .....	88
5.1.4.2 Distribuição da incidência da SGB em relação à faixa etária .....	89
5.1.4.3 Distribuição da SGB incidência por sexo.....	90

5.1.4.4 Distribuição da incidência/ razão de casos da SGB por doses de vacinas administradas antes e a partir da epidemia por ZIKV .....	90
5.1.4.5 Distribuição das variantes da SGB .....	91
5.1.5 Região de Mediterrâneo Oriental .....	91
5.1.5.1 Distribuição da incidência da SGB em geral .....	91
5.1.5.2 Distribuição da incidência antes e a partir da epidemia por ZIKV .....	91
5.1.5.3 Distribuição da incidência da SGB em relação à faixa etária .....	92
5.1.5.4 Distribuição da incidência da SGB por sexo .....	92
5.1.5.5 Distribuição das variantes da SGB .....	93
5.1.6 Região do Pacífico Ocidental .....	93
5.1.6.1 Distribuição da incidência da SGB em geral .....	93
5.1.6.2 Distribuição da incidência da SGB em relação com a faixa etária .....	93
5.1.6.3 Distribuição da incidência da SGB por sexo .....	94
5.1.6.4 Distribuição da incidência .....	94
5.1.6.5 Distribuição das variantes da SGB .....	94
5.1.7 Estudos entre regiões .....	95
5.1.7.1 Região da África e Europa .....	95
5.1.8 Sumário dos resultados em todas as regiões da OMS, 1985-2019 .....	95
5.1.8.1 Distribuição da incidência da SGB em geral .....	95
5.1.8.2 Distribuição da incidência da SGB antes e a partir da epidemia por ZIKV .....	96
5.1.8.3 Distribuição da incidência da SGB em relação com a faixa etária .....	96
5.1.8.4 Distribuição da incidência da SGB por sexo .....	97
5.1.8.5 Distribuição das variantes da SGB .....	97
5.2 Estudo 2: Carga da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil nos anos de 2014, 2015 e 2016 por meio do indicador, Anos de Vida ajustados por incapacidades ( <i>Disability Adjusted Life Years - DALY</i> ) .....	98
5.3 Estudo 3: Uma proposta de instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos autocontrolados, <i>Self-Controlled Case Series</i> e <i>Self-Controlled Risk Interval</i> (SCCS e SCRI) .....	112
6. Discussão .....	118
7. Conclusão .....	134
7.1. Produtos científicos a partir da tese .....	135
8. Referências .....	136
9. Apêndices .....	153
Apêndice 1: Lista dos estudos incluídos .....	153
Apêndice 2: Lista dos estudos excluídos e o motivo .....	159

<b>Apêndice 3:</b> Características principais dos estudos incluídos por região da Organização Mundial da Saúde e por desenho de estudo, 1985-2020. ....	165
<b>Apêndice 4:</b> Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, 1985 – 2020.....	202
<b>Apêndice 5:</b> Resultados dos estudos incluídos por região da Organização Mundial da Saúde e por desenho de estudo, 1985 -2020. ....	205
<b>Apêndice 6:</b> Artigo em elaboração final. <i>Incidence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: a systematic Review</i> .....	242
<b>Apêndice 7:</b> Artigo Publicado na Revista Tropical Medicine and International Health. Burden of Disease of Guillain-Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic: 2014 – 2016. DOI: 10.1111/tmi.13508.....	268
<b>Apêndice 8:</b> Artigo em elaboração final. Proposal of a Quality Assessment tool for Self-Controlled Case Series and Self-Controlled Risk Interval Study Designs .....	269
<b>10: Anexos</b> .....	284
<b>Anexo 1:</b> Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa .....	284
<b>Anexo 2:</b> <i>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies</i> .....	285

## RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda de natureza autoimune que afeta o sistema nervoso periférico. Vários agentes infecciosos e não infecciosos são associados com o desenvolvimento da síndrome, entre eles, o Zika vírus (ZIKV). Em 2015, várias países e territórios no mundo vivenciaram a epidemia do ZIKV, entre eles o Brasil. Nesse período, houve aumento no relato dos casos da SGB no território nacional e em outras localidades no mundo que coincidiu com a circulação do ZIKV. **Objetivo:** O objetivo da tese foi descrever a frequência da SGB no mundo, perpassando pelo período epidêmico de ZIKV e estimar a carga da doença da SGB no Brasil (2014 a 2016), um ano antes e dois anos a partir do início da epidemia no território nacional por meio do indicador de anos de vida ajustados por incapacidade, (*Disability Adjusted Life Years, DALY*). Ainda como produto secundário, apresenta uma proposta de guia para avaliação de qualidade de estudos com desenho autocontrolado, *Self-Controlled Case Series (SCCS)* e *Self-Controlled Risk Interval (SCRI)*. **Metodologia:** Para o estudo sobre a frequência da SGB no mundo, foi realizada uma revisão sistemática. Foi feita uma busca ampla dos estudos relevantes em quatro bases de dados e uma busca manual nas bases de literatura cinzenta e nas referências dos artigos elegíveis. No estudo da carga da doença da SGB no Brasil, foi estimada uma medida sumária DALY que engloba indicadores relacionados a mortalidade (*Years of Life Lost*) e morbidade (*Years of Life Lived with Disability*). Os dados foram obtidos dos sistemas de informação sob responsabilidade do Ministério da Saúde. Os casos da SGB foram obtidos do Sistema de Internação Hospitalar e os óbitos no Sistema de Mortalidade (SIM). **Resultados:** Na revisão sistemática, um total de 2.424 registros foram obtidos após a busca, dos quais 72 atenderam os critérios de elegibilidade. Os estudos foram publicados entre 1985 e 2019 e os seus resultados foram descritos de acordo com as regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS). A maioria investigou populações nas regiões da Europa e da América. O desenho de estudo mais relatado foi de coorte. A incidência da SGB no período de publicação dos estudos variou de 0,30 a 6,08/100.000 habitantes e 0,42 a 6,58 pessoas-ano entre os estudos de coorte.

Entre os estudos com desenho autocontrolado, SCCS e SCRI, a incidência variou de 0,072 a 1/100.000 hab. e 1,73 a 4,30/100.000 pessoas-ano. Apenas um estudo relatou a incidência da SGB associado com a infecção pelo ZIKV. Ainda sobre a revisão sistemática, um outro produto que surgiu do estudo foi a ferramenta de avaliação dos estudos autocontrolados. É uma adaptação de uma escala já existente que avalia a qualidade metodológica dos estudos de coorte. A ferramenta proposta leva em consideração as premissas desses desenhos autocontrolados e tem três seções que avaliam a seleção da amostra, a comparabilidade dos casos e como a apuração dos desfechos foi feito. Em relação com o estudo da carga da doença da SGB no Brasil, os DALYs calculados em 2014, o ano antes da epidemia de ZIKV, foram 5.725, no ano do início da epidemia 2015, 6.054,61 e em 2016 7.588,49. Houve um aumento de 5,74% de DALYs entre 2014 e 2015 e de 32,53% entre 2014 e 2016. **Conclusão:** A incidência da SGB no mundo relatada foi maior do que a apresentada em estudos anteriores. Devido à ausência dos estudos elegíveis em regiões com confirmação da circulação de ZIKV e que tiveram casos da SGB associados ao vírus, não foi possível fazer uma comparação no período antes e a partir da epidemia do ZIKV no mundo. Sobre a carga da doença da SGB no Brasil, houve elevação dos DALYs no período do estudo, que pode ser atribuído aos casos da SGB relacionados com a infecção pelo ZIKV. Em relação à ferramenta proposta para avaliação dos desenhos de estudos, SCCS e SCRI, esperamos que seja útil para os pesquisadores que utilizam esses desenhos e que, ao longo dos anos, ela seja aprimorada para atender as necessidades desse público.

## ABSTRACT

**Introduction:** Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute inflammatory polyradiculoneuropathy of an autoimmune nature that affects the peripheral nervous system. Several infectious and non-infectious agents are associated with the development of the syndrome, including Zika virus (ZIKV). In 2015, several countries and territories worldwide experienced the ZIKV epidemic including Brazil. During this period, there was an increase in the number of GBS cases reported in the national territory and in other locations in the world that coincided with the circulation of ZIKV. **Objective:** The objective of the thesis was to describe the frequency of GBS in the world, including the epidemic period of ZIKV and to estimate the burden of disease of GBS in Brazil (2014 to 2016), one year before and two years from the beginning of the epidemic in Brazil through a health gap indicator, Disability Adjusted Life Years (DALY). As an additional product of the thesis, a proposal of a tool for the quality evaluation of Self-Controlled Case Series (SCCS) and Self-Controlled Risk Interval (SCRI) is presented. **Methodology:** For the study on the frequency of GBS in the world, a systematic review was conducted. A wide search of the relevant studies was done in four databases and a manual search in the grey literature databases and references of eligible articles. In the study of the burden of disease of GBS in Brazil, the DALY indicator was used. The indicator is a summary measure of health that combines mortality (Years of Life Lost) and morbidity (Years of Life Lived with Disability). Data were obtained from the systems of the Ministry of Health. GBS cases were obtained from the Hospital Admissions Information System and deaths from the Mortality System (SIM). **Results:** In the systematic review, a total of 2,424 records were obtained after the search, of which 72 met the eligibility criteria. The studies were published between 1985 and 2019 and their results were described according to the regions of the World Health Organization (WHO). Most of the populations investigated were in the WHO regions of Europe and America. The most reported study design was cohort design. The incidence of GBS among the included studies ranged from 0.30 to 6.08/100,000 habitants and 0.42 to 6.58 person-years among cohort studies. Among the SCCS and SCRI studies, the risk incidence ranged from 0,072 to 1/100.000 habitants and 1,73 to 4.30/100,000 person-years. Only one study reported the incidence of GBS

associated with ZIKV infection. Another product that emerged from the systematic review was a proposal of a tool for the quality evaluation of self-controlled studies. It is an adaptation of an existing scale that assesses the methodological quality of cohort studies. The proposed tool incorporates the premises of these self-controlled designs and has three sections that evaluate the selection of the study sample, the comparability of the cases and the assessment of the outcomes of interest. In relation to the study of the burden of disease of GBS in Brazil, the DALYs calculated in 2014, the year before the ZIKV epidemic, were 5,725, in 2015, 6,054.61 and in 2016, 7,588.49. There was an increase of 5.74% in DALYs between 2014 and 2015 and 32.53% between 2014 and 2016. **Conclusion:** The incidence of GBS in the world reported was higher than that presented in previous studies. Due to the absence of eligible studies in regions with confirmation of ZIKV circulation and which had cases of GBS associated with the virus, it was not possible to make a comparison of the period before and from the start of the ZIKV epidemic. In relation to the burden of disease GBS in Brazil, there was an increase in DALYs during the study period which can be attributed to cases of GBS related to ZIKV infection. Regarding the tool proposed for the evaluation of the quality of SCCS and SCRI study designs, expectations are that it will be useful for researchers who use these designs and that, over the years, it will be improved to meet the needs of this audience.

## 1. Introdução

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, de natureza autoimune que afeta o sistema nervoso periférico. É geralmente desencadeada por um processo infeccioso no qual uma resposta imunológica gera anticorpos que têm uma reação cruzada com gangliosídeos nas membranas dos nervos. Esta resposta autoimune danifica os nervos e impede a condução nervosa. O tipo de infecção precedente e a especificidade dos anticorpos antigangliosídios determinam a variante da síndrome e o curso clínico (Angelo, Fuller, Leandro, *et al.*, 2020; Ianca, Walgaard, Berg, Drenthen, *et al.*, 2014; Pithadia & Kakadia, 2010).

A SGB é considerada a causa mais comum de paralisia flácida no mundo (Uncini, Shahrizaila & Kuwabara, 2017). É caracterizada por início agudo, progressão rápida, fraqueza muscular simétrica, deambulação instável e hiporreflexia ou arreflexia. A maioria dos pacientes tem déficits sensoriais com as parestesias tipo dormência e ou formigamento. Deficiência dos nervos cranianos e, mais especificamente, a disfunção e lesão de nervos cranianos evidenciado pela fraqueza bifacial, dificuldades de deglutição e às vezes disfunção extraocular são sintomas presentes em cerca de 50% dos pacientes. A dor está presente em 54% a 89% dos pacientes e incluem parestesias dolorosas, dor lombar, dor muscular e meningismo; a dor às vezes precede o início da fraqueza muscular em quase um terço dos pacientes (Esposito & Longo, 2017; Ianca *et al.*, 2014). Os relatos de dor são subnotificados devido ao foco maior nas complicações mais graves da síndrome como a paralisia respiratória e bulbar e ainda, a incapacidade dos pacientes de relatar a dor por causa das sequelas dessas paralisias como a paralisia da garganta, intervenções consequentes como a entubação e traqueostomia. Um estudo publicado no ano de 2011 mostrou que a dor é comum em todas as variantes da síndrome, começa poucos dias antes do início da fraqueza e os pacientes em fase de recuperação podem apresentar dor até um ano depois do início dos sintomas (Umapathi & Yuki, 2011). Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica. A disfunção autonômica, geralmente

relacionada à função cardiovascular, ocorre em quase um terço dos pacientes (Esposito & Longo, 2017; Ianca *et al.*, 2014).

Causas infecciosas e não infecciosas são associadas ao desenvolvimento da SGB. Entre os fatores etiológicos infecciosos estão incluídas bactérias como *Campylobacter jejuni* (*C.jejuni*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*; vírus como citomegalovírus, do Epstein Barr, do Varicella-Zoster, influenza, de imunodeficiência humana, da dengue e mais recentemente o Zika (ZIKV), e coronavírus 2 (SARS-CoV-2), entre outros (Ahmed, Hanif, Ali, *et al.*, 2020; Angelo *et al.*, 2020; Wachira, 2018). Os fatores não infecciosos incluem administração de gangliosídeos, cirurgias, vacinas, doenças autoimunes e outros (Wakerley & Yuki, 2013). Cerca de dois terços dos casos são devido a uma causa infecciosa precedente, geralmente uma infecção gastrointestinal ou respiratória. O *C. jejuni* é o agente etiológico historicamente mais associado com o desenvolvimento da síndrome (Wachira, Peixoto & de Oliveira, 2019).

A SGB é uma doença monofásica e a maioria dos pacientes chega ao nadir em quatro semanas e outros em até seis semanas. A fase progressiva é geralmente seguida pela fase de estabilização que varia entre dois dias a seis meses até meses. Após o período de estabilização o paciente pode evoluir com recuperação parcial, completa ou evoluir sem recuperação (Ianca *et al.*, 2014).

### **1.1 Variantes da Síndrome de Guillain-Barré**

A classificação das variantes é feita com base nos achados clínicos e eletrofisiológicos. Com base em estudos eletrofisiológicos, há três variantes clássicas da SGB: a polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (PDIA), neuropatia axonal motora aguda (NAMA) e neuropatia motora e sensorial aguda (NMSA). Por outro lado, as variantes clínicas da SGB incluem: variante motora pura (fraqueza sem sinais sensoriais), paralisia facial bilateral com parestesias (fraqueza limitada aos nervos cranianos), fraqueza faríngeo-cervical-braquial (afeta os membros superiores) ou variante paraparética (afeta os membros inferiores) e a síndrome de Miller Fisher (SMF) (caracterizada por oftalmoplegia, arreflexia e ataxia sem fraqueza). Em geral, as variantes raramente são “puras” em sua manifestação e na maioria das vezes se sobrepõem em parte com as outras variantes (Leonhard, Mandarakas, Gondim, *et al.*, 2019).

Em relação às variantes eletrofisiológicas, a mais comum é a PDIA que está presente em cerca de 85% dos casos da síndrome. PDIA é uma forma desmielinizante da SGB caracterizada pela desmielinização das fibras nervosas que, segundo estudos anatomopatológicos, é resultado de danos nas células de Schwann ou na mielina, ao contrário da forma axonal, em que ocorrem danos nos nódulos de ranvier. A PDIA é comum na América do Norte e na Europa e está fortemente associada à infecção pelo citomegalovírus. Em 90% dos pacientes, o curso da doença é monofásico. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas neurológicos e o pico da síndrome varia entre 12 horas e 28 dias, evoluindo com platô do curso clínico, seguido ou não por melhora. Disfunção autonômica é comum e é caracterizada pela arritmia cardíaca, flutuações da pressão arterial, disfunção gastrointestinal e vesical. Os reflexos tendinosos estão ausentes ou reduzidos. A contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) é normal em 85% dos casos ou pode apresentar pequena elevação <50 por  $\mu\text{l}$ . A concentração de proteínas totais está aumentada em 80% dos casos, após a primeira semana. Os anticorpos antiglagliosídeos podem ser detectados no soro (Pithadia and Kakadia, 2010; Poropatich *et al.*, 2010; Kuwabara and Yuki, 2013; Wakerley and Yuki, 2013, Wakerley and Yuki, 2015; Lunn and Sheikh, 2014).

A outra variante eletrofisiológica NAMA, é uma forma motora da SGB que tem maior prevalência na China, Japão e México. Na China, a NAMA ocorre principalmente em decorrência das epidemias sazonais e afeta mais as crianças que adultos. Está fortemente associada com a infecção por *C. jejuni*. Os danos sensoriais e autonômicos são mínimos. Estudos anatomopatológicos mostram dano nos neurônios axonais, o que pode levar a sua degeneração. Em certos casos, NAMA pode ser diferenciada do PDIA pela presença de antecedente de diarreia e ausência de danos sensoriais e paralisia facial. Comparado com PDIA, os pacientes com NAMA têm menos frequência de envolvimento do nervo craniano e geralmente apresentam neuropatia motora pura. Além disso, em contraste com PDIA, os reflexos tendinosos são preservados em cerca de 10% dos pacientes ou exagerados ao longo de todo o curso da doença; e em cerca de 5% dos casos os reflexos tendinosos são preservados no exame inicial, mas diminuem no pico da doença. Visto que a arreflexia é um critério clínico

necessário para o diagnóstico da SGB, o conhecimento de que os pacientes com NAMA apresentam reflexos normais ou hiperreflexia é importante para a clínica (Kuwabara & Yuki, 2013; Lunn & Sheikh, 2014).

A disfunção autonômica – cardíaca como hipertensão, flutuação acentuada da pressão arterial ou da frequência cardíaca, hiperidrose, disfunção vesical e gastroentérica - afeta frequentemente pacientes com PDIA, mas não é vista ou, se presente, é leve naqueles com NAMA. Em relação com a recuperação, a degeneração axonal geralmente leva mais tempo, comparada com a desmielinização. Os pacientes com NAMA apresentam dois padrões de recuperação: em poucos dias; ou lentidão e baixa recuperação. A recuperação rápida é devida à resolução do bloqueio de condução e a lentidão está associada à extensa degeneração axonal nas raízes nervosas (Kuwabara & Yuki, 2013; Lunn & Sheikh, 2014).

A variante eletrofisiológica NMSA é uma forma grave do NAMA que se caracteriza por uma forma grave do envolvimento sensorial e motor e demora na recuperação. A patologia do NMSA é semelhante à do NAMA. Os pacientes têm anticorpos contra GM1, GM1b e GD1a, que podem ser induzidos por certas infecções como por *C.jejuni*. A sua patogênese é mediada por ligação de anticorpos nas raízes dorsal e ventral (Kuwabara & Yuki, 2013; Lunn & Sheikh, 2014).

A SMF é uma das variantes clínicas da SGB, que é caracterizada por oftalmoplegia, arreflexia e ataxia sem fraqueza. É uma variante axonal. A maioria dos pacientes apresenta pelo menos duas das características previamente descritas, elevação de proteínas no LCR e presença de anticorpos específicos no soro do tipo anti GQ1b. A sua frequência corresponde a 5 a 10% do total de casos de SGB nos países ocidentais, sendo mais comum no Leste Asiático contribuindo com até 25% dos casos no Japão. Alguns casos de SMF podem evoluir para a forma clássica de SGB. Vale ressaltar que 5% dos casos clássicos de SGB pode ter oftalmoplegia (Donofrio, 2017).

Encefalite de Bickerstaff (EB) é uma variante da SMF que é evidenciada pelo comprometimento de consciência, hiperreflexia, ataxia e oftalmoplegia e é caracterizada por ter um antecedente infeccioso, níveis elevados de proteína no

LCR e presença de anticorpos GQ1. O prognóstico da SMF e da Encefalite de Bickerstaff é geralmente favorável. A maioria dos pacientes recupera-se completamente em torno de seis meses, mesmo sem um tratamento específico (Donofrio, 2017).

A variante faríngeo-cervical-braquial é uma variante clínica axonal que se manifesta em até 3% dos pacientes com SGB, caracterizada clinicamente pela presença de ptose palpebral, fraqueza facial, do músculo faríngeo e de músculos flexores do pescoço. Essa fraqueza pode disseminar para os membros superiores. Não há alteração na força muscular dos membros inferiores, reflexos e a parte sensorial. A variante paraparética é uma variante axonal que causa fraqueza bilateral dos membros inferiores e a variante diparesia facial com parestesias causa paresia facial bilateral e distúrbios sensoriais distais dos membros (Dimachkie & Barohn, 2013; Wakerley & Yuki, 2015).

## **1.2 Síndrome de Guillain-Barré e vírus Zika**

O vírus Zika foi primeiramente descoberta na floresta Zika, em Uganda no ano de 1947 e o primeiro caso em humanos foi detectado em 1952. Antes de 2007, pelo menos quatro casos tinham sido documentados apesar da probabilidade de mais casos terem ocorrido e não ter havido relatos. Isso pode ser por causa dos seus sintomas que são semelhantes de outras doenças, e assim, os casos não foram percebidos (World Health Organisation, 2019).

Em relação com a circulação do ZIKV no mundo desde a sua descoberta, e a ocorrência de surtos e epidemias, em 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou uma lista de países que já tiveram circulação do ZIKV em três categorias, a saber: Categoria 1: Países com surto relatado desde 2015; Categoria 2: Países com possível transmissão endêmica ou evidência de infecções locais por ZIKV transmitidas por mosquitos em 2016, com notificações começando em 2007 e Categoria 3: Países com evidência de infecções locais por ZIKV, com a transmissão por mosquito em ou antes de 2015, mas sem documentação de casos em 2016, ou surto controlado com a notificação começando em 2007 (World Health Organization, 2016) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Países e territórios que já relataram a transmissão do ZIKV pelo vetor *Aedes aegypti*, 2016.

Classificação	Região da OMS	País	Total
Categoria 1: Países com surto relatado desde 2015	África	Cabo Verde, Guiné-Bissau	2
	Americas	Anguilla; Antígua e Barbuda; Argentina; Aruba; Bahamas; Barbados; Belize; Bolívia (Estado Plurinacional de); Bonaire, Sint Eustáquio e Saba – Holanda; Brasil; Ilhas Virgens Britânicas; Ilhas Cayman ; Colômbia; Costa Rica; Cuba; Curaçao; Dominica; República Dominicana; Equador; El Salvador; Guiana Francesa; Granada; Guadalupe; Guatemala; Guayana; Haiti; Honduras; Jamaica; Martinique; México; Montserrat; Nicarágua; Panamá; Paraguai; Peru; Puerto Rico; Saint Barthélemy; Saint Kitts e Nevis; Saint Lucia; Saint Martin; Saint Vincent e os Grenadines; Sint Maarten; Suriname; Trinidad e Tobago; Turks e Caicos; Estados Unidos; Ilhas Virgens Americanas; Venezuela.	48
	Pacífico Ocidental	American Samoa; Fiji; Marshall Islands; Micronésia (Estados Federativos de ); Palau; Samoa; Singapura; Tonga	8
	Subtotal		58
Categoria 2: Países com possível transmissão endêmica ou evidência de infecção local de ZIKV transmitido por mosquito em 2016	Sudeste Asiático	Indonésia, Maldivas e Tailândia	3
	Pacífico Ocidental	Malásia, Nova Caledônia, Filipinas e Vietnã	4
Subtotal		7	
Categoria 3: Países com evidência de infecção local de ZIKV transmitido	África	Gabon **	1
	Américas	Ilha de Pascoa – Chile **	1
	Sudeste asiático	Bangladesh **	1

Classificação	Região da OMS	País	Total
por mosquito em ou antes de 2015, mas sem documentação de casos em 2016 ou surto já encerrado com o período de relato dos casos começando em 2007	Pacífico Ocidental	Cambodia **, Ilhas Cook **, Polinésia Francesa **, República Democrática Popular do Laos, Papua Nova Guinéa, Ilhas Salomão, Vanuatu	7
Subtotal			10

\*\* : Esses países não relataram casos de ZIKV em 2015 e 2016

De acordo com a última atualização da OMS publicada em julho de 2019, 87 países e territórios em quatro regiões da OMS tinham relatado a evidência da transmissão autóctone do ZIKV (região da África, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental). Foi registrado que há outros 61 países em todas as seis regiões da OMS com circulação de *Aedes aegypti*, mas sem relato de transmissão do ZIKV. O relatório ainda salientou que a ausência de relato de transmissão não confirma a ausência de transmissão, com a possibilidade de os casos não terem sido detectados ou relatados (World Health Organization, 2019). A tabela 2 apresenta os 87 países e territórios com circulação atual ou prévia de ZIKV.

**Tabela 2** : Países e Territórios com transmissão atual ou prévia de vírus Zika.

Escritório Regional da OMS	País ou território	Total
África	Angola; Burkina Faso; Burundi; Cabo Verde; Camarões; República Centro-Africana; Costa do Marfim; Etiópia; Gabão; Guiné-Bissau; Nigéria; Senegal; Uganda	13
Américas	Anguilla; Antígua e Barbuda; Argentina; Aruba; Bahamas; Barbados; Belize; Bolívia (Estado Plurinacional da); Bonaire, Sint Eustatius e Saba; Brasil; Ilhas Virgens Britânicas; Ilhas Cayman; Colômbia; Costa Rica; Cuba; Curaçao; Dominica; República Dominicana; Equador; El Salvador; Guiana Francesa; Grenada; Guadalupe; Guatemala; Guiana; Haiti; Honduras; Ilha de Pascoa - Chile; Jamaica; Martinica; México; Montserrat; Nicarágua; Panamá; Paraguai; Peru; Porto Rico; São Bartolomeu; São Cristóvão e Neves; Santa Lúcia; São Martinho; São Vicente e Granadinas; Sint Maarten; Suriname; Trinidad e Tobago; Turcos e Caicos; Estados Unidos da América; Ilhas Virgens dos Estados Unidos; Venezuela (República Bolivariana da)	49
Sudeste Asiático	Bangladesh; Índia; Indonésia; Maldivas; Mianmar; Tailândia	6
Pacífico Ocidental	Samoa Americana; Camboja; Ilhas Cook; Fiji; Polinésia Francesa; República Democrática Popular do Laos; Ilhas Marshall; Malásia; Micronésia (Estados Federados da); Nova Caledônia; Palau; Papua Nova Guiné; Filipinas; Samoa; Cingapura; Ilhas Salomão; Tonga; Vanuatu; Vietnam	19
<b>Total</b>		<b>87</b>

Ainda segundo a OMS, há 61 países e territórios com vetores de *Aedes aegypti* estabelecidos, mas nenhum caso conhecido de transmissão do ZIKV (Tabela 3).

**Tabela 3:** Países e territórios com vetores de *Aedes aegypti*, mas sem casos conhecidos de transmissão do Zika.

Região da OMS	País/Território	Total
África	Benin; Botswana; Chade; Comores; Congo; República Democrática do Congo; Guiné Equatorial; Eritreia; Gâmbia; Gana; Guiné; Quênia; Libéria; Madagáscar; Malawi; Mali; Maurício; Mayotte; Moçambique; Namíbia; Níger; Reunião; Ruanda; São Tomé e Príncipe; Seychelles; Serra Leoa; África do Sul; Sudão do Sul; Ir; República Unida da Tanzânia; Zâmbia; Zimbábue	32
Américas	Uruguai	1
Mediterrâneo Oriental	Djibouti; Egito; Omã; Paquistão; Arábia Saudita; Somália; Sudão; Iémen	8
Europa	Geórgia; Região Autónoma da Madeira - Portugal; Federação Russa; Turquia	4
Sudeste Asiático	Butão; Nepal; Sri Lanka; Timor-Leste	4
Pacífico Ocidental	Austrália; Brunei Darussalam; China; Ilha do Natal; Guam; Kiribati; Nauru; Niue; Ilhas Marianas do Norte (Comunidade do); Tokelau; Tuvalu; Wallis e Futuna	12
	<b>Total</b>	<b>61</b>

Após o início da circulação do vírus Zika no Brasil e nas Américas, em 2015, houve aumento das síndromes neurológicas agudas entre eles a síndrome de Guillain-Barré (Del Carpio-Orantes & Sánchez-Díaz, 2019; Walteros, Soares, Styczynski, *et al.*, 2019). A associação inicial entre a infecção por ZIKV e SGB foi observada na Polinésia Francesa (Cao-Lormeau, Blake, Mons, *et al.*, 2016). Outros países da América Latina e o Caribe também relataram o aumento de casos da SGB a partir do aumento do número de casos da infecção pelo vírus Zika, entre 2015 e o início de 2016. Os mesmos países tiveram declínio dos casos de SGB com a redução do número de infecções pelo vírus Zika (dos

Santos, Rodriguez, Almiron, *et al.*, 2016). A OMS constatou uma relação causal entre a infecção pelo ZIKV e a SGB, microcefalia e outras doenças neurológicas em março de 2016 (Krauer, Riesen, Reveiz, *et al.*, 2017; dos Santos *et al.*, 2016; WHO, 2016). No Brasil, entre 2008 e 2017, 15.512 casos da SGB foram registrados no SIH (Malta, 2019). O custo total da SGB associada ao ZIKV para a sociedade brasileira foi estimado em US\$ 11,997.225,85 somente para o ano de 2016 (Peixoto, Romero, De Araújo, *et al.*, 2019).

Cerca de 1,23% dos casos infectados com ZIKV no mundo desenvolvem a SGB (Barbi, Victor, Coelho, Cláudio, Alencar, Crovella, *et al.*, 2018). A incidência da SGB nos países da América Latina e do Caribe, no período de epidemia da infecção pelo ZIKV, foi estimada em 0,40 a 2,12 casos por 100.000 habitantes (Capasso, Ompad, Vieira, *et al.*, 2019). A mediana de tempo entre o aparecimento dos sinais e sintomas da infecção pelo ZIKV e o início de sintomas da SGB foi estimada em seis a oito dias (Parra, Lizarazo, Jiménez-Arango, *et al.*, 2016; Sebastián, Ricardo, Alvarez, *et al.*, 2017; Styczynski, Malta, Krow-Lucal, *et al.*, 2017; Uncini *et al.*, 2017). O tempo de recuperação assemelha-se ao observado em outras etiologias. Cerca de 80% dos indivíduos acometidos pela síndrome conseguem andar sem auxílio no sexto mês após o início do quadro neurológico (Uncini *et al.*, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016). A variante da SGB do tipo polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (PDIA), é a mais comum entre os casos da SGB associado ao ZIKV (Parra *et al.*, 2016; Sebastián *et al.*, 2017; Da Silva, Frontera, De Filippis, *et al.*, 2017; Uncini *et al.*, 2017).

### **1.3 Diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré**

Atualmente não existem biomarcadores presentes no sangue, urina ou LCR para a confirmação da SGB. A maioria dos pacientes apresenta uma elevação de proteínas no LCR, mas isso ocorre no período de três semanas após o início da doença. Pleocitose é incomum, porém, aproximadamente 15% dos pacientes com SGB apresentam uma contagem de células brancas de 10 a 50 mm<sup>3</sup>. Pleocitose está presente quando há suspeita de um processo infeccioso como o causado pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus, doença de Lyme, sarcoidose ou meningite carcinomatosa e meningite

linfomatosa. Em situações assim, o quadro de pleocitose deve ser investigado com a finalidade de identificar um processo infeccioso ou neoplásico (Donofrio, 2017).

Os pacientes com suspeita da síndrome apresentam no LCR uma dissociação albumino-citológica, com contagem normal das células e níveis aumentados de proteína. A concentração de proteínas totais no LCR é normal na primeira semana após o início da doença, mas aumenta em mais de 90% até o fim da segunda semana (Willison, Jacobs & van Doorn, 2016).

Apesar da SGB ser a causa mais comum da paralisia flácida, o diagnóstico diferencial é amplo e pode envolver qualquer parte do sistema motor, incluindo a medula espinhal. Uma anamnese detalhada fornece pistas de etiologia e deve incluir: viagens recentes, sintomas infecciosos antecedentes, vacinações, picadas de insetos ou animais, exposição a toxinas, a medicamentos, alimentos ou água contaminada, sintomas sistêmicos (febre, erupção cutânea) trauma, histórico familiar e sintomas psiquiátricos (Wakerley & Yuki, 2015). O diagnóstico inicial feito com neuroimagem é indicado para descartar as causas de quadriparesia, especialmente a mielite transversa, mielopatia subaguda compressiva e doenças infiltrativas das raízes espinhais e medula espinhal (Donofrio, 2017). Os estudos de condução dos nervos são importantes para diagnóstico diferencial dos agravos semelhantes à SGB. Nos primeiros dias do início da doença, os resultados podem ser normais com apenas alterações discretas de desmielinização. Com a evolução da doença, as características clássicas de desmielinização e polirradiculoneuropatia multifocais estão presentes. Os achados desses estudos sem outros exames diagnósticos não podem ser utilizados para o diagnóstico de SGB, mas são úteis na diferenciação dos subtipos de SGB: sensitivo, motor, axonal e mielínico (Donofrio, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016). O diagnóstico é difícil em crianças, devido às suas queixas atípicas, além do desafio do exame neurológico (Esposito & Longo, 2017).

O diagnóstico da SGB é atualmente baseado nos critérios de Brighton elaborado pelo *Brighton Collaboration Group*. É uma colaboração internacional patrocinada pela OMS para facilitar o desenvolvimento, avaliação e disseminação de definições de casos padronizadas para vários agravos com o intuito de melhorar a segurança das vacinas (Fokke, van den Berg, Drenthen, *et*

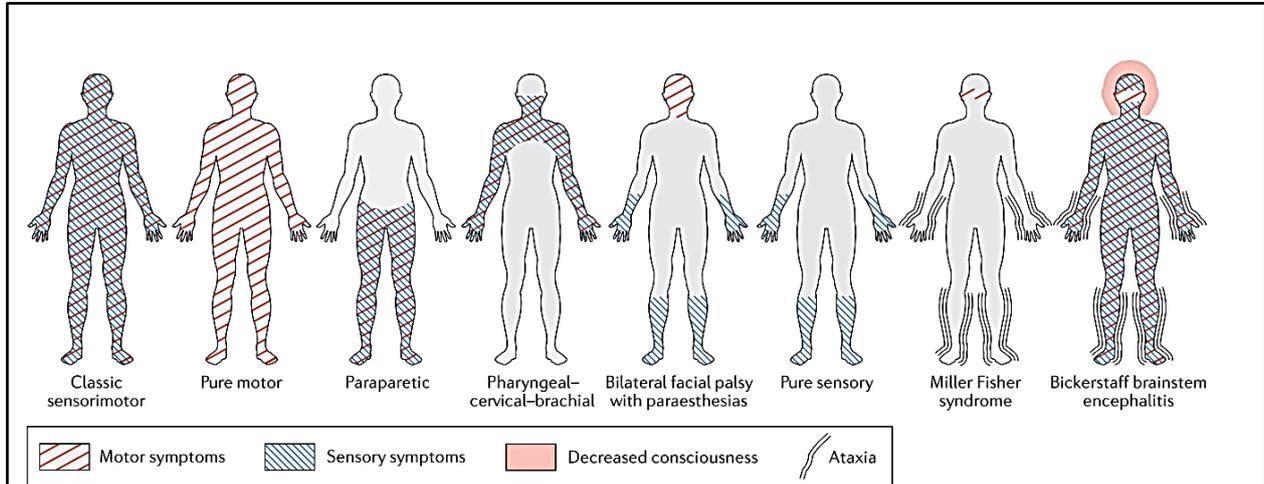
al., 2014). Os critérios estão classificados em três níveis e apresentam especificações dos sintomas clínicos da SGB como a fraqueza muscular dos membros, arreflexia, tempo entre o início e pico do curso da síndrome, contagem das células no LCR, concentração de proteína no LCR e resultados de avaliação da condução nervosa. O cumprimento destes critérios indica o grau de certeza do diagnóstico da SGB (Quadro 1) (Sejvar, Kohl, Gidudu, *et al.*, 2010).

A Figura 1 apresenta o padrão de sintomas em variantes da SGB. As listras vermelhas indicam os sintomas motoras, as listras azuis indicam sintomas sensoriais e a sombra avermelhada indica a diminuição da consciência e as linhas em dupla pretas representam a ataxia. Os sintomas podem ser puramente motores, puramente sensoriais (raros) ou uma combinação de motores e sensoriais. A ataxia pode estar presente em pacientes com SMF e tanto a diminuição da consciência quanto a ataxia podem estar presentes em pacientes com BCF. Os sintomas podem ser localizados em regiões específicas do corpo e padrão dos sintomas difere entre as variantes.

**Quadro 1:** Critérios de Brighton para o diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré.

Nível 1	Nível 2	Nível 3
Fraqueza bilateral e flacidez dos membros	Fraqueza bilateral e flacidez dos membros	Fraqueza bilateral e flacidez dos membros
Ausência ou diminuição dos reflexos dos tendões profundos nos membros com fraqueza	Ausência ou diminuição dos reflexos dos tendões profundos nos membros com fraqueza	Ausência ou diminuição dos reflexos dos tendões profundos nos membros com fraqueza
Curso monofásico da doença, intervalo de 12 horas a 28 dias entre o início e o nadir e posteriormente um platô clínico	Curso monofásico da doença, intervalo de 12 horas a 28 dias entre o início e o nadir e posteriormente um platô clínico	Curso monofásico da doença, intervalo de 12 horas a 28 dias entre o início e o nadir e posteriormente um platô clínico
Achados eletrofisiológicos consistentes com a SGB	Células brancas no líquido cefalorraquidiano <50 células/ µl (com ou sem aumento do nível de proteína acima do valor normal)	Ausência de um diagnóstico alternativo para fraqueza dos membros
Dissociação albuminocitológica (aumento de nível de proteína no líquido cefalorraquidiano acima do valor normal e células brancas <50 células/ µl)	Se não houver coleta do liquor ou na ausência dos resultados, achados eletrofisiológicos consistentes com a SGB	
Ausência de um diagnóstico alternativo de fraqueza	Ausência de um diagnóstico alternativo de fraqueza	

Adaptado do 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*. 2010; 29:599–612.



**Figura 1:** Padrão dos sintomas em variantes da Síndrome de Guillain-Barré.

Fonte: Leonhard, S.E., Mandarakas, M.R., Gondim, F.A.A., Bateman, K., Ferreira, M.L.B., Cornblath, D.R., van Doorn, P.A., Dourado, M.E., et al. 2019. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 15(11):671–683.

Os critérios para o diagnóstico diferencial da SGB estão apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2:** Diagnóstico diferencial da Síndrome de Guillain-Barré.

<b>Condição de saúde caracterizada pela paralisia flácida aguda</b>	<b>Causa da paralisia flácida aguda</b>
Vírus direcionados para células do corno anterior ou neurônios motores	Poliomielite, enterovírus não poliomielite (enterovírus 71), vírus do Nilo Ocidental  Vírus Herpes simplex, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus varicela zoster  Vírus da raiva, vírus de imunodeficiência humana (HIV)
Mielite transversa	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>  Vírus Herpes simplex, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus varicela zoster
Lesão da medula espinhal	Estenose espinhal aguda (por exemplo, prolapso do disco, abscesso epidural ou hematoma)  Oclusão da artéria espinhal anterior
Neuropatias periféricas agudas	Infecções (por exemplo, vírus do herpes simplex, HIV)  Consumo de toxinas ou venenos (por exemplo, envenenamento por baicau (tetrodotoxina), chumbo, tálio, arsênico)  Paralisia do carrapato, doença de Lyme  Porfíria
Distúrbios da junção neuromuscular	Miastenia grave  Síndrome miastênica de Lambert-Eaton  Botulismo
Fraqueza neuromuscular relacionada a doença crítica	Neuropatia e miopatia por doenças críticas
Distúrbios musculares	Miosite aguda  Paralisia periódica  Funcional

Adaptado do Wakerley BR, Yuki NMimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes Practical Neurology 2015;15:90-99.

## **1.4 Tratamento da Síndrome de Guillain-Barré**

O tratamento da SGB requer uma atenção multidisciplinar para promover o cuidado necessário para o paciente debilitado que pode necessitar de cuidados intensivos, apoio respiratório e terapia específica para reverter os danos nos nervos. O tratamento inclui: uma alta dose de imunoglobulina intravenosa, ou plasmaferese, reabilitação motora para aumentar a flexibilidade e força muscular e reabilitação fonoaudiológica (Pithadia & Kakadia, 2010). O monitoramento respiratório, cardíaco e hemodinâmico é essencial para manejar as complicações. Deve-se levar em consideração a profilaxia da trombose venosa profunda e possível disfunção da bexiga e do intestino e apoio psicossocial (Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016).

O tratamento imunomodulador, já citado, na forma de terapia de imunoglobulina intravenosa e troca de plasma tem se comprovado efetivo na recuperação (Wachira, 2018; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016). O tratamento com imunoglobulinas pode ser considerado como a primeira escolha devido a sua facilidade de aplicação, disponibilidade e possuir poucos eventos adversos (Verboon, van Doorn & Jacobs, 2017). O tratamento deve ser iniciado imediatamente antes da ocorrência de danos irreversíveis. A dosagem recomendada de imunoglobulina é de 0,4g/kg/dia por cinco dias (Donofrio, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016).

A plasmaferese na dose de 200 a 250 ml/kg em 5 a 7 sessões também se mostrou efetiva. (Donofrio, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016). Segundo Chevret e colaboradores, a plasmaferese diminui o tempo de recuperação, de uso de ventilação mecânica, arritmias cardíacas e é de menor custo. O estudo também apontou os benefícios ao longo prazo que incluem a recuperação total da força muscular e a redução das sequelas motoras graves depois de um ano de tratamento (Chevret, Rac & Annane, 2017).

As flutuações clínicas relacionadas ao tratamento podem ocorrer em aproximadamente 10% dos pacientes e manifestam-se com a piora do quadro

de fraqueza após um momento de melhora. Essas flutuações ocorrem nos primeiros dois meses após o início do tratamento devido ao comprometimento contínuo do sistema nervoso periférico. Se essa piora no quadro clínico permanecer mesmo após a repetição do tratamento, o diagnóstico de polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) deve ser considerado (Donofrio, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016).

### **1.5 Prognóstico da Síndrome de Guillain-Barré**

O prognóstico da maioria dos pacientes com SGB é favorável. Cerca de 87% têm uma recuperação completa ou a permanência de sequelas não graves. Alguns pacientes não recuperam a força completa das mãos ou dos tornozelos e a dor e formigamento são alguns dos sintomas residuais (Donofrio, 2017). A SGB é uma doença potencialmente fatal, e apesar do tratamento apropriado, a letalidade é de 9% a 17%, geralmente associada à insuficiência respiratória, à infecção ou à disfunção autonômica não controlável e às complicações pulmonares (Donofrio, 2017; Esposito & Longo, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016).

A recuperação completa geralmente ocorre um ano após o início da doença, no entanto, pode durar por três anos ou mais. O prognóstico piora com a idade acima de 40 anos, diarreia ou infecção pelo *C. jejuni* nas quatro semanas que precedem a doença, necessidade de terapia ventilatória na primeira semana após o início do quadro de SGB, alto grau de deficiência quando a fraqueza é generalizada e precoce ou perda de deambulação em até três dias após o início de sintomas (Donofrio, 2017; Rozé, Najjoullah, Fergé, *et al.*, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016).

### **1.6 Dados epidemiológicos da Síndrome de Guillain-Barré**

A SGB tem incidência mundial anual de 0,5 a 2 casos por 100.000 habitantes e a incidência eleva-se com a idade, chegando a 2,7 por cada 100.000 idosos acima de 80 anos. Sua ocorrência é rara entre as crianças menores de dois anos com a incidência de 0,6/100.000 crianças, por ano (Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016). Na América Latina e no Caribe, a incidência média é de 0,82

casos por 100.000 crianças menores de 15 anos. A incidência anual no Brasil entre 1990 e 1996 foi de 0,39 a 0,63 casos por 100.000 habitantes menores de 15 anos. Em estudo feito na cidade de São Paulo entre 1995 e 2002, a incidência anual foi de 0,6 casos por 100.000 habitantes (Aparecida, Ferrarini, Ayres, *et al.*, 2011). No Brasil, entre 2008 e 2017, foram registradas 15.512 internações por SGB com uma média de 1.344 por ano até 2014, com um incremento de 45% para o ano de 2015 (Malta, 2019).

Vários estudos evidenciam que os homens estão mais propensos a adoecer que as mulheres com uma razão variando entre 1,1:1 a 2:1. A explicação para a diferença na frequência entre os sexos ainda é desconhecida (Chio, Cocito, Leone, *et al.*, 2003; Sejvar, Baughman, Wise, *et al.*, 2011a). A diferença da incidência entre populações diferentes pode refletir as variações na suscetibilidade genética ou na exposição aos patógenos (Esposito & Longo, 2017; Pithadia & Kakadia, 2010).

### **1.7 Vigilância da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil**

A vigilância da SGB no Brasil é do tipo vigilância sentinela e é realizada junto com outras doenças neuroinvasivas por arbovírus. Em 2015, após o aumento de manifestações neurológicas com o início da circulação do vírus Zika no Brasil, e a circulação endêmica dos vírus de dengue e Chikungunya, o Ministério da Saúde (MS) propôs um Protocolo de Vigilância dos Casos de Manifestações Neurológicas de Infecção Viral Previa. Essa proposta foi aperfeiçoada em 2017 com a publicação do Manual de Vigilância Sentinela das Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus, pelo próprio MS. Atualmente, essa vigilância sentinela da SGB é feita pela Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde (CGARB/DEIDT/SVS) (Brasil, 2017, 2020). Há ainda a vigilância da Paralisia Flácida Aguda/paralisia infantil no Brasil que capta as paralisias flácidas em menores de 15 anos (Brasil.Ministério da Saúde, 2019).

## **1.8 A revisão sistemática**

A Revisão Sistemática (RS) é um estudo rigoroso para análise de literatura científica que utiliza os estudos primários como fonte de dados. Emprega metodologia explícita e sistematizada para a busca dos estudos e para a sua análise crítica. Ajuda na compreensão global de um assunto que pode ser limitada pelas conclusões obtidas a partir de leitura de alguns estudos primários quando esses foram selecionados aleatoriamente. Revisões sistemáticas são caracterizadas por serem metódicas, abrangentes, transparentes e replicáveis. A metodologia sistemática desse desenho de estudo e a sua apresentação objetivam diminuir a subjetividade e os vieses que podem ocorrer em revisões narrativas (Galvão & Pereira, 2014; Sampaio & Mancini M C, 2007; Siddaway, Wood & Hedges, 2019).

A RS deve ser feita em pelo menos duas bases de dados e as etapas como a triagem dos estudos, seleção final dos estudos, extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica é feita por pelo menos dois pesquisadores de forma independente (Siddaway *et al.*, 2019). Os passos utilizados para elaboração de uma RS podem ser assim resumidos: a) elaboração da pergunta de pesquisa; b) elaboração da estratégia de busca; c) busca de estudos nas bases de dados; d) triagem dos estudos de acordo com os critérios de elegibilidade; e) extração dos dados; f) avaliação da qualidade metodológica dos estudos; e g) redação e apresentação dos resultados (Galvão & Pereira, 2014; Sampaio & Mancini M C, 2007; Siddaway *et al.*, 2019).

### **1.8.1 A Revisão Sistemática sobre a etiologia da Síndrome de Guillain-Barré no mundo**

A presente revisão sistemática é uma continuação de um projeto anterior, em que foram revisados os fatores etiológicos da SGB em período de 10 anos. A RS concluiu que os principais agentes etiológicos encontrados durante o período estudado foram os mesmos associados com a SGB em períodos anteriores ao estudo. A infecção por *C. jejuni* foi o fator mais associado com o desenvolvimento da SGB e os novos agentes etiológicos relatados foram: cirurgias, vírus chikungunya, ZIKV e a vacina quadrivalente do papilomavírus humano nas meninas (HPV 4 Gardasil) (Wachira *et al.*, 2019).

Uma atualização desse estudo foi feita em 2020 em duas revisões sistemáticas no âmbito da iniciação científica. Uma delas avaliou a temporalidade e causalidade da SGB com as vacinas HPV e Influenza entre 2017 e 2018. Entre os 12 estudos que atenderam os critérios de elegibilidade, seis avaliaram a vacina de HPV e o desenvolvimento da SGB e apenas um mostrou uma associação estatisticamente significativa e nenhuma mostrou associação com as vacinas da influenza (Rudney F. et al., 2020). O estudo que mostrou uma associação significativa entre a vacina de HPV e o desenvolvimento da SGB foi considerado de boa qualidade. O estudo realizou duas análises, uma advinda do delineamento de coorte e outra de SCCS, resultando nas seguintes medidas: *hazard ratio* (HR) de 3,78 (Intervalo de confiança (IC) 95%: 1,79 – 7,98) e incidência relativa de 3,87 (IC 95% 1,69 – 8,82), respectivamente (Miranda, Chaignot, Collin, *et al.*, 2017). A segunda revisão sistemática avaliou a temporalidade ou causalidade entre SGB e procedimentos cirúrgicos e com as arboviroses, entre janeiro de 2017 e agosto de 2019. Dos sete artigos que atenderam os critérios de elegibilidade, dois mostraram uma associação entre ZIKV e SGB e nenhum mostrou associação com procedimentos cirúrgicos. Os dois estudos que mostraram uma associação entre ZIKV e SGB foram estudos de caso-controle e apresentaram um bom desempenho quanto à avaliação da qualidade metodológica (Landim P et al., 2020). Um dos estudos apresentou *Odds Ratio* (OR) de 14,5 (IC 95% 1,51 – 139,5) (Simon, Acket, Forfait, *et al.*, 2018) e outro estudo OR de 36 (IC 95% 4,9 – 262,5) quando ajustado para idade e OR de 16,0 (IC 95% 2,1 – 120,6) no ajuste para localidade (Dirlikov, Medina, Major, *et al.*, 2017).

### **1.8.2 Os desenhos de estudos considerados na revisão sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré, 1985-2020.**

Os estudos de coorte são um tipo de estudo observacional que permitem a observação de um grupo ou mais grupos desde a exposição a um ou vários fatores de risco até o aparecimento do desfecho ou desfechos de interesse. Esse desenho é ideal para determinar a incidência e a história natural de uma condição de saúde. Estudos de coorte permitem o cálculo de taxas de incidência,

incidência cumulativa, risco relativo e *hazard ratio*. A depender da força de associação das medidas e de outros critérios, os estudos de coorte podem fornecer acuradas evidências de causalidade entre os fatores de risco e os desfechos avaliados. Os estudos de coorte podem ter um desenho concorrente ou retrospectivo (histórico) a depender do momento em que se observa o desfecho. Quando o desfecho não está presente no início do estudo, o estudo é chamado concorrente; e se o desfecho já ocorreu no início do estudo, o estudo é denominado de coorte retrospectiva ou histórica ou não concorrente e os dados da exposição são coletados a partir de dados historicamente registrados. Os estudos concorrentes têm mais robustez metodológica comparados com os desenhos não concorrentes, visto que o desfecho, o preditor e as variáveis de confusão podem ser melhor medidos e controlados (Grimes & Schulz, 2002; Wang & Kattan, 2020).

As vantagens dos estudos de coorte incluem a possibilidade de avaliar múltiplos desfechos associados com uma única exposição ou múltiplas exposições em um único estudo; permitem o estudo de exposições raras, os pesquisadores podem selecionar os casos expostos a um determinado fator de risco, permitem ampla inclusão de critérios de elegibilidade da amostra e poucos critérios de exclusão comparados com ensaios clínicos randomizados, assim, possibilitando uma amostra ampliada. O desenho longitudinal das coortes permite que as mudanças no nível de exposição ao longo do tempo e as mudanças no desfecho sejam mensuradas, assim possibilitando os pesquisadores a terem uma visão da relação entre a exposição e o desfecho. No caso dos desenhos concorrentes, o próprio delineamento permite que as informações coletadas sejam acuradas em relação à exposição, pontos de corte/finais e os fatores de confundimento. O tempo de execução é reduzido no desenho não concorrente, quando se utilizam dados já coletados como, por exemplo, em bases de dados ou relatos médicos eletrônicos. As desvantagens dos estudos de coorte incluem o longo período de acompanhamento no caso de estudos concorrentes, o que pode levar a uma perda de seguimento. O desenho é suscetível aos vieses de informação e de memória. No caso do desenho não concorrente, os dados coletados no passado podem não ter sido registrados

para o objetivo do estudo, portanto, os pesquisadores não têm controle sobre essa coleta (Grimes & Schulz, 2002; Setia, 2016; Wang & Kattan, 2020).

Os estudos transversais são estudos observacionais onde a exposição e o desfecho são mensurados ao mesmo tempo. Os participantes são incluídos no estudo com base em critérios de inclusão e exclusão definidos para a população e amostra de estudo, ao contrário dos estudos de coorte onde a seleção dos participantes é, geralmente, baseada no status de exposição. Eles permitem estimar a taxa de prevalência de um desfecho. São classificados em descritivos ou analíticos. No caso do desenho descritivo, há apenas a estimativa da prevalência de um ou múltiplos desfechos em saúde na população estudada. No desenho analítico há coleta de dados de exposição e de desfechos, simultaneamente, para comparar as relações entre os casos expostos e não expostos. Em uma variante deste desenho, que se chama de estudo transversal serial/repetido (*repeated cross-sectional study*), há coleta de dados da mesma população em pontos diferentes no tempo e isso permite a análise da população do estudo em vários pontos no tempo, mas sem configurar-se longitudinalidade (Hernández & Velasco-Mondragón, 2000; Wang & Cheng, 2020).

As vantagens dos estudos transversais são a rapidez e baixo custo de execução, fornecem informações sobre a prevalência de um desfecho e essa informação pode ser útil para planejar um estudo de coorte e são úteis em saúde pública no seu planejamento, monitoramento e avaliação. As desvantagens são a dificuldade de estimar a relação causal entre a exposição e o desfecho visto que os dois são mensurados ao mesmo tempo, impossibilitando estabelecer se a exposição foi associada à ocorrência dos casos ou à sobrevivência, e se a exposição realmente antecedeu o desfecho. Não são ideais para estudar eventos raros e nem de curso agudo, são suscetíveis aos vieses como viés de seleção, de não resposta e de memória e as associações identificadas podem ser difíceis de interpretar (Hernández & Velasco-Mondragón, 2000; Wang & Cheng, 2020).

O estudo de série de casos autocontrolados (*Self-controlled case series, SCCS*) é um desenho de estudo que avalia a associação entre uma exposição que varia com tempo e um evento em saúde. Tem um período predefinido de observação, o período de risco e de controle. Os casos são seus próprios

controles, assim controlando-se para fatores de confundimento que não variam com tempo. O delineamento permite estimar o risco relativo (RR, *Relative Incidence*) comparando a incidência do desfecho observada nos períodos potencialmente de excesso de risco devido a exposição, com a incidência do desfecho observado em todos os demais períodos de controle (El-Gilany, 2019; Ghebremichael-Weldeselassie, Whitaker, Paddy Farrington, & Farrington, 2014; Paddy Farrington et al., 2011; Petersen, Douglas, & Whitaker, 2016;; Whitaker, Hocine, & Farrington, 2009a, 2009b).

As vantagens do SCCS incluem a estimativa consistente do risco relativo por ser baseado apenas em casos; controla os fatores de confundimento que são estáveis ao longo do tempo como sexo ou fatores genéticos; evita o viés de seleção; é barato e rápido na sua execução pelo fato que apenas os casos são necessários. Algumas das suas desvantagens são a não produção das estimativas de incidência absoluta, apenas medidas de incidência relativa, pois compara a incidência durante o período de risco e o período de controle entre os casos analisados, apenas controla os fatores de confundimento que não variam com tempo e não os que variam ao longo do tempo como a temporalidade no caso das vacinas; são suscetíveis ao viés de seleção e de informação, e a maior desvantagem é que o efeito de exposição tem que ser transitório, visto que momentos precisos são necessários para definir os momentos exatos de risco e de controle (El-Gilany, 2019; Petersen *et al.*, 2016a).

O estudo de *Self-controlled risk interval* (SCRI) é um desenho semelhante ao SCCS. Propicia o autocontrole dos fatores de confundimento que são fixos ao longo do tempo como os fatores genéticos, sexo, fatores socioeconômicos, doenças crônicas. Permite a comparação da incidência do desfecho de interesse entre os expostos no período de risco e no período de controle. Este desenho simplifica o SCCS pelo encurtamento do período de controle que no caso das vacinas, é selecionado antes ou depois da vacinação, assim há dois períodos de controle que são bem próximos ao período de risco para evitar vieses de confundimento relacionados ao tempo. No caso da vacinação, apenas os casos vacinados são incluídos no desenho, ao contrário do SCCS que pode incluir os casos vacinados e não vacinados (Baker, Lieu, Li, *et al.*, 2015a; Li, Stewart & Weintraub, 2016; Yih, Lee, Lieu, *et al.*, 2012).

## 1.9 Carga da doença e sua aplicação na Síndrome da Guillain-Barré

### 1.9.1 Medidas Sumárias em Saúde

A mensuração da saúde da população pode ser feita por meio das medidas sumárias (*Summary Measures of Population Health, SMPH*). Essas medidas combinam informações de mortalidade e eventos não fatais em saúde para representar a saúde de uma certa população como um único índice numérico. As medidas sumárias em saúde podem ser aplicadas nas seguintes situações: comparar a saúde entre populações; monitorar mudanças de saúde em uma certa população; identificar e quantificar iniquidades gerais de saúde em populações; providenciar atenção apropriada e igual para os efeitos de eventos não fatais de saúde na saúde geral da população; informar discussões sobre prioridades para prestação e planejamento de serviços em saúde; informar discussões sobre prioridades para pesquisar e desenvolvimento e analisar os benefícios de intervenções em saúde para o uso em análises de custo efetividade (World Health Organisation, 2002).

Essas medidas em saúde podem ser categorizados em dois grupos: expectativas em saúde e lacunas de saúde (*health expectancies vs health gaps*). Na categoria da expectativa de vida, a partir da expectativa de vida, um peso é atribuído para cada estado de saúde menor que o estado ideal de saúde. É utilizada uma escala em que a saúde plena tem peso de um. No caso do grupo de *health gaps*, é mostrada a diferença entre um estado ideal de saúde e estados atuais em saúde. Há atribuição de pesos para estados de saúde não plena utilizando uma escala onde o peso de 1 implica que o tempo gasto em um estado particular de saúde é equivalente ao tempo perdido por causa de morte prematura (World Health Organisation, 2002).

### 1.9.2 Carga da doença

A carga da doença é um conceito que envolve o contraste entre um estado de saúde ideal, livre de doença ou incapacidade; e um estado diferente deste estado ideal. A carga da doença descreve o total de consequências de uma determinada doença ou agravo em saúde em uma certa população. Estas consequências incluem aspectos de saúde, sociais e de custos na sociedade (Hausman, 2012; Hessel, 2008). O conceito engloba, também, as medidas de mortalidade e morbidade em relação aos aspectos não fatais em saúde como a qualidade de vida.

O conhecimento sobre a carga da doença é fundamental para a tomada de decisão em saúde. É fonte de informação sobre a magnitude de um problema de saúde, auxilia na identificação dos grupos em maior risco e retrata as tendências do estado de saúde ao longo do tempo. Ademais, facilita na estimação das necessidades em saúde na população, na priorização das intervenções efetivas e ajuda na avaliação do seu impacto nas populações afetadas (Devleeschauwer, De Noordhout, Smit, *et al.*, 2014; Hessel, 2008).

Vários indicadores podem ser utilizados para descrever a carga da doença na população. A mensuração da carga da saúde na população pode ser feita por meio de medidas diretas como a expectativa de vida, taxas de mortalidade específicas, taxas de incidência e prevalência. As medidas indiretas incluem perda de produtividade, absenteísmo e o uso de serviços de saúde e os custos associados (Devleeschauwer *et al.*, 2014).

A necessidade de combinar mortalidade e morbidade para conseguir um panorama geral do estado de saúde da população incentivou nas últimas décadas o desenvolvimento de medidas-síntese do estado de saúde. Essas medidas são divididas em duas grandes categorias: expectativas de vida e *health gaps* e ambos combinam a mortalidade e morbidade. A categoria das medidas da expectativa de vida inclui: Expectativa de vida livre de deficiência (DFLE), anos de vida saudável (HLY) e expectativa de vida ajustada por deficiência (DALE) que representam expectativa de vida ajustada à saúde. A categoria de *health gap* engloba medidas como Anos de Vida Ajustados por Incapacidade

(DALY), que representa anos perdidos devido a problemas de saúde e mortalidade (Devleeschauwer *et al.*, 2014).

### **1.9.3 O estudo *Global Burden of Disease***

O *Global Burden of diseases, injuries, and Risk Factors* (GBD) é uma abordagem global científica e sistemática para quantificar a magnitude comparável de perda de saúde devido a doenças, agravos e fatores de risco por idade, sexo e áreas geográficas em certos pontos no tempo (Murray *et al.*, 2010). Antes da sua criação nenhuma avaliação abrangente da saúde humana foi proposta a fim de quantificar a magnitude e padrões da doença (Murray, 1994).

Em 1993, o “*The World Bank’s World Development Report*” que tinha foco em saúde no mundo em desenvolvimento, tinha a necessidade de um estudo comparativo, racional e detalhado da perda de saúde no mundo. O estudo era para servir como base de avaliações objetivas para que pacotes benéficos de intervenções pudessem ser aplicados. O GBD foi criado para esta finalidade. Os resultados preliminares deste estudo foram publicados no *World Development Report* em 1993. A primeira revisão completa do GBD foi publicada em uma série de quatro artigos em 1997 na revista *The Lancet*. Esta revisão contemplou os debates filosóficos e científicos a respeito da construção do indicador Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (*Disability Adjusted Life Years, DALY*), métodos, suposições e fontes de dados. Depois, vários ciclos de atualizações de estimativas têm sido publicadas ao longo dos anos (Murray & Lopez, 2017).

O GBD tem o objetivo de fornecer aos tomadores de decisão em nível local, regional, nacional e global as melhores e mais atualizadas evidências sobre tendências da saúde da população, para que as decisões sejam baseadas em evidências. O estudo GBD em sua forma atual abrange 195 países e territórios, com avaliações subnacionais para 12 países, calculadas para cada ano, desde 1990. Abrange doenças e lesões, sequelas dessas doenças e lesões e riscos ou combinações de riscos. Desde 2015, o estudo GBD é atualizado anualmente, com resultados divulgados no mês de setembro. O GBD baseia-se no pressuposto de que os tomadores de decisão precisam de estimativas oportunas, locais e válidas para todos os interesses em saúde mesmo com a

disponibilidade ou não de dados recentes sobre uma doença, lesão ou risco em uma determinada população (Murray & Lopez, 2017).

#### **1.9.4 Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, (*Disability Adjusted Life Years, DALY*).**

O conceito de DALY foi desenvolvido para o *World Bank's World Health Report 1993, Investing in Health* para oferecer uma medida para o banco mundial comparar estados de saúde entre países. O indicador DALY mensura a diferença entre um estado perfeito de saúde e anos potenciais de vida perdidos por morbidade, incapacidade e mortalidade. É composto por medidas que avaliam a morbidade e mortalidade. A morbidade é quantificada em termos de anos vividos com incapacidade (*Years of Lived with Disability, YLDs*) e a mortalidade é quantificada em Anos de Vida Perdidos (*Years of Life Lost, YLLs*). Desde a década de 1990, o DALY tem sido a medida-síntese de saúde da população mais utilizada na saúde pública (Chen, Jacobsen, Deshmukh, *et al.*, 2015; Devleeschauwer *et al.*, 2014; Murray, 1994a; Murray & Acharya, 1997; Salomon, 2014).

O DALY é uma medida sumária da saúde da população que engloba a mortalidade e eventos não fatais em saúde e é equivalente a um ano perdido de vida saudável. Neste caso, a incapacidade refere-se a qualquer estado de saúde diferente do estado perfeito. A medida quantifica, no nível populacional, o total de anos perdidos por morte prematura e anos vividos em estado de saúde diferente ao estado perfeito por causa de uma condição que diminui parcialmente ou totalmente o funcionamento do indivíduo a curto ou longo prazo (Chen *et al.*, 2015; Murray, 1994a; Salomon, 2014). Fornece um método para combinar o tempo vivido com incapacidade e o tempo perdido por morte prematura (Murray, 1994b). Para o cálculo de DALY, as estimativas epidemiológicas detalhadas da idade e sexo para cada agravo são necessárias (Murray & Lopez, 1994).

O cálculo de DALY é resultado da soma de anos de vida perdidos (*YLLs*) por morte prematura e os anos vividos com incapacidade (*YLDs*) atribuídos a uma doença, agravo ou fator de risco. Os DALYs são úteis para quantificar a carga da doença, para subsidiar a priorização dos problemas em saúde e das pesquisas em saúde e serve como uma medida para comparar desfechos de

intervenção e programas em saúde (Chen *et al.*, 2015; Murray, 1994a; Salomon, 2014).

Os YLLs são medidas de perdas em saúde por morte prematura. A expectativa de vida padronizada é utilizada para estimar o tempo não vivido na idade da morte prematura. A tábua de vida que dá a expectativa de vida em idades diferentes é geralmente utilizada. A partir do GBD publicado em 2010, uma única tábua de vida é utilizada para os sexo masculino e feminino, diferentemente às publicações anteriores para a estimativa da expectativa de vida em diferentes idades (Murray, 1994b; Salomon, 2014).

Os anos vividos com incapacidade (YLDs) são perdas parciais de anos saudáveis por viver em condições de saúde piores que em um estado de saúde perfeita (Salomon, 2014).

Os DALYs estimam as perdas em saúde consequentes a uma doença ou lesão e sequelas. Entre o período de ocorrência de uma doença ou lesão até a remissão ou a morte, o indivíduo pode vivenciar vários estados de saúde. Para facilitar os cálculos da carga da doença, as variações no estado de saúde são representadas pelas sequelas. A sequela é a unidade de cálculo das estimativas epidemiológicas e de YLDs por meio do peso atribuída a ela (Salomon, 2014).

Os YLDs são calculados na perspectiva dos casos incidentes ou prevalentes do agravo em questão. No caso da abordagem da incidência, os casos da sequela são multiplicados pelo tempo de permanência naquele estado de saúde e o peso de incapacidade que reflete a magnitude da perda de saúde vivenciada para cada unidade de tempo vivido com aquela sequela (Salomon, 2014).

Os pesos da incapacidade (*Disability weights, DW*) fornecem uma ligação entre a informação da mortalidade e desfechos não fatais nos DALYs. O peso de incapacidade varia de 0 a 1, onde o zero representa uma condição de saúde equivalente a saúde perfeita e 1 representa a morte. O *DW* implica uma perda média do estado de saúde de um indivíduo na ausência de comorbidades (Salomon, 2014). O peso da incapacidade para SGB utilizado para o presente estudo é de 0,296 conforme o GBD de 2017 (GBD, 2017).

A literatura disponível sobre a carga da doença por SGB é associada com a infecção pelo *Campylobacter spp.* A publicação mais recente de carga da doença da SGB por meio do indicador DALY foi publicada com dados da Alemanha, referente ao ano de 2014. A carga da doença foi calculada em relação aos desfechos da infecção pelo *Campylobacter spp.* como artrite reativa, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e SGB. Do total de 8.811 DALYs calculados, 643 foram devido a SGB (Lackner, Weiss, Müller-Graf, *et al.*, 2019). Em outro estudo que também estimou a carga da doença de infecção pelo *Campylobacter spp.* em seis países europeus, SGB contribuiu com 14% da carga da doença calculada (Mangen, Havelaar, Haagsma, *et al.*, 2016). Na Austrália, a carga da doença por infecção pelo *Campylobacter spp.* foi estimada em 18.222 DALYs no ano de 2010 dos quais 3.918 foram atribuídos a SGB e a artrite reativa (Gibney, Toole, Sinclair, *et al.*, 2014).

#### **1.10 Detalhamento dos desenhos de estudos autocontrolados, *Self-Controlled Case Series* e *Self-Controlled Risk Interval* (SCCS e SCRI) e necessidade de instrumento para avaliação de qualidade metodológica.**

O desenho de estudo *Self-Controlled Case Series* (SCCS) ou a metodologia de *Case series* é um estudo epidemiológico observacional que é utilizado para estudar a associação temporal entre uma exposição que varia com tempo e um início repentino de eventos. Nesse desenho, os casos atuam como seu próprio controles (El-Gilany, 2019; Farrington & Hocine, 2010; Farrington, Whitaker & Hocine, 2009; Petersen *et al.*, 2016a; Whitaker *et al.*, 2009b).

Foi originalmente desenvolvido em 1995 para avaliação da segurança vacinal em farmacoepidemiologia e hoje é utilizado em epidemiologia geral (El-Gilany, 2019; Takeuchi, Shinozaki & Matsuyama, 2018; Whitaker *et al.*, 2009a). É derivado de um desenho de coorte onde indivíduos que vivenciaram o evento de interesse são observados ao longo do tempo. O período de observação é pré-estabelecido, onde o histórico de exposição e a ocorrência do evento de interesse são identificados. Esse período de observação é composto de um período de risco e de controle e geralmente esses períodos não têm a mesma duração. O período de risco é definido *a priori* e é considerado como o tempo

durante ou após a exposição do evento de interesse onde os indivíduos têm o risco aumentado ou reduzido dos desfechos de interesse em estudo. O período de controle é qualquer período antes, depois ou durante o período de risco (El-Gilany, 2019; Farrington & Hocine, 2010; Petersen, Douglas & Whitaker, 2016b). Por exemplo, num estudo para avaliar o risco do desenvolvimento da SGB após a administração da vacina de Papilomavírus Humano (HPV) na Inglaterra, o período de risco começou no dia da vacinação (dia 0) e terminou no dia 91 e o período de controle foi considerado qualquer tempo fora do período de risco (Andrews, Stowe & Miller, 2017).

O período de risco é normalmente definido pelos eventos que já aconteceram no qual os eventos de interesse foram observados após uma exposição transitória (El-Gilany, 2019). Um bom exemplo é o período de risco de 42 dias para a ocorrência dos casos da SGB após a administração de vacinas da influenza. Este período de risco foi estipulado após um aglomerado de casos da SGB ocorrer nos Estados Unidos em 1976 após a vacinação da população com a vacina contra a gripe A/New Jersey (Schonberger, Honberger, Bregman, Sullivan-Bolyai, *et al.*, 1979) . Durante este período de risco, presume-se que haverá aumento do risco dos indivíduos vacinados desenvolverem a SGB e o tempo que segue, como o período de controle (El-Gilany, 2019; Hunsberger & Proschan, 2017).

O desenho de estudos de SCCS é adequado para eventos independentes e recorrentes, bem como eventos raros não recorrentes. Algumas das premissas que tornam o desenho aplicável incluem: os eventos observados são raros, a ocorrência de um evento não deve alterar a probabilidade de exposição subsequente, isso é, se os eventos são consecutivos, eles devem ser independentes, a ocorrência de um evento de interesse não deve censurar ou afetar o período de observação e que o período de observação para cada indivíduo é independente do número de acontecimentos do evento de interesse. Este último, pode ser violado em caso de morte (El-Gilany, 2019; Farrington & Hocine, 2010; Petersen *et al.*, 2016a; Takeuchi *et al.*, 2018; Whitaker *et al.*, 2009b).

O desenho de SCCS estima a incidência relativa (*Relative incidence*, RI) de eventos de interesse em um período de risco e de controle. O RI é a razão de

eventos que ocorrem nesses dois períodos (El-Gilany, 2019; Hunsberger & Proschan, 2017; Whitaker *et al.*, 2009a).

A principal vantagem do SCCS é que os fatores de confundimento que não variam com tempo são rigorosamente controlados como sexo, localização, genética, fatores socioeconômicas e condições de saúde crônicas (El-Gilany, 2019; Petersen *et al.*, 2016a; Whitaker, Farrington, Spiessens, *et al.*, 2006). Ademais, é mais barato e mais fácil de coletar dados já que o desenho só requer casos com o desfecho de interesse. Além disso, como vantagem, é a eficiência metodológica em relação ao desenho da coorte, por exemplo, na vigilância de eventos adversos após a vacinação, um estudo tradicional de coorte pode não ser aplicável para a cobertura completa dos efeitos, uma vez que seria um desafio recrutar controles não vacinados, pois os sistemas de vigilância normalmente coletam dados sobre indivíduos que relataram um evento adverso. O SCCS requer uma pequena amostra da população a ser estudada, podendo produzir resultados clinicamente e estatisticamente válidos a partir de alguns casos (El-Gilany, 2019; Whitaker *et al.*, 2009b).

Algumas das limitações do desenho do SCCS incluem: não produz estimativas de incidência absoluta, mas apenas estimativas de incidência relativa; como um de seus pressupostos, exige que a probabilidade de exposição não seja afetada pela ocorrência de um desfecho de interesse, o efeito da exposição tem que ser transitório, variações ao longo do tempo não são ajustadas, é propensa à viés de seleção e de informação (normalmente usa informações de bancos de dados de vigilância). Para os eventos não recorrentes, o desenho de SCCS funciona somente quando o risco da ocorrência do risco é baixo ao longo do período de observação (El-Gilany, 2019; Whitaker *et al.*, 2006).

O desenho de *Self-Controlled risk interval* (SCRI), é uma variante do desenho SCCS e os casos também são seus próprios controles. O período de observação é composto por um período de risco e de controle e são similares em termos de duração. O período de controle pode ser antes ou depois da exposição. O período de controle é geralmente curto comparado com o desenho de SCCS, por exemplo, no caso das vacinas, após a determinação do período de risco, um período reduzido é determinado antes ou após a vacinação e perto do período de risco. O período reduzido de controle tem o intuito de reduzir os

fatores de confusão que variam com o tempo como a idade e sazonalidade. Por exemplo, em um estudo para avaliar os eventos adversos após a vacina de varicela em Taiwan, o intervalo de risco foi dia 1 a 42 após a vacinação e o intervalo de controle foi o período entre o dia 43 ao dia 84 pós-vacinação (Liu, Yeh, Huang, *et al.*, 2020).

A diferença marcante entre os dois desenhos de estudo é o período de observação. No desenho de SCRI, o primeiro dia de observação (*index date*) é a data de vacinação, e é usada para definir o período de risco e controle. Por outro lado, no desenho de SCCS, o período de observação é escolhido independente da data de vacinação e todos os casos são identificados no período de observação (Li *et al.*, 2016).

Assim como o SCCS, o desenho de SCRI controla os fatores de confusão que não variam com o tempo como sexo, raça, fatores genéticos, condições de saúde pré-existentes e localizações geográficas. Para os fatores de confundimento que variam com o tempo, como a idade e sazonalidade, há necessidade de ajustes explícitos. Um bom exemplo é a variação dos efeitos adversos das vacinas especialmente em crianças que podem variar ao longo do período de seguimento e podem ser confundidos com outros fatores, gerando uma falsa impressão positiva dos efeitos da vacina (Li, Kulldorff, Russek-Cohen, *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2016). No caso da avaliação dos efeitos adversos pós vacinação, ao contrário dos desenhos de SCCS que inclui tanto os indivíduos vacinados quanto os não vacinados, os estudos de SCRI incluem apenas os casos vacinados (Li *et al.*, 2016). Está é a força principal dos estudos SCRI, pois reduz os vieses que podem surgir entre os casos vacinados e não vacinados (Baker, Lieu, Li, *et al.*, 2015b).

Os desenhos autocontrolados, SCCS e SCRI, são cruciais na epidemiologia onde outros desenhos de estudos as vezes não são viáveis como no caso de efeitos adversos após a vacinação em farmacovigilância e, portanto, requerem sua qualidade metodológica avaliada e relatada levando em consideração as premissas básicas de tais desenhos de estudo.

Na síntese de evidências, a avaliação crítica dos estudos incluídos é essencial para apreciar a credibilidade dos achados que é a consequência do

rigor metodológico aplicado. Além disso, ajuda a analisar a transparência e a reprodutibilidade da evidência publicada. A ausência da avaliação crítica é uma barreira para os consumidores das evidências geradas uma vez que há uma peça faltante na interpretação dos achados da pesquisa (Goldstein, Venker & Weng, 2017; Tod, Booth & Smith, 2021).

Até o presente momento, após a consulta abrangente na literatura e após contato com dois pesquisadores renomados nos desenhos supracitados, é do nosso conhecimento que não existe um instrumento que avalie a qualidade metodológica dos desenhos de estudos, SCCS e SCRI. Em 2018, na dissertação de mestrado que realizou uma revisão sistemática sobre a etiologia da SGB como produto, e que incluiu os desenhos em questão, houve uma adaptação da escala de *New Castle Ottawa Scale* (NOS) que avalia a qualidade metodológica dos estudos de coorte (Wachira *et al.*, 2019; Wells, G A, Shea, B, O'Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell, 2014).

Em suma, o presente estudo tem o propósito de realizar uma revisão sistemática a respeito da frequência da SGB no mundo até 2020, coincidindo com o período da epidemia de ZIKV no mundo e estimar a carga da doença da SGB no Brasil no período, antes e a partir da epidemia de ZIKV no país. Consta também uma proposta de instrumento de avaliação da qualidade dos desenhos de estudos autocontrolados (SCCS e SCRI) que foram incluídos na revisão sistemática e que são essenciais na epidemiologia, especialmente no ramo de farmacovigilância. Não existe na literatura um instrumento específico para essa finalidade. No estado atual de conhecimento, ainda não há estudos publicados com estimativas de DALY nesse contexto no Brasil e os achados deste estudo vão servir para dar visibilidade à magnitude da SGB no período que foi marcante para a saúde pública não apenas no Brasil, mas em outros lugares no mundo onde a epidemia de infecção pelo ZIKV foi registrada.

## 2. Justificativa

Este estudo justifica-se pela incidência crescente dos casos de SGB no país e no mundo em regiões que coincidiram com a epidemia de infecção pelo ZIKV; e pela importância de estimar-se a carga da síndrome no Brasil.

A revisão sistemática é uma atualização da frequência da SGB, no mundo, por meio de indicadores de prevalência e de incidência, contribuindo para o conhecimento ampliado da sua carga epidemiológica até 2020. As informações obtidas na revisão sistemática poderão contribuir para a construção do conhecimento da situação epidemiológica da SGB no mundo, a variabilidade da sua frequência em várias regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS) assim como a distribuição das suas variantes nesses locais. A comparação da frequência da SGB entre o período antes e a partir da epidemia de infecção por ZIKV no mundo, nos lugares com a circulação e casos confirmados de ZIKV, servirá para fornecer informações sobre a carga epidemiológica nessas localidades.

O estudo da carga da doença da SGB no Brasil é um estudo inédito que contribuirá com estimativas da carga da doença da síndrome durante a epidemia de ZIKV, para subsidiar gestores em saúde e comunidade acadêmica. Conhecer a carga da SGB por meio do indicador DALY em anos imediatamente antes e durante a epidemia por vírus Zika, no Brasil, trará visibilidade quanto ao efeito da morbidade e da mortalidade pela SGB visto que ainda não há estudos sobre o tema no Brasil e permitirá analisar o comportamento do agravo em diferentes anos epidemiológicos, em relação ao ZIKV.

Os resultados da carga da doença da SGB revelam a magnitude do agravo e os grupos etários mais afetados em termos de morbidade e mortalidade. Espera-se que os achados desta pesquisa auxiliem os gestores em saúde para estimar a necessidade de cuidados em saúde requeridas pela população afetada, identificar os grupos mais afetados na população e formular políticas públicas em saúde que visam à priorização das intervenções necessárias. As intervenções englobam as ações de prevenção como as etiologias preveníveis da síndrome, no caso das arboviroses; e o diagnóstico oportuno, tratamento e cuidados de reabilitação pós hospitalar. Um

planejamento adequado das intervenções e sua execução poderia facilitar futuramente a avaliação do impacto das políticas públicas implementadas. Também se espera que as estimativas feitas neste estudo com base nos dados de internação registrados no SIH possam servir para reforçar a necessidade de um sistema de informação específico para notificação da SGB e seus fatores etiológicos. A existência de tal sistema auxiliará a orientar as políticas públicas em saúde para a população que sofre com a SGB.

Para a comunidade acadêmica, os resultados do estudo da carga da doença poderiam guiar pesquisas futuras no Brasil e internacionalmente visto que os estudos da carga da doença por SGB no Brasil são inexistentes e aqueles presentes na literatura internacional estimam a carga da doença da SGB em relação com a *C. jejuni*.

O instrumento de avaliação da qualidade dos estudos autocontrolados, SCCS e SCRI, justifica-se pela ausência de um instrumento na literatura específico para tais desenhos de estudo. Esses desenhos são essenciais na epidemiologia e mais especificamente na farmacovigilância. Na síntese de evidências em geral, a avaliação crítica dos estudos considerados é fundamental para apreciar se o rigor metodológico foi seguido e assim, elevar a credibilidade dos resultados obtidos.

Espera-se que o conjunto dos resultados da pesquisa possam embasar as políticas em saúde que envolvem os portadores da SGB e instigar e orientar futuras pesquisas no Brasil sobre o tema.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Descrever a frequência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo até 2020, perpassando pelo período da epidemia por vírus Zika; estimar a sua carga no Brasil nos anos de 2014, 2015 e 2016 por meio do indicador de anos de vida ajustados por incapacidades (*Disability Adjusted Life Years – DALY*) e propor um instrumento metodológico para avaliação de qualidade dos desenhos de estudos autocontrolados (*Self-Controlled Case Series e Self-Controlled Risk Interval*).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever a incidência e prevalência da SGB no mundo, no período de interesse;
- Descrever as características dos artigos elegíveis em relação a variáveis como: país de publicação, critério de confirmação da SGB, variantes da SGB e os fatores etiológicos da SGB; e a descrição da sua qualidade metodológica;
- Estimar as taxas de incidência e de mortalidade por SGB nos anos de 2014, 2015 e 2016, antes e durante a epidemia por vírus Zika;
- Estimar os Anos de Vida ajustados por incapacidades (*Disability Adjusted Life Years - DALY*) por SGB no Brasil, nos anos de 2014, 2015 e 2016, antes e durante a epidemia por vírus Zika;
- Propor um instrumento da avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos autocontrolados, *Self -Controlled Case Series e Self -Controlled Risk Interval*.

## 4. Métodos

### 4.1. Tipos de estudos

Foram realizados três estudos:

- **Estudo 1:** Revisão sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo, 1985 a 2020;
- **Estudo 2:** Carga da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil nos anos de 2014, 2015 e 2016 por meio do indicador, Anos de Vida ajustados por incapacidades (*Disability Adjusted Life Years - DALY*);
- **Estudo 3:** Uma proposta de instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos autocontrolados, *Self-Controlled Case Series* e *Self Controlled Risk Interval* (SCCS e SCRI).

### 4.2. Estudo 1: Revisão Sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo, 1985 a 2020

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura desenvolvida com base na seguinte pergunta de pesquisa: Qual é a frequência (incidência/prevalência) dos casos de Síndrome de Guillain-Barré entre 1985 e 2020 coincidindo com a epidemia de Zika vírus no mundo?

#### 4.2.1. Metodologia da Revisão Sistemática da Frequência da Síndrome de Guillain-Barré, 1985 a 2020

##### 4.2.1.1. Pergunta norteadora da revisão sistemática

A pergunta de pesquisa foi desenhada por meio da estratégia PICOS/PECOS: população, exposição/intervenção, comparação, desfecho e tipos de estudos conforme descrito a seguir (Quadro 3).

**Quadro 3:** Estrutura da pergunta de pesquisa, segundo o acrônimo PECOS, Brasília,2022.

Iniciais/acrônimo	Descrição	Análise
<b>P</b>	Problema/População	Indivíduo diagnosticado com Síndrome de Guillain-Barré em uma dada população de referência.
<b>E</b>	Exposição	Qualquer etiologia (vírus, bactéria, cirurgia, vacinas).
<b>C</b>	Comparação	<b>Não se aplica.</b>
<b>O</b>	<i>Outcome/Desfecho</i>	Número de casos confirmados de SGB (Incidência/ Prevalência).
<b>S</b>	Delineamento de estudo	Estudos de coortes (analíticos ou descritivos), transversais (analíticos ou descritivos) <i>Self Controlled Risk Interval (SCRI)</i> , <i>Self-Controlled Case Series (SCCS)</i> e <i>case cross-over</i> .

As etapas da RS foram realizadas por três revisoras (W.K.V; R.B.S e C.F) e as possíveis divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (O.M.R ou H.M.P). O protocolo deste estudo foi submetido e registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, número de identificação: CRD42021242039.

#### **4.2.1.2. Fontes de busca de dados**

A busca dos artigos para a revisão sistemática foi feita nas seguintes bases de dados: EBSCOhost Reseach Databases (EBSCO); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, Excerpta Médica dataBASE (EMBASE) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e seguiu um protocolo

previamente descrito conforme os métodos estabelecidos para realização de uma revisão sistemática. Artigos adicionais foram obtidos a partir da busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados e foi feito rastreamento na literatura cinzenta no catálogo de teses e dissertações, biblioteca digital brasileira de teses e dissertações, o sítio de literatura cinzenta internacional *OpenGrey* e referências dos artigos inicialmente elegíveis (Brasil. Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, 2020; Brasil. Catálogo de Teses & Dissertações-CAPES, 2020; System for Information on Grey Literature in Europe, 2020) .

#### 4.2.1.3. Estratégias de busca

A busca nas bases de dados foi feita de acordo com a sintaxe adaptada para cada base, consultada no dia 2 de dezembro de 2020 conforme descrito a seguir (Quadro 4).

**Quadro 4:** Estratégias de busca nas bases de dados, Brasília 2022

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia de busca</b>
<b>Medline via PUBMED</b>	("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] AND ("Morbidity"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "Prevalence"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR Self Controlled Case Series Studies OR Self Controlled Risk Interval Studies OR Case Cross-over Studies)
<b>EBSCO</b>	(Guillain-Barré) AND (morbidity OR incidence OR prevalence OR Cross-Sectional studies OR Cohort Studies OR Self Controlled Case Series Studies OR Self Controlled Risk Interval Studies OR Case Cross-over Studies )
<b>EMBASE</b>	'guillain barre syndrome'/exp AND ('morbidity'/exp OR 'incidence'/exp OR 'prevalence'/exp OR 'cross-sectional study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'self controlled case series'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
<b>BVS</b>	(síndrome de guillain-barré OR polineuropatia inflamatória aguda OR polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda ) AND (morbidade OR incidência OR prevalência) AND ( db:("LILACS" OR "IBECS" OR "LIS" OR "CUMED" OR "LIPECS" OR "MedCarib" OR "SMS-SP" OR "BINACIS" OR "PAHO" OR "SES-SP" OR "coleccionaSUS"))
<b>OPENGREY</b>	Guillain-Barré AND (Incidence OR prevalence)
<b>Catálogo de Teses e Dissertações</b>	Guillain-Barré AND (Incidência OR prevalência)
<b>Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações</b>	Guillain-Barré AND (Incidência OR prevalência)

#### 4.2.1.4. Critérios de elegibilidade

Para construir a amostra dos estudos analisados, foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade e de fontes de buscas:

- Estudos epidemiológicos que estimem a incidência ou a prevalência e que tenham sido publicados até a data de busca (2 de dezembro 2020);
- Artigos que diagnosticaram a SGB por meio de critérios aceitos internacionalmente;
- Estudos com quaisquer populações ou faixas etárias;
- Estudos epidemiológicos que abordam a frequência do tipo descritivos de corte seccional; coorte clínica; coortes populacionais descritivas; artigos analíticos de coorte ou transversais, *Self Controlled Risk Interval* (SCRI), *Self Controlled Case Series* (SCCS), *Case Cross-over*;
- Artigos adicionais obtidos a partir da busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados assim como rastreamento na literatura cinzenta como relatórios técnicos e de pesquisa, publicações governamentais e não governamentais locais ou internacionais, dissertações e teses;
- Publicações em português, inglês, espanhol e francês.

#### 4.2.1.5. Seleção dos artigos e extração dos dados

A triagem dos títulos e resumos foi feita na plataforma Rayyan por V.W e C.F (Ouzzani, Hammady, Fedorowicz, *et al.*, 2016) e em seguida, a leitura dos textos completos foi feita pelas mesmas autoras, V.W e C.F; ambas as etapas foram realizadas de forma independente. As divergências foram resolvidas por consenso. A extração dos dados foi registrada em planilha de *Microsoft Excel* (versão 10) padronizada e de forma independente pelas autoras V.W e R.B. As divergências foram resolvidas pelos autores O.M.R ou H.M.P. Os dados de interesse extraídos foram autor e ano, país do estudo, desenho do estudo, período da execução do estudo, população do estudo, número (n) dos casos da SGB, n por sexo, razão de casos (M:F), idade (faixa etária, média, mediana,

variância), etiologia da SGB, critério de confirmação do fator etiológico, critério de validação da SGB, variante da SGB, taxa de incidência ou prevalência brutas, taxa de incidência ou prevalência por sexo, taxa de incidência ou prevalência ajustadas, e fatores considerados para o ajuste.

#### **4.2.1.6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação dos estudos individuais incluídos foi feita com o instrumento de *Joanna Briggs Institute* para os estudos de coorte com adaptação para os estudos descritivos (Joanna Briggs Institute, 2020). Para os estudos de SCCS e SCRI, um instrumento adaptado por Wachira e colaboradores, a partir do instrumento de *Newscastle Ottawa Scale* para os estudos de coorte foi aplicado para esses desenhos (Wachira, 2018). A proposta do instrumento será apresentada nesta tese. Os instrumentos foram utilizados em inglês, que é o idioma original da publicação, para evitar possíveis erros decorrentes da tradução direta.

#### **4.2.1.7. Avaliação da qualidade dos artigos de coorte**

O instrumento de avaliação de qualidade dos artigos de coorte está apresentado a seguir (Quadro 5).

**Quadro 5 : JBI critical appraisal checklist for cohort studies**

	Yes	No	Unclear	Not Applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?				
2. Were the exposures measured similarly to assign people				
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?				
4. Were confounding factors identified?				
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?				
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)				
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?				
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?				
9. Was the follow up complete, and if not, were the reasons to loss of follow up described and explored				
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?				
11. Was appropriate statistical analysis used?				

Fonte: (Joanna Briggs Institute, 2020)

De acordo com esse instrumento, as respostas para essas perguntas são: Sim, Não, Não Claro e Não Aplicável. O estudo ganha um sim em cada questão se: 1) os participantes tem características similares em relação à exposição; 2) descreve claramente a exposição; 3) descreve claramente como a exposição foi mensurada; 4) identificou os fatores de confundimento; 5) descreveu maneiras de lidar com os fatores de confundimento; 6) relata que os participantes estavam livres dos desfechos de interesse no início do estudo; 7) mensurou os desfechos de maneira válida e confiável; 8) o tempo de seguimento foi longo o suficiente para os desfechos ocorrerem; 9) teve seguimento completo dos participantes e se houve perdas, uma descrição detalhada dessa perda; 10) utilizou estratégias para lidar com a perda de seguimento; e 11) análise estatística apropriada foi utilizada.

O instrumento foi adaptado para excluir os critérios que não se aplicam, diretamente, aos estudos descritivos. Esses critérios são os de número 1, 2, 4 e 5: 1) os participantes têm características similares em relação à exposição; 2) descreve claramente a exposição; 4) identificou os fatores de confundimento; 5) descreveu maneiras de lidar com os fatores de confundimento. (*1. Were the two groups similar and recruited from the same population? 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? 4. Were confounding factors identified? 5. Were strategies to deal with confounding factors stated?*)

Consequentemente, nove critérios foram considerados na avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte. Definimos os pontos de corte para classificar o nível da qualidade metodológica, se o estudo atendeu de um a três pontos foi considerado de baixa qualidade, de quatro a seis pontos de qualidade moderada e de sete a nove pontos de alta qualidade.

#### **4.2.1.8. Avaliação de qualidade dos artigos *Self- Controlled Case Series* e *Self-Controlled Risk Interval***

Uma adaptação do instrumento *Newcastle Ottawa Scale* para os estudos de coorte proposta por Wachira e colaboradores foi utilizada para avaliar esses desenhos (Wachira, 2018). A versão do instrumento adaptado está apresentado a seguir (Quadro 6) e o desenvolvimento da proposta do instrumento adaptado está apresentado em outra seção desta tese.

**Quadro 6: Adapted Newcastle-Ottawa quality assessment scale Self-controlled case series studies/Self-controlled risk interval design**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

<b>Selection</b>
1) Representativeness of the exposed cases
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *</li> <li>b) Somewhat representative of the average _____ in the community*</li> <li>c) Selected group of users, example volunteers</li> <li>d) No description of the derivation of the cohort</li> </ul>
2) Ascertainment of exposure
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Secure record (Example, data base)*</li> <li>b) Structured interview *</li> <li>c) Written self-report</li> <li>d) No description</li> </ul>
3) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Yes*</li> <li>b) No</li> </ul>
<b>Comparability</b>
1) Comparability of cases on the basis of the design or analysis
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Study controls for _____ (select the most important factor that varies over time; seasonality or age) or the follow-up period was short enough to mitigate time-confounding issues*</li> <li>b) Study controls for any additional factor or justifies why the time varying factors were controlled (This criterion could be modified to indicate specific control for a second important factor that varies over time)*</li> </ul>
<b>Outcome</b>
1) Assessment of outcome
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Independent blind assessment* or outcome was measured in a valid and reliable way</li> <li>b) Record linkage*</li> <li>c) Self-report</li> <li>d) No description</li> </ul>
2) Risk period stated
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Yes*/justify the period</li> <li>b) No</li> </ul>
3) Control period stated
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Yes*</li> <li>b) No</li> </ul>
4) Risk period and control period long enough for outcomes to occur
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*</li> <li>b) No</li> </ul>
5) Adequacy of follow up of cases
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Complete follow up, all subjects accounted for *</li> <li>b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - &gt; ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)</li> <li>c) Follow up rate &lt; ____% (select an adequate %) and no description of those lost</li> <li>d) No statement</li> </ul>

Fonte: (Wachira, 2018; Wells, G A, Shea, B, O'Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell, 2014).

Para as categorias de Seleção (*Selection*) e Desfecho (*Outcome*), uma estrela foi alocada para cada critério considerado adequado.

Na categoria *Selection*, o artigo ganhou estrela se: a) Os casos expostos ao fator de risco foram representativos da população da qual foram retirados; b) houve uma clara verificação da exposição de interesse; c), o desfecho de interesse - síndrome de Guillain-Barré - não estava presente no início do estudo, que ocorreu no período de observação. A categoria *Comparability*, não foi avaliada por não caber nos estudos descritivos. Na categoria *Outcome*, o estudo ganhou estrela se: a) A avaliação do desfecho foi feita de forma independente/mensurada de uma forma válida e confiável ou foi feita por meio do relacionamento de bancos de dados; b) o período de risco/Intervalo de risco foi especificado; c) o período de controle foi especificado; d) os períodos de risco e controle foram longos o suficiente para o desfecho ocorrer; e) o seguimento dos casos foi adequado e as perdas não prejudicaram a avaliação do desfecho.

Quanto à avaliação da qualidade metodológica dos estudos com desenho de SCCS e SCRI, foram considerados oito critérios. Nesse caso, os pontos de corte para classificar os estudos quanto ao nível de qualidade metodológica foram definidos pelos autores. Se o estudo atendeu de um a três pontos, foi considerada de baixa qualidade, quatro a seis pontos de qualidade moderada e sete a oito pontos de qualidade alta.

#### **4.2.1.9. Relato dos achados**

Foi apresentada a síntese narrativa dos resultados. Os resultados foram classificados e apresentados de acordo com as regiões da OMS. Essa revisão sistemática seguiu os passos indicados do instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* utilizado para relato das revisões sistemáticas e metanálises (Moher, Liberati, Tetzlaff, *et al.*, 2009; Page, Moher, Bossuyt, *et al.*, 2021).

### **4.3. Estudo 2: Carga da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil nos anos de 2014, 2015 e 2016 por meio do indicador Anos de Vida ajustados por incapacidades, (*Disability Adjusted Life Years - DALY*)**

#### **4.3.1. Período do estudo, população do estudo e definições de caso**

O estudo compreendeu os anos 2014, 2015 e 2016 que correspondem a um ano antes da primeira epidemia do ZIKV registrada no Brasil (2014) e os anos epidêmicos de 2015 e 2016.

A população do estudo foi composta por pacientes hospitalizados e registrados no Sistema de Informações de Internações Hospitalares no âmbito do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e pacientes registrados no Sistema de Mortalidade (SIM).

Foram considerados casos de internação por SGB os pacientes registrados no SIH/SUS com Código internacional de Doença (CID10) de diagnóstico primário de SGB: G610.

Foram considerados óbitos por SGB os registrados no Sistema de Mortalidade (SIM) como causa básica de morte segundo o CID10 de diagnóstico primário de SGB: G610. A causa básica da morte foi considerada por ser o motivo principal que desencadeia outras condições que levam ao óbito do paciente. Assim, gera uma confiabilidade que os casos de morte registrados são de indivíduos com SGB.

Os casos de internações foram utilizados para calcular a taxa de incidência da SGB, considerada *proxy* para a incidência de SGB no país, no período estudado, visto que não há sistema de informação específico para notificação de SGB que serviria como fonte de informação para o cálculo da incidência. A incidência foi utilizada para o cálculo dos anos de vida perdidos por incapacidade, assim como para a duração de internação. Foi presumido que todos os casos requerem uma internação hospitalar para receber os cuidados necessários assim esses casos representam o cenário real dos casos de SGB no país.

Os casos de óbitos foram utilizados para o cálculo de taxa de mortalidade e para o cálculo dos anos de vida perdidos por morte.

#### **4.3.2 Fonte de dados**

Foram utilizadas as bases de dados do SIM e SIH-SUS para obter a população do estudo, sem os dados nominais. Os bancos foram solicitados no Ministério da Saúde (MS) pelo sistema eletrônico do Sistema de Informação ao Cidadão (E-SIC) para os anos de 2014, 2015 e 2016. O E-SIC é uma plataforma onde cidadãos podem solicitar informações de instituições públicas em todas as esferas do governo conforme garantido pela lei de acesso à informação pública (Brasil, 2011). Foram utilizadas as projeções da população de 2010 a 2060 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o cálculo dos coeficientes de incidência e mortalidade (Brasil; IBGE, 2018).

#### **4.3.3 Organização e análise dos dados**

##### **4.3.3.1. Casos internados**

Para obter o número de casos internados por SGB, foram primeiramente retiradas as duplicatas de registros. Foi identificado que um paciente com o mesmo número de prontuário podia ter vários registros no banco obtido pelo e-sic e cada registro era equivalente a um procedimento diferente. Então, utilizando-se o programa Excel® as duplicatas foram retiradas levando-se em consideração as seguintes variáveis: número do prontuário, unidade de federação, data da internação, data de saída e data de nascimento. Em seguida, os casos foram classificados por ano e por sexo.

A distribuição dos casos foi organizada pelas seguintes faixas etárias: 0,1-4, 5-9; 10-14; 15-19; 20-24; 25-29; 30-34; 35-39; 40-44; 45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74; 75-79; 80-84 e mais de 85 anos. Foram extraídos o número de casos internados para cada faixa etária; o número mínimo, máximo e a moda dos dias de internação.

#### **4.3.3.2. Número de óbitos**

O número de óbitos foi obtido diretamente no banco disponibilizado pelo MS. Os casos de óbitos foram classificados por ano e por sexo e pelas faixas etárias anteriormente citadas.

#### **4.3.3.3. Cálculos das Estimativas**

##### **a) Cálculo de incidência por Síndrome de Guillain-Barré**

As taxas de internação hospitalar no SUS foram utilizadas como *proxy* da taxa de incidência de SGB. As taxas foram calculadas por meio da seguinte fórmula para cada ano do estudo (Merchán-Hamann, Tauil & Costa, 2000).

Taxa de incidência=(Registros de internação por SGB/população brasileira para cada um dos anos) \*100,000 habitantes

##### **b) Cálculo da taxa de mortalidade por SGB**

Para o cálculo da taxa de mortalidade, foram utilizados os óbitos por SGB registrados no SIM. As taxas foram calculadas por meio da seguinte fórmula para cada ano do estudo (Merchán-Hamann et al., 2000).

Taxa de mortalidade da SGB=(registro de óbitos pelo SGB/população brasileira para cada um dos anos) \*100,000 habitantes

##### **c) Estimativa do tempo de permanência com quadro de Síndrome de Guillain-Barré**

Visto que os registros no SIH apenas apresentam o tempo que o paciente ficou internado no hospital e não o tempo no qual o paciente permanece com os sintomas da síndrome e nem o tempo vivido com sequelas, o tempo de permanência com a SGB foi estimado a partir dos dias de internação registrados no SIH. Para este fim, foram utilizados os dias mínimos, máximos e a moda de internação hospitalar para cada faixa etária.

Análises de Monte Carlo utilizando PERTdistributions (*Project Evaluation and Review Techniques*) foram realizadas para calcular intervalos prováveis de permanência do paciente no seu estado de saúde. Para este objetivo, uma planilha de *PERT distribution* foi utilizada. Essa distribuição estatística é uma técnica de estimação probabilística que auxilia para estimar incertezas (“Statistical PERT®”, 2020). Foi considerado que a maioria dos pacientes com SGB recupera-se em 180 dias (Uncini et al., 2017a; Willison et al., 2016). Este tempo foi utilizado como estimativa de dias de permanência com SGB e uma probabilidade (SPERT probability) de 95%. Utilizando-se os dias de permanência mínimos, máximos e a moda obtidos no SIH, a probabilidade de permanência foi estimada em 95%, como já citado, e para análise de sensibilidade foram utilizadas probabilidades de 70% e 99%.

#### **d) Cálculo de Anos de Vida Ajustados por Incapacidade- DALY**

Para o cálculo de DALY, o template da OMS para esse fim foi utilizado, após as adaptações da versão original (WHO, 2001). Neste estudo, não foi utilizado o peso para as faixas etárias e a taxa de desconto, seguindo a recomendação da OMS (WHO, 2013). Foi utilizada a tábua de vida do GBD de 2017, aplicada para todas as faixas etárias e para ambos os sexos. As estimativas foram calculadas para cada faixa etária. A idade máxima utilizada foi 87,9 e foi utilizada para todas as faixas etárias (GBD, 2017). O peso de incapacidade obtido do *Global Burden of Disease* (GBD) (*disability weight* (dw)) foi de 0,296 que foi o peso atribuído a SGB por todas as etiologias, de sequelas, estados de saúde e pesos da incapacidade do GBD 2017. O intervalo de confiança do peso da incapacidade foi aplicado no cálculo de anos de vida perdidos por incapacidades (YLDs) e DALYs (peso da incapacidade: 0,296 IC 95% (0,198 – 0, 414) (GBD, 2017).

Os anos de vida perdidos por morte prematura (YLL) foram obtidos multiplicando-se o número de óbitos (d) por causa da SGB (x) com a expectativa de vida média residual (e) naquela idade da morte para cada faixa etária (Polinder, Haagsma, Stein, et al., 2012). Os YLLs de todas as faixas etárias foram somados para obter o total de YLLs e foram apresentados por taxa a cada 1.000 habitantes. A equação é:  $YLL_x = \sum d_x * e_x$

Os anos de vida vividos com incapacidade (YLD) foram calculados com a abordagem da incidência utilizando a taxa de internação como o *proxy* da incidência da SGB na população. A medida foi obtida pela multiplicação do número de casos internados (I) para cada faixa etária (x) pela duração do desfecho de saúde (t) e o peso de incapacidade (dw) de 0,296 (GBD, 2017; Polinder et al., 2012). Os YLDs de todas as faixas etárias foram somados para obter o total de YLDs. A equação é:  $YLD_{incx} = \sum I_x * t_x * dw_x$

O DALY foi obtido pela soma dos anos de vida perdidos por morte prematura e anos de vida vividos com incapacidade para cada faixa etária em ambos os sexos. Em seguida, as estimativas de DALY foram somadas para obter o DALY global. O DALY corresponde a:  $DALY = YLLs + YLDs$

Os YLLs, YLDs e DALYs foram calculados em números absolutos e taxa por 1.000 habitantes.

#### **4.4. Estudo 3: Uma proposta de instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos autocontrolados, *Self-Controlled Case Series* e *Self-Controlled Risk Interval* (SCCS e SCRI).**

A presente proposta de instrumento foi uma adaptação da escala *Newcastle Ottawa Scale*, que é utilizada para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte. O instrumento proposto leva em consideração as premissas dos desenhos de SCCS e SCRI, como apresentado por Wachira e colaboradores, previamente (Wachira, 2018). A proposta atual do instrumento foi adaptada da escala proposta por V.W e avaliada por H.M.P e O.M.R. Dois outros estudantes de iniciação científica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília utilizaram o instrumento nas suas revisões sistemáticas (Landim, 2020; Rudney & Ferreira et al., 2020).

#### **4.5. Questões Éticas**

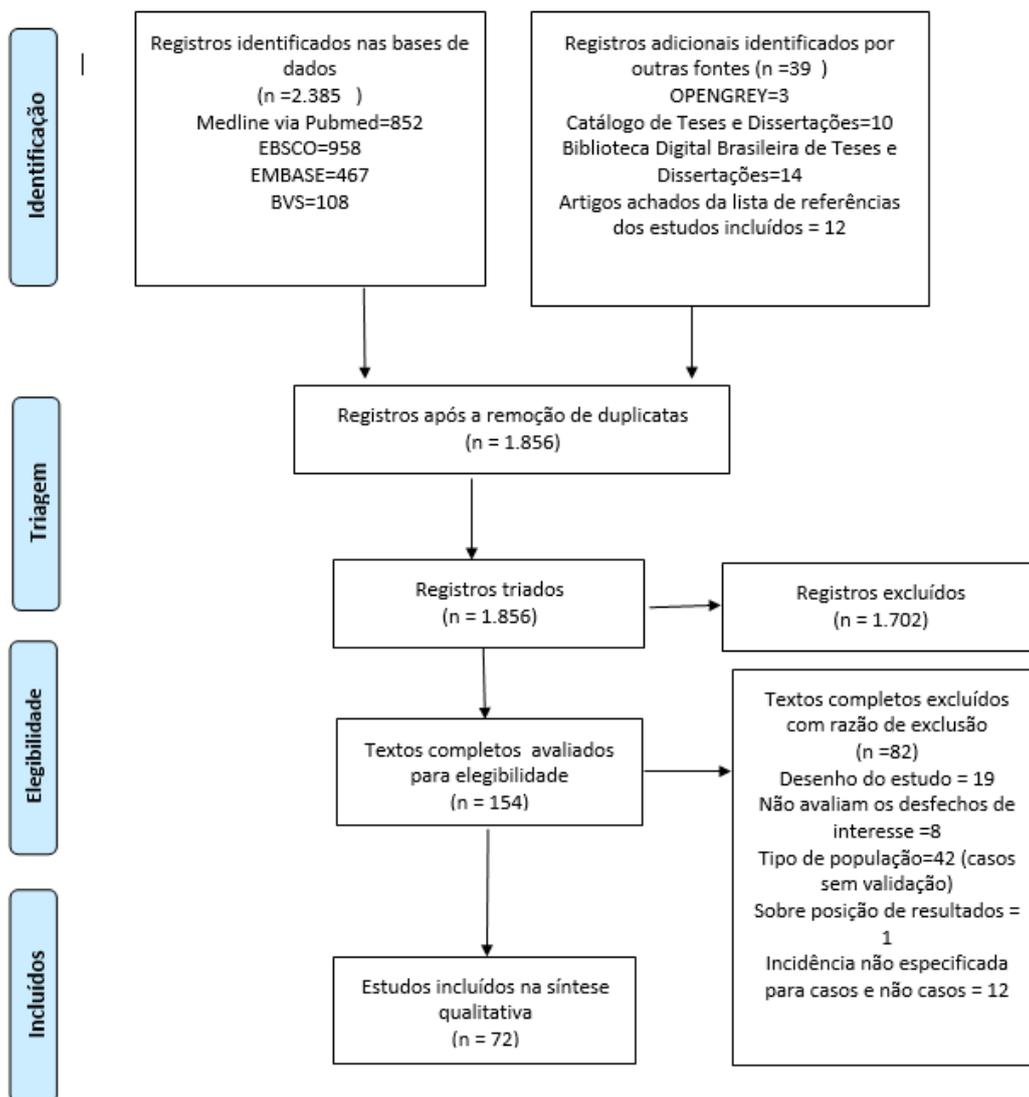
O estudo de Revisão Sistemática não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa visto que foi baseado em dados de estudos científicos publicados em bases de dados eletrônicas de domínio público. Não foram realizadas pesquisas em seres humanos nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais, não envolvendo riscos individuais e com potencial de trazer benefícios coletivos.

O projeto de estimativa de DALY foi submetido ao comitê de ética e pesquisa em seres humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e foi iniciado somente após a aprovação. O número de registro do Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) foi: 11513119.6.0000.5558 (Anexo 1). Os benefícios previstos são geração de conhecimento sobre a carga da doença da SGB no Brasil nos anos 2014, 2015 e 2016. O estudo não impõe risco à população afetada visto que apenas dados não nominais foram utilizados e foi resguardada a confidencialidade relativa aos registros.

## **5. Resultados**

### **5.1 Estudo 1: Revisão sistemática da frequência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo, 1985 a 2020.**

As buscas nas bases de dados e em outros *sítes* relevantes recuperaram 2.424 estudos. Após a remoção das duplicatas, 1.856 títulos e resumos foram examinados e nessa etapa 1.702 deles foram excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade. Um total de 154 artigos passou para fase da leitura do texto completo e 82 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Após a leitura dos textos completos, 72 artigos individuais foram selecionados para a síntese qualitativa, que foram publicados no período de 1985 a 2019 (Figura 1). Nenhum estudo publicado no ano de 2020 foi elegível. As listas dos artigos incluídos e excluídos com os motivos de exclusão estão nos Apêndices 1 e 2, respectivamente.

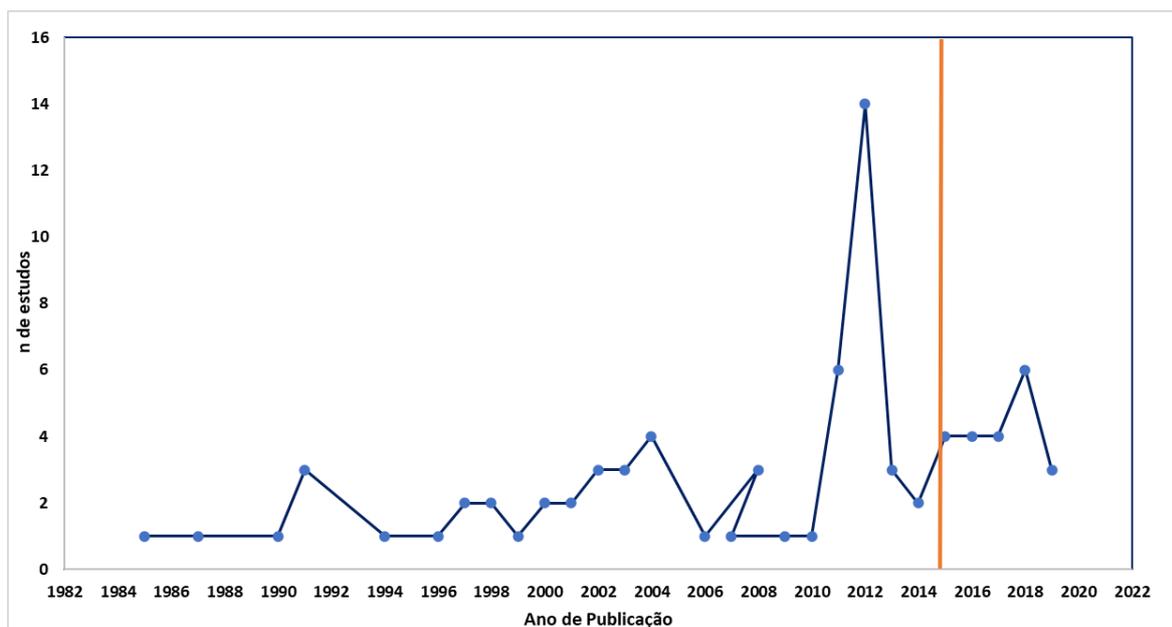


**Figura 2:** Fluxograma do processo de busca e seleção das evidências sobre a incidência ou prevalência da Síndrome de Guillain-Barré no mundo antes e depois da epidemia do vírus Zika. Anos 1985 a 2019.

Os desfechos de incidência e prevalência foram sintetizados de forma qualitativa. Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos, evidenciada pelos diferentes delineamentos incluídos, amostras populacionais diferentes e fatores etiológicos diversos, não foi indicado realizar síntese quantitativa dos achados (metanálise). Os resultados foram apresentados por regiões da OMS.

### 5.1.1 Características dos estudos incluídos

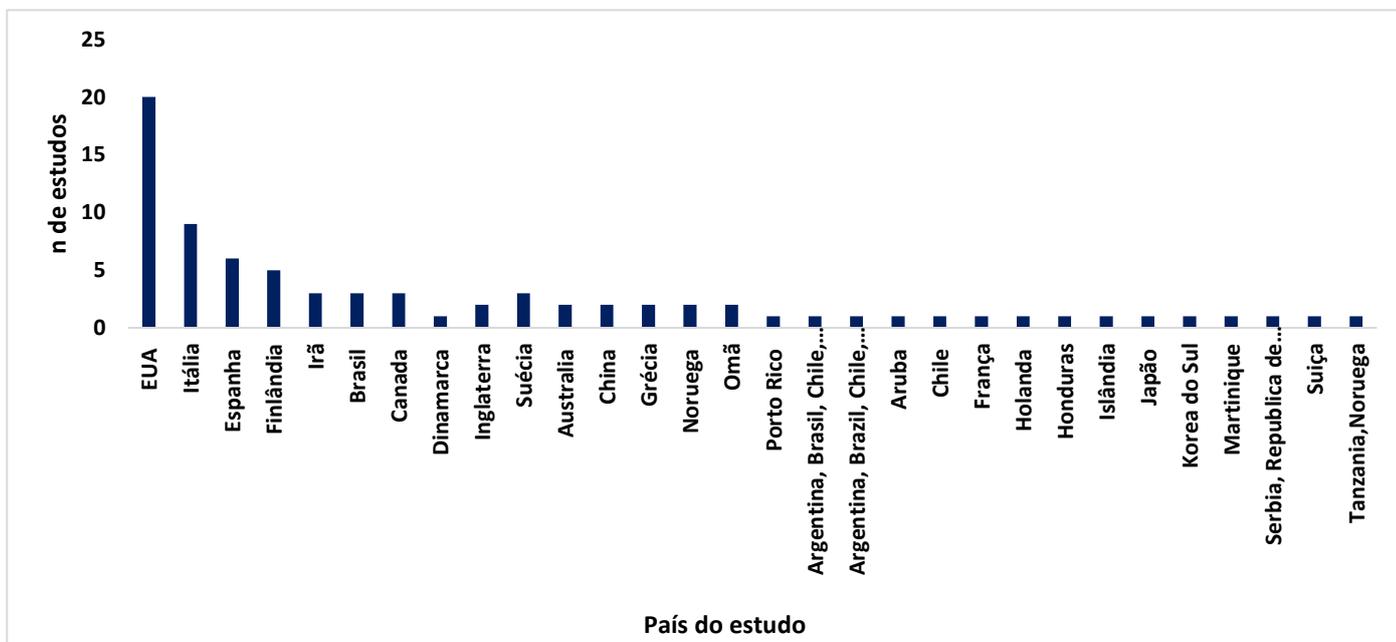
Alguns estudos individuais foram contabilizados duas vezes ou mais na distribuição das características descritas a seguir por ter dois delineamentos de estudos avaliados ou por ter amostras diferentes para os diversos agentes etiológicos estudados. Nesse caso, o denominador utilizado para caracterizar os estudos foi de 80 estudos. No que diz respeito ao ano de publicação, a maioria foi publicada no ano de 2012, ( $n=14$  [17,5%]), seguido pelo ano de 2018, ( $n= 6$  [7,5%]) (Figura 3).



**Figura 3:** Distribuição dos artigos selecionados segundo o ano de publicação. Anos 1985-2019.

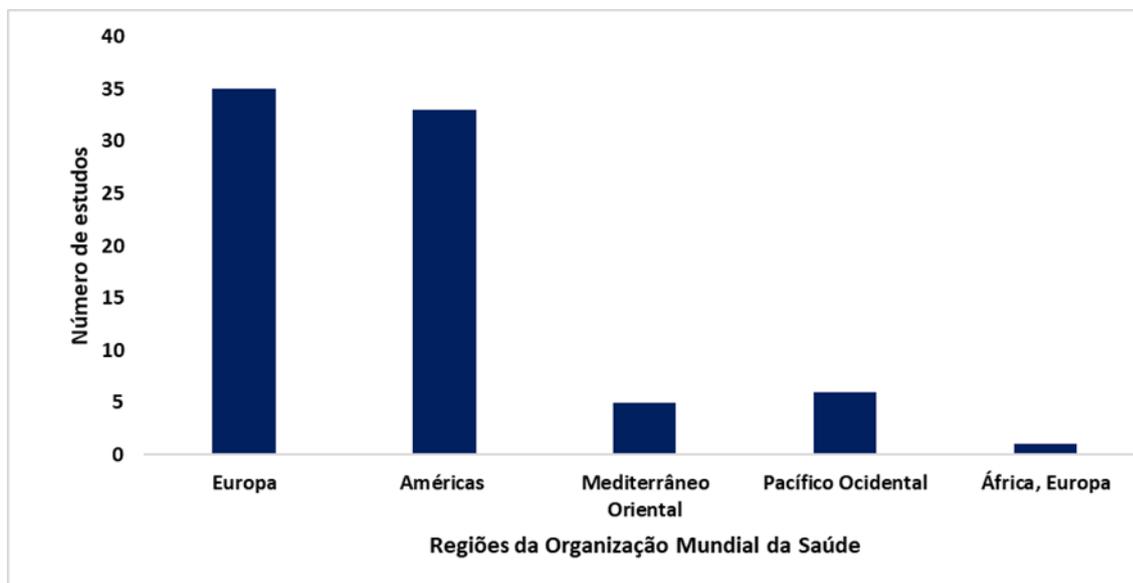
\*a linha vertical laranja denota o início da epidemia de ZIKV no mundo.

Em relação ao país de elaboração, a maioria dos estudos foi dos Estados Unidos (EUA) com (20 [25,0%]) estudos, seguidos pela Itália com nove (11,3%) e Espanha com seis (7,5%) estudos, conforme apresentado na Figura 4.



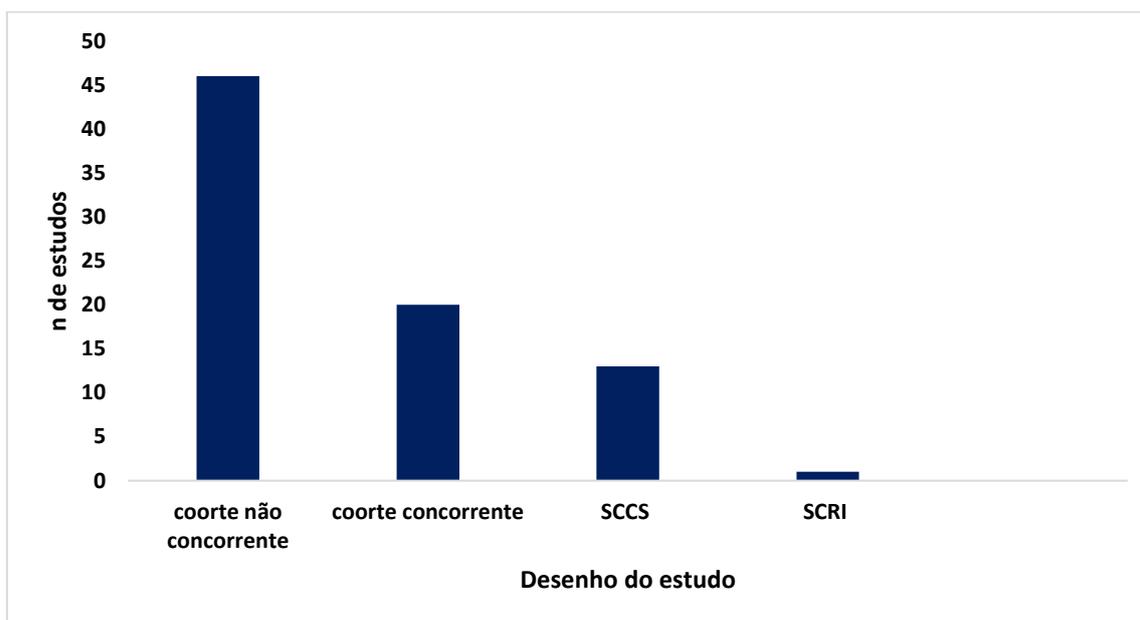
**Figura 4:** Distribuição dos artigos selecionados segundo o país de publicação. Anos 1985 a 2019.

Relacionando-se com a região da Organização Mundial da Saúde, a maioria dos estudos foi da região da Europa (35 [43,8%]), seguido pela região das Américas (33 [41,3%]) (Figura 5).



**Figura 5:** Distribuição dos artigos selecionados segundo a região da Organização Mundial da Saúde. Anos 1985 a 2019.

Quanto ao desenho de estudo, a maioria foi de coorte, sendo que as coortes não concorrentes foram (46 [57,5%]) e coortes concorrentes (20 [25,0%]). Houve (14 [17,6%]) estudos com desenhos autocontrolados sendo (13 [16,3%]) do desenho SCCS e um SCRI. Nenhum estudo com desenho transversal foi elegível nesse estudo (Figura 6).



**Figura 6:** Distribuição dos estudos selecionados segundo métodos epidemiológicos. Anos 1985 a 2019.

\*SCCS: Self Controlled Case Series; SCRI: Self Controlled Risk Interval

\*\* Houve mais de um tipo de estudo por publicação

As variantes da SGB foram relatadas em 21 estudos, totalizando 65 relatos entre os estudos. As variantes eletrofisiológicas foram as mais relatadas, entre eles, a variante PDIA teve mais relatos, 17 (26,2%) estudos, seguida da NAMA com 12 (18,5%), NMSA com 10 (15,4%). Outras variantes nessa categoria foram as formas axonais não especificadas NAMA/NMSA com três (4,6%), e formas desmielinizante e axonal não especificada com quatro (6,2%). Entre as variantes clínicas, a mais relatada foi SMF com 11 (16,9%) estudos, a faríngeo-cervical-braquial com quatro (6,2%) e diplegia facial com um (1,5%). As variantes com sobreposição na sua classificação incluíram, as formas PDIA/mielite transversa, encefalite Bickerstaff e polineuropatia axonal sensitiva aguda/neuropatia sensorial pura que se apresentaram em um relato cada (1,5%). (Apêndice 3: Características dos estudos incluídos segundo a região da OMS e desenho do estudo, 1985 - 2020).

Um dos critérios de elegibilidade para a entrada na revisão foi que os casos da SGB tivessem um critério de diagnóstico. O critério de Brighton foi o mais citado nos artigos, 29 (36,3) %, seguido pelo critério de *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) relatado por 23 (28,8%) estudos, os critérios de Asbury & Cornblath citado por 12 (15%) estudos e os demais critérios apresentaram 19,9% de relatos no total (Tabela 4).

**Tabela 4:** Distribuição dos artigos selecionados segundo os critérios de diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré adotados. Anos 1985-2019.

<b>Critério de Validação</b>	<b>n de estudos</b>	<b>%</b>
<i>Brighton Criteria</i>	29	36,3
<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)</i>	23	28,8
Asbury & Cornblath	12	15,0
especialista neuromuscular certificado	4	5,0
Neurologista	3	2,5
Asbury & Poser	2	2,5
<i>Swiss Neurological Society</i>	2	2,5
Asbury	1	1,3
<i>Asbury &amp; Cornblath e National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)</i>	1	1,3
<i>GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre</i>	1	1,3
<i>Guillain-Barre' syndrome study group</i>	1	1,3
<i>The PAHO Polio Eradication Field Guide</i>	1	1,3
Um Comité nacional de paralisia flácida aguda	1	1,3
<b>Total</b>	<b>80,00</b>	<b>100,00</b>

\* n = 80 estudos, devido a alguns estudos apresentarem mais que um desenho de estudo, etiologias diferentes e incidências diferentes para cada fator etiológico estudado.

Os potenciais agentes etiológicos relatados nos estudos incluíram infecções gastrointestinais ou respiratórias, vacinas, cirurgias, malignidade (neoplasias malignas), uso de gangliosídeos e arboviroses conforme apresentado na Tabela 5, a seguir, totalizando um total de 23 potenciais agentes

desencadeadores diferentes. Os possíveis fatores não foram relatados em nove dos artigos incluídos nessa revisão.

A SGB é causa mais comum da paralisia flácida aguda (PFA) em crianças após a erradicação da poliomielite no mundo (Donofrio, 2017; Esposito & Longo, 2017). Por esse motivo, destaca-se aqui esse agente etiológico. Entre os estudos elegíveis, três avaliaram a ocorrência da SGB entre casos de PFA relatados ao nível nacional ou regional (Dias-Tosta, Kückelhaus & Santos Kückelhaus, 2002; Kinnunen, Junttila, Haukka, *et al.*, 1998; Landaverde, Danovaro-Holliday, Trumbo, *et al.*, 2010). Um dos estudos é de Kinnunen e colaboradores e foi feito na Finlândia entre 1981 e 1986. Nesse período, houve um surto de poliomielite em 1984. Cerca de 100.000 pessoas foram consideradas infectadas e apenas nove tiveram sintomas clínicos de poliomielite. Um total de 247 casos da SGB foram relatados no período do estudo com pico de ocorrência no ano de 1985 na campanha de vacinação contra poliomielite. Entre os casos da SGB, 27 foram associados com a vacina contra poliomielite. No mesmo período do estudo, houve uma epidemia de influenza e os autores concluíram que além desse fator de confusão, uma análise cautelosa da série de dados sugeriu que alguns fatores desencadeantes da síndrome (não mencionados no estudo), antes da campanha da vacinação poderiam ter contribuído para o pico de casos após a vacinação com a vacina contra poliomielite (Kinnunen *et al.*, 1998). Um outro estudo foi realizado na América Latina e Caribe com dados da vigilância da paralisia flácida em menores de 15 anos entre 2000 e 2008. Dos 17.182 casos de paralisia flácida notificados, 10.486 (10%) foram diagnosticados com SGB e a incidência relatada foi de 0,82 casos por 100.000 menores de 15 anos. Os autores apontaram que a ficha de notificação da paralisia flácida não permite o registro de infecções precedentes ou outro tipo de vacinação, mas os países seguem guias rigorosos de análise de sinais e sintomas (Landaverde *et al.*, 2010). Um outro estudo realizado no Brasil entre 1990 e 1996 com dados da vigilância de paralisia flácida aguda em menores de 15 anos, identificou 3.619 casos dos quais 78 (2%) foram após a vacinação contra poliomielite. No período do estudo, 1.678 (46%) casos da SGB foram diagnosticados. Os autores relataram que não houve um incremento temporal após as campanhas de vacinação contra poliomielite.

Conseqüentemente, os dados obtidos não confirmaram a correlação entre o desenvolvimento da SGB e a vacina em questão (Dias-Tosta *et al.*, 2002).

**Tabela 5:** Distribuição dos artigos selecionados segundo fatores etiológicos da Síndrome de Guillain-Barré . Anos 1985 a 2019.

<b>Agente etiológico</b>	<b>n de relatos</b>
Infecções gastrointestinais/ respiratórias e outras infecções não especificadas	50
Vacina da Influenza H1N1	7
Vacina da Influenza sazonal	10
Vacina da Influenza não especificada	7
Vacina de HPV	3
Vacina trivalente (influenza, pneumococo/tétano	1
Vacina de Hepatite B	2
Vacina de tétano e vacina de hepatite B	1
Vacina de Sarampo	1
Vacina C meningocócica	4
Vacina de sarampo/rubéola/caxumba	2
Vacina contra rubéola	1
Vacina contra cólera e febre tifoide	1
Vacina de difteria combinada com tétano	1
Vacina oral de poliovírus	2
Vírus do Nilo Ocidental	1
Vírus do ZIKA	1
Vírus de dengue	1
Gravidez/pós-parto	3
Cirurgia/trauma	7
Medicamentos/medicações chinesas	2
Tumor/Malignidade	3
Gangliosídeos/antigangliosídeos	2
<b>Total</b>	<b>113</b>

\*HPV: Papilomavírus Humano; H1N1: vírus da influenza subtipo A

Quanto à avaliação da qualidade dos estudos incluídos nessa revisão, 64 estudos de coorte foram avaliados com o instrumento de JBI adaptado para este desenho. Um dos estudos de coorte citou três diferentes possíveis etiologias e medidas diferentes e sua avaliação metodológica foi realizada apenas uma vez e outro estudo de coorte também desenvolveu o desenho de SCCS. Nove

estudos autocontrolados (SCCS ou SCRI), com o instrumento adaptado de NOS. Um dos estudos com desenho de SCCS citou quatro diferentes possíveis etiologias e medidas diferentes e sua avaliação metodológica foi realizada apenas uma vez; outro estudo com o desenho de SCCS também citou duas diferentes possíveis etiologias e medidas diferentes e sua avaliação metodológica foi realizada apenas uma vez e um estudo com desenho de coorte também apresentou um desenho de SCCS e foi avaliado nessa categoria também (Apêndice 4 :Tabelas 1 e 2).

Entre os estudos com desenho de coorte, dois estudos tiveram uma baixa qualidade metodológica, 59 tiveram uma qualidade moderada e três tiveram uma alta qualidade metodológica (Apêndice 4: Tabela 1).

A tabela 6 consolida as informações sobre a avaliação da qualidade dos estudos de coorte. Apenas 18 (28,1%) estudos atenderam o critério 3 que avalia se a exposição foi medida de maneira válida e confiável. Isso pode justificar-se pela ausência de menção de como a exposição foi realmente mensurada e pelo fato que em alguns dos estudos os dados originais foram obtidos em bancos de dados que não mencionaram como a exposição foi averiguada. Outro item que recebeu uma avaliação baixa foi o critério 6 que avalia se os participantes estavam livres do desfecho no início do estudo, pois apenas quatro (6,3%) dos estudos atenderam esse critério. Assim como no critério 3, havia ausência de relato dessa informação e a maioria dos estudos originais utilizou bancos de dados que não detalharam se a amostra do estudo estava livre do desfecho no início do estudo. O item 10 foi avaliado como não se aplica em todos os estudos por causa dos estudos não relatarem perdas de acompanhamento.

**Tabela 6:** Qualidade metodológica no conjunto de estudos de coorte de acordo com os itens avaliados. Anos 1985 – 2019.

Item avaliado	nº de estudos que atenderam o critério	%
1. Os dois grupos foram semelhantes e recrutados na mesma população?	4	6,3
2. As exposições foram medidas de maneira semelhante para atribuir pessoas para grupos expostos e não expostos?	4	6,3
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	18	28,1
6. Os participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	4	6,3
7. Os desfechos foram medidos de maneira válida e confiável?	64	100,0
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorram?	63	98,4
9. O acompanhamento foi completo e, se não, os motivos da perda foram descritos e explorados?	62	96,9
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?	X	X
11. A análise estatística apropriada foi usada?	64	100,00
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

\*X avaliado como não se aplica em todos os estudos por causa dos estudos não relatarem perdas de acompanhamento

Em relação aos estudos com desenho de SCRI e SCCS, dos nove estudos avaliados, nenhum apresentou baixa qualidade, dois apresentaram uma qualidade moderada e sete tiveram uma alta qualidade metodológica. Foram avaliados nove estudos, mas dois dos estudos incluídos tinham diferentes etiologias estudadas, diferentes tempos de estudo dessas etiologias e medidas de incidência diferentes também, mas a avaliação metodológica foi feita apenas uma vez (Apêndice 4: Tabela 2).

Na categoria “seleção”, todos os estudos foram bem avaliados no primeiro requisito sobre a representatividade da amostra pelo fato das amostras serem realmente ou parcialmente representativas da população de onde foram selecionadas. O item 3 na mesma categoria foi atendido por cinco estudos (27,8%), dado que demonstraram ausência do desfecho no início do estudo. Na categoria de desfecho, os estudos foram bem avaliados em todo os cinco itens do instrumento (Tabela 7).

**Tabela 7:** Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de *Self Controlled Case Series/Self Controlled Risk Interval*. Anos 1985 a 2019.

<b>Categoria dos itens avaliados</b>	<b>nº de estudos que ganharam estrela na categoria</b>	<b>%</b>
<b>Seleção</b>		
Representatividade real dos casos expostos ao fator de risco na comunidade	9	100,0
Representatividade parcial dos casos expostos ao fator de risco na comunidade	8	88,9
Verificação da exposição	4	44,4
Demonstração da ausência do desfecho no início do estudo	9	27,8
<b>Desfecho</b>		
Verificação do desfecho	9	100,0
Período de risco definido	9	100,0
Período de controle definido	7	77,8
Período de risco e controle suficiente para ocorrência do desfecho	9	100,0
Seguimento adequado dos casos	9	100,0
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>

## **5.1.2 Incidência da SGB no mundo de acordo com as regiões da OMS**

Os resultados da incidência/razão de casos por doses de vacinas administradas entre os estudos foram organizados de acordo com as regiões da OMS. O relato foi dividido em cinco tópicos: distribuição de incidência/prevalência em geral, por faixa etária, por sexo e distribuição da incidência/ razão de casos por doses de vacinas aplicadas antes e a partir da epidemia por ZIKV de acordo com as variantes da SGB, além de um sumário dos achados em todas as regiões. Entre os estudos com desenho de SCCS e SCRI, foi considerada a incidência no período de risco (*Risk Incidence* -RI). Os resultados estão descritos também por região no Apêndice 5.

### **5.1.3 Região da Europa**

Na região europeia, 35 estudos foram realizados entre os anos de 1985 e 2019.

#### **5.1.3.1 Distribuição da incidência da SGB em geral**

A taxa de incidência estimada nos estudos de coorte variou de 0,38/100.000 habitantes (hab.) na Finlândia a 3,0/100.000 hab. na Itália (Benedetti, Briani, Beronio, *et al.*, 2019; Rantala, Uhari & Niemela, 1991) e 0,85/100.000 pessoas-ano na Espanha a 3,19/100.000 pessoas-ano na Noruega (Cuadrado, De Pedro-Cuesta, Ara, *et al.*, 2001; Farbu, Rudolph & Stefansdottir, 2016). Não houve estudos com desenho de SCCS ou SCRI nessa região.

#### **5.1.3.2 Distribuição da incidência da SGB em relação à faixa etária**

A média ou mediana de idade foi descrita em 29 estudos e as idades mais relatadas nas amostras estudadas variaram entre 50 e 55 anos.

A maior taxa de incidência por faixa etária entre os adultos foi relatada em estudo feito na Espanha e foi na faixa etária de 80 a 89 anos, com a incidência de 6,26/100.000 hab. (Aragonès, Altimiras, Alonso, *et al.*, 2018). Outras faixas etárias com incidência elevada foram: 60 a 69 anos com taxas de 3,24/100.000

hab. (Aragonès *et al.*, 2018) e 3,10/100.00 pessoas-ano (Cheng, Jiang, Fredrikson, *et al.*, 2000); 65 a 79 anos 3,33/100.00 hab. (Benedetti, Pugliatti, Dalessandro, *et al.*, 2015); 70 a 79 anos 4,16/100.000 hab. (Aladro-Benito, Conde-Sendin, Muñoz-Fernández, *et al.*, 2002) , 4,48/100.000 hab. (Cheng *et al.*, 2000), 5,69/100.000 (Aragonès *et al.*, 2018); >80 anos 3,07/100.00 hab. (Benedetti *et al.*, 2015).

Houve taxas de incidências baixas nas faixas etárias mais avançadas como no caso do estudo de Cuadrado e colaboradores que relataram uma incidência de 0,65/100.000 pessoas-ano para pessoas acima de 80 anos, e em outro estudo, os mesmos autores relataram uma incidência de 1,91/100.000 pessoas-ano para a mesma população, em anos diferentes (Cuadrado, de Pedro-Cuesta, Ara, *et al.*, 2004; Cuadrado *et al.*, 2001).

Em relação às crianças/adolescentes, a taxa de incidência relatada na faixa etária de 0 a 9 anos variou de 0,41/100.000 hab. na Espanha em 2002 a 2,55/100.000 hab. ainda na Espanha em 2018 (Aladro-Benito *et al.*, 2002; Aragonès *et al.*, 2018) e 0,7/100.000 pessoas-ano na Islândia a 1,25/100.000 na Holanda (Hafsteinsdóttir, Ólafsson & Jakobsson, 2018; Van Der Maas, Kramer, Jacobs, *et al.*, 2011). Na faixa etária de 10 a 19 anos, a incidência variou de 0,25/100.000 hab. na Itália a 1,57/100.000 hab. na Espanha (Granieri, Andreasi, De Martin, *et al.*, 2019; Sedano, Calleja, Canga, *et al.*, 1994) e 0,39/100.000 pessoas-ano na Dinamarca a 1,21/100.000 pessoas-ano na Suécia (Al-Hakem, Sindrup, Andersen, *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2000).

### **5.1.3.3 Distribuição da incidência da SGB por sexo**

A razão de casos entre o sexo masculino e feminino foi relatada em 30 estudos. O maior valor foi de 3,3:1 na Espanha seguido por 2,16:1 também na Espanha, (Aragonès *et al.*, 2018; Cuadrado *et al.*, 2004).

Em relação à incidência por sexo, a taxa de incidência no sexo masculino variou de 1,18/100.000 hab. na Espanha em 1994 a 3,16/100.000 hab. ainda na Espanha em 2018 (Aragonès *et al.*, 2018; Sedano *et al.*, 1994) e 1,14/100.000 pessoas-ano na Espanha a 4,95/100.000 pessoas-ano na Noruega (Cuadrado *et al.*, 2001; Farbu *et al.*, 2016). Em relação ao sexo feminino, a taxa de

incidência variou de 0,70/100.000 hab. na Espanha a 1,71/100.000 hab. na Itália (Govoni, Granieri, Manconi, *et al.*, 2003; Sedano *et al.*, 1994) e 0,58/100.000 pessoas-ano na Espanha a 3,40/100.000 pessoas-ano na Noruega (Cuadrado *et al.*, 2001; Farbu *et al.*, 2016).

#### **5.1.3.4 Distribuição da incidência da SGB antes e a partir da epidemia por ZIKV**

Os países dessa região não tiveram transmissão do ZIKV ou tiveram presença comprovada do vetor, *Aedes aegypti*, mas não tiveram casos comprovados de transmissão de ZIKV de acordo com o último relatório da OMS sobre a transmissão do ZIKV no mundo (World Health Organization, 2019).

#### **5.1.3.5 Distribuição das variantes da SGB**

Os estudos não relataram a incidência da SGB por variantes. As variantes foram relatadas em 13 estudos sendo que a variante PDIA foi a mais frequente com uma proporção variando entre 51,6% na Itália a 96% também na Itália (Chiò, Cocito, Leone, *et al.*, 2003; Granieri *et al.*, 2019).

#### **5.1.4 Região das Américas**

Um total de 33 estudos foi produzido nessa região entre os anos de 1997 e 2019.

##### **5.1.4.1 Distribuição da incidência em geral/razão de casos da SGB por doses de vacinas administradas**

A taxa de incidência bruta relatada entre os estudos de coorte variou entre 0,3/100.000 hab. no Brasil (Dourado, Félix, da Silva, *et al.*, 2012) a 6,08/100.000 hab. na Martinica e 1,47/100.000 pessoas-ano nos EUA a 6,58/100.000 pessoas-ano no mesmo país. (Baxter, Bakshi, Fireman, *et al.*, 2013; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014).

Entre os estudos com desenho de SCCS e SCRI, a incidência variou de 0,025/100.000 hab. no Canadá a 0,62/100.000 hab. na Argentina, Brasil, Chile e Colômbia (Da Silveira, Salisbury & De Quadros, 1997; De Wals, Deceuninck, Boucher, *et al.*, 2008) e 1,73/100.000 pessoas-ano nos EUA a 4,30/100.000

pessoas-ano também nos EUA (Polakowski, Sandhu, Martin, *et al.*, 2013; Wise, Viray).

Ao avaliarem a ocorrência da SGB 42 dias após a administração das vacinas, Souayah *et al.*, (2011) estimaram uma razão de 6,6 casos de SGB por 10.000.000 doses após a administração da vacina de HPV, 3 casos por 10.000.000 doses da vacina meningocócica conjugada e 1,3 casos por 10.000.000 doses da vacina de influenza (Souayah, Michas-Martin, Nasar, *et al.*, 2011). Em 2012, os mesmos autores relataram uma razão de 0,4 casos da SGB por 1.000.000 doses da vacina da influenza aplicadas (Souayah, Yacoub, Khan, *et al.*, 2012). Em outro estudo, Valentegas *et al.*, (2012) relataram uma incidência cumulativa de 7,79/1.000.000 doses administradas da vacina polissacarídica meningocócica, MPSV4 (*meningococcal polysaccharide vaccine*), 8,04 /1.000.000 doses da vacina da hepatite B, 3,49/1.000.000 doses da vacina de influenza e 3,42/1.000.000 doses da vacina de HPV (Valentegas, Amato, Bohn, *et al.*, 2012). Gee e colaboradores relataram uma incidência cumulativa de 0,36/1.000.000 doses da vacina de HPV aplicadas (Gee, Sukumaran, Weintraub, *et al.*, 2017). Bardenheier e colaboradores avaliaram a ocorrência da SGB após aplicação da vacina sazonal de influenza (monovalente) e vacina pandêmica H1N1 2009, e a razão de casos da SGB por doses de vacinas aplicadas foi de 4,01 casos por 1.000.000 doses entre os militares e 1,04 casos por 1.000.000 doses na população civil (Bardenheier *et al.*, 2016).

#### **5.1.4.2 Distribuição da incidência da SGB em relação à faixa etária**

A média ou mediana de idade foi descrita em 22 estudos, sendo observada uma maior frequência entre 50 a 60 anos, embora tenha ocorrido uma ampla variação (0 a 88 anos).

A maior taxa de incidência por faixa etária entre os adultos foi relatada em estudo feito nos EUA; as faixas etárias acima de 65 e entre 25 a 64 anos apresentaram, respectivamente, uma incidência cumulativa de 12,97/100.000 pessoas-ano e 7,81/100.000 pessoas-ano (Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014). Esse foi o único estudo que estratificou as taxas de incidência por faixa etária.

Em relação às crianças/adolescentes, a maior razão de casos por doses de vacinas administradas foi de 6,6/10.000.000 hab. nos EUA numa população com média de 16,7 anos (Souayah *et al.*, 2011). Em outro estudo feito em Honduras, a taxa de incidência numa população com faixa etária de 0 a 14 anos foi de 1,37/100.000 hab. (Molinero, Varon, Holden, *et al.*, 2003). No estudo de Landaverde e colaboradores, com dados de 39 países latino-americanos e do caribe, a incidência entre a população com menos de 15 anos foi de 0,82/100.000 habitantes menores de 15 anos, mas quando a divisão foi feita entre os países da parte norte e sul, a incidência foi mais elevada nos países do norte, 1,08/100.000 hab. (Landaverde *et al.*, 2010).

#### **5.1.4.3 Distribuição da SGB incidência por sexo**

A razão de casos entre o sexo masculino e feminino foi relatado em 12 estudos. O maior valor foi de 2,72:1 no Chile seguido pelo 2,3:1 em Aruba, (Cea, Jara, & Quevedo, 2015; Suryapranata *et al.*, 2016).

Em relação à taxa de incidência no sexo masculino, apenas dois estudos trouxeram esse dado. Um dos estudos foi feito nos EUA e a taxa da incidência foi de 1,74/100.000 hab. (Shui, Rett, Weintraub, *et al.*, 2012) e o outro estudo foi feito nos EUA também com taxa de incidência cumulativa de 1,15/1.000.000 doses da vacina de HPV administradas (Gee, Sukumaran & Weintraub, 2017). A única taxa de incidência entre os casos do sexo feminino correspondeu a 1,24/100.000 hab. nos EUA (Shui *et al.*, 2012).

#### **5.1.4.4 Distribuição da incidência/ razão de casos da SGB por doses de vacinas administradas antes e a partir da epidemia por ZIKV**

Os estudos incluídos foram realizados em 19 países ou territórios da região das Américas que já tiveram transmissão comprovada do ZIKV de acordo com o último relatório da OMS sobre a circulação do ZIKV no mundo (World Health Organization, 2019). Dessas localidades, apenas um estudo relatou o ZIKV como fator etiológico. O estudo foi realizado em Martinica após o início da epidemia do ZIKV em várias partes do mundo (Rozé *et al.*, 2017). Nenhum outro estudo realizado na Martinica foi elegível na presente revisão sistemática que

pudesse auxiliar na comparação da incidência ou prevalência da SGB no período antes e depois da epidemia do ZIKV.

#### **5.1.4.5 Distribuição das variantes da SGB**

Os estudos não relataram a incidência da SGB por variantes. As variantes da SGB foram relatadas em apenas seis estudos, sendo a variante PDIA a mais relatada com uma proporção variando entre 66% no Chile a 95% na Martinica (Cea *et al.*, 2015; Rozé *et al.*, 2017).

#### **5.1.5 Região de Mediterrâneo Oriental**

##### **5.1.5.1 Distribuição da incidência da SGB em geral**

Entre os estudos incluídos nessa revisão sistemática, cinco estudos foram elaborados nesta região entre 2006 e 2019. Entre os estudos de coorte, a menor taxa de incidência na população geral bruta foi em Omã entre menores de 15 anos em 2008, 0,45/100.000 hab. (Koul, Al-futaisi, Chacko, *et al.*, 2008) e a maior foi identificada no mesmo país, também em menores de 15 anos, em 2018, 3,1/100.000 hab. (em crianças menores de 15 anos) (Koul, Al-Fuitaisi, Macki, *et al.*, 2019). Um estudo com desenho de SCCS realizado no Irã estimou uma incidência de 1,0/100.000 hab. entre menores de 15 anos e de 0,7/100.000 hab. na faixa etária de 5 a 14 anos (Esteghamati, Gouya, Keshtkar, *et al.*, 2008a).

##### **5.1.5.2 Distribuição da incidência antes e a partir da epidemia por ZIKV**

Os cinco estudos incluídos dessa região foram realizados no Irã e Omã. De acordo com o último relatório da OMS sobre a transmissão do ZIKV no mundo, Omã já tem circulação do vetor *Aedes aegypti*, mas sem casos de transmissão de ZIKV (World Health Organization, 2019). Ainda, nenhum estudo avaliou o ZIKV como fator etiológico.

### **5.1.5.3 Distribuição da incidência da SGB em relação à faixa etária**

A média ou mediana de idade foi descrita em quatro dos cinco estudos e a maioria deles (n=4), foi realizada com uma população menor que 15 anos, com uma média de até 5,4 anos.

A taxa de incidência por faixa etária entre os adultos foi relatada em apenas um estudo feito no Irã numa população com média de 34,43 anos, e com incidência de 2,06/100.000 hab. (Arami, Yazdchi & Khandaghi, 2006).

Em relação às crianças/adolescentes, a maior taxa de incidência foi de 4,7/100.000 hab. em crianças de 0 a 4 anos e de 4,0/100.000 entre crianças de 0 a 9 anos em Omã. O mesmo estudo relatou uma incidência de 3,1/100.000 hab. entre menores de 15 anos (Koul *et al.*, 2019). Outro estudo que relatou uma taxa de incidência entre menores de 15 anos foi de Arami e colaboradores que foi elaborado no Irã e a taxa foi de 2,28/100.000 hab. (Arami *et al.*, 2006). Os outros estudos que relataram a incidência em menores de 15 anos foram, Esteghamati e colaboradores com uma incidência de 1,0/100.000 hab. e Koul e colaboradores com uma taxa de incidência de 0,45/100.000 hab. (Esteghamati, Gouya, Keshtkar, *et al.*, 2008b; Koul *et al.*, 2008). Um estudo elaborado no Irã em 2017 entre pacientes de 10 a 14 anos, relatou uma taxa de 0,92/100.000 hab. (Momen & Shakurnia, 2017).

### **5.1.5.4 Distribuição da incidência da SGB por sexo**

A razão por sexo (M/F) foi relatada em quatro estudos, e a maior razão foi de 1,8:1 e 1,78:1, ambas em Omã (Koul *et al.*, 2019, 2008, respectivamente).

Em relação à taxa de incidência bruta por sexo, foi relatada em apenas um estudo feito no Irã para ambos os sexos. A taxa de incidência relatada entre o sexo masculino foi de 1,52/100.000 hab. e entre o sexo feminino foi de 1,43/100.000 hab. (Momen & Shakurnia, 2017). Vale ressaltar que este estudo englobou uma população de menores de 15 anos. Outro estudo relatou uma taxa de incidência ajustada por sexo na população adulta com média de idade de 34,4 anos. A incidência ajustada para o sexo feminino foi de 1,73/100.000 hab. e para o sexo masculino de 2,5/100.000 hab. (Arami *et al.*, 2006).

### **5.1.5.5 Distribuição das variantes da SGB**

Os estudos não relataram a incidência da SGB por variantes. As variantes da SGB foram relatadas em apenas um estudo com a população de Irã. A variante PDIA teve uma proporção de 33%, NAMA 9% e NMSA 5% (Arami *et al.*, 2006)

### **5.1.6 Região do Pacífico Ocidental**

#### **5.1.6.1 Distribuição da incidência da SGB em geral**

Seis estudos foram realizados nessa região entre 1987 e 2018. Entre os estudos de coorte, a taxa de incidência geral relatada variou de 0,42/100.000 pessoas-ano no Japão a 0,87/100.000 pessoas-ano na Coreia do Sul (Kim, Rhie, Suh, *et al.*, 2015; Matsui, Nodera, Kuzume, *et al.*, 2018). Outro estudo de coorte feito na Austrália relatou uma incidência de 1,35/100.000 hab.(Hankey, 1987). Apenas um estudo teve o desenho de SCCS nessa região com incidência de 0,072/100.000 habitantes (Crawford, Cheng, Andrews, Charles, Clothier, Day, Day, Gates, Macdonell, Macdonnell, *et al.*, 2012).

#### **5.1.6.2 Distribuição da incidência da SGB em relação com a faixa etária**

A média ou mediana de idade foi descrita em quatro dos seis estudos, e os valores de média variaram de 25 a 55 anos e de mediana, de 32 a 48 anos.

Em relação aos adultos, as maiores taxas de incidência foram identificadas na faixa etária de  $\geq 65$  anos, 1,92/100.000 pessoas-ano na república da Coreia (Coreia do sul), 50 a 64 anos, 1,27/100.000 pessoas-ano, também na república da Coreia (Kim *et al.*, 2015) e 70 a 80 anos, 1,19/100.000 pessoas-ano, na China (Chen, Ma, Zhang, *et al.*, 2014). Na faixa etária acima de 50 anos, um estudo relatou uma incidência de 0,44/100.000 pessoas-ano na faixa etária de 50 a 59 anos e acima de 60 anos, de 0,50/100.000 pessoas-ano (Cheng, Wang, Jiang, *et al.*, 2002). O estudo de Kim e colaboradores relatou uma incidência de 1,27/100.000 pessoas-ano na faixa etária de 50 a 64 anos,

enquanto Chen e colaboradores relataram uma incidência de 0,47/100.000 pessoas-ano nas pessoas com mais de 80 anos (Chen *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015).

Em relação às crianças/adolescentes, a maior taxa de incidência foi na faixa etária de 0 a 9 anos, 1,15/100.000 pessoas-ano (Cheng *et al.*, 2002). Dois outros estudos descreveram a incidência nessa população; entre 10 e 19 anos, a incidência estimada foi de 0,74/100.000 pessoas-ano na China e entre 0 e 10 anos, a incidência estimada também na China foi de 0,37/100.000 pessoas-ano (Chen *et al.*, 2014; Cheng *et al.*, 2002).

#### **5.1.6.3 Distribuição da incidência da SGB por sexo**

A razão por sexo (M/F) foi relatada em todos os seis estudos, e a maior razão foi de 1,72:1 na Korea do Sul e 1,67:1 na China, respectivamente (Chen *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015).

A taxa de incidência no sexo masculino variou de 0,53/100.000 pessoas-ano no Japão a 1,04/100.000 pessoas-ano na Coreia do Sul (Kim *et al.*, 2015; Matsui *et al.*, 2018). Em relação ao sexo feminino, a incidência variou de 0,31/100.000 pessoas-ano no Japão a 0,70/100.000 pessoas-ano na Coreia do Sul (Kim *et al.*, 2015; Matsui *et al.*, 2018).

#### **5.1.6.4 Distribuição da incidência**

Dos seis estudos, dois foram realizados na China e uma na Austrália e esses países já tiveram circulação comprovada do vetor *Aedes aegypti*, mas sem casos confirmados de infecção pelo ZIKV de acordo com o último relatório da OMS sobre a transmissão do ZIKV no mundo (World Health Organization, 2019). Ainda, nenhum dos estudos avaliou o ZIKV como fator etiológico.

#### **5.1.6.5 Distribuição das variantes da SGB**

Os estudos não relataram a incidência da SGB por variantes. Apenas um estudo realizado no Japão avaliou as variantes da SGB, a PDIA teve uma proporção de 49%, NAMA de 31% e as variantes não classificadas foram 20% (Matsui *et al.*, 2018).

## **5.1.7 Estudos entre regiões**

### **5.1.7.1 Região da África e Europa**

Apenas um estudo foi produzido conjuntamente na região da África, na Tanzânia e na região da Europa, na Noruega. A taxa de incidência da SGB na Tanzânia foi de 0,83/100.000 hab. e na Noruega de 1,2/100.000 hab. (Howlett, Vedeler, Nyland, *et al.*, 1996). A amostra estudada na Tanzânia apresentou mediana de idade de 32 anos (12 a 67) e na Noruega de 47,9 (15 a 83 anos). A razão da SGB entre os sexos masculinos e femininos foi de 2:1 em geral, 2,05:1 na Tanzânia e 1,95:1 na Noruega. O estudo não avaliou as variantes da SGB. Tanzânia já tem a circulação do vetor *Aedes aegypti* comprovado, mas sem casos da infecção pelo ZIKV e na Noruega, ainda não há relatos do vetor ou dos casos confirmados de ZIKV de acordo com o último relatório da OMS sobre a transmissão do ZIKV no mundo (World Health Organization, 2019). O estudo avaliou “infecção antecedente não especificada”, como fator etiológico.

## **5.1.8 Sumário dos resultados em todas as regiões da OMS, 1985-2019**

### **5.1.8.1 Distribuição da incidência da SGB em geral**

Na presente revisão sistemática, os estudos analisados relataram uma taxa de incidência que variou de 0,30/100.000 hab. no Brasil a 6,08/100.000 hab. na Martinica (Dourado *et al.*, 2012; Rozé *et al.*, 2017) e 0,42/100.000 pessoas-ano no Japão a 6,58/100.000 pessoas-ano nos EUA (Matsui *et al.*, 2018; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) entre os estudos de coorte. Quanto aos estudos com desenhos de SCCC e SCRI, a incidência variou de 0,072/100.000 hab. na Austrália a 1,0/100.000 hab. em Irã (Crawford, Cheng, Andrews, Charles,

Clothier, Day, Day, Gates, Macdonell, Roberts, *et al.*, 2012; Esteghamati *et al.*, 2008a) e 1,73/100.000 pessoas-ano nos EUA a 4,3/100.000 hab. também nos EUA (Polakowski *et al.*, 2013; Wise *et al.*, 2012).

#### **5.1.8.2 Distribuição da incidência da SGB antes e a partir da epidemia por ZIKV**

Os 72 estudos incluídos nessa revisão sistemática representaram 44 países e territórios onde foram realizados. Dos 44 países e territórios, 23 já tiveram comprovação da transmissão de ZIKV e desses, apenas oito estudos já tiveram relato de surto de ZIKV conforme os relatórios da OMS até o presente momento que são: Brasil, Martinica, Estados Unidos, Argentina, Colômbia, Honduras, Puerto Rico, Aruba e Chile. Outros quatro países e territórios já tiveram comprovação do vetor *Aedes aegypti*, mas sem casos confirmados de infecção pelo vírus.

Entre os estudos que já tiveram transmissão do ZIKV comprovada e/ou surto, apenas Estados Unidos apresentaram estudos antes e depois da epidemia por ZIKV, mas o ZIKV não esteve entre os fatores etiológicos avaliados. Conseqüentemente, não foi realizada a comparação entre os períodos antes e depois da epidemia do ZIKV nos demais estudos.

Apenas um estudo realizado na Martinica avaliou ZIKV como fator etiológico após o início da referida epidemia, mas sem outros estudos elegíveis nessa revisão sistemática antes desse período, que permitisse uma comparação da incidência antes e depois da epidemia. Nesse aspecto, não foi realizada uma comparação da incidência/prevalência da SGB, antes e depois da epidemia pelo ZIKV nas regiões da OMS.

#### **5.1.8.3 Distribuição da incidência da SGB em relação com a faixa etária**

Entre os estudos que relataram a incidência por faixa etária, na faixa etária acima de 50 anos, a taxa de incidência variou de 0,44/100.000 pessoas-ano entre indivíduos de 50 a 59 anos na China a 12,97/100.000 pessoas-ano nos EUA em indivíduos acima de 65 anos (Cheng *et al.*, 2002; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014). Na faixa etária acima de 80 anos, a taxa de incidência

relatada foi baixa comparada com as outras faixas etárias. A incidência nesse grupo variou de 0,29/100.000 hab. nos países de Balcãs Ocidentais a 6,26/100.000 hab. na Espanha (Aragonès *et al.*, 2018; Peric, Milosevic, Berisavac, *et al.*, 2014).

Entre os estudos que trouxeram essa estratificação, nos estudos de coorte, na faixa etária de 0 a 10 anos, a taxa de incidência variou de 0,41/100.000 hab. a 4,0 casos nas crianças de 0 a 9 anos e 4,7 casos nas crianças de 0 a 4 anos, por 100.000 hab. (Aladro-Benito *et al.*, 2002; Koul *et al.*, 2019) e 0,37/100.000 pessoas-ano na China a 1,25/100.000 pessoas-ano na Holanda (Chen *et al.*, 2014; Van Der Maas *et al.*, 2011). Na faixa etária de 10 a 19 anos, a taxa de incidência entre os estudos de coorte variou de 0,25 casos na Itália a 1,57 casos por 100.000 habitantes na Espanha (Granieri *et al.*, 2019; Sedano *et al.*, 1994) e 0,39/100.000 pessoas-ano a 1.21/100.000 pessoas-ano na Suécia (Al-Hakem *et al.*, 2019; Q. Cheng *et al.*, 2000).

#### **5.1.8.4 Distribuição da incidência da SGB por sexo**

A razão por sexo (M/F) dos casos da SGB foi mais alta na Espanha, 3,3:1 (Aragonès *et al.*, 2018). Um total de 24 estudos relataram a incidência por sexo. Nos estudos que relataram a incidência no sexo masculino, essa variou de 0,53/100.000 pessoas-ano no Japão a 4,95/100.000 pessoas-ano na Noruega (Farbu *et al.*, 2016; Matsui *et al.*, 2018) e 1,18/100.000 hab. na Espanha a 3,16/100,000 hab. ainda na Espanha (Aragonès *et al.*, 2018; Sedano *et al.*, 1994). No sexo feminino, a incidência variou de 0,31/100.000 pessoas-ano no Japão a 3,4/100.000 pessoas-ano na Noruega (Farbu *et al.*, 2016; Matsui *et al.*, 2018) e 0,7/100.000 hab. na Espanha a 1,71/100.000 hab. na Itália (Govoni *et al.*, 2003; Sedano *et al.*, 1994) .

#### **5.1.8.5 Distribuição das variantes da SGB**

As variantes da SGB foram relatadas em 22 estudos e nenhum deles apresentou uma taxa de incidência/prevalência específica para as variantes. A variante mais relatada foi a variante eletrofisiológica PDIA em todas as regiões da OMS com proporções de até 95% em Martinica e 96% na Itália (Granieri *et al.*, 2019; Rozé *et al.*, 2017).

## **5.2 Estudo 2: Carga da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil nos anos de 2014, 2015 e 2016 por meio do indicador, Anos de Vida ajustados por incapacidades (*Disability Adjusted Life Years - DALY*)**

No período de estudo, de 2014 a 2016, foram registradas 5.521 internações por SGB, sendo 2.375 mulheres (43%) e 3.146 homens (57%). A proporção dos casos hospitalizados para cada ano em relação com o total foi de 29,9%, 35,7% e 37,7% no ano de 2014, 2015 e 2016, respectivamente. A mediana de idade dos casos de internados por SGB no ano de 2014, 2015 e 2016 foi de 39,42 e 39 anos, respectivamente (Tabela 8).

Foram identificados no período de estudo 581 óbitos registrados com SGB como causa básica no SIM, sendo 350 óbitos em pessoas do sexo masculino (60%). A proporção de óbitos em relação ao total foi de 27,7%, 32% e 40,3% em 2014, 2015 e 2016 respectivamente. A mediana de idade das pessoas que foram a óbito, entre 2014, 2015, 2016 foi de 58, 59 e 60 anos, respectivamente (Tabela 8). A mediana de tempo de permanência hospitalar em dias no período do estudo foi de 12 dias (Tabela 8). A Tabela 9 apresenta o número de internações e óbitos para cada faixa etária entre 2014 e 2016.

**Tabela 8:** Distribuição dos casos da Síndrome de Guillain-Barré segundo ano de estudo, idade, sexo e tempo de internação. Brasil, 2014-2016.

Variável	Ano		
	2014	2015	2016
<b>Número de internações (n)</b>	<b>1487</b>	<b>1951</b>	<b>2083</b>
Masculino (n/%)	824 (55,4)	1110 (56,9)	1212 (58,2)
Feminino (n/%)	663 (44,6)	841 (43,1)	871 (41,8)
<b>Mediana de dias de permanência hospitalar</b>	<b>13 (7 – 25)</b>	<b>12 (7 -21)</b>	<b>12 (7 -23)</b>
Masculino (mediana /IIQ)	7 (4 – 14)	8 (4 – 14)	8 (4 – 15)
Feminino (mediana/IIQ)	8 (4 -15)	8 (4 -15)	9 (4 -16)
<b>Mediana de idade dos casos internados</b>	<b>39 (20 -55)</b>	<b>42 (26 -57)</b>	<b>39 (19-56)</b>
Masculino (mediana/IIQ)	38 (21 -54)	42 (27 -56)	41 (25 -57)
Feminino (mediana/IIQ)	38 (19 -54)	38 (21 – 56)	39 (22 -54)
<b>Número de óbitos (n)</b>	<b>161</b>	<b>186</b>	<b>234</b>
Masculino (n/%)	90 (55,9)	108 (58,1)	152 (64,2)
Feminino (n/%)	71 (44,1)	78 (41,9)	82 (35,8)
<b>Mediana de idade dos óbitos</b>	<b>58 (38 -72)</b>	<b>59 (45 -71)</b>	<b>60 (44 -70)</b>
Masculino (mediana/IIQ)	60 (41 -74)	56 (38 -68)	62 (46 -73)
Feminino (mediana /IIQ)	53 (36 -70)	65 (51 – 75)	55 (38 -68)

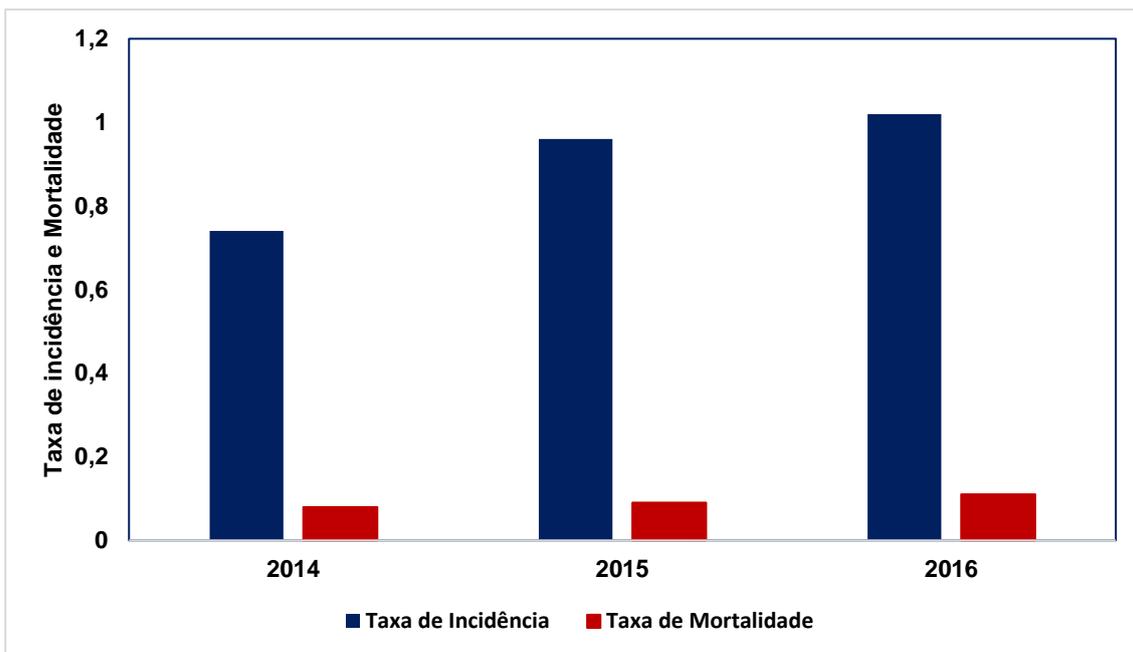
Fonte: SIH, SIM, Ministério da Saúde \*IIQ – Intervalo Interquartil

**Tabela 9:** Número de internações e óbitos por Síndrome de Guillain-Barré, por faixa etária Brasil 2014 -2016.

Faixa etária	2014		2015		2016	
	Internações n (%)	Óbitos n (%)	Internações n (%)	Óbitos n (%)	Internações n (%)	Óbitos n (%)
0	3 2,0	0 0,0	5 0,3	0 0,0	5 0,2	0 0,0
1-4	58 39,5	3 1,9	58 3,0	3 1,6	65 3,1	1 0,4
5-9	62 42,2	0 0,0	56 2,9	0 0,0	68 3,3	3 1,3
10-14	101 68,7	2 1,2	96 4,9	1 0,5	103 4,9	3 1,3
15-19	140 95,2	4 2,5	149 7,6	1 0,5	154 7,4	4 1,7
20-24	99 67,3	8 5,0	119 6,1	3 1,6	126 6,0	14 6,0
25-29	85 57,8	6 3,7	134 6,9	11 5,9	179 8,6	4 1,7
30-34	108 73,5	12 7,5	153 7,8	7 3,8	171 8,2	10 4,3
35-39	124 84,4	9 5,6	183 9,4	7 3,8	158 7,6	9 3,8
40-44	95 64,6	11 6,8	150 7,7	11 5,9	150 7,2	11 4,7
45-49	121 82,3	10 6,2	165 8,5	17 9,1	180 8,6	19 8,1
50-54	132 89,8	11 6,8	143 7,3	14 7,5	166 8,0	16 6,8
55-59	110 74,8	12 7,5	143 7,3	20 10,8	157 7,5	22 9,4
60-64	84 57,1	12 7,5	139 7,1	15 8,1	139 6,7	25 10,7
65-69	73 49,7	13 8,1	97 5,0	20 10,8	100 4,8	31 13,2
70-74	41 27,9	17 10,6	69 3,5	24 12,9	76 3,6	22 9,4
75-79	23 15,6	13 8,1	56 2,9	13 7,0	47 2,3	22 9,4
80-84	19 12,9	13 8,1	20 1,0	6 3,2	26 1,2	10 4,3
85+	9 6,1	5 3,1	16 0,8	13 7,0	13 0,6	8 3,4
<b>Total</b>	<b>147 100,0</b>	<b>161 100,0</b>	<b>1.951,0 100,0</b>	<b>186 100,0</b>	<b>2.083 100,0</b>	<b>234 100,0</b>

Fonte: Ministério da Saúde

A incidência de SGB foi de 0,74, 0,96 e 1,02/100.000 hab. em 2014, 2015 e 2016, respectivamente. Concomitantemente, a taxa de mortalidade foi de 0,08, 0,09 e 0,11/100.000 hab. (Figura 7). O ano de 2016 registrou a maior taxa de incidência e de mortalidade por SGB comparado com os demais anos, para o conjunto do país (Figura 7). A taxa de letalidade calculado a partir dos dados do SIM foi de 10% em 2014, 9,5% em 2015 e 11% em 2016.

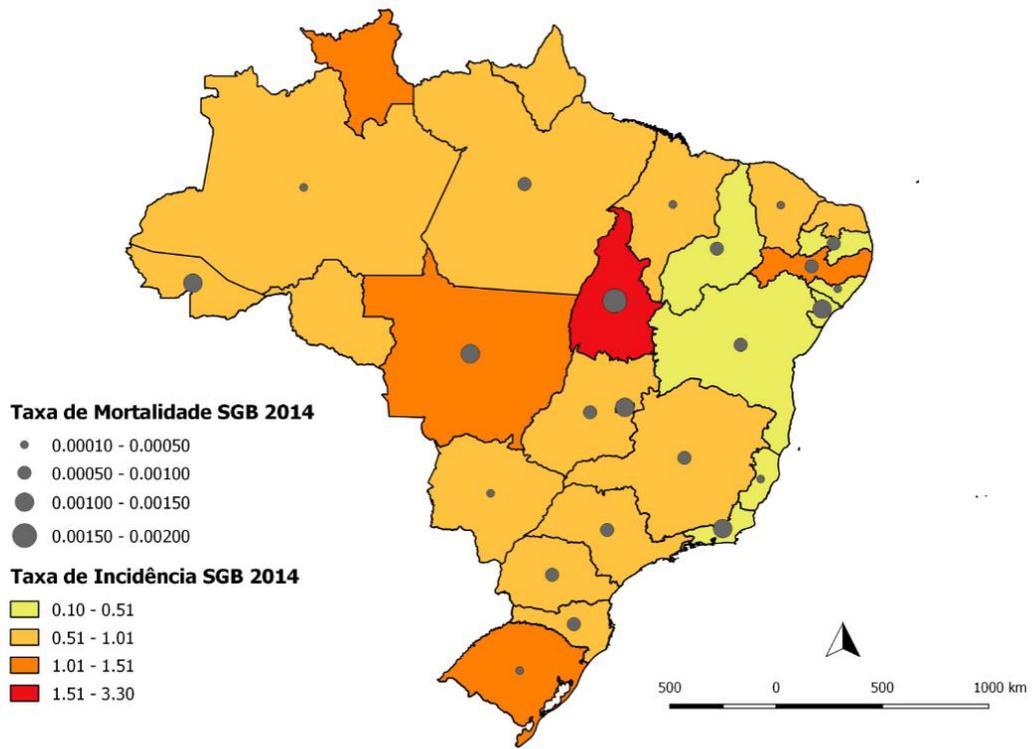


Fonte: SIH e SIM, Ministério da Saúde

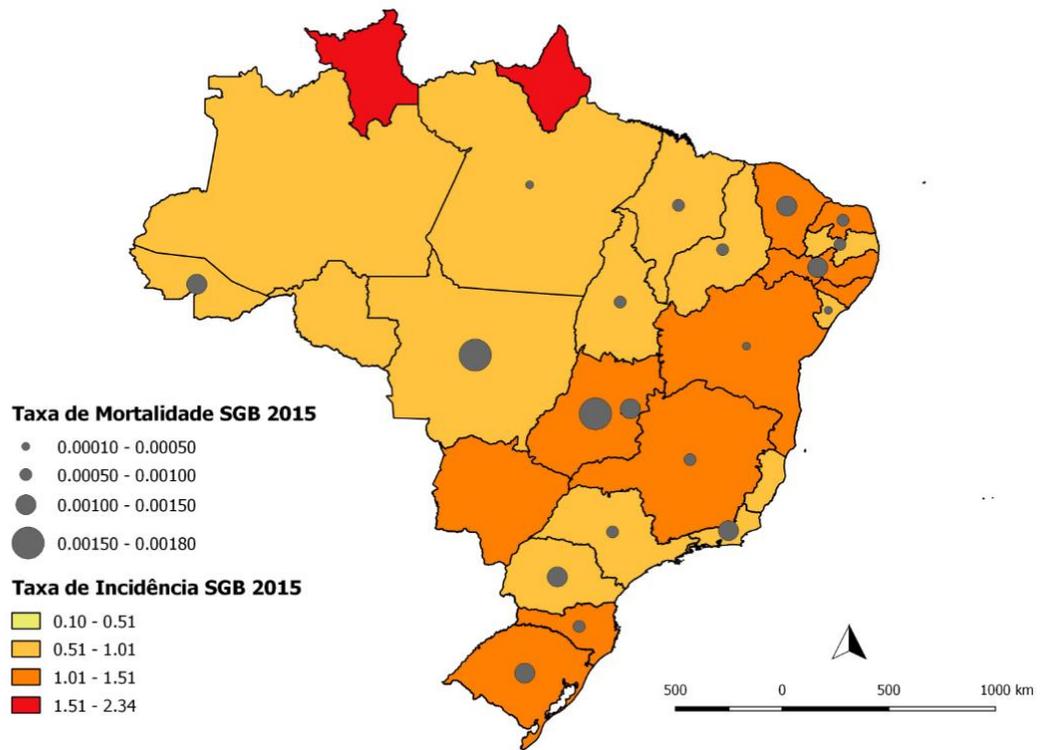
**Figura 7:** Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100,000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil, 2014 a 2016.

Entre as Unidades Federadas, no ano de 2014, as maiores taxas de incidência foram registradas nos Estados de Tocantins, Pernambuco e Rio Grande do Sul (3,3;1,21 e 1,21/100.000 hab., respectivamente). No ano de 2015, os estados de Roraima, Amapá e Pernambuco registraram as maiores taxas de incidência (2,34; 1,8;1,48/100.000 hab., respectivamente) e em 2016, foram os estados de Roraima, Goiás e Amapá (3,04;1,65;1,63/100.000 hab., respectivamente) (Figuras 8, 9 e 10).

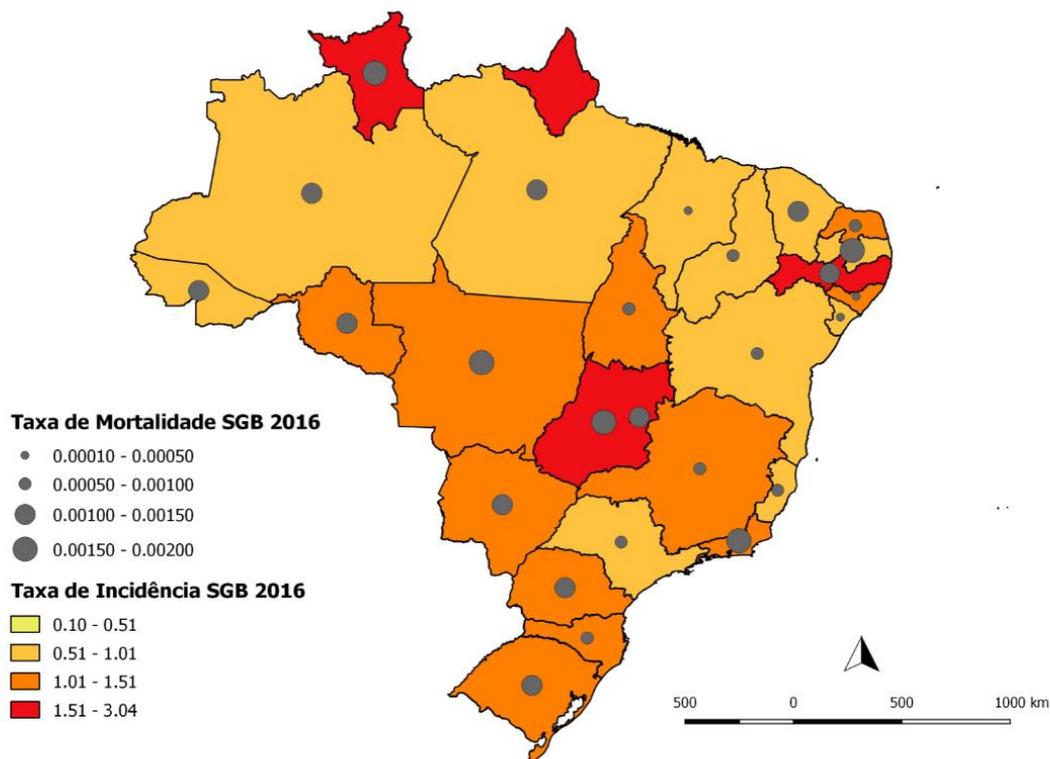
Em relação à mortalidade entre 2014 a 2016, no ano de 2014, a maior taxa de mortalidade foi no estado de Tocantins (0,008/100.000), em 2015 no Mato Grosso (0,001/100.000) e em 2016 no estado de Paraíba (0,002/100.000). (Figuras 8,9 e 10).



**Figura 8:** Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100,000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil 2014.



**Figura 9:** Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil 2015.



**Figura 10:** Taxa de incidência e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por Síndrome de Guillain-Barré no Brasil 2016.

Os resultados de YLLs, YLDs e DALYs apresentado aqui, exceto para as análises de sensibilidade, foram baseados nos cálculos de duração da doença de PERT Distribution de 95% utilizado a estimativa pontual do peso de incapacidade de 0,296.

Os YLLs nos três anos foram 5.683, 5.997 e 7.533 respectivamente (Tabela 10). O ano de 2016 registrou o maior número de anos perdidos por morte prematura em relação aos demais anos. Pacientes do sexo masculino apresentaram uma maior proporção de YLL em todos os anos avaliados, de 53%, 65% e 61% em 2014, 2015 e 2016, respectivamente. O maior número de anos perdidos esteve nas faixas etárias de 30 – 34 em 2014 (12%), 45 – 49 em 2015 (12%) e de 20 – 24 anos (12%) em 2016 (Tabela 10).

**Tabela 10.** Total de Anos de vida perdidos, YLLs por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré, Brasil 2014 a 2016.

Faixa etária	2014		2015		2016	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
0	0	0	0	0	0	0
1-4	170	85	255	0	85	0
5-9	0	0	0	0	80	161
10-14	0	151	76	0	75	151
15-19	141	141	71	0	211	71
20-24	328	197	197	0	458	459
25-29	242	121	485	182	121	121
30-34	390	278	390	0	443	111
35-39	102	356	203	152	151	305
40-44	184	321	321	184	272	230
45-49	247	164	370	329	444	329
50-54	254	145	327	182	354	218
55-59	190	190	380	253	517	158
60-64	216	108	189	216	432	216
65-69	248	45	293	158	388	270
70-74	127	182	237	200	293	55
75-79	99	85	71	113	146	113
80-84	73	63	10	52	43	21
85+	40	0	40	63	7	24
Total	3.050	2.633	3.913	2.084	4.520	3.013
	<b>5.683</b>		<b>5.997</b>		<b>7.533</b>	

Fonte: Ministério da Saúde ; \*YLLs, Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura (*Years of Life Lost*)

Os YLD no período de estudo foram de 42,61 (Intervalo de confiança do peso de incapacidade (IC) 28,50 – 59,60), 57,51 (IC 38,47 – 80,44) e 55,25 (IC 36,95 – 77,27) anos respectivamente (Tabela 8). O ano de 2015 registrou mais YLD comparado com os demais anos. Pacientes do sexo masculino apresentaram uma maior proporção de YLD em todos os anos avaliados, de 53% em 2014, 56% em 2015 e 57% em 2016. Em 2014 o maior número de YLD esteve nas faixas etárias de 50 – 54 (12.74%), 55 – 59 (11.69%) e 15 – 19 (11.78%). Em 2015, as faixas etárias com maior número de YLDs foram 35 – 39 (11.04%), 30 – 34 (10.33%) e 50 – 54 (10.70 %). Em 2016, as faixas etárias que predominaram foram de 45 – 49 (11.15%), 30 – 34 (9.64%) e 25 – 29 (9.06%) (Tabela 11).

**Tabela 11:** Anos de vida perdidos por incapacidade, YLDs, por sexo e faixa etária devido a SGB, Brasil 2014 a 2016.

Faixa etária	2014				2015				2016			
	Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)	
0	0,03	(0,02 0,04)	0,03	(0,02 0,04)	0,06	(0,04 0,09)	0,01	(0,01 0,02)	0,18	(0,12 0,26)	0,00	(0,00 0,00)
1-4	0,74	(0,50 1,04)	0,50	(0,34 0,70)	0,55	(0,37 0,77)	0,88	(0,59 1,22)	1,02	(0,68 1,43)	0,51	(0,34 0,71)
5-9	0,44	(0,29 0,61)	0,88	(0,59 1,23)	0,63	(0,42 0,88)	0,18	(0,12 0,26)	1,14	(0,76 1,59)	0,41	(0,27 0,57)
10-14	1,15	(0,77 1,61)	1,26	(0,84 1,76)	0,58	(0,39 0,81)	0,74	(0,50 1,04)	0,79	(0,53 1,11)	0,96	(0,64 1,35)
15-19	2,50	(1,67 3,49)	2,52	(1,69 3,53)	2,10	(1,40 2,93)	2,89	(1,93 4,04)	1,64	(1,10 2,30)	1,66	(1,11 2,33)
20-24	0,99	(0,66 1,39)	1,22	(0,81 1,70)	0,85	(0,57 1,19)	1,30	(0,87 1,81)	1,94	(1,29 2,71)	0,83	(0,56 1,17)
25-29	1,50	(1,00 2,10)	0,78	(0,52 1,10)	1,51	(1,01 2,11)	1,07	(0,72 1,50)	3,00	(2,00 4,19)	2,01	(1,34 2,81)
30-34	0,90	(0,60 1,25)	1,27	(0,85 1,77)	3,78	(2,53 5,29)	2,16	(1,45 3,02)	2,52	(1,68 3,52)	2,81	(1,88 3,93)
35-39	1,08	(0,72 1,51)	0,09	(0,06 0,12)	2,66	(1,78 3,73)	3,68	(2,46 5,15)	2,51	(1,68 3,51)	1,90	(1,27 2,66)
40-44	1,96	(1,31 2,74)	0,88	(0,59 1,22)	3,09	(2,07 4,33)	0,66	(0,44 0,93)	2,65	(1,77 3,71)	1,19	(0,80 1,67)
45-49	2,10	(1,40 2,94)	2,61	(1,74 3,64)	3,19	(2,14 4,46)	2,01	(1,35 2,82)	3,77	(2,52 5,27)	2,39	(1,60 3,35)
50-54	2,98	(1,99 4,17)	2,45	(1,64 3,43)	4,52	(3,02 6,32)	1,63	(1,09 2,28)	2,49	(1,66 3,48)	1,89	(1,27 2,65)
55-59	4,05	(2,71 5,66)	0,93	(0,62 1,30)	3,79	(2,54 5,30)	1,36	(0,91 1,91)	2,01	(1,35 2,82)	2,21	(1,48 3,10)
60-64	1,23	(0,82 1,72)	0,98	(0,65 1,37)	3,55	(2,37 4,96)	1,46	(0,98 2,04)	3,35	(2,24 4,68)	1,46	(0,98 2,05)
65-69	0,62	(0,42 0,87)	2,00	(1,34 2,80)	1,07	(0,72 1,50)	2,14	(1,43 2,99)	2,04	(1,37 2,86)	0,84	(0,56 1,18)
70-74	0,31	(0,21 0,44)	0,72	(0,48 1,00)	0,49	(0,33 0,69)	0,98	(0,66 1,37)	0,84	(0,56 1,17)	0,80	(0,54 1,13)
75-79	0,20	(0,13 0,28)	0,26	(0,17 0,36)	1,14	(0,76 1,59)	0,37	(0,25 0,52)	0,59	(0,39 0,82)	0,23	(0,16 0,33)
80-84	0,32	(0,21 0,44)	0,08	(0,05 0,11)	0,18	(0,12 0,26)	0,08	(0,05 0,11)	0,15	(0,10 0,20)	0,30	(0,20 0,42)
85+	0,06	(0,04 0,08)	0,01	(0,01 0,01)	0,09	(0,06 0,12)	0,04	(0,03 0,06)	0,04	(0,03 0,06)	0,14	(0,09 0,19)
Total	23,15	(15,49 32,38)	19,46	(13,02 27,22)	33,85	(22,64 47,34)	23,67	(15,83 33,10)	32,66	(21,85 45,68)	22,59	(15,11 31,59)
	<b>42,61 (28,50 – 59,60)</b>				<b>57,51 (38,47 – 80,44)</b>				<b>55,25 (36,95 – 77,27)</b>			

Fonte: Ministério da Saúde

Nos três anos de estudo, 2014, 2015 e 2016, foram estimados um total de 5.725,90 DALYS para 2014 (Intervalo de confiança (IC) do peso da incapacidade (2014: 5.711,79 – 5.742,89); para 2015: 6.054,61 DALYS (IC:6.035,57 – 6.077,54) e para 2016: 7.588,49 DALYS (IC: 7.570,20 – 7.610,51) anos, respectivamente. O ano de 2016 teve mais DALYs em relação aos demais anos (Tabela 12). As faixas etárias que mais contribuíram para o valor total foram 30 – 34 (11.7%) em 2014, 45 – 49 (11.69%) em 2015 e 20 – 24 (12.12%) in 2016. A proporção de DALYs entre os casos do sexo masculino durante o estudo foi de 53,68%, 65,19% e 60%. De 2014, um ano antes da epidemia de ZIKV a 2015, houve aumento de 5,74% de DALYs e entre 2014 e 2016, houve aumento de 32,53%.

**Tabela 12:** Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, DALY por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré no Brasil entre 2014 a 2016 *PERT*  
*Distribution 95%.*

Faixa Etária	2014				2015				2016			
	Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)	
0	0,03	(0,02 0,04)	0,03	(0,02 0,04)	0,06	(0,04 0,09)	0,01	(0,01 0,02)	0,18	(0,12 0,26)	0,00	(0,00 0,00)
1-4	170,77	(170,53 171,07)	85,52	(85,35 85,72)	255,60	(255,41 255,82)	0,88	(0,59 1,22)	85,92	(85,58 86,33)	0,51	(0,34 0,71)
5-9	0,44	(0,29 0,61)	0,88	(0,59 1,23)	0,63	(0,42 0,88)	0,18	(0,12 0,26)	81,54	(81,16 81,99)	161,49	(161,35 161,65)
10-14	1,15	(0,77 1,61)	152,37	(151,95 152,87)	76,13	(75,94 76,36)	0,74	(0,50 1,04)	76,19	(75,93 76,51)	152,07	(151,75 152,46)
15-19	143,67	(142,84 144,66)	143,69	(142,86 144,70)	72,68	(71,99 73,52)	2,89	(1,93 4,04)	212,84	(212,30 213,50)	72,25	(71,70 72,91)
20-24	329,14	(328,81 329,54)	198,11	(197,70 198,59)	197,74	(197,46 198,08)	1,30	(0,87 1,81)	459,74	(459,09 460,51)	460,24	(459,97 460,58)
25-29	243,84	(243,34 244,44)	121,95	(121,69 122,27)	486,19	(485,69 486,79)	182,83	(182,47 183,26)	123,80	(122,80 124,99)	123,18	(122,51 123,98)
30-34	390,41	(390,11 390,77)	279,49	(279,07 279,99)	393,30	(392,05 394,81)	2,16	(1,45 3,02)	445,72	(444,88 446,72)	114,10	(113,17 115,22)
35-39	102,71	(102,35 103,14)	355,79	(355,76 355,83)	205,92	(205,04 206,99)	156,13	(154,91 157,60)	153,71	(152,88 154,71)	306,79	(306,16 307,55)
40-44	185,66	(185,01 186,44)	322,35	(322,06 322,70)	324,57	(323,54 325,80)	184,36	(184,14 184,63)	275,05	(274,17 276,11)	230,82	(230,42 231,29)
45-49	248,67	(247,97 249,51)	166,99	(166,12 168,02)	373,05	(371,99 374,32)	330,77	(330,11 331,58)	448,17	(446,92 449,67)	331,15	(330,36 332,11)
50-54	257,36	(256,37 258,55)	147,81	(147,00 148,79)	331,58	(330,08 333,38)	183,33	(182,79 183,98)	356,49	(355,66 357,48)	219,93	(219,31 220,69)
55-59	193,92	(192,58 195,53)	190,80	(190,49 191,17)	383,53	(382,28 385,04)	254,52	(254,07 255,07)	518,81	(518,15 519,62)	160,44	(159,71 161,32)
60-64	217,39	(216,98 217,88)	109,06	(108,73 109,45)	192,69	(191,51 194,10)	217,62	(217,14 218,20)	435,15	(434,04 436,48)	217,62	(217,14 218,21)
65-69	248,40	(248,19 248,65)	47,05	(46,39 47,85)	293,90	(293,54 294,33)	159,82	(159,11 160,67)	389,64	(388,97 390,46)	271,14	(270,86 271,48)
70-74	127,75	(127,64 127,87)	182,77	(182,53 183,05)	237,16	(236,99 237,35)	201,24	(200,91 201,63)	293,44	(293,16 293,77)	55,42	(55,15 55,74)
75-79	99,15	(99,08 99,23)	85,07	(84,98 85,17)	71,82	(71,44 72,27)	113,45	(113,33 113,60)	146,19	(145,99 146,42)	113,31	(113,24 113,41)
80-84	73,40	(73,29 73,52)	62,72	(62,69 62,75)	10,62	(10,56 10,70)	52,28	(52,25 52,31)	43,35	(43,30 43,40)	21,18	(21,08 21,30)
85+	39,60	(39,58 39,62)	0,01	(0,01 0,01)	39,63	(39,60 39,66)	63,31	(63,29 63,32)	7,04	(7,03 7,06)	23,86	(23,82 23,91)
Total	3.073,44	(3.065,78 3.082,67)	2.652,46	2.646,02 2.660,22)	3.946,79	(3.935,59 3.960,28)	2.107,82	(2.099,99 2.117,26)	4.552,96	4.542,15 4.565,98)	3.035,53	(3.028,05 3.044,53)
	<b>5.725,90 (5.711,79 – 5.742,89)</b>				<b>6.054,61 (6.035,57 – 6.077,54)</b>				<b>7.588,49 (7.570,20 – 7.610,51)</b>			

Na análise de sensibilidade, com *PERT distribution* de 70%, o ano de 2016 teve mais DALYs comparado com os demais anos: 7.563,58 (IC: 7.553,58 – 7.575,77) (Tabela 13). Na análise de sensibilidade com *PERT distribution* de 99%, o ano de 2016 também foi o que teve mais DALYs, sendo estimados 7.602,34 (IC: 7.579,46 – 7.629,89) DALYs no período (Tabela 14).

**Tabela 13:** Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, DALY por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré no Brasil entre 2014 a 2016 com análise de sensibilidade, *PERT Distribution 70%*.

Faixa etária	2014				2015				2016					
	Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)			Feminino (IC 95%)		
0	0,02	(0,02 0,03)	0,03	(0,02 0,04)	0,06	(0,04 0,08)	0,01	(0,01 0,02)	0,15	(0,10 0,21)	0,00	(0,00 0,00)		
1-4	170,45	(170,31 170,61)	85,37	(85,25 85,51)	255,40	(255,28 255,55)	0,45	(0,30 0,63)	85,52	(85,32 85,77)	0,29	(0,20 0,41)		
5-9	0,24	(0,16 0,34)	0,78	(0,52 1,09)	0,38	(0,25 0,53)	0,10	(0,07 0,14)	80,98	(80,79 81,22)	161,31	(161,23 161,40)		
10-14	0,72	(0,48 1,00)	151,86	(151,61 152,6)	75,93	(75,81 76,08)	0,39	(0,26 0,55)	75,88	(75,72 76,07)	151,68	(151,49 151,91)		
15-19	142,58	(142,11 143,14)	142,41	(142,00 142,90)	71,85	(71,43 72,36)	1,45	(0,97 2,02)	212,28	(211,92 212,70)	71,45	(71,16 71,79)		
20-24	328,71	(328,52 328,93)	197,58	(197,35 197,85)	197,34	(197,19 197,51)	0,78	(0,52 1,09)	458,80	(458,47 459,20)	459,89	(459,73 460,08)		
25-29	243,21	(242,92 243,56)	121,61	(121,47 121,79)	485,73	(485,38 486,15)	182,36	(182,16 182,60)	122,53	(121,95 123,21)	122,31	(121,93 122,77)		
30-34	390,13	(389,93 390,38)	278,98	(278,73 279,29)	391,51	(390,85 392,31)	1,27	(0,85 1,77)	444,50	(444,07 445,01)	112,79	(112,29 113,39)		
35-39	102,20	(102,01 102,42)	356,23	(356,06 356,44)	204,64	(204,18 205,18)	154,32	(153,70 155,07)	152,53	(152,09 153,06)	305,92	(305,58 306,33)		
40-44	184,77	(184,42 185,20)	322,06	(321,87 322,29)	323,07	(322,54 323,70)	184,13	(183,99 184,30)	273,93	(273,43 274,55)	230,46	(230,18 230,79)		
45-49	247,65	(247,29 248,08)	165,66	(165,24 166,17)	371,72	(371,10 372,47)	329,94	(329,55 330,40)	446,41	(445,75 447,22)	329,99	(329,58 330,47)		
50-54	255,90	(255,40 256,51)	146,56	(146,16 147,04)	329,59	(328,75 330,59)	182,54	(182,26 182,88)	355,28	(354,86 355,79)	218,99	(218,67 219,36)		
55-59	191,89	(191,22 192,70)	190,39	(190,22 190,60)	381,88	(381,17 382,73)	253,87	(253,63 254,15)	517,84	(517,50 518,26)	159,49	(159,07 159,99)		
60-64	216,82	(216,60 217,09)	108,60	(108,43 108,81)	191,04	(190,41 191,80)	216,96	(216,69 217,28)	433,51	(432,95 434,20)	216,89	(216,65 217,18)		
65-69	248,23	(248,08 248,41)	46,16	(45,79 46,60)	293,38	(293,20 293,60)	158,84	(158,46 159,31)	388,77	(388,38 389,23)	270,72	(270,58 270,89)		
70-74	127,61	(127,55 127,68)	182,52	(182,36 182,71)	237,00	(236,89 237,14)	200,81	(200,62 201,03)	293,04	(292,89 293,21)	55,09	(54,93 55,28)		
75-79	99,05	(99,02 99,09)	84,95	(84,90 85,00)	71,34	(71,12 71,60)	113,28	(113,21 113,36)	145,95	(145,84 146,09)	113,23	(113,18 113,28)		
80-84	73,25	(73,19 73,32)	62,68	(62,67 62,70)	10,54	(10,51 10,58)	52,27	(52,25 52,30)	43,29	(43,26 43,32)	21,12	(21,04 21,22)		
85+	39,59	(39,57 39,60)	0,01	(0,01 0,01)	39,60	(39,58 39,62)	63,30	(63,29 63,31)	7,04	(7,03 7,06)	23,81	(23,78 23,85)		
Total	3.063,02	(3.058,80 3.068,09)	2.644,44	(2.640,65 2.649,00)	3.931,99	(3.925,68 3.939,58)	2.097,05	(2.092,78 2.102,20)	4.538,23	(4.532,29 4.545,38)	3.025,42	(3.021,29 3.030,39)		
	<b>5.707,46 (5.699,46 – 5.717,10)</b>				<b>6.029,04 (6.018,47 – 6.041,78)</b>				<b>7.563,58 (7.553,58 – 7.575,77)</b>					

**Tabela 14:** Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, DALY por faixa etária e sexo devido a Síndrome de Guillain-Barré no Brasil entre 2014 a 2016 com análise de sensibilidade, *PERT Distribution* 99%.

Faixa etária	2014				2015				2016			
	Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)		Masculino (IC 95%)		Feminino (IC 95%)	
0	0,03	(0,02 0,04)	0,03	(0,02 0,05)	0,06	(0,04 0,09)	0,01	(0,01 0,02)	0,19	(0,13 0,27)	0,00	(0,00 0,00)
1-4	170,95	(170,65 171,32)	85,47	(85,32 85,65)	255,71	(255,49 255,97)	1,13	(0,76 1,58)	86,12	(85,72 86,61)	0,63	(0,88 0,88)
5-9	0,58	(0,39 0,82)	0,91	(0,61 1,27)	0,75	(0,50 1,05)	0,24	(0,16 0,34)	81,86	(81,38 82,44)	161,60	(161,81 161,81)
10-14	1,39	(0,93 1,94)	152,61	(152,11 153,21)	76,27	(76,03 76,56)	0,96	(0,64 1,35)	76,39	(76,06 76,79)	152,29	(152,76 152,76)
15-19	144,31	(143,27 145,56)	144,39	(143,32 145,67)	73,12	(72,28 74,13)	3,68	(2,46 5,14)	213,16	(212,51 213,94)	72,74	(73,60 73,60)
20-24	329,38	(328,97 329,87)	198,43	(197,92 199,05)	198,01	(197,64 198,45)	1,61	(1,08 2,25)	460,30	(459,47 461,29)	460,44	(460,86 460,86)
25-29	244,22	(243,60 244,97)	122,16	(121,83 122,55)	486,45	(485,87 487,16)	183,09	(182,65 183,62)	124,43	(123,23 125,88)	123,67	(124,67 124,67)
30-34	390,52	(390,19 390,92)	279,74	(279,24 280,35)	394,30	(392,71 396,20)	2,64	(1,76 3,69)	446,40	(445,34 447,68)	114,85	(116,27 116,27)
35-39	102,99	(102,54 103,54)	356,89	(356,50 357,36)	206,61	(205,50 207,95)	157,19	(155,62 159,08)	154,37	(153,32 155,64)	307,28	(308,23 308,23)
40-44	186,15	(185,34 187,13)	322,51	(322,17 322,93)	325,45	(324,14 327,04)	184,50	(184,23 184,82)	275,68	(274,59 276,98)	231,03	(231,58 231,58)
45-49	249,24	(248,35 250,30)	167,73	(166,62 169,07)	373,83	(372,51 375,41)	331,28	(330,44 332,28)	449,13	(447,56 451,01)	331,85	(333,09 333,09)
50-54	258,27	(256,98 259,82)	148,50	(147,46 149,76)	332,71	(330,84 334,97)	183,83	(183,12 184,68)	357,17	(356,12 358,43)	220,47	(221,43 221,43)
55-59	195,16	(193,41 197,27)	191,06	(190,67 191,54)	384,43	(382,88 386,30)	254,90	(254,32 255,59)	519,26	(518,45 520,24)	160,97	(162,06 162,06)
60-64	217,69	(217,18 218,30)	109,37	(108,94 109,88)	193,67	(192,17 195,48)	217,99	(217,39 218,73)	436,08	(434,66 437,79)	218,01	(218,74 218,74)
65-69	248,48	(248,25 248,77)	47,55	(46,72 48,54)	294,22	(293,76 294,77)	160,40	(159,50 161,49)	390,13	(389,29 391,14)	271,37	(271,80 271,80)
70-74	127,82	(127,70 127,98)	182,89	(182,61 183,23)	237,22	(237,04 237,44)	201,46	(201,06 201,94)	293,62	(293,28 294,03)	55,62	(56,02 56,02)
75-79	99,20	(99,11 99,30)	85,14	(85,03 85,28)	72,09	(71,62 72,65)	113,56	(113,40 113,75)	146,33	(146,09 146,62)	113,37	(113,49 113,49)
80-84	73,48	(73,35 73,64)	62,74	(62,71 62,78)	10,67	(10,60 10,77)	52,28	(52,25 52,31)	43,37	(43,31 43,44)	21,21	(21,34 21,34)
85+	39,60	(39,58 39,63)	0,01	(0,01 0,01)	39,65	(39,61 39,69)	63,31	(63,29 63,33)	7,04	(7,03 7,06)	23,89	(23,96 23,96)
Total	3.079,48	(3.069,82 3.091,12)	2.658,13	(2.649,81 2.668,15)	3.955,22	(3.941,22 3.972,07)	2.114,05	(2.104,15 2.125,97)	4.561,05	(4.547,56 4.577,29)	3.041,30	(3.052,60 3.052,60)
	<b>5.737,61 (5.719,63 – 5.759,27)</b>				<b>6.069,27 (6.045,38 – 6.098,04)</b>				<b>7.602,34 (7.6579,46. – 7.629,89)</b>			

### **5.3 Estudo 3: Uma proposta de instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos autocontrolados, *Self-Controlled Case Series* e *Self-Controlled Risk Interval* (SCCS e SCRI)**

A ferramenta de avaliação de qualidade proposta é dividida em três seções: Seleção, Comparabilidade e Resultados, conforme mostrado na Tabela 16. Na proposta, na seção “Seleção”, a ferramenta avalia a representatividade dos casos selecionados no SCCS/SCRI em relação ao total de casos provenientes da população estudada, a definição dos casos, a apuração da exposição e a ausência do desfecho de interesse no início do período de observação. Na seção de comparabilidade, são avaliados fatores de confusão que variam ao longo do tempo, como idade e sazonalidade. O estudo deve informar se esses fatores foram considerados e se foram feitos ajustes na análise dos resultados. Na seção de desfecho, há avaliação da confirmação do desfecho de interesse, indicação clara dos períodos de risco e controle e adequação dos períodos de observação.

Para a avaliação geral em cada seção, estrelas são alocadas. Para a seção 1, um máximo de três estrelas pode ser concedido a um estudo se os casos são representativos dos casos na população em geral, como no caso de estudos de segurança vacinal, se houve uma clara verificação da exposição de interesse e se houve uma demonstração de que o desfecho de interesse ocorreu no período de observação. Na seção 2, um máximo de duas estrelas pode ser concedido a um estudo se ele relatar que os fatores de confundimento que variam com o tempo foram levados em conta ou se o período de seguimento foi curto o suficiente para mitigar fatores de confusão que variam com tempo. Na seção 3, a um estudo pode ser concedido um máximo de cinco estrelas se houve uma maneira clara de confirmar o desfecho, se os períodos de risco e controle foram bem definidos, se o tempo nos períodos de risco e controle foi longo o suficiente para que o desfecho de interesse seja analisado e se houve acompanhamento completo dos casos ou justificativa dos casos perdidos durante o seguimento. No total, um estudo pode ser avaliado com no máximo 10 estrelas.

Nesta primeira proposta dessa ferramenta de avaliação, a avaliação geral de um estudo pode ser considerada de "baixa qualidade" se forem concedidas três estrelas, "qualidade moderada", se alcançou até 6 estrelas e "alta qualidade" se o estudo conseguir de 7 a 10 estrelas. Essa descrição trata-se apenas de uma sugestão de como avaliar a qualidade geral do estudo, mas os usuários da ferramenta têm a liberdade de decidir como isso pode ser aplicado nos estudos analisados dependendo das especificidades da questão da pesquisa abordada nesses estudos, assim como têm a opção de não usar o escore aqui sugerido e fazer conclusão da qualidade de forma qualitativa. .

Não foram concedidos pesos às seções da ferramenta, assim, concedendo ao usuário a oportunidade de ser flexível na determinação da qualidade geral do estudo levando em consideração a necessidade da avaliação da qualidade e a natureza do produto de síntese de evidências em questão. O quadro 7 mostra as seções da ferramenta proposta e uma explicação dos itens considerados e como atribuir estrelas a esses itens. O instrumento foi apresentado em inglês, o idioma inicial de adaptação.

A escala original NOS para estudos de coorte, para fins de comparabilidade com a proposta aqui apresentada, está apresentada no Anexo 2.

**Quadro 7:** O instrumento proposto para a avaliação da qualidade metodológica dos desenhos de estudos, *Self-Controlled Case Series* e *Self-Controlled Risk Interval designs*

Section	Explanation/Guide	Assessment
<b>Selection</b>		Three stars maximum
1) Representativeness of the cases	The study should show the representativeness of the cases in terms of all cases from the study population. For example, in vaccine safety studies, were the selected cases (people with the outcome of interest) representative of all cases originating from the study population?	One star maximum
<p>a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *</p> <p>b) Somewhat representative of the average _____ in the community *</p> <p>c) Selected group of users, example, volunteers</p> <p>d) No description of the derivation of the cases in the study</p>	<p>a) Were all eligible cases included in the study? In the case of vaccine safety studies, were all cases registered for example in a data base of adverse events, reference institution or hospital or was there a clear method of defining who was to be included in the study?</p> <p>b) In case of random sampling, was there a clear method used to define the cases included in the study? Example, In the case of vaccine safety studies were the adverse effects analyzed reported at a predetermined period of interest?</p> <p>c) Was there a certain group of individuals who qualified to be the cases after an exposure and were there any justifications of why that was done?</p> <p>d) No explanation whatsoever of how the cases were included in the follow up.</p>	A study gets a star if meets the requirements for item a or b

2) Ascertainment of exposure	The study should report how the exposure was ascertained	One star maximum
a) Secure record (Example, data base)* b) Structured interview * c) Written self-report d) No description	a) Is there a secure record of that shows that there was an exposure? Example, in the case of vaccines, is there a secure database of the vaccines administered, doses, date, batch number ? b) In the absence of a database or secure registries of the exposure of interest, were the cases interviewed to clarify about the exposure, did they show a vaccination card, were the caregivers contacted to confirm the information? c) Did the cases self-report the exposure with no other physical evidence (like a vaccination card)? Example, a self-report of vaccination d) No documented evidence of exposure or self-report.	A study gets a star if it meets the requirements of item a or b.
3) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	There should be evidence that the outcome of interest occurred during the observation period	One star maximum
a) Yes* b) No	a) The study should report that the outcome of interest occurred during the observation period	A study gets a star the response is "yes"
<b>Comparability</b>	One of the most important pillars of self-controlled studies. The study should at least report which of the confounding factors that vary over time were controlled for.	Two stars maximum
1) Comparability of cases on the basis of the design or analysis	The comparability is inherent of the study design and should be evaluated in detail	Two stars maximum
a) Study controls for _____ (select the most important factor that varies over time; seasonality or age) or	a) e b) The study should report if a time varying factor such as seasonality or age were controlled in the study. (Some	A study can get a star if it meets the requirements of item a or b, or two stars if it meets the requirements of the two.

<p>the follow-up period was short enough to mitigate time-confounding issues *</p> <p>b) Study controls for any additional factor or justifies why the time varying factors were controlled (This criterion could be modified to indicate specific control for a second important factor that varies over time)*</p>	<p>exposures depending on the age or seasonality may give biased results of the outcomes evaluated)</p>	
<b>Outcome</b>	The study should clearly report the outcome of interest	Five stars maximum
1) Assessment of outcome	The outcome of interest should be evaluated in a valid manner	One star maximum
<p>a) Independent blind assessment* or outcome was measured in a valid and reliable way</p> <p>b) Record linkage*</p> <p>c) Self-report</p> <p>d) No description</p>	<p>a) Were the outcomes evaluated in an independent way (by specialists who were blinded), was a valid and reliable method of evaluation used like a criterion of confirmation of exposure?</p> <p>b) In the case of the use of a database, were there any data linkage between the exposure database and that of outcomes?</p> <p>c) Did the cases self-report the outcomes?</p> <p>d) No description of how the outcome was assessed.</p>	A study get a star if it meets the requirements of item a or b
2) Risk period stated	One of the observation periods of the SCCS and SCRI designs	One star maximum
<p>c) Yes*/justify the period</p> <p>d) No</p>	<p>a) Was the risk period clearly stated in reference to when the exposure occurred, or the selection of the period justified?</p> <p>b) No statement of the risk period.</p>	A study get a star if the response is “yes”

3) Control period stated	One of the observation periods of the SCCS and SCRI designs	Maximum of one star
c) Yes* d) No	a) Was the control period clearly stated in reference to the time of exposure or the risk period.  b) No statement of the control period.	A study get a star if the response is "yes"
4) Risk period and control period long enough for outcomes to occur	The risk and control periods should be long enough to observe the outcomes of interest.	One star maximum
a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*  b) No	a) Was there an adequate follow up? *An adequate follow up is essential to observe the desired outcomes. Generally, the period of risk is determined by previous studies. The study should at least mention why the lengths of the periods of observation were chosen, this information guides in determining if the follow up was sufficient enough for the outcomes to occur.	A study get a star if the response is "yes"
5) Adequacy of follow up of cases	Significant loss to follow up may be detrimental to the results obtained. A SCCS or SCRI should account for the cases studied.	One star maximum
a) Complete follow up - all subjects accounted for* b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)* c) Follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost d) No statement	a) Were all cases accounted for at the end of the study period? *All cases which should be accounted for. In case of a recurrent event or death, this should be clearly reported.  b) If the cases are lost due to other motives like a personal choice to leave the study or lack of information (e.g., no exposure information) in a certain period of the follow up in case of databases, the possible impact should be reported and how it influences in the analysis. c) the follow up rate should be stated	A study gets a star if it meets the requirements for item a or b

## 6. Discussão

Até onde se conhece, esta é a primeira revisão sistemática de literatura a avaliar a incidência/prevalência da SGB em períodos correspondentes à eclosão de epidemias por vírus Zika no mundo, mas não é a primeira a avaliar a incidência da SGB no mundo. Após uma consulta na literatura, foi identificado que, nas últimas décadas, duas revisões sistemáticas que abordam a incidência da SGB foram publicadas. A primeira revisão, publicada por McGrogan e colaboradores em 2009, reuniu estudos publicados entre 1980 e 2008. A incidência relatada pelos estudos variou entre 0,84 e 1,91/100.000 hab. na população em geral e entre 0,34 a 1,34/100.000 em crianças de 0 a 15 anos. A segunda revisão publicada por Sejvar e colaboradores, em 2011, reuniu estudos publicados entre 1966 e 2009. A incidência relatada na população geral pelos estudos incluídos variou de 0,81 a 1,98/100.000 habitantes (McGrogan, Madle, Seaman, et al., 2009; Sejvar, Baughman, Wise, et al., 2011b).

Após a busca nas bases de dados, 72 artigos foram incluídos nessa revisão. Não houve a limitação por data de publicação e os estudos foram publicados entre 1985 a 2019. Os estudos publicados antes de 1985 não atenderam os critérios de elegibilidade devido ao desenho de estudo inadequado ou falta de critério de diagnóstico da SGB. A maioria dos estudos analisou as populações da região da Europa, mas os EUA apresentaram o maior número de publicações elegíveis. A avaliação da qualidade metodológica foi, em geral, considerada boa.

O critério de validação da SGB mais utilizado nos estudos foi o critério de Brighton ou NINCDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*). O diagnóstico da SGB baseia-se em história clínica, exames laboratoriais, do LCR, eletrodiagnósticos e de imagem. Vários critérios são utilizados para auxiliar os profissionais de saúde a melhor diagnosticar a SGB. Entre esses critérios, encontra-se o NINDS que foi elaborado após a vacinação contra gripe suína nos EUA em 1978 e revisado em 1990. Os critérios de Brighton foram elaborados em 2011 e além de apresentar os critérios de diagnóstico para SGB, permite também

diagnosticar a síndrome de Miller Fisher (Asbury & Cornblath, 1990; Leonhard, Mandarakas, Gondim, et al., 2019; Shahrizaila, Lehmann & Kuwabara, 2021).

A variante mais relatada nos estudos foi a variante eletrofisiológica, PDIA. É a variante mais comum, caracterizada pela desmielinização dos axônios e está presente em cerca de 85% dos casos diagnosticados da SGB. De acordo com a literatura, é mais comum na América do Norte e na Europa (Pithadia & Kakadia, 2010; Poropatich et al., 2010). A proporção dessa variante nesta revisão nas regiões acima citadas chegou a 95% e 96%, respectivamente (Granieri et al., 2019; Rozé et al., 2017). O estudo que avaliou a relação entre o desenvolvimento da SGB após infecção pelo ZIKV, também identificou a variante PDIA como a mais frequente, esse resultado corroborou a literatura que mostra que a variante PDIA é mais associada à infecção pelo vírus ZIKA (Dub & Fontanet, 2017; Leonhard, Bresani-Salvi, Lyra Batista, et al., 2020; Muñoz, Parra & Pardo, 2017a).

As duas maiores taxas de incidência identificadas na população geral, 6,58/100.000 pessoas-ano nos EUA e 6,08/100.000 hab. na Martinica, foram associadas, temporalmente, com eventos marcantes na saúde pública mundial, a pandemia do vírus da influenza H1N1 em 2009 e a epidemia de ZIKV a partir de 2014, respectivamente (Rozé et al., 2017; Vellozzi, Iqbal, Stewart, et al., 2014). Geralmente, a SGB é associada com surtos ou epidemias de infecções em várias partes do mundo como por *Campylobacter jejuni* (Islam, Jacobs, van Belkum, et al., 2010; Munayco, Gavilan, Ramirez, et al., 2020; Zhang, Li, He, et al., 2010) e, mais recentemente, com a epidemia de ZIKV e a pandemia causada pela infecção de SARS-CoV-2 (Leonhard, Cornblath, Endtz, et al., 2020).

A maioria dos estudos não apresentou a incidência por faixas etárias. A SGB ocorre em todas as idades, mas a incidência foi mais elevada nos indivíduos acima de 50 anos. A literatura científica estima a incidência nessa população de 50 anos ou mais em 1,7/100.000 hab. a 3,3/100.000 hab. (Delannoy, Rudant, Chaignot, et al., 2017; Dimachkie & Barohn, 2013; McGrogan et al., 2009). No presente estudo, algumas taxas de incidência superaram as taxas relatadas na literatura na população geral de 0,84 e 1,91/100.000 hab. (McGrogan et al., 2009) e 0,81 a 1,98/100.000 habitantes (Sejvar et al., 2011b).

O estudo de Vellozi e colaboradores estimou uma incidência de 12,97/100.000 pessoas-ano em indivíduos acima de 65 anos. A idade superior a 50 anos vem sendo associada ao agravamento da SGB e ao pior prognóstico em termos de tempo de hospitalização, de resposta ao tratamento e de letalidade (Peric et al., 2014; Sridharan, Tallis & Gautam, 1993; Winner & Evans, 1990, 1993).

A SGB é uma condição autoimune que afeta o sistema neurológico periférico e na idade mais avançada ocorrem alterações dos nervos em termos do funcionamento das células imunes e o declínio nos seus processos de recuperação (Hagen & Ousman, 2021). Com a idade, há aumento de células imunes como os macrófagos e mastócitos no sistema nervoso periférico independente da ocorrência de uma lesão nos nervos (Büttner, Schulz, Reuter, et al., 2018; Ceballos, Cuadras, Verdu, et al., 1999; Hagen & Ousman, 2021; Stratton, Eaton, Rosin, et al., 2020). Essa resposta imune aumentada pode contribuir para a diminuição da capacidade regenerativa dos nervos com o avanço da idade (Hagen & Ousman, 2021; Kang & Lichtman, 2013; Verdú, Ceballos, Vilches, et al., 2000). Esse processo pode retardar a eliminação de partículas estranhas após a degeneração e conseqüentemente prejudicar o processo de axônios em regeneração. Além disso, com a idade aumentada, há um atraso no recrutamento de macrófagos e um defeito na capacidade dos macrófagos e células de schwann de fagocitar as partículas estranhas (Hagen & Ousman, 2021; Painter, Brosius Lutz, Cheng, et al., 2014; Scheib & Höke, 2016).

Peric e colaboradores, no entanto, relataram uma baixa taxa de incidência na população acima de 80 anos, 0,29/100.000 hab. (Peric et al., 2014). Sejvar e colaboradores explicam que a baixa incidência na idade avançada pode refletir viés de sobrevivência, que por consequência reduziria a probabilidade das pessoas de 80 ou 90 anos desenvolverem a SGB. Os mesmos autores apontam que não há uma hipótese biológica evidente para essa explicação (Sejvar et al., 2011b). Em outro estudo que avaliou a síndrome de pacientes acima de 66 anos, a baixa incidência após a sétima década de vida foi explicada pela expectativa de sobrevivência reduzida nesta idade (Nagappa, Rahul, Sinha, et al., 2017). Peric e colaboradores indicam que a taxa de incidência reduzida entre pessoas com idade avançada pode ser devida ao viés de aferição, dado que os sinais e

sintomas da síndrome podem ser confundidos com outras doenças comuns nessa população (Peric, Berisavac, Stojiljkovic Tamas, et al., 2016).

A incidência entre as crianças e adolescentes é estimada em 0,62/100.000 crianças na faixa etária de 0 a 9 anos e 0,75/100.000 entre 10 e 19 anos no mundo (Korinthenberg, Trollmann, Felderhoff-Müser, et al., 2020). No geral, a SGB não é comum entre as crianças e adolescentes comparados com a população adulta, especialmente depois da quinta década de vida. Em relação à incidência entre crianças/adolescentes, alguns estudos relataram essa taxa nesta revisão sistemática. A incidência identificada foi um pouco acima da relatada na literatura de 0,34 a 1,34/100.000 em crianças de 0 a 15 anos (McGrogan et al., 2009). Na presente revisão sistemática, as taxas foram de até 4,7/100.000 hab. entre crianças de 0 a 4 anos (Koul et al., 2019). Observa-se que os estudos elaborados com a população das regiões mediterrânea oriental e pacífico ocidental trouxeram na sua maioria incidências entre crianças e adolescentes.

A SGB é a uma causa comum de paralisia flácida em crianças. É um distúrbio neurológico que é caracterizado pelo início agudo, arreflexia ou hipoflexia em um ou mais membros e/ou músculos inervados pelos nervos cranianos (van der Pijl, Wilmshurst, van Dijk, et al., 2018; Solomon & Willison, 2003). Além da SGB, outras causas da paralisia flácida na infância incluem vírus do Oeste do Nilo, enterovírus 71 e poliomielite (Solomon & Willison, 2003). Esses outros fatores devem ser considerados para fazer um diagnóstico diferencial nessa população. Na presente revisão sistemática, três estudos avaliaram a ocorrência da SGB após a administração da vacina de poliomielite e os autores não observaram uma correlação entre as vacinas e o desenvolvimento da SGB (Dias-Tosta *et al.*, 2002; Kinnunen *et al.*, 1998; Landaverde *et al.*, 2010). A vigilância da PFA é essencial entre os menores de 15 anos e auxilia na identificação dos casos da SGB reforçando a importância de diagnóstico diferencial entre os casos da PFA identificados.

Dos estudos analisados, a maioria trouxe a razão por sexo entre sexo masculino e feminino dos casos de SGB analisados e a razão mais elevada foi de 3,3:1 (Aragonès et al., 2018). Os estudos apontam que a SGB acomete mais

homens que mulheres e a razão pela qual isso acontece ainda é desconhecida (Dimachkie & Barohn, 2013; Donofrio, 2017a; Hughes, Hadden, Gregson, et al., 1999; Pithadia & Kakadia, 2010). As variações na suscetibilidade genética ou a exposição aos fatores etiológicos têm sido apontados como possíveis explicações para esse fenômeno (Esposito & Longo, 2017; Pithadia & Kakadia, 2010). Quanto à taxa de incidência por sexo, poucos estudos trouxeram essa informação; entre os 24 estudos que a avaliaram, a taxa de incidência entre os casos do sexo masculino foi mais elevada do que do sexo feminino, na maioria dos estudos.

Um único estudo selecionado avaliou a incidência da SGB entre pacientes infectados com o ZIKV. A incidência relatada no estudo foi de 6,08/100.000 habitantes. Essa foi a maior taxa de incidência no período analisado a partir da epidemia provocada pelo ZIKV no mundo (Rozé et al., 2017). Em revisão sistemática com metanálise feita na América Latina para estimar a incidência da SGB na região antes e durante a epidemia de ZIKV, a incidência relatada variou de 0,62 a 9,35/100.000 habitantes (Capasso et al., 2019). A infecção pelo ZIKV foi primeiramente associada com o desenvolvimento da SGB na Polinésia Francesa entre 2013 e 2014. Um total de 42 casos foram relatados, excedendo a estimativa de três a oito casos esperados ao ano (Watrin, Ghawché, Larre, et al., 2016). Esse aumento de casos da SGB após uma infecção pelo ZIKV também foi observado nas Américas, especialmente no Brasil entre 2015 e 2016. O aumento dos casos em sete países das Américas foi estimado entre dois a 9,8 casos a mais do que o esperado (dos Santos, Rodriguez, Almiron, et al., 2016b). O tempo médio entre a infecção pelo ZIKV e o início da SGB é de cinco a 12 dias (Leonhard, Bresani-Salvi, et al., 2020).

O mecanismo entre a infecção pelo ZIKV e desenvolvimento da SGB ainda não foi estabelecido. Acredita-se que a resposta exacerbada do sistema imune após uma infecção viral pode desencadear um processo imunopatogênico dirigido aos nervos periféricos, ocasionando a SGB (Barbi, Victor, Coelho, Cláudio, Alencar & Crovella, 2018; Blázquez & Saiz, 2016; Oehler, Watrin, Larre, et al., 2014). Algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar esse mecanismo. No estudo de Munõz e colaboradores, de 2017, a hipótese apontada foi de lesão imunomediada dos nervos periféricos desencadeada por anticorpos

contra antígenos do ZIKV que mimetizam elementos próprios, ainda desconhecidos, do sistema nervoso periférico. Esse mecanismo de ação de antigangliosídeos é bem conhecido particularmente no caso de desenvolvimento da SGB após uma infecção pelo *Campylobacter jejuni* que resulta em uma variante axonal da SGB, NAMA. A outra sugestão para o desenvolvimento da variante PDIA, que é a variante mais comum da SGB após a infecção pelo ZIKV, é de que os nervos afetados podem apresentar uma inflamação mediada pela desmielinização segmentar induzida pela ativação de macrófagos e do sistema complemento. Por último, os autores apontam os fatores intrínsecos do hospedeiro como a suscetibilidade genética como um dos responsáveis pelo desenvolvimento da SGB após infecção pelo ZIKV (Muñoz, Parra & Pardo, 2017b).

Em estudo publicado em 2019, um dos mecanismos mencionados também foi o mimetismo molecular, baseado em uma possível similaridade estrutural entre moléculas do ZIKV e do hospedeiro; o segundo mecanismo foi de divergência da resposta imunológica dos estímulos originais, geralmente de agentes infecciosos, em direção a um auto epítipo novo liberado pela resposta imune primária no tecido alvo ou a um epítipo subdominante. Outro mecanismo semelhante, embora distinto, é a ativação das células apresentadoras de antígenos. Um agente infeccioso ativa os receptores *Toll-Like* que por sua vez leva a uma liberação de interferon-alfa que por sua vez leva a ativação de células T além das células T iniciadas por infecção específica. O último mecanismo é de infecção viral persistente que estimularia uma resposta imunológica resultando em danos dos nervos (Katz, Gilburd & Shovman, 2019).

Em geral, as variações nas taxas de incidência regionais podem ser explicadas pelos eventos inesperados em saúde como no caso da pandemia da influenza e a epidemia de infecção pelo ZIKV conforme descrito anteriormente. Diferenças relativas à distribuição da população por idade entre as regiões pode ser um fator contribuinte para essa variação de taxas. Os estudos provenientes de regiões com populações estudadas mais jovens como na região mediterrânea oriental estimaram menor incidência quando comparadas as regiões com as populações estudadas mais envelhecidas como a Europa.

A SGB tem prognóstico favorável na maioria dos casos. Entretanto, 20% dos casos não conseguem andar sem ajuda aos seis meses após o início da síndrome. Alguns dos déficits residuais incluem força muscular reduzida, fadiga e dor. Isso impacta na execução de atividades diárias e laborais dos pacientes (Van Den Berg et al., 2014). Um estudo realizado com pacientes no Paquistão mostrou que a SGB também afeta o funcionamento psicossocial dos pacientes como a redução da autoestima e confiança, provoca depressão e ansiedade na maioria dos casos, afeta a tomada de decisão e o estado de conformidade social (Muhammad Naveed Babur, 2014). A carga econômica da SGB é significativa para o paciente e para sistema de saúde. Na Coreia do Sul, o custo médio de tratamento por paciente na perspectiva da sociedade entre 2010 e 2016 foi estimado em 16.428 dólares americanos (USD) por ano. Um outro estudo nos EUA com dados de 2004 estimou um valor de 74.010 USD por ano por paciente com gastos diretos de tratamento e reabilitação e indiretos relacionados com a perda de produtividade e morte prematura. Na França, no ano de 1999, o custo de tratamento foi estimado de acordo com a gravidade e o custo variou de 83.707 USD para SGB leve a 123.780 USD para SGB grave. Essa variedade pode ser explicada pela diferença de custos de tratamento entre os países e as padrões de práticas clínicas no tratamento e reabilitação dos pacientes (Ah-Young, Hankil, Young-Mock, et al., 2021; Espérou, Jars-Guinestre, Bolgert, et al., 2000; Frenzen, 2008). Em relação à SGB induzida pelo vírus Zika, os custos diretos e indiretos estimados no Brasil, na perspectiva do Sistema Único de Saúde para o ano de 2016, foram de 11.997.225,85 USD (Peixoto et al., 2019).

Vale destacar a escassez de estudos sobre o impacto social e econômico da SGB especialmente em países de baixa renda. Isso pode ser atribuído à falta de interesse devido à relativa raridade da doença e as dificuldades impostas pela complexidade metodológica necessária à avaliação do impacto econômico e social da síndrome. Outras barreiras que podem ser encontradas nesses países seriam o longo tempo entre o início dos sintomas e a procura de serviços de saúde e a falta de recursos para um diagnóstico e tratamento apropriados. Esses fatores contribuem para a morte dos pacientes e diminuem o tempo de seguimento, o que dificulta a obtenção de dados sobre o diagnóstico, o

tratamento e o prognóstico dos pacientes nessas regiões (Papri, Islam, Leonhard, et al., 2021).

Este é o primeiro estudo para avaliar a incidência/prevalência da SGB no mundo antes e a partir da epidemia do ZIKV. Não houve limitação por data de publicação e foram incluídos 72 estudos distribuídos na maior parte do mundo. Um dos critérios de elegibilidade foi a validação dos casos da SGB o que assegurou a análise de apenas casos confirmados assim aumentando a confiança de que os casos relatados pelos estudos eram realmente da SGB. Foi feita uma ampla busca dos estudos nas bases de dados indexadas, na literatura cinzenta assim como nas referências dos artigos inicialmente incluídos. Isso ampliou a capacidade da presente revisão de identificar estudos relevantes para o tema. Alguns dos estudos relataram incidências por faixa etária e por sexo e isso auxiliou a análise das informações nessas subcategorias dos casos apresentados nos estudos. Não foi possível fazer uma metanálise dos achados devido à grande heterogeneidade metodológica entre os estudos quanto ao desenho de estudo, tipos de amostras estudadas e fatores diversos associado com o desenvolvimento da SGB sem a estratificação da incidência ou prevalência por esses fatores. Nenhum estudo no Sudeste Asiático foi elegível nessa revisão sistemática e apenas um estudo foi elegível da região Africana. A falta de estudos dessas regiões pode ser por causa dos estudos existentes não terem atendido os critérios de inclusão para essa revisão sistemática. Essa escassez de informação traz limitação na comparação de resultados entre as regiões. A revisão sistemática teve como objetivo a descrição da incidência e prevalência da SGB no mundo antes e a partir da epidemia do ZIKV, mas isso não foi possível pois os estudos elegíveis não permitiram essa comparação. Apesar de alguns dos estudos incluídos terem sido realizados em países que já tiveram casos comprovados de infecção do ZIKV e/ou surto, não foi possível fazer a comparação por falta de estudos elegíveis nos dois períodos ou o relato da incidência da SGB relacionados com outros fatores etiológicos que não sejam o ZIKV.

Quanto à carga da SGB, no período do estudo, cerca de 5 mil casos de SGB foram registrados no SIH-SUS, com a predominância do sexo masculino. A mediana de idade foi de 39, 42, e 39 anos para 2014, 2015 e 2016,

respectivamente. A incidência de SGB variou entre 0,76 a 1,02/100.000 hab. No mesmo período, 581 óbitos foram registrados. Assim como nas internações, o sexo masculino apresentou a maior proporção dos óbitos. A taxa de mortalidade variou entre 0,08 a 0,11/100.000 hab. O ano de 2016 registrou a maior número de YLLs e o ano de 2015, a maior número de YLDs. Em relação com o DALY calculado no período, o ano de 2016 teve mais DALYs em comparação com os demais anos.

Este é o primeiro estudo que estimou a carga da SGB antes e durante a epidemia pelo ZIKV, no Brasil. Outros estudos achados na literatura relatam a carga da doença da SGB associada com fatores como *Campylobacter spp.* (Gibney, Toole, *et al.*, 2014; Havelaar, De Wit, Van Koningsveld, *et al.*, 2000; Lackner *et al.*, 2019; Mangen, Plass, Havelaar, *et al.*, 2013).

A epidemia do ZIKV teve grande impacto social, econômico e para a estrutura dos sistemas de saúde pública de vários países (UNDP, 2017). Foi associada à síndrome congênita, SGB, mielite aguda, meningoencefalite, mielite transversa, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) e encefalomielite disseminada aguda (Chakhtoura, N, Hazra, R, Spong, 2017; Méndez, Oviedo-Pastrana, Mattar, *et al.*, 2017; Sebastián *et al.*, 2017; Da Silva *et al.*, 2017). Estudo de avaliação econômica parcial estimou que os custos indiretos associados à perda de produtividade e morte prematura, para um caso de SGB associado à infecção pelo ZIKV teria um custo aproximado de USD 12.368,28 (UNDP, 2017). No Brasil, o estudo, já citado, que avaliou o custo da SGB associado com a infecção pelo ZIKV no ano de 2016 estimou um custo de USD 11.997.225,85, sendo de USD 3.986.435,23 na perspectiva do SUS (Peixoto *et al.*, 2019).

No presente estudo, entre 2014 e 2016, 5.521 casos da SGB foram registrados no SIH-SUS. Em estudo de série temporal com os dados de internação hospitalar por SGB no Brasil no período entre 2008 e 2017, foram registrados 15.512 casos com aumento expressivo a partir de 2015. No mesmo estudo, a mediana de idade foi entre 40 e 45 anos com predominância dos casos do sexo masculino (Malta, 2019). Neste estudo, a mediana de idade variou entre 38 e 41 anos e a maioria dos casos foi do sexo masculino. Em estudo feito no

Rio de Janeiro, no mesmo período em que os dados deste estudo foram registrados nos sistemas de informação, em pacientes que tiveram a exposição ao ZIKV, a mediana de idade foi de 42 anos, que se aproxima à mediana de idade aqui encontrada (Da Silva *et al.*, 2017).

A maior frequência no sexo masculino foi semelhante aos relatos prévios da literatura (Dirlikov, Major, Mayshack, *et al.*, 2016; Parra *et al.*, 2016). No período do estudo foi observado que o sexo masculino registrou mais casos de internação e mortes por SGB, assim como mais YLLs e YLDs, em todos os anos, em conformidade com os dados de frequência no mundo, já comentados.

A mediana de tempo de permanência no hospital considerando os três anos analisados neste estudo foi de 12 dias. O tempo assemelhou-se aos resultados de estudos feitos na Colômbia, 14,5 dias; e México, 10 dias e de um estudo feito com dados de vigilância de oito países na América Latina que estimou o tempo de permanência de 13 dias dos pacientes com infecção pelo ZIKV que desenvolveram SGB (Sebastián *et al.*, 2017; Soto-Hernández, De León Rosales, Cañas, *et al.*, 2019; Walteros *et al.*, 2019). Em outro estudo feito no Brasil, a mediana de dias de permanência hospitalar foi de oito dias (Da Silva *et al.*, 2017). Houve também dias de permanência extremos como 100 dias, o que pode ser causado pela gravidade dos casos de SGB que é atribuída à idade avançada, às comorbidades e etiologias específicas que agravam o quadro do paciente resultando na necessidade de maiores cuidados em saúde e, conseqüentemente, mais dias de internação (Donofrio, 2017; Rozé *et al.*, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016).

A taxa de internação hospitalar foi considerada um *proxy* da taxa de incidência devido à falta de um sistema específico para os casos da SGB no Brasil. Essa taxa foi de 0,74, 0,96, 1,02/100.000 hab. nos três anos do estudo, respectivamente. Os resultados assemelham-se à incidência estimada da síndrome no mundo que varia de 0,81 a 1,89 (mediana de 1,1) casos/100.000 habitantes na Europa e América do Norte (Sejvar *et al.*, 2011a) e na América Latina, que durante a epidemia do vírus Zika foi de 0,40 a 2,12/100.000 habitantes (Capasso *et al.*, 2019). A taxa de letalidade variou de 10 a 11% entre 2014 e 2016 no presente estudo e foi mais alta do que as taxas que a literatura

registra que são de 3 a 7% (Donofrio, 2017; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016; Wong, Umapathi, Shahrizaila, *et al.*, 2014a).

Em relação aos óbitos, 581 casos de SGB evoluíram a óbito no período do estudo. A mediana de idade dos óbitos em 2014, 2015 e 2016 foi de 58,59 e 60 anos, respectivamente e a maioria dos óbitos ocorreu no sexo masculino (60%). Esta mediana de idade foi mais alta comparada com a mediana de idade dos casos de internação.

Alguns dos fatores de risco para o pior prognóstico de SGB incluem: idade mais avançada (acima de 40 anos), necessidade de ventilação mecânica, longos períodos entre o início da fraqueza muscular e internação hospitalar e tempo até o nadir, e a existência de doenças concomitantes como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença coronária e acidente vascular cerebral (Berg, Bunschoten & Doorn, 2013; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016; Wong, Umapathi, Shahrizaila, *et al.*, 2014b). Um destes estudos relatou que o sexo não foi um fator associado à mortalidade por SGB (Berg *et al.*, 2013) enquanto Wong e colaboradores (2014), acharam uma proporção de 69% dos óbitos entre os pacientes do sexo masculino em estudo com desenho de coorte retrospectiva em quatro países da Ásia (Wong *et al.*, 2014b).

Em relação aos anos de vida perdidos por morte prematura, os achados deste estudo mostram que cerca de 19 mil anos foram perdidos associados a SGB entre 2014 e 2016. No mesmo período, 155 anos foram vividos com incapacidade por causa da síndrome. O ano de 2015 teve 57,51 anos ajustados por incapacidade e foi mais elevado em relação aos demais anos, mas, sem grande diferença com o ano de 2016 que teve 55,25 DALYs. Vale ressaltar que o ano de 2016 teve maior número de casos de internação e óbitos por SGB que o ano de 2015. A diferença em DALYs nos dois anos é devido a maior tempo de permanência com a SGB conforme a estimativa feita com o *PERT Distribution* no ano de 2015.

No período do estudo com a estimativa de *PERT Distribution* de 95%, 19.369 anos de vida foram perdidos por incapacidade, e a maior estimativa foi no ano de 2016 que teve 7.588,49 DALYs. Um DALY é equivalente a um ano de vida saudável perdido, e conseqüentemente, cerca de 19 mil anos foram

perdidos por incapacidade no período do estudo. Uma revisão sistemática de Puntasecca e colaboradores (2021), estimou um total de 44.000 DALYs no mundo devido à infecção pelo ZIKV entre 2010 e 2019. A maior carga nesse período foi na região das Américas com 42.690 DALYs (Puntasecca, King & Labeaud, 2021). Na Colômbia entre 2015 e 2016, 10.609,37 DALYs foram estimados para microcefalia associado a ZIKV ao nível nacional (Mora-Salamanca, Porrás-Ramírez & De La Hoz Restrepo, 2020). Esses dados mostram o efeito da infecção pelo ZIKV na carga da doença nos países e territórios no mundo com a transmissão do vírus.

Para fins comparativos da carga da doença da SGB e outros agravos preveníveis no Brasil, no ano de 2015, que foi um ano epidêmico de infecção pelo vírus da dengue, 4.155,96 DALYs foram estimados, associados à infecção pelo DENV na perspectiva do SUS. No ano de 2014, que foi um ano não epidêmico, 3.669,04 DALYs foram estimados (Godói, Da Silva, Sarker, *et al.*, 2018). Esse exemplo nacional e os demais mostram a necessidade de esforços na saúde pública para organizar sistemas de saúde capazes de promover políticas públicas relacionadas à prevenção desses agravos, que consequentemente impactaria a redução da carga da doença.

A faixa etária com maior número de DALYs foi entre 15 a 59 anos. Essas idades compõem o grupo da população economicamente ativa (PEA) exceto para a faixa de 15 anos, apesar desta população estar inserida no programa de aprendiz legal (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2014). Segundo o IBGE, a PEA é composta por pessoas acima de 16 anos. O programa de aprendiz legal é fundamentado na lei de aprendizagem, Lei 10.097/2000 que determina uma cota de 5% e 15% das vagas das companhias de médio e grande porte seja destinada aos jovens entre 14 a 24 anos incompletos, sendo estudantes dos ensinos Fundamental, Médio, Técnico ou formado (Brasil.Presidência da República, 2020).

A SGB, apesar de ter um prognóstico favorável para maioria dos pacientes, pode deixar sequelas como a dor, fadiga, dificuldades de deambulação e mal estar geral muito tempo após o início dos sintomas (Darweesh, Polinder, Mulder, *et al.*, 2014). Consequentemente, o afastamento

dessas pessoas de suas atividades laborais impacta os serviços de saúde pelos cuidados com a reabilitação e na economia do país pela perda de produtividade. Nas famílias, o impacto é na mudança do estilo de vida da pessoa afetada pelo SGB e na sua família também, por causa dos ajustes nas atividades de vida diária para acomodar as necessidades da pessoa portadora de deficiência. Há também a perda da fonte de renda se a pessoa é um trabalhador informal e sem seguro social assim como o sofrimento psíquico que vem com o agravo.

Um estudo feito nos Estados Unidos da América (EUA) estimou os custos da SGB com dados de 2004. Um total de 1,7 bilhões USD foi o valor total de custos diretos e indiretos. Os custos indiretos foram de 86% devido à perda de produtividade, assim, refletiu o alto custo da incapacidade e morte prematura por causa da SGB (Frenzen, 2008). Em outro estudo também nos EUA foi estimada a perda de produtividade e outros custos por causa da SGB associada a *Campylobacter spp.* de aproximadamente 247,3 a 1,799.2 milhões de USD a cada ano (Buzby, Allos & Roberts, 1997). No Brasil, um estudo que avaliou o custo da SGB associado com a infecção pelo ZIKV no ano de 2016 estimou os custos indiretos ocasionados pela perda de produtividade devido à morte prematura e perda de dias de trabalhos em US\$ 7.252.452,92. Das 44 mortes associadas com SGB no estudo citado, 32 ocorreram em pacientes na idade produtiva e o custo devido à perda de produtividade foi estimada em US\$ 4.398.551,72. (Peixoto *et al.*, 2019).

Os estudos que apontam a carga da doença da SGB na literatura geralmente abordam a SGB associada com *Campylobacter spp.* Até o presente, esse fator etiológico é o mais associado com o desenvolvimento da SGB (Wachira *et al.*, 2019). Em estudo feito na Alemanha estimando a carga da doença associada com *Campylobacter spp.*, no ano de 2014, do total de 8.811 DALY estimados, a SGB contribuiu com 643 DALY, dos quais 71 DALYs (45%) foram por causa de mortalidade pela síndrome (Lackner *et al.*, 2019). Em outro estudo feito na Austrália com dados de 2010, foi estimada a carga da doença da SGB em 18.222 DALY associada com *Campylobacter spp.* Foi a mais elevada em relação com outros patógenos estudados (Gibney, O'Toole, Sinclair, *et al.*, 2014). Mangen e colaboradores estimaram uma média de 1.185 DALYs

associado com este agente etiológico para o ano de 2000 (Mangen, Havelaar, Bernsen, *et al.*, 2005).

Houve aumento de 32,53% de DALYs de 2014 a 2016. O aumento de casos de infecção pelo ZIKV e o aumento de casos de internação pelo SGB coincidiu com o aumento de DALY no mesmo período. Apesar de os dados do SIH não apresentarem a etiologia da SGB, podemos levantar a hipótese de que este aumento seja atribuído aos casos de SGB associados ao ZIKV. No Brasil e em outros países, há estudos que mostram este aumento dos casos da SGB além dos casos esperados para cada local (Angelo *et al.*, 2020; Barcellos, Xavier, Pavão, *et al.*, 2016; Cao-Lormeau, Blake, Mons, *et al.*, 2016b; Dirlikov *et al.*, 2016; Parra *et al.*, 2016a; Rozé *et al.*, 2017a; Da Silva *et al.*, 2017; Thomas, Sharp, Torres, Armstrong, Munoz-Jordan, Ryff, Martinez-Quiones, *et al.*, 2016).

A fonte de dados para os casos de internação por SGB foi o SIH que é um sistema administrativo e de pagamento para os hospitais do sistema público de saúde. É utilizado como fonte de informação de estudos epidemiológicos e vigilância dos agravos que não possuem seu sistema próprio de notificação. Suas vantagens incluem: cobertura nacional, consistência dos dados, padronização dos termos como código de doenças e acessibilidade dos dados para qualquer cidadão por meio da lei de acesso à informação. Os óbitos também foram obtidos de um sistema nacional de notificação, o SIM, com as mesmas vantagens que o SIH (Barcellos *et al.*, 2016).

O SIH, entretanto, apenas registra as internações ocorridas na rede de saúde pública, portanto, os dados representados aqui não representam a totalidade das internações no país. A unidade do sistema é a internação e não o paciente, conseqüentemente, para cada contato com assistência hospitalar é gerado um novo registro. No presente estudo foi identificada a duplicidade nos registros o que requer uma cautela na análise de dados oriundos do sistema. Para o registro no SIH, uma das regras é ter número de identificação como o cartão nacional do SUS para fins de pagamento, o que pode forçar a distorção de informações ou subregistro pelo fato da necessidade de pagamento ou apenas o registro do que pode efetivamente gerar um pagamento (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de

Regulação Avaliação e Controle., 2015). As fontes de dados utilizadas são de cobertura nacional no sistema de saúde pública, padronizadas e consistentes. Apesar dessas vantagens, não há evidência da validação dos casos de SGB registrados por meio de critérios internacionalmente aceitos. O sistema também não tem campo que descreva a etiologia da síndrome. Outra limitação é que os dados são representativos do sistema público de saúde, no que se refere às internações.

Os achados deste estudo assemelham-se aos outros estudos na literatura científica em relação ao sexo mais acometido pela SGB, dias de permanência hospitalar e a letalidade. Houve elevação do DALY a partir de 2014, um ano antes da epidemia da infecção pelo ZIKV, para os anos epidêmicos - 2015 e 2016 - que é o período que coincide com a circulação do vírus Zika no Brasil. Os DALYs representam anos de vida saudáveis perdidos e neste estudo há evidências de ter afetado mais a população produtiva. A incapacidade é uma causa de pobreza em países de baixa e média renda e acarreta consequências em outras esferas da vida como a saúde mental do indivíduo afetado. No presente estudo, o aumento dos DALYs da SGB foi associado a uma infecção prevenível, o de ZIKV. Isso instigar os gestores a investirem em políticas públicas eficazes nas medidas de prevenção da arbovirose que é foco do estudo, além do diagnóstico e tratamento oportuno dos indivíduos acometidos com a SGB.

Há necessidade de um sistema de notificação específico para SGB que facilite a identificação da etiologia para auxiliar a vigilância da síndrome no país. Os resultados deste estudo podem auxiliar na estimação da carga da doença da SGB no Brasil, antes e, durante a epidemia de infecção pelo vírus Zika, subsidiar a tomada de decisões em saúde assim como nortear futuras pesquisas no Brasil e outros lugares no mundo.

Quanto ao produto secundário dessa tese, é importante destacar que existem diferentes ferramentas de avaliação de qualidade para estudos quantitativos e qualitativos. Às vezes, os pesquisadores modificam ferramentas existentes ou desenvolvem suas próprias para atender às suas necessidades, e esse foi o caso aqui proposto. Em 2018, foi avaliada a qualidade metodológica dos desenhos SCCS e SCRI incluídos em uma revisão sistemática, e não se

conseguiu encontrar uma ferramenta existente que pudesse ser usada. Isso levou os autores a adaptar o NOS usado para estudos de coorte (Wells, G A, Shea, B, O'Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell, 2014).

Esta é a primeira versão da ferramenta de avaliação de qualidade proposta para SCCS e SCRI. O instrumento foi utilizado em cinco estudos: uma dissertação de mestrado, um artigo publicado, dois projetos de um programa de iniciação científica (não publicados), uma tese e um artigo em processo de elaboração para publicação (Landim, 2020; Rudney & Ferreira et al., 2020; Wachira, 2018; Wachira et al., 2019).

Os desenhos de estudo SCCS e SCRI são usados em farmacovigilância e são úteis na avaliação de eventos raros após uma exposição transitória. Eles têm sido comumente utilizados em estudo de populações após a exposição vacinal, como no caso de vacinas contra gripe e vacinas contra o papilomavírus humano (Caldeira, Rodrigues, David, et al., 2019; Hviid & Laksafoss, 2021). A partir de 2020, o mundo enfrenta a pandemia Covid-19 e, em 2021, as vacinas Covid-19 começaram a ser administradas em todas as partes do mundo. Existe uma associação temporal das vacinas contra Covid-19 ou infecção por SARS-CoV-2 com o desenvolvimento de eventos como GBS, eventos cardiovasculares como acidente vascular cerebral, encefalite, eventos psiquiátricos entre outros (Munhoz, Pedroso, Nascimento, et al., 2020; Patone, Handunnetthi, Saatci, et al., 2021; Varatharaj, Thomas, Ellul, et al., 2020). Estudos primários e secundários têm sido produzidos para relatar esses eventos. O SCCS e o SCRI também poderiam ser utilizados nesses casos e o uso da ferramenta de avaliação de qualidade proposta seria útil para verificar se o rigor metodológico foi aderido, tornando os achados mais confiáveis.

Como limitação, o formulário original NOS foi elaborado via método Delphi e testado em revisões sistemáticas com modificações ao longo desse processo, mas ainda não foi revisado por pares para publicação numa revista científica (Stang, 2010). Apesar das críticas que o instrumento recebe como as relativas às suas validade e aplicabilidade, já foi utilizado por vários autores em revisões sistemáticas publicadas (Stang, 2010; Stang, Jonas & Poole, 2018).

Como já citado, a ferramenta de avaliação de qualidade proposta tem sido utilizada em alguns estudos, dos quais alguns já foram publicados. Os planos futuros incluem uma submissão para validação externa de especialistas, com a possibilidade de uso de método Delphi. Espera-se que a ferramenta contribua para a avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos de SCCS e SCRI e que seja continuamente aprimorada e adaptada pela comunidade científica.

A presente tese traz informações inéditas relacionadas à SGB, no mundo e no Brasil, contribuindo para a construção do conhecimento do agravo, em momento sanitário em que se discutem seus novos possíveis agentes etiológicos, como o novo coronavírus e as novas vacinas direcionadas à Covid-19, associações essas que ainda estão em investigação.

## **7. Conclusão**

No mundo, no período de 1985 a 2020, a incidência da SGB na população em geral variou de 0,30 a 6,08 casos por 100.000 habitantes e 0,42 a 6,58 casos por 100.000 pessoas-ano entre os estudos de coorte. Nos desenhos de SCCS e SCRI, a incidência variou de 0,072 a 1 caso por 100.000 hab. e 1,73 a 4,3 casos por 100.000 pessoas-ano. Entre as crianças e adolescentes, a incidência variou de 0,25 a 4,7 casos/100.000 habitantes e 0,37 a 1,25 casos por 100.000 pessoas-ano entre os estudos de coorte que relataram essa informação.

A maioria dos estudos revisados foi produzida na região da Europa e da América. O critério de validação da SGB mais utilizado foi de Brighton. A variante da SGB predominante entre os estudos que relataram as variantes foi a PDIA. Não foram identificados estudos da região do Sudeste Asiático e da África. Não foi possível comparar a incidência da SGB antes e a partir da epidemia do ZIKV no mundo.

No Brasil, para os anos 2014, 2015 e 2016 foram estimados 5.725,90, 6.054,61 e 7.588,49 DALYs, respectivamente. O aumento de 32,53% de DALYs entre 2014 e 2016 coincidiu com a epidemia por Zika vírus no país. Os dados evidenciam a importância do contínuo fortalecimento da vigilância da SGB no país, a necessidade de um sistema de notificação que permita o registro dos fatores etiológicos da síndrome e a importância de investimentos no controle e

prevenção de arboviroses no Brasil, assim como no tratamento e reabilitação dos pacientes com SGB.

### **7.1. Produtos científicos a partir da tese**

Os produtos científicos dessa tese são:

1. Artigo em elaboração final: Incidence and Prevalence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: a systematic Review, Apêndice 6.
2. Artigo publicado: *Burden of Disease of Guillain-Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014 – 2016*, Apêndice 7.
3. Artigo em elaboração final: *Proposal of a Quality Assessment tool for Self-Controlled Case Series and Self-Controlled Risk Interval Study Designs*, Apêndice 8.

## **8. Referências**

1. Ah-Young, K., Hankil, L., Young-Mock, L. & Hye-Young, K. 2021. Epidemiological Features and Economic Burden of Guillain-Barré Syndrome in South Korea : *Journal of Clinical Neurology*. 17(2):257–264.
2. Ahmed, M.U., Hanif, M., Ali, M.J., Haider, M.A., Kherani, D., Memon, G.M., Karim, A.H. & Sattar, A. 2020. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Frontiers in Neurology*. 11(May):1–9.
3. Al-Hakem, H., Sindrup, S.H., Andersen, H., de la Cour, C.D., Lassen, L.L., van den Berg, B., Jacobs, B.C. & Harbo, T. 2019. Guillain-Barré syndrome in Denmark: a population-based study on epidemiology, diagnosis and clinical severity. *Journal of Neurology*. 266(2):440–449.
4. Aladro-Benito, Y., Conde-Sendin, M.A., Muñoz-Fernández, C., Pérez-Correa, S., Alemany-Rodríguez, M.J., Fiuza-Pérez, M.D. & Alamo-Santana, F. 2002. [Guillain-Barré syndrome in the northern area of Gran Canaria and the island of Lanzarote]. *Revista de neurologia*. 35(8):705–10.
5. Andrews, N., Stowe, J., Al-Shahi Salman, R., Miller, E., Nick Andrews, & Stowe, J., Al-Shahi Salman, R., Miller, E., et al. 2011. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series. *Vaccine*. 29(45):7878–7882.
6. Andrews, N., Stowe, J. & Miller, E. 2017. No increased risk of Guillain-Barre? syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 35(13):1729–1732.
7. Angelo, J.R., Fuller, T.L., Leandro, B.B.S.S., Praça, H.L.F.F., Marques, R.D., Ferreira, J.M.C.C., Pupe, C.C.B.B., Perez, O.C., et al. 2020. Neurological complications associated with emerging viruses in Brazil. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 148(S2):70–75.
8. Aparecida, M., Ferrarini, G., Ayres, M., Scattolin, A., Rodrigues, M.M., Helena, M., Resende, F., Cristina, I., et al. 2011. Síndrome de Guillain-Barré em associação temporal com a vacina influenza A Guillain-Barré syndrome in temporal association with influenza A vaccine. *Rev Paul Pediatr*. 29(4):685–8.
9. Aragonès, J.M., Altimiras, J., Alonso, F., Celedón, G., Alfonso, S., Roura, P. & Moreira, A. 2018. Incidencia y características clínicas del síndrome de Guillain-Barré en la comarca de Osona (Barcelona, España) (2003-2016). *Neurología*. 1(1):1–6.
10. Arami, M.A., Yazdchi, M. & Khandaghi, R. 2006. Epidemiology and characteristics of Guillain-Barré syndrome in the northwest of Iran. *Annals of Saudi Medicine*. 26(1):22–27.
11. Baker, M.A., Lieu, T.A., Li, L., Hua, W., Qiang, Y., Kawai, A.T., Fireman, B.H., Martin, D.B., et al. 2015a. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *American Journal of Epidemiology*. 181(8):608–618.

12. Baker, M.A., Lieu, T.A., Li, L., Hua, W., Qiang, Y., Kawai, A.T., Fireman, B.H., Martin, D.B., et al. 2015b. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *American Journal of Epidemiology*. 181(8):608–618.
13. Barbi, L., Victor, A., Coelho, C., Cláudio, L., Alencar, A. De, Crovella, S., Coelho, A.V.C., Alencar, L.C.A. de, et al. 2018. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 22(2):137–141.
14. Barbi, L., Victor, A., Coelho, C., Cláudio, L., Alencar, A. De & Crovella, S. 2018. Review article Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 22(2):137–141.
15. Barcellos, C., Xavier, D.R., Pavão, A.L., Boccolini, C.S., Pina, M.F., Pedroso, M., Romero, D. & Romão, A.R. 2016. Increased Hospitalizations for Neuropathies as Indicators of Zika Virus Infection, according to Health Information System Data, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 22(11):1894–1899.
16. Baxter, R., Bakshi, N., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Vellozzi, C. & Klein, N.P. 2013. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 57(2):197–204.
17. Benedetti, L., Briani, C., Beronio, A., Massa, F., Giorli, E., Sani, C., Delia, P., Artioli, S., et al. 2019. Increased incidence of axonal Guillain-Barré syndrome in La Spezia area of Italy: A 13-year follow-up study. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 24(1):80–86.
18. Benedetti, M.D., Pugliatti, M., Dalessandro, R., Beghi, E., Chiò, A., Logroscino, G., Filippini, G., Galeotti, F., et al. 2015. A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barre Syndrome in Italy. the ITANG Study. *Neuroepidemiology*. 45(2):90–99.
19. Berg, B. Van Den, Bunschoten, C. & Doorn, P.A. Van. 2013. Mortality in Guillain-Barré syndrome. 6–11.
20. Blázquez, A.-B. & Saiz, J.-C. 2016. Neurological manifestations of Zika virus infection. *World journal of virology*. 5(4):135–143.
21. Brasil. Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações. 2020. BDTD. [Online], Available: <https://bdtd.ibict.br/vufind/> [2021, July 07].
22. Brasil. Catálogo de Teses & Dissertações-CAPES. 2020. Catálogo de Teses & Dissertações - CAPES. [Online], Available: <https://catalogodeteses.capes.gov.br/catalogo-teses/#/> [2021, July 07].
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Regulação Avaliação e Controle. 2015. Sistemas de informação da Atenção à Saúde.
24. Brasil. Ministério da Saúde. 2019. Guia de Vigilância em Saúde. Vol. 10.
25. Brasil. Presidência da República. 2020. Brasil. Consolidação das Leis do Trabalho. 3–5.
26. Brasil. 2017. Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus.

27. Brasil, N. 2020. Vigilância sentinela das doenças neuroinvasivas por arbovírus, Brasil, 2017 a 2019. 51:1–23.
28. Buzby, J.C., Allos, B.M. & Roberts, T. 1997. The Economic Burden of Campylobacter -Associated Guillain-Barre. *The Journal of infectious diseases*. 176(Suppl 2):192–197.
29. C.J.L.Murray. 1994. Global burden of disease Le poids de la morbidite dans le monde Quantifying the burden of disease : the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*. 72(3):429–445.
30. Caldeira, D., Rodrigues, B., David, C., Costa, J., Pinto, F.J. & Ferreira, J.J. 2019. The association of influenza infection and vaccine with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of self-controlled case series. *Expert Review of Vaccines*. 18(11):1211–1217.
31. Cao-Lormeau, V.-M., Blake, A., Mons, S., Lastère, S., Roche, C., Vanhomwegen, J., Dub, T., Baudouin, L., et al. 2016. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*. 387(10027):1531–1539.
32. Capasso, A., Ompad, D.C., Vieira, D.L., 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 Neglected Tropical Diseases*. 13(8):1–19.
33. Del Carpio-Orantes, L. & Sánchez-Díaz, J.S. 2019. Guillain-Barré Syndrome, before and after Zika. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 10(3):567–568.
34. CDC. 2010. CDC Novel H1N1 Flu | The 2009 H1N1 Pandemic: [Online], Available: <https://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm> [2022, January 11].
35. Cea, G., Jara, P. & Quevedo, F. 2015. Características epidemiológicas del síndrome de Guillain-Barré en población chilena: Estudio hospitalario en un período de 7 años. *Revista Medica de Chile*. 143(2):183–189.
36. Chakhtoura, N , Hazra, R , Spong, Y.. 2017. Zika virus: A public health perspective Nahida. *Physiology & Behavior*. 176(3):139–148.
37. Charu, V., Chowell, G., Palacio Mejia, L.S., Echevarría-Zuno, S., Borja-Aburto, V.H., Simonsen, L., Miller, M.A. & Viboud, C. 2011. Mortality burden of the A/H1N1 pandemic in Mexico: A comparison of deaths and years of life lost to seasonal influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 53(10):985–993.
38. Chen, A., Jacobsen, K.H., Deshmukh, A.A. & Cantor, S.B. 2015. The evolution of the disability-adjusted life year (DALY). *Socio-Economic Planning Sciences*. 49:10–15.
39. Chen, Y., Ma, F., Zhang, J., Chu, X. & Xu, Y. 2014. Population incidence of Guillain-Barré syndrome in parts of China: Three large populations in Jiangsu province, 2008-2010. *European Journal of Neurology*. 21(1):124–129.

40. Cheng, Q., Jiang, G.X., Fredrikson, S., Link, H. & de Pedro-Cuesta, J. 2000. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Sweden 1996. *European Journal of Neurology*. 7(1):11–16.
41. Cheng, Q., Wang, D.S., Jiang, G.X., Han, H., Zhang, Y., Wang, W.Z. & Fredrikson, S. 2002. Distinct pattern of age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China. *Journal of Neurology*. 249(1):25–32.
42. Chevret, S., Rac, H. & Annane, D. 2017. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome ( Review ). (2).
43. Chio, A., Cocito, D., Leone, M., Giordana, M.T., Mora, G. & Mutani, R. 2003. Guillain-Barre syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology*. 60(7):1146–1150.
44. Chiò, A., Cocito, D., Leone, M., Giordana, M.T., Mora, G., Mutani, R., Calvo, A., Di Vito, N., et al. 2003. Guillain-Barré syndrome: A prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology*. 60(7):1146–1150.
45. Crawford, N.W., Cheng, A., Andrews, N., Charles, P.G., Clothier, H.J., Day, B., Day, T., Gates, P., et al. 2012. Guillain-Barré syndrome following pandemic (H1N1) 2009 influenza A immunisation in Victoria: a self-controlled case series. *The Medical journal of Australia*. 197(10):574–8. [Online], Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23163689> [2017, June 30].
46. Crawford, N.W., Cheng, A., Andrews, N., Charles, P.G., Clothier, H.J., Day, B., Day, T., Gates, P., et al. 2012. Guillain-Barré syndrome following pandemic (H1N1) 2009 influenza A immunisation in Victoria: a self-controlled case series. *Medical Journal of Australia*. 197(10):574–578.
47. Cuadrado, J.I., De Pedro-Cuesta, J., Ara, J.R., Cemillán, C.A., Díaz, M., Duarte, J., Fernández, M.D., Fernández, O., et al. 2001. Guillain-Barré syndrome in Spain, 1985-1997: Epidemiological and public health views. *European Neurology*. 46(2):83–91.
48. Cuadrado, J.I., de Pedro-Cuesta, J., Ara, J.R., Cemillán, C.A., Díaz, M., Duarte, J., Fernández, M.D., Fernández, O., et al. 2004. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998-1999: The view from a sentinel network of neurologists. *Neurological Sciences*. 25(2):57–65.
49. Darweesh, S.K.L., Polinder, S., Mulder, M.J.H.L., Baena, C.P., van Leeuwen, N., Franco, O.H., Jacobs, B.C. & van Doorn, P.A. 2014. Health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome patients: a systematic review. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 19(1):24–35.
50. Delannoy, A., Rudant, J., Chaignot, C., Bolgert, F., Mikaeloff, Y. & Weill, A. 2017. Guillain-Barré syndrome in France: a nationwide epidemiological analysis based on hospital discharge data (2008–2013). *Journal of the Peripheral Nervous System*. 22(1):51–58.
51. Devleeschauwer, B., De Noordhout, C.M., Smit, G.S.A., Duchateau, L., Dorny, P., Stein, C., Van Oyen, H. & Speybroeck, N. 2014. Quantifying burden of disease to support public health policy in Belgium: Opportunities and constraints. *BMC Public Health*. 14(1):1–8.

52. Dias-Tosta, E., Kückelhaus, C.S. & Santos Kückelhaus, C. 2002. Guillain barré syndrome in a population less than 15 years old in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 60(2 B):367–373.
53. Dimachkie, M.M. & Barohn, R.J. 2013. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurologic Clinics*. 31(2):491–510.
54. Dirlikov, E., Major, C.G., Mayshack, M., Medina, N., Matos, D., Ryff, K.R., Torres-Aponte, J., Alkis, R., et al. 2016. Guillain-Barré Syndrome During Ongoing Zika Virus Transmission? Puerto Rico, January 1–July 31, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 65(34):910–914.
55. Dirlikov, E., Medina, N.A., Major, C.G., Munoz-Jordan, J.L., Luciano, C.A., Rivera-Garcia, B. & Sharp, T.M. 2017. Acute zika virus infection as a risk factor for Guillain-Barré syndrome in Puerto Rico. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 318(15):1498–1500.
56. Donofrio, P.D. 2017. Guillain-Barré Syndrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 23(5):1295–1309.
57. Dourado, M.E., Félix, R.H., da Silva, W.K.A.A., Queiroz, J.W. & Jeronimo, S.M.B.B. 2012. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: A Brazilian experience. *Acta Neurologica Scandinavica*. 125(1):47–53.
58. El-Gilany. 2019. Self-controlled Case Series Study (SCCSS): A Novel Research Method. *Asploro Journal of Biomedical and Clinical Case Reports*. 2(1):29–32.
59. Espérou, H., Jars-Guinestre, M.C., Bolgert, F., Raphaël, J.C. & Durand-Zaleski, I. 2000. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Intensive Care Medicine*. 26(8):1094–1100.
60. Esposito, S. & Longo, M.R. 2017. Guillain–Barré syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 16(1):96–101.
61. Esteghamati, A., Gouya, M.M., Keshtkar, A.A. & Mahoney, F. 2008a. Relationship between occurrence of Guillain-Barre syndrome and mass campaign of measles and rubella immunization in Iranian 5–14 years old children. *Vaccine*. 26(39):5058–5061.
62. Esteghamati, A., Gouya, M.M., Keshtkar, A.A. & Mahoney, F. 2008b. Relationship between occurrence of Guillain-Barre syndrome and mass campaign of measles and rubella immunization in Iranian 5–14 years old children. *Vaccine*. 26(39):5058–5061.
63. Farbu, E., Rudolph, T. & Stefansdottir, S. 2016. Guillain Barré syndrome - Incidence and clinical course in Southern Rogaland, Norway. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 141:33–37.
64. Farrington, C.P. & Hocine, M.N. 2010. Within-individual dependence in self-controlled case series models for recurrent events. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C: Applied Statistics*. 59(3):457–475.
65. Farrington, C.P., Whitaker, H.J. & Hocine, M.N. 2009. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics*. 10(1):3–16.

66. Fokke, C., van den Berg, B., Drenthen, J., Walgaard, C., van Doorn, P.A. & Jacobs, B.C. 2014. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 137(1):33–43.
67. Frenzen, P.D. 2008. Economic cost of Guillain-Barre syndrome in the United States. *Neurology*. 71(1):21–27.
68. Galvão, T.F. & Pereira, M.G. 2014. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 23(1):183–184.
69. GBD, 2017. 2017. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Disability Weights.
70. Gee, J., Sukumaran, L., Weintraub, E. & Vaccine Safety Datalink Team. 2017. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 35(43):5756–5758.
71. Gee, J., Sukumaran, L. & Weintraub, E. 2017. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 35(43):5756–5758.
72. Ghaderi, S., Gunnes, N., Bakken, I.J., Magnus, P., Trogstad, L. & Håberg, S.E. 2016. Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *European Journal of Epidemiology*. 31(1):67–72.
73. Ghebremichael-Weldeselassie, Y., Whitaker, H.J., Paddy Farrington, C. & Farrington, C.P. 2014. Self-controlled case series method with smooth age effect. *Statistics in Medicine*. 33(4):639–649.
74. Gibney, K.B., Toole, J.O., Sinclair, M. & Leder, K. 2014. International Journal of Infectious Diseases Disease burden of selected gastrointestinal pathogens in Australia, 2010. *International Journal of Infectious Diseases*. 28:176–185.
75. Gibney, K.B., O’Toole, J., Sinclair, M. & Leder, K. 2014. Disease burden of selected gastrointestinal pathogens in Australia, 2010. *International Journal of Infectious Diseases*. 28:176–185.
76. Godói, I.P., Da Silva, L.V.D., Sarker, A.R., Megiddo, I., Morton, A., Godman, B., Alvarez-Madrazo, S., Bennie, M., et al. 2018. Economic and epidemiological impact of dengue illness over 16 years from a public health system perspective in Brazil to inform future health policies including the adoption of a dengue vaccine. *Expert Review of Vaccines*. 17(12):1123–1133.
77. Goldstein, A., Venker, E. & Weng, C. 2017. Evidence appraisal: A scoping review, conceptual framework, and research agenda. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 24(6):1192–1203.
78. Govoni, V., Granieri, E., Manconi, M., Capone, J. & Casetta, I. 2003. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. *Journal of the Neurological Sciences*. 216(1):99–103.
79. Granieri, E., Andreasi, N.G., De Martin, P., Govoni, V., Castellazzi, M., Cesnik, E., Pugliatti, M. & Casetta, I. 2019. Incidence study of Guillain-

- Barré syndrome in the province of Ferrara, Northern Italy, between 2003 and 2017. A 40-year follow-up. *Neurological Sciences*. 40(3):603–609.
80. Grimes, D.A. & Schulz, K.F. 2002. Cohort studies: Marching towards outcomes. *Lancet*. 359(9303):341–345.
  81. Hafsteinsdóttir, B., Ólafsson, E. & Jakobsson, F. 2018. Incidence and outcome of Guillain-Barré syndrome in Iceland: A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 138(5):454–458.
  82. Hagen, K.M. & Ousman, S.S. 2021. The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 12(January):1–19.
  83. Hankey, G.J. 1987. Guillain-Barre syndrome in western Australia, 1980-1985. *Medical Journal of Australia*. 146(3):130–133.
  84. Hardy, T.A., Blum, S., McCombe, P.A. & Reddel, S.W. 2011. Guillain-Barré Syndrome: Modern Theories of Etiology.
  85. Hausman, D.M. 2012. Health, well-being, and measuring the burden of disease. *Population Health Metrics*. 10:1–7.
  86. Havelaar, A.H., De Wit, M.A.S., Van Koningsveld, R. & Van Kempen, E. 2000. Health burden in the Netherlands due to infection with thermophilic *Campylobacter* spp. *Epidemiology and Infection*. 125(3):505–522.
  87. Hernández, B. & Velasco-Mondragón, H.E. 2000. Cross-sectional studies. *Salud Publica de Mexico*. 42(5):447–455.
  88. Hessel, F. 2008. Burden of Disease Burden of disease(s) BT - Encyclopedia of Public Health. in W. Kirch (ed.). Dordrecht: Springer Netherlands. 94–96.
  89. Howlett, W.P., Vedeler, C.A., Nyland, H. & Aarli, J.A. 1996. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: A comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurologica Scandinavica*. 93(1):44–49.
  90. Hughes, R.A.C., Hadden, R.D.M., Gregson, N.A. & Smith, K.J. 1999. Pathogenesis of Guillain–Barre syndromé. *Journal of Neuroimmunology*. 100:74–97. [Online], Available: [www.elsevier.com/locate/jneuroim](http://www.elsevier.com/locate/jneuroim) [2017, December 17].
  91. Hunsberger, S. & Proschan, M.A. 2017. Simple Approaches to Analyzing Self-Controlled Case Series (SCCS) Data. *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 9(1):65–72.
  92. Hviid, A. & Laksafoss, A. 2021. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and non-targeted infectious disease hospitalisation: Population-based self-controlled case series analysis. *The Lancet Regional Health - Europe*. 10:100189.
  93. Ianca, Walgaard, Berg, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B.C. & van Doorn, P.A. 2014. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 10(8):469–482.
  94. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2014. Estatísticas de gênero : uma análise dos resultados do censo demográfico 2010. Estudos e pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica. 2–162.
  95. Joanna Briggs Institute. 2020. JBI Manual for Evidence Synthesis.

96. Khan, F., Pallant, J.F., Ng, L. & Bhasker, A. 2010. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain–Barre syndrome. *Journal of Neurology*. 257(12):2024–2031.
97. Kim, C., Rhie, S., Suh, M., Kang, D.R., Choi, Y.-C.C.Y.J., Bae, G.-R.R., Choi, Y.-C.C.Y.J., Jun, B.Y., et al. 2015. Pandemic influenza A vaccination and incidence of Guillain-Barré syndrome in Korea. *Vaccine*. 33(15):1815–1823.
98. Kinnunen, E., Junttila, O., Haukka, J. & Hovi, T. 1998. Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barre syndrome. *American Journal of Epidemiology*. 147(1):69–73.
99. Korinthenberg, R., Trollmann, R., Felderhoff-Müser, U., Bernert, G., Hackenberg, A., Hufnagel, M., Pohl, M., Hahn, G., et al. 2020. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *European Journal of Paediatric Neurology*.
100. Koul, R., Al-futaisi, A., Chacko, A., Fazalullah, M., Al-, S., Al-awaidy, S., Al-busaidy, S. & Al-mahrooqi, S. 2008. Original Article Clinical Characteristics of Childhood Guillain-Barré Syndrome. 23(3):158–161.
101. Koul, R., Al-Futaisi, A., Macki, N., Patel, P.K., Al-Balushi, H., Al-Abaidani, I. & Al-Abri, S.S. 2019. Incidence of Guillain-Barre’s Syndrome in Children under 15 Years of Age in Oman. *Journal of Pediatric Neurology*. 17(6):206–209.
102. Krauer, F., Riesen, M., Reveiz, L., Oladapo, O.T., Martínez-Vega, R., Porgo, T. V, Haefliger, A., Broutet, N.J., et al. 2017. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. *PLOS Medicine*. 14(1):e1002203.
103. Kuwabara, S. & Yuki, N. 2013. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *The Lancet Neurology*. 12(12):1180–1188.
104. Lackner, J., Weiss, M., Müller-Graf, C. & Greiner, M. 2019. The disease burden associated with *Campylobacter* spp. In Germany, 2014. *PLoS ONE*. 14(5).
105. Landaverde, J.M., Danovaro-Holliday, M.C., Trumbo, S.P., Pacis-Tirso, C.L. & Ruiz-Matus, C. 2010. Guillain-barré syndrome in children aged <15 years in Latin America and the caribbean: Baseline rates in the context of the influenza a (H1N1) pandemic. *Journal of Infectious Diseases*. 201(5):746–750.
106. Landim, P. et al. 2020. Revisão Sistemática da Literatura: Etiologia da Síndrome de Guillain-Barré Temporalidade ou Causalidade com procedimentos cirúrgicos e arbovíroses. 1–14.
107. Leonhard, S.E., Mandarakas, M.R., Gondim, F.A.A., Bateman, K., Ferreira, M.L.B., Cornblath, D.R., van Doorn, P.A., Dourado, M.E., et al. 2019. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 15(11):671–683.
108. Leonhard, S.E., Bresani-Salvi, C.C., Lyra Batista, J.D., Cunha, S., Jacobs, B.C., Ferreira, M.L.B. & Militão de Albuquerque, M. de F.P. 2020. Guillain-barré syndrome related to zika virus infection: A systematic review

- and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 14(4):1–24.
109. Li, L., Kulldorff, M., Russek-Cohen, E., Kawai, A.T. & Hua, W. 2015. Quantifying the impact of time-varying baseline risk adjustment in the self-controlled risk interval design. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 24(12):1304–1312.
  110. Li, R., Stewart, B. & Weintraub, E. 2016. Evaluating efficiency and statistical power of self-controlled case series and self-controlled risk interval designs in vaccine safety. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 26(4):686–693.
  111. Lima, M.E. de S., Bachur, T.P.R. & Aragão, G.F. 2019. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Trop.* 197:105064. [Online], Available: <https://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105064>.
  112. Liu, C.H., Yeh, Y.C., Huang, W.T., Chie, W.C. & Chan, K.A. 2020. Assessment of pre-specified adverse events following varicella vaccine: A population-based self-controlled risk interval study. *Vaccine*. 38(11):2495–2502.
  113. Lunn, M.P.T. & Sheikh, K.A. 2014. Peripheral Neuropathies. in *The Autoimmune Diseases Elsevier*. 757–776.
  114. Van Der Maas, N.A.T., Kramer, M.A., Jacobs, B.C., Van Soest, E.M., Dieleman, J.P., Kemmeren, J.M., De Melker, H.E. & Sturkenboom, M.C.J.M. 2011. Guillain-Barré syndrome: Background incidence rates in the Netherlands. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 16(3):243–249.
  115. Malta, J.M.A.S. 2019. Tendência das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil, 2008 a 2017. Universidade de Brasília. 1–9.
  116. Mangen, M.-J.J., Havelaar, A.H., Bernsen, R.A.J.A.M., Van Koningsveld, R. & De Wit, G.A. 2005. The costs of human *Campylobacter* infections and sequelae in the Netherlands: A DALY and cost-of-illness approach. *Food Economics - Acta Agriculturae Scandinavica, Section C*. 2(1):35–51.
  117. Mangen, M.J.J., Plass, D., Havelaar, A.H., Gibbons, C.L., Cassini, A., Mühlberger, N., Van Lier, A., Haagsma, J.A., et al. 2013. The pathogen- and incidence-based DALY approach: An appropriated methodology for estimating the burden of infectious diseases. *PLoS ONE*. 8(11).
  118. Mangen, M.J.J., Havelaar, A.H., Haagsma, J.A. & Kretzschmar, M.E.E. 2016. The burden of *Campylobacter*-associated disease in six European countries. *Microbial Risk Analysis*. 2–3:48–52.
  119. Matsui, N., Nodera, H., Kuzume, D., Iwasa, N., Unai, Y., Sakai, W., Miyazaki, Y., Yamazaki, H., et al. 2018. Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006–2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *European Journal of Neurology*. 25(5):718–724.

120. McGrogan, A., Madle, G.C., Seaman, H.E. & De Vries, C.S. 2009. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 32(2):150–163.
121. Méndez, N., Oviedo-Pastrana, M., Mattar, S., Caicedo-Castro, I. & Arrieta, G. 2017. Zika virus disease, microcephaly and Guillain-Barré syndrome in Colombia: Epidemiological situation during 21 months of the Zika virus outbreak, 2015-2017. *Archives of Public Health*. 75(1):1–11.
122. Miranda, S., Chaignot, C., Collin, C., Dray-spira, R., Weill, A. & Zureik, M. 2017. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases : A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine*. 35(36):4761–4768.
123. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D.G. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology*. 62(10):1006–1012.
124. Molinero, M.R., Varon, D., Holden, K.R., Sladky, J.T., Molina, I.B. & Cleaves, F. 2003. Epidemiology of childhood Guillain-Barré syndrome as a cause of acute flaccid paralysis in Honduras: 1989-1999. *Journal of Child Neurology*. 18(11):741–747.
125. Momen, A.A. & Shakurnia, A. 2017. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome in Children under 15 Years Old in Southwest Iran. *Biomedicine Hub*. 2(3):1–8.
126. Mora-Salamanca, A.F., Porrás-Ramírez, A. & De La Hoz Restrepo, F.P. 2020. Burden of disease due to microcephaly associated with the Zika virus in Colombia. *Cadernos de Saude Publica*. 36(11).
127. Muhammad Naveed Babur, F.S.D.A.A. 2014. Impact of Guillain Barre syndrome on psychosocial functionings of patients in Islamabad. *Pak J Neurological Sci* Apr - Jun 2014;9(2):7-11 1. 9(2).
128. Munhoz, R.P., Pedroso, J.L., Nascimento, F.A., De Almeida, S.M., Barsottini, O.G.P., Cardoso, F.E.C. & Teive, H.A.G. 2020. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 78(5):290–300.
129. Murray, C.J.L. 1994a. Global burden of disease Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years.
130. Murray, C.J.L. 1994b. Quantifying the burden of disease: The technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*. 72(3):429–445.
131. Murray, C.J.L. & Acharya, A.K. 1997. Understanding DALYs. *Journal of Health Economics*. 16(6):703–730.
132. Murray, C.J.L. & Lopez, A.D. 1994. Quantifying disability: Data, methods and results. *Bulletin of the World Health Organization*. 72(3):481–494.
133. Murray, C.J.L. & Lopez, A.D. 2017. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 390(10100):1460–1464.
134. Oehler, E., Watrin, L., Larre, P., Leparç-Goffart, I., Lastere, S., Valour, F., Baudouin, L., Mallet, H., et al. 2014. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia,

- December 2013. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 19(9). [Online], Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626205> [2017, May 22].
135. Oliveira, A.F. de M., Gallo, L.G., Bastos, M.M., Abrahão, A.A., Garcia, K.K.S., de Carvalho, J.K.S., Macedo, L. de P., de Araújo, W.N., et al. 2021. Costs of Guillain-Barré Syndrome in the Brazilian Federal District: the patients' perspective. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. (August, 6).
  136. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. 2016. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 5(1):1–10.
  137. Paddy Farrington, C., Anaya-Izquierdo, K., Whitaker, H.J., Hocine, M.N., Douglas, I. & Smeeth, L. 2011. Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods. *Journal of the American Statistical Association*. 106(494):417–426.
  138. Page, M.J., Moher, D., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., et al. 2021. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 372.
  139. Papri, N., Islam, Z., Leonhard, S.E., Mohammad, Q.D., Endtz, H.P. & Jacobs, B.C. 2021. Guillain-Barré syndrome in low-income and middle-income countries: challenges and prospects. *Nature Reviews Neurology*. 17(5):285–296.
  140. Parra, B., Lizarazo, J., Jiménez-Arango, J.A., Zea-Vera, A.F., González-Manrique, G., Vargas, J., Angarita, J.A., Zuñiga, G., et al. 2016. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *New England Journal of Medicine*. 375(16):1513–1523.
  141. Patone, M., Handunnetthi, L., Saatci, D., Pan, J., Katikireddi, S.V., Razvi, S., Hunt, D., Mei, X.W., et al. 2021. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*.
  142. Peixoto, H.M., Romero, G.A.S., De Araújo, W.N. & Fernandes de Oliveira, M.R. 2019. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Brazil: A cost-of-illness study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 113(5):252–258.
  143. Peric, S., Milosevic, V., Berisavac, I., Stojiljkovic, O., Beslac-Bumbasirevic, L., Marjanovic, I., Djuric, V., Djordjevic, G., et al. 2014. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in the Western Balkans. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 19(4):317–321.
  144. Petersen, I., Douglas, I. & Whitaker, H. 2016a. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *the bmj BMJ BMJ*. 354354:4515–4515.
  145. Petersen, I., Douglas, I. & Whitaker, H. 2016b. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ (Clinical research ed.)*. 354:i4515.

146. van der Pijl, J., Wilmshurst, J.M., van Dijk, M., Argent, A., Booth, J. & Zampoli, M. 2018. Acute flaccid paralysis in South African children: Causes, respiratory complications and neurological outcome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 54(3):247–253.
147. Pithadia, A.B. & Kakadia, N. 2010. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacological Reports*. 62(2):220–232.
148. Polakowski, L.L., Sandhu, S.K., Martin, D.B., Ball, R., Macurdy, T.E., Franks, R.L., Gibbs, J.M., Kropp, G.F., et al. 2013. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *American journal of epidemiology*. 178(6):962–973.
149. Poropatich, K.O., Walker, C.L.F., Black, R.E., Fischer Walker, C.L., Poropatich, K.O., Black, R.E., Walker, C.L.F. & Black, R.E. 2010. Quantifying the Association between Campylobacter Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *J HEALTH POPUL NUTR*. 28(6):545–552.
150. Puntasecca, C.J., King, C.H. & Labeaud, A.D. 2021. Measuring the global burden of Chikungunya and Zika viruses: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 15(3):1–18.
151. Rantala, H., Uhari, M. & Niemela, M. 1991. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barre syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 66(6):706–709.
152. Rozé, B., Najjioullah, F., Fergé, J.L., Dorléans, F., Apetse, K., Barnay, J.L., Daudens-Vaysse, E., Brouste, Y., et al. 2017. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Martinique in 2016: A Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*. 65(9):1462–1468.
153. Rudney, M. & Ferreira et al. 2020. Revisão Sistemática da Literatura: Etiologia da Síndrome de Guillain-Barré - temporalidade ou causalidade com as vacinas HPV e Influenza.
154. Salmon, D.A., Proschan, M., Forshee, R., Gargiullo, P., Bleser, W., Burwen, D.R., Cunningham, F., Garman, P., et al. 2013. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: A meta-analysis. *The Lancet*. 381(9876):1461–1468.
155. Salomon, J.A. 2014. Disability-Adjusted Life Years. in *Encyclopedia of Health Economics Vol. 1*. Elsevier. 200–203.
156. Sampaio, R.F. & Mancini M C. 2007. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 11(1):83–89.
157. dos Santos, T., Rodriguez, A., Almiron, M., Sanhueza, A., Ramon, P., de Oliveira, W.K., Coelho, G.E., Badaró, R., et al. 2016. Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *16(16):1598–1601*.
158. Schonberger, Honberger, L.B., Bregman, D.J., Sullivan-Bolyai, J.Z., KEENLYSIDE, R.A., ZIEGLER, D.W., RETAILLIAU, H.F., EDDINS, D.L. & BRYAN, J.A. 1979. Guillain-Barré Syndrome Following Vaccination in

- the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *American Journal of Epidemiology*. 95(1):65–73.
159. Sebastián, U.U., Ricardo, A.V.A., Alvarez, B.C., Cubides, A., Luna, A.F., Arroyo-Parejo, M., Acuña, C.E., Quintero, A. V., et al. 2017. Zika virus-induced neurological critical illness in Latin America: Severe Guillain-Barre Syndrome and encephalitis. *Journal of Critical Care*. 42:275–281.
  160. Sedano, M.J., Calleja, J., Canga, E. & Berciano, J. 1994. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 89(4):287–292.
  161. Sejvar, J.J., Kohl, K.S., Gidudu, J., Amato, A., Bakshi, N., Baxter, R., Burwen, D.R., Cornblath, D.R., et al. 2010. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 29(3):599–612.
  162. Sejvar, J.J., Baughman, A.L., Wise, M. & Morgan, O.W. 2011a. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 36(2):123–133.
  163. Sejvar, J.J., Baughman, A.L., Wise, M. & Morgan, O.W. 2011b. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 36(2):123–133.
  164. “Self-controlled Case Series Study ( SCCSS ): A Novel Research Method Asploro *Journal of Biomedical and Clinical Case Reports Self-controlled Case Series Study ( SCCSS ): A Novel Research Method*”. 2019. (June).
  165. Setia, M.S. 2016. Methodology series module 1: Cohort studies. *Indian Journal of Dermatology*. 61(1):21–25.
  166. Shahrizaila, N., Lehmann, H.C. & Kuwabara, S. 2021. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 397(10280):1214–1228.
  167. Sheikh, A.B., Chourasia, P.K., Javed, N., Chourasia, M.K., Suriya, S.S., Upadhyay, S., Ijaz, F., Pal, S., et al. 2021. Association of Guillain-Barre syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. *Journal of Neuroimmunology*. 355(5):577577.
  168. Shrestha, S.S., Swerdlow, D.L., Borse, R.H., Prabhu, V.S., Finelli, L., Atkins, C.Y., Owusu-Edusei, K., Bell, B., et al. 2011. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza a (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clinical Infectious Diseases*. 52(SUPPL. 1):75–82.
  169. Shui, I.M., Rett, M.D., Weintraub, E., Marcy, M., Amato, A.A., Sheikh, S.I., Ho, D., Lee, G.M., et al. 2012. Guillain-Barré syndrome incidence in a large United States cohort (2000-2009). *Neuroepidemiology*. 39(2):109–115.
  170. Siddaway, A.P., Wood, A.M. & Hedges, L. V. 2019. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology*. 70(1):747–770.

171. Da Silva, I.R.F., Frontera, J.A., De Filippis, A.M.B. & Do Nascimento, O.J.M. 2017. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurology*. 74(10):1190–1198.
172. Da Silveira, C.M., Salisbury, D.M. & De Quadros, C.A. 1997. Measles vaccination and Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 349(9044):14–16.
173. Simon, O., Acket, B., Forfait, C., Girault, D., Gourinat, A.-C., Millon, P., Daures, M., Vanhomwegen, J., et al. 2018. Zika virus outbreak in New Caledonia and Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Journal of neurovirology*. 24(3):362–368.
174. Solomon, T. & Willison, H. 2003. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 16(5):375–381.
175. Soto-Hernández, J.L., De León Rosales, S.P., Cañas, E.S.V., Cárdenas, G., Loza, K.C., Díaz-Quiñonez, J.A., López-Martínez, I., Jiménez-Corona, M.E., et al. 2019. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection: A prospective case series from Mexico. *Frontiers in Neurology*. 10(APR):1–6.
176. Souayah, N., Michas-Martin, P.A., Nasar, A., Krivitskaya, N., Yacoub, H.A., Khan, H. & Qureshi, A.I. 2011. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: Data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine*. 29(5):886–889.
177. Souayah, N., Yacoub, H.A., Khan, H.M.R.R., Farhad, K., Mehyar, L.S., Maybodi, L., Menkes, D.L. & Qureshi, A.I. 2012. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in the United States, A report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system (1990-2009). *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 14(2):66–71.
178. Sridharan, G.V., Tallis, R.C. & Gautam, P.C. 1993. Guillain-Barré Syndrome in the Elderly. *Gerontology*. 39(3):170–175.
179. Stang, A. 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
180. Stang, A., Jonas, S. & Poole, C. 2018. Case study in major quotation errors: a critical commentary on the Newcastle–Ottawa scale. *European Journal of Epidemiology*. 33(11):1025–1031.
181. Styczynski, A.R., Malta, J.M.A.S., Krow-Lucal, E.R., Percio, J., Nóbrega, M.E., Vargas, A., Lanzieri, T.M., Leite, P.L., et al. 2017. Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 11(8):1–13.
182. Suryapranata, F.S.T., Ang, C.W., Chong, L.L., Murk, J.L., Falconi, J. & Huits, R.M.H.G. 2016. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Aruba. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 94(6):1380–1384.
183. System for Information on Grey Literature in Europe. 2020. OpenGrey. [Online], Available: <http://www.opengrey.eu/> [2021, July 07].
184. Takeuchi, Y., Shinozaki, T. & Matsuyama, Y. 2018. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and

- sequence symmetry analysis for pharmacoepidemiological studies. *BMC Medical Research Methodology*. 18(1):1–15.
185. Thomas, D.L., Sharp, T.M., Torres, J., Armstrong, P.A., Munoz-Jordan, J., Ryff, K.R., Martinez-Quirones, A., Arias-Berríos, J., et al. 2016. Local Transmission of Zika Virus ? Puerto Rico, November 23, 2015–January 28, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 65(6):154–158.
  186. Tod, D., Booth, A. & Smith, B. 2021. Critical appraisal. *International Review of Sport and Exercise Psychology*. 0(0):1–21.
  187. Trujillo Gittermann, L.M., Valenzuela Feris, S.N. & von Oetinger Giacomani, A. 2020. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología*. 35(9):646–654.
  188. Umapathi, T. & Yuki, N. 2011. Pain in Guillain–Barré syndrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 11(3):335–339.
  189. Uncini, A., Shahrizaila, N. & Kuwabara, S. 2017. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: A review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 88(3):266–271.
  190. UNDP. 2017. A Socio-economic Impact Assessment of the Zika virus in Latin America and the Caribbean : with a focus on Brazil , Colombia and Suriname.
  191. Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M.A., Davies, N.W.S., Pollak, T.A., Tenorio, E.L., Sultan, M., Easton, A., et al. 2020. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*. 7(10):875–882.
  192. Velentgas, P., Amato, A.A., Bohn, R.L., Arnold Chan, K., Cochrane, T., Funch, D.P., Dashevsky, I., Duddy, A.L., et al. 2012. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 21(12):1350–1358.
  193. Vellozzi, C., Iqbal, S., Stewart, B., Tokars, J. & DeStefano, F. 2014. Cumulative risk of guillain-barré syndrome among vaccinated and unvaccinated populations during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *American Journal of Public Health*. 104(4):696–701.
  194. Vellozzi, C., Iqbal, S. & Broder, K. 2014. Guillain-barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: The epidemiologic evidence. *Clinical Infectious Diseases*. 58(8):1149–1155.
  195. Verboon, C., van Doorn, P.A. & Jacobs, B.C. 2017. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 88(4):346–352.
  196. Virus, Z. 2021. Zika Virus Overview. 21–23.
  197. Wachira, V.K. 2018. Etiologia da síndrome de Guillain-Barré – uma revisão sistemática de literatura: o que mudou em 10 anos?
  198. Wachira, V.K., Peixoto, H.M. & de Oliveira, M.R.F. 2019. Systematic review of factors associated with the development of Guillain–Barré syndrome 2007–2017: what has changed? *Tropical Medicine and International Health*. 24(2):132–142.

199. Wachira, V.K., Nascimento, G.L., Peixoto, H.M. & Oliveira, M.R.F. 2021. Burden of Disease of Guillain–Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014–2016. *Tropical Medicine & International Health*. 26(1):66–81.
200. Wakerley, B.R. & Yuki, N. 2013. Infectious and noninfectious triggers in Guillain–Barré syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*. 9(7):627–639.
201. Wakerley, B.R. & Yuki, N. 2015. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Practical neurology*. 15(2):90–99.
202. De Wals, P., Deceuninck, G., Boucher, R.M. & Ouakki, M. 2008. Risk of Guillain-Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec, Canada. *Clinical Infectious Diseases*. 46(8):75–78.
203. De Wals, P., Deceuninck, G., Toth, E., Boulianne, N., Brunet, D., Boucher, R.M., Landry, M. & De Serres, G. 2012. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 308(2):175–181.
204. Walteros, D.M., Soares, J., Styczynski, A.R., Abrams, J.Y., Galindo-Buitrago, J.I., Acosta-Reyes, J., Bravo-Ribero, E., Arteta, Z.E., et al. 2019. Long-term outcomes of Guillain-Barré syndrome possibly associated with Zika virus infection. *Plos One*. 14(8):e0220049.
205. Wang, X. & Cheng, Z. 2020. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest*. 158(1):S65–S71.
206. Wang, X. & Kattan, M.W. 2020. Cohort Studies: Design, Analysis, and Reporting. *Chest*. 158(1):S72–S78.
207. Watrin, L., Ghawché, F., Larre, P., Neau, J.-P., Mathis, S. & Fournier, E. 2016. Guillain–Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia. *Medicine*. 95(14):e3257.
208. Wells, G A, Shea, B, O’Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell, P. 2014. Newcote-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 8159.
209. Whitaker, H.J., Farrington, C.P., Spiessens, B. & Musonda, P. 2006. Tutorial in biostatistics: The self-controlled case series method. *Statistics in Medicine*. 25(10):1768–1797.
210. Whitaker, H.J., Hocine, M.N. & Farrington, C.P. 2009a. The methodology of self-controlled case series studies. *Statistical Methods in Medical Research*. 18(1):7–26.
211. Whitaker, H.J., Hocine, M.N. & Farrington, C.P. 2009b. The methodology of self-controlled case series studies. *Statistical Methods in Medical Research*. 18(1):7–26.
212. WHO. 2016. Zika virus situation report 5-02-2016. World Health Organization. (5 February 2016):6. [Online], Available: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-february-2016/en/](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-february-2016/en/).

213. Wijdicks, E.F.M., Klein, C.J., Lanier, W.L., Jopke, T.L., Sankey, K.D. & Smith, N.M. 2017. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 92:467–479.
214. Willison, H.J., Jacobs, B.C. & Van Doorn, P.A. 2016. Seminar Guillain-Barré syndrome. *www.thelancet.com*. 388(13):717–727.
215. Willison, H.J., Jacobs, B.C. & van Doorn, P.A. 2016. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 388(10045):717–727.
216. Winner, S.J. & Evans, J.G. 1993. Guillain-barré syndrome in oxfordshire: Clinical features in relation to age. *Age and Ageing*. 22(3):164–170.
217. Wise, M.E., Viray, M., Sejvar, J.J., Lewis, P., Baughman, A.L., Connor, W., Danila, R., Giambone, G.P., et al. 2012. Guillain-Barré syndrome during the 2009-2010 H1N1 influenza vaccination campaign: Population-based surveillance among 45 million Americans. *American Journal of Epidemiology*. 175(11):1110–1119.
218. Wong, A.H.Y., Umapathi, T., Shahrizaila, N., Chan, Y.C., Kokubun, N., Fong, M.K., Chu, Y.P., Lau, P.K., et al. 2014a. The value of comparing mortality of Guillain–Barré syndrome across different regions. *Journal of the Neurological Sciences*. 344(1–2):60–62.
219. Wong, A.H.Y., Umapathi, T., Shahrizaila, N., Chan, Y.C., Kokubun, N., Fong, M.K., Chu, Y.P., Lau, P.K., et al. 2014b. The value of comparing mortality of Guillain–Barré syndrome across different regions. *Journal of the Neurological Sciences*. 344(1–2):60–62.
220. World Health Organisation. 2002. Summary Measures of Population Health Concepts, Ethics, Measurement and Applications.
221. World Health Organisation. 2019. Epidemiology update. WHO Publications. [Online], Available: <https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update>.
222. World Health Organization. 2016. Table1. Countries and territories that have reported mosquito-borne Zika virus transmission. *Oms. (Ihr 2005)*:171082.
223. World Health Organization. 2019. Countries and territories with current or previous Zika virus transmission by WHO regional office. *Who. (July)*:2019.
224. Yih, W.K., Lee, G.M., Lieu, T.A., Ball, R., Kulldorff, M., Rett, M., Wahl, P.M., McMahon-Walraven, C.N., et al. 2012. Surveillance for Adverse Events Following Receipt of Pandemic 2009 H1N1 Vaccine in the Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) System, 2009-2010. *American Journal of Epidemiology*. 175(11):1120–1128.

## 9. Apêndices

### Apêndice 1: Lista dos estudos incluídos

- 1 Aladro-Benito Y, Conde-Sendin MA, Muñoz-Fernández C, Pérez-Correa S, Alemany-Rodríguez MJ, Fiuza-Pérez MD, et al. [Guillain-Barré syndrome in the northern area of Gran Canaria and the island of Lanzarote]. *Rev Neurol [Internet]*. 2002;35(8):705–10.
- 2 Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García López FJ, Ara-Callizo JR, Avellanal F, Casasnovas C, et al. Guillain-Barré syndrome following the 2009 pandemic monovalent and seasonal trivalent influenza vaccination campaigns in Spain from 2009 to 2011: outcomes from active surveillance by a neurologist network, and records from a country-wide hospital discharg. *BMC Neurol*. 2016;16(1):75.
- 3 Al-Hakem H, Sindrup SH, Andersen H, de la Cour CD, Lassen LL, van den Berg B, et al. Guillain–Barré syndrome in Denmark: a population-based study on epidemiology, diagnosis and clinical severity. *J Neurol*. 2019;266(2):440–9.
- 4 Aragonès, J. M., Altimiras, J., Alonso, F., Celedón, G., Alfonso, S., Roura, P., & Moreira, A. (2018). Incidencia y características clínicas del síndrome de Guillain-Barré en la comarca de Osona (Barcelona, España) (2003-2016). *Neurología*, 1(1), 1–6.
- 5 Arami MA, Yazdchi M, Khandaghi R. Epidemiology and characteristics of Guillain-Barré syndrome in the northwest of Iran. *Ann Saudi Med*. 2006;26(1):22–7.
- 6 Bardenheier BH, Duderstadt SK, Engler RJM, McNeil MM. Adverse events following pandemic influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccinations during the 2009–2010 season in the active component U.S. military and civilians aged 17–44 years reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine*. 2016;34(37):4406–14.
- 7 Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, et al. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):197–204.
- 8 Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP. Recurrent guillain-barré syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):800–4.
- 9 Benedetti L, Briani C, Beronio A, Massa F, Giorli E, Sani C, et al. Increased incidence of axonal Guillain-Barré syndrome in La Spezia area of Italy: A 13-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(1):80–6.
- 10 Benedetti MD, Pugliatti M, Dalessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, et al. A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barre Syndrome in Italy. the ITANG Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(2):90–9.
- 11 Bogliun G, Beghi E. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(2):100–6.

- 12 Cea G, Jara P, Quevedo F. Características epidemiológicas del síndrome de Guillain-Barré en población chilena: Estudio hospitalario en un período de 7 años. *Rev Med Chil.* 2015;143(2):183–9.
- 13 Chen Y, Ma F, Zhang J, Chu X, Xu Y. Population incidence of Guillain-Barré syndrome in parts of China: Three large populations in Jiangsu province, 2008-2010. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):124–9.
- 14 Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, De Pedro-Cuesta J. Epidemiological surveillance of Guillain-Barre syndrome in Sweden, 1996- 1997. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(2):104–11.
- 15 Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, de Pedro-Cuesta J. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol.* 2000;7(1):11–6.
- 16 Cheng Q, Wang DS, Jiang GX, Han H, Zhang Y, Wang WZ, et al. Distinct pattern of age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China. *J Neurol.* 2002;249(1):25–32.
- 17 Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R, et al. Guillain-Barré syndrome: A prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology.* 2003;60(7):1146–50.
- 18 Chroni E, Papapetropoulos S, Gioldasis G, Ellul J, Diamadopoulos N, Papapetropoulos T. Guillain-Barré syndrome in Greece: Seasonality and other clinico-epidemiological features. *Eur J Neurol.* 2004;11(6):383–8.
- 19 Crawford NW, Cheng A, Andrews N, Charles PG, Clothier HJ, Day B, et al. Guillain-Barré syndrome following pandemic (H1N1) 2009 influenza A immunisation in Victoria: A self-controlled case series. *Med J Aust.* 2012;197(10):574–8.
- 20 Cuadrado JI, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J, et al. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998-1999: The view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci.* 2004;25(2):57–65.
- 21 Cuadrado JI, De Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J, et al. Guillain-Barré syndrome in Spain, 1985-1997: Epidemiological and public health views. *Eur Neurol.* 2001;46(2):83–91.
- 22 Da Silveira CM, Salisbury DM, De Quadros CA. Measles vaccination and Guillain-Barre syndrome. *Lancet.* 1997;349(9044):14–6.
- 23 De Wals P, Deceuninck G, Boucher RM, Ouakki M. Risk of Guillain-Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):75–8.
- 24 De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;308(2):175–81
- 25 Dias-Tosta E, Kückelhaus CS. Guillain barré syndrome in a population less than 15 years old in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(2 B):367–73.
- 26 Dourado ME, Félix RH, da Silva WKA, Queiroz JW, Jeronimo SMB. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: A Brazilian experience. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(1):47–53.
- 27 Esteghamati A, Gouya MM, Keshtkar AA, Mahoney F. Relationship between occurrence of Guillain-Barre syndrome and mass campaign

- of measles and rubella immunization in Iranian 5-14 years old children. *Vaccine*. 2008;26(39):5058–61.
- 28 Farbu E, Rudolph T, Stefansdottir S. Guillain Barré syndrome - Incidence and clinical course in Southern Rogaland, Norway. *Clin Neurol Neurosurg* . 2016;141:33–7.
- 29 Farkkila M, Kinnunen E, Weckstrom P. Survey of Guillain-Barre syndrome in southern Finland. *Neuroepidemiology*. 1991;10(5–6):236–41.
- 30 Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2017;35(43):5756–8.
- 31 Gensicke H, Datta AN, Dill P, Schindler C, Fischer D. Increased incidence of Guillain-Barré syndrome after surgery. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1239–44.
- 32 Govoni V, Granieri E, Casetta I, Tola MR, Paolino E, Fainardi E, et al. The incidence of Guillain-Barré syndrome in Ferrara, Italy: Is the disease really increasing? *J Neurol Sci*. 1996;137(1):62–8.
- 33 Govoni V, Granieri E, Manconi M, Capone J, Casetta I. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):99–103.
- 34 Govoni V, Granieri E, Tola MR, Casetta I, Ruppi P, Vaghi L. The frequency of clinical variants of Guillain-Barre syndrome in Ferrara, Italy. *J Neurol*. 1999;246(11):1010–4.
- 35 Granieri E, Andreasi NG, De Martin P, Govoni V, Castellazzi M, Cesnik E, et al. Incidence study of Guillain-Barré syndrome in the province of Ferrara, Northern Italy, between 2003 and 2017. A 40-year follow-up. *Neurol Sci*. 2019;40(3):603–9.
- 36 Guimarães Rocha MS, Dozzi Brucki SM, De Siqueira Carvalho AA, Poti Lima ÚW. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1):33–7.
- 37 Hafsteinsdóttir B, Ólafsson E, Jakobsson F. Incidence and outcome of Guillain-Barré syndrome in Iceland: A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(5):454–8.
- 38 Halpin, A. L., Gu, W., Wise, M. E., Sejvar, J. J., Hoekstra, R. M., & Mahon, B. E. (2018). Post-Campylobacter Guillain Barré Syndrome in the USA: secondary analysis of surveillance data collected during the 2009-2010 novel Influenza A (H1N1) vaccination campaign. *Epidemiology and Infection*, 146(13), 1740–1745.
- 39 Hankey GJ. Guillain-Barre syndrome in western Australia, 1980-1985. *Med J Aust*. 1987;146(3):130–3.
- 40 Howlett WP, Vedeler CA, Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: A comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(1):44–9.
- 41 Jiang GX, Cheng Q, Link H, De Pedro-Cuesta J. Epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in Sweden, 1978-93. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(5):447–53.
- 42 Kim C, Rhie S, Suh M, Kang DR, Choi YJ, Bae GR, et al. Pandemic influenza A vaccination and incidence of Guillain-Barré syndrome in Korea. *Vaccine*. 2015;33(15):1815–23.

- 43 Kinnunen E, Junntila O, Haukka J, Hovi T. Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barre syndrome. *Am J Epidemiol.* 1998;147(1):69–73.
- 44 Koul R, Al-Fuitaisi A, Macki N, Patel PK, Al-Balushi H, Al-Abaidani I, et al. Incidence of Guillain-Barre's Syndrome in Children under 15 Years of Age in Oman. *J Pediatr Neurol.* 2019;17(6):206–9.
- 45 Koul R, Al-futaisi A, Chacko A, Fazalullah M, Al- S, Al-awaidy S, et al. Original Article Clinical Characteristics of Childhood Guillain-Barré Syndrome. 2008;23(3):158–61.
- 46 Landaverde JM, Danovaro-Holliday MC, Trumbo SP, Pacis-Tirso CL, Ruiz-Matus C. Guillain-barré syndrome in children aged <15 years in Latin America and the caribbean: Baseline rates in the context of the influenza a (H1N1) pandemic. *J Infect Dis.* 2010;201(5):746–50.
- 47 Larsen JP, Kvale G, Nyland H. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome in the county of Hordaland, Western Norway. *Acta Neurol Scand.* 1985;71(1):43–7.
- 48 Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis AP, Lagos G. Guillain-Barré syndrome in northwest Greece. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(3):167–73.
- 49 Matsui, N., Nodera, H., Kuzume, D., Iwasa, N., Unai, Y., Sakai, W., ... Kaji, R. Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006–2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *European Journal of Neurology*, 2018;25(5), 718–724.
- 50 Mayet A, Ligier C, Gache K, Manet G, Nivoix P, Dia A, et al. Adverse events following pandemic influenza vaccine Pandemrix® reported in the French military forces-2009-2010. *Vaccine.* 2011;29(14):2576–81.
- 51 Molinero MR, Varon D, Holden KR, Sladky JT, Molina IB, Cleaves F. Epidemiology of childhood Guillain-Barré syndrome as a cause of acute flaccid paralysis in Honduras: 1989-1999. *J Child Neurol.* 2003;18(11):741–7.
- 52 Momen AA, Shakurnia A. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome in Children under 15 Years Old in Southwest Iran. *Biomed Hub.* 2017;2(3):1–8.
- 53 Myers TR, McCarthy NL, Panagiotakopoulos L, Omer SB. Estimation of the incidence of guillain-Barré syndrome during pregnancy in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(3):1–3.
- 54 Polakowski LL, Sandhu SK, Martin DB, Ball R, Macurdy TE, Franks RL, et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Epidemiol.* 2013;178(6):962–73.
- 55 Paolino E, Govoni V, Tola MR, Casetta I, Granieri E. Incidence of the Guillain-Barre syndrome in Ferrara, Northern Italy, 1981-1987. *Neuroepidemiology.* 1991;10(3):105–11.
- 56 Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junntila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barré syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr.* 2001;138(2):250–4.
- 57 Peric S, Milosevic V, Berisavac I, Stojiljkovic O, Beslac-Bumbasirevic L, Marjanovic I, et al. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in the Western Balkans. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(4):317–21.

- 58 Rantala H, Uhari M, Niemela M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child*. 1991;66(6):706–9.
- 59 Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RAC. Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):74–7.
- 60 Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, Dorléans F, Apetse K, Barnay JL, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Martinique in 2016: A Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(9):1462–8.
- 61 Salinas JL, Major CG, Pastula DM, Dirlikov E, Styczynski A, Luciano CA, et al. Incidence and clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome before the introduction of Zika virus in Puerto Rico. *J Neurol Sci [Internet]*. 2017;377:102–6.
- 62 Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(4):287–92.
- 63 Shui IM, Rett MD, Weintraub E, Marcy M, Amato AA, Sheikh SI, et al. Guillain-Barré syndrome incidence in a large United States cohort (2000-2009). *Neuroepidemiology*. 2012;39(2):109–15.
- 64 Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M. The incidence and triggers of adult-onset Guillain-Barré syndrome in southwestern Finland 2004-2013. *Eur J Neurol*. 2015;22(2):292–8.
- 65 Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: Data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine*. 2011;29(5):886–9.
- 66 Souayah N, Yacoub HA, Khan HMR, Farhad K, Mehyar LS, Maybodi L, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in the United States, A report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system (1990-2009). *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;14(2):66–71.
- 67 Suryapranata FST, Ang CW, Chong LL, Murk JL, Falconi J, Huits RMHG. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Aruba. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(6):1380–4.
- 68 Van Der Maas NAT, Kramer MA, Jacobs BC, Van Soest EM, Dieleman JP, Kemmeren JM, et al. Guillain-Barré syndrome: Background incidence rates in the Netherlands. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(3):243–9.
- 69 Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Arnold Chan K, Cochrane T, Funch DP, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]*. 2012 Dec [cited 2017 Jul 19];21(12):1350–8.
- 70 Vellozzi C, Iqbal S, Stewart B, Tokars J, DeStefano F. Cumulative risk of guillain-barré syndrome among vaccinated and unvaccinated populations during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Am J Public Health*. 2014;104(4):696–701.
- 71 Winner SJ, Evans JG. Age-specific incidence of Guillain-Barrésyndrome in Oxfordshire. *Qjm*. 1990;77(3):1297–304.

- 72 Wise ME, Viray M, Sejvar JJ, Lewis P, Baughman AL, Connor W, et al. Guillain-Barré syndrome during the 2009-2010 H1N1 influenza vaccination campaign: Population-based surveillance among 45 million Americans. *Am J Epidemiol.* 2012;175(11):1110–9.

### **Desenho do estudo**

1. Del Carpio-Orantes, L, Moguel K G, Perfecto Arroyo AM, Mata-Miranda P M, Aladama-Moreno PN L-CI. Guillain Barré Syndrome in Arbovirus Outbreak in Veracruz, Mexico: The Follow-up to 3 Years of the Pandemic. 2019;6(Suppl 2):2019.
2. CDC. Vol ER. Morbidity and Mortality Weekly Report Preliminary Results : Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A ( H1N1 ) 2009 Monovalent Vaccine — United States , 2009 – 2010. Mmwr Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:2009–10.
3. Potter RC, Kaneene JB. A descriptive study of Guillain-Barré syndrome in high and low Campylobacter jejuni incidence regions of Michigan: 1992-1999. Neuroepidemiology. 2003;22(4):245–8.
4. Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, De Serres G. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. Expert Rev Vaccines. 2018;17(1):99–102.
5. Dirlikov E, Kniss K, Major C, Thomas D, Virgen CA, Mayshack M, et al. Guillain-barré syndrome and healthcare needs during zika virus transmission, Puerto Rico, 2016. Emerg Infect Dis. 2017;23(1):134–6.
6. Domínguez Moreno R, Tolosa Tort P, Patiño Tamez A, Quintero Bauman A, Collado Frías DK, Miranda Rodríguez MG, et al. Mortalidad asociada al diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré en adultos ingresados en instituciones del sistema sanitario mexicano. Rev Neurol. 2014;58(01):4.
7. Esack A, Teelucksingh S. The Guillain-Barré syndrome at two hospitals in Trinidad, West Indies: a review of 26 patients TT - El síndrome de Guillain-Barré en Trinidad, West Indies: una revisión de 26 pacientes. West Indian med j. 2010;59(5):514–7.
8. Howitz MF, Mølbak K. Campylobacter, polyneuropathy, and Guillain-Barré syndrome in Denmark, 1994-2003. Scand J Infect Dis. 2007;39(2):160–2.
9. Islam Z. High Incidence of Guillain-Barre Syndrome in Children, Bangladesh. Emerg Infect Dis [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2017 Jul 13];17(7):1317–8.
10. Jiang GX, Cheng QI, De Pedro-Cuesta J. Basis for public health surveillance of Guillain-Barre syndrome in Sweden. Eur J Public Health. 1998;8(3):197–202.
11. Joob B, Wiwanitkit V. Incidence of guillain-barré syndrome among zika virus infected cases: A report from Thailand. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(1):63.
12. Lehmann HC, Köhne A, Meyer zu Hörste G, Kieseier BC. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Germany. Vol. 12, Journal of the peripheral nervous system : JPNS. United States; 2007. p. 285.
13. Lessa R, Castillo M, Azevedo R, Azevedo F, Azevedo H. Neurological complications after H1N1 influenza vaccination: Magnetic resonance imaging findings. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72(7):496–9.
14. Munayco C V., Soto Cabezas MG, Reyes MF, Arica Gutiérrez JA, Napanga Saldaña O. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2019 Mar 20;36(1):10.
15. Senior K. Guillain-Barré incidence after campylobacter infection. Lancet Infect Dis. 2006;6(9):549.

16. Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):1–13.
17. Tasher D, Kopel E, Anis E, Grossman Z, Somekh E. Causality assessment of serious neurologic adverse events following the bOPV national vaccination campaign in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(10):590–3.
18. Verity C, Stellitano L, Winstone AM, Stowe J, Andrews N, Miller E. Pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccination, preceding infections and clinical findings in UK children with Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(6):532–8.
19. Asiri S, Altwaijri WA, Ba-Armah D, Rumayyan A Al, Alrifai MT, Salam M, et al. Prevalence and outcomes of guillain-barré syndrome among pediatrics in Saudi Arabia: A 10-year retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:627–35.

### **Não avalia o desfecho de interesse**

20. Choe YJ, Cho H, Kim SN, Bae G-R, Lee J-K. Serious adverse events following receipt of trivalent inactivated influenza vaccine in Korea, 2003–2010. *Vaccine* [Internet]. 2011 Oct 13 [cited 2017 Jul 30];29(44):7727–32.
21. da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento OJM do. Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults. *JAMA Neurol* [Internet]. 2017;1–9.
22. Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Rosella L, MacKie CO, Achonu C, et al. Estimating background rates of Guillain-Barré Syndrome in Ontario in order to respond to safety concerns during pandemic H1N1/09 immunization campaign. *BMC Public Health*. 2011;11:1–9.
23. Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, et al. A multicentre prospective study of Guillain-Barré Syndrome in Japan: A focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):110–4.
24. Moro ML, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magrini N. A population based cohort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria® in Emilia-Romagna region, Italy-Part Two. *Vaccine*. 2013;31(10):1438–46.
25. Jain RS, Kookna JC, Srivastva T, Jain R. Guillain-barre syndrome in indian population: A retrospective study. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(May):56–9.
26. Tang J, Dai Y, Li M, Cheng M, Hong S, Jiang L, et al. Guillain-Barré syndrome in Chinese children: A retrospective analysis. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2011;45(4):233–7.
27. Gable KL, Afshari Z, Sufit RL, Allen JA. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy after vaccination. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013;14(3):117–22.

## **Tipo de população (casos sem validação pelos critérios internacionais e casos prováveis)**

28. Oliveira JA, Firmino MFF, Cavalcanti DBA. Guillain-Barré syndrome associated with arboviruses in the state of Pernambuco in 2016. *Fisioter em Mov.* 2019;32:1–10
29. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barre syndrome: Incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology [Internet]*. 2008 Apr 29;70(18):1608–13.
30. Ancona P, Bailey M, Bellomo R. Characteristics, incidence and outcome of patients admitted to intensive care unit with Guillain-Barre syndrome in Australia and New Zealand. *J Crit Care.* 2018;45:58–64.
31. Auger N, Quach C, Healy-Profítos J, Dinh T, Chassé M. Early predictors of Guillain-Barré syndrome in the life course of women. *Int J Epidemiol.* 2018;47(1):280–8.
32. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population-based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ.* 2011;343:1–14.
33. Brito KGDS, dos Santos EB, Lucas LDSM, Orsini M, Fiorelli R, Teixeira S, et al. Prevalence of neurological complications associated with zika virus in a Brazilian metropolis. *Neurol Int.* 2018;10(2):61–4.
34. Chunga-Vallejos E, Serrano-Cajo L, Díaz-Vélez C. Características clínico epidemiológicas del síndrome de Guillain Barré en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2012 – 2018. *Rev del Cuerpo Médico del HNAAA.* 2020;13(1):37–42.
35. Delannoy A, Rudant J, Chaignot C, Bolgert F, Mikaeloff Y, Weill A. Guillain-Barré syndrome in France: a nationwide epidemiological analysis based on hospital discharge data (2008–2013). *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(1):51–8.
36. Fonseca T, Cardoso T, Perdigão S, Sarmento A, Morgado R CM. Síndrome de guillain-barré. *Acta Med Port.* 2004;17:119–22.
37. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome. *Clin Immunol.* 2003;107(2):116–21.
38. Ghaderi S, Gunnes N, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(1):67–72.
39. Glaser CA, Winter K, DuBray K, Harriman K, Uyeki TM, Sejvar J, et al. A population-based study of neurologic manifestations of severe influenza A(H1N1)pdm09 in california. *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):514–20.
40. Grave C, Boucheron P, Rudant J, Mikaeloff Y, Tubert-Bitter P, Escolano S, et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study. *Neurology.* 2020;94(20):e2168–79.
41. Hauck LJ, White C, Feasby TE, Zochodne DW, Svenson LW, Hill MD. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Alberta, Canada: An administrative data study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(3):318–20.
42. Hense S, Schink T, Kreisel SH, Marcelon L, Simondon F, Tahden M, et al. Estimation of background incidence rates of guillain-barré syndrome in

- Germany-A retrospective cohort study with electronic healthcare data. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3–4):244–52.
43. Huang WT, Yang HW, Liao TL, Wu WJ, Yang SE, Chih YC, et al. Safety of Pandemic (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines in Taiwan: A Self-Controlled Case Series Study. *PLoS One*. 2013;8(3).
  44. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1301–4.
  45. Jasem J, Marof K, Nawar A, Khalaf Y, Aswad S, Hamdani F, et al. Guillain-Barré syndrome as a cause of acute flaccid paralysis in Iraqi children: A result of 15 years of nation-wide study. *BMC Neurol*. 2013;13
  46. Juurlink DN. Guillain-Barré Syndrome After Influenza Vaccination in Adults. *Arch Intern Med [Internet]*. 2006 Nov 13;166(20):2217.
  47. Kawai AT, Li L, Kulldorff M, Vellozzi C, Weintraub E, Baxter R, et al. Absence of associations between influenza vaccines and increased risks of seizures, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, or anaphylaxis in the 2012-2013 season. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):548–53.
  48. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: A self-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):769–76.
  49. Leung J, Sejvar JJ, Soares J, Lanzieri TM. Guillain-Barré syndrome and antecedent cytomegalovirus infection, USA 2009–2015. *Neurol Sci*. 2020;41(4):885–91
  50. Liou LS, Chung CH, Wu YT, Tsao CH, Wu YF, Chien WC, et al. Epidemiology and prognostic factors of inpatient mortality of Guillain-Barré syndrome: A nationwide population study over 14 years in Asian country. *J Neurol Sci [Internet]*. 2016;369:159–64.
  51. McCarthy N, Andersson Y, Jormanainen V, Gustavsson O, Giesecke J. The risk of Guillain-Barre syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Epidemiol Infect*. 1999;122(1):15–7.
  52. McCarthy N, Giesecke J. Re: “Incidence of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*” (multiple letters). *Am J Epidemiol*. 2001;154(6):590.
  53. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine*. 2017;35(36):4761–8.
  54. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quincampoix JC, Raphaël JC, Durand MC, et al. Guillain-barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):837–44.
  55. Perez-Vilar S, Wernecke M, Arya D, Lo AC, Lufkin B, Hu M, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination among U.S. Medicare beneficiaries during the 2017–2018 season. *Vaccine*. 2019;37(29):3856–65.
  56. Rivera-Lillo G, Torres-Castro R, Burgos PI, Varas-Díaz G, Vera-Urbe R, Puppo H, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Chile: a population-based study. *J Peripher Nerv Syst [Internet]*. 2016 Dec;21(4):339–44.
  57. Scallan Walter EJ, Crim SM, Bruce BB, Griffin PM. Incidence of *Campylobacter*-Associated Guillain-Barré Syndrome Estimated from Health Insurance Data. *Foodborne Pathog Dis*. 2020;17(1):23–8.

58. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Ruuskanen JO, Rautava P, Kytö V. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Finland 2004–2014. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(4):440–5.
59. Sivadon-Tardy V, Porcher R, Orlikowski D, Ronco E, Gault E, Roussi J, et al. Increased incidence of *Campylobacter jejuni*-associated Guillain-Barré syndromes in the Greater Paris area. *Epidemiol Infect.* 2014;142(8):1609–13.
60. Skufca J, Ollgren J, Ruokokoski E, Lyytikäinen O, Nohynek H. Incidence rates of Guillain Barré (GBS), chronic fatigue/systemic exertion intolerance disease (CFS/SEID) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) prior to introduction of human papilloma virus (HPV) vaccination among adolescent girls in Finla. *Papillomavirus Res [Internet].* 2017;3(March):91–6.
61. Souayah N, Nasar A, Suri MFK, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States: data from the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005). *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009 Sep ;11(1):1–6.
62. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom general practice research database. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):382–8.
63. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ. Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection in England, 2000-2001. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):307–10.
64. Tolosa N, Tinker SC, Pacheco O, Valencia D, Botero DS, Tong VT, et al. Zika Virus Disease in Children in Colombia, August 2015 to May 2016. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(6):537–45.
65. Top KA, Desai S, Moore D, Law BJ, Vaudry W, Halperin SA, et al. Guillain-Barré syndrome after immunization in Canadian children (1996-2012). *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(12):1411–3.
66. Varsik P, Traubner P, Cernacek J, Traubnerova R. Influence of geomedical factors on Guillain-Barré syndrome incidence in the region of western Slovakia. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103(1):30–3.
67. Velásquez-Pérez L, Ramírez-Crescencio MA. [Neurological disease surveillance and mandatory reporting: a trend and outcome of the national neurological institute of health in Mexico City from 2005 to 2011]. *Gac Med Mex.*;150(6):540–51.
68. Yaghi S, Beshyah W, Beshyah A, Lokhandwala A, Beshyah S. Guillain-Barré syndrome in the United Arab Emirates: A sixteen-year experience of a single center. *Ibnosina J Med Biomed Sci.* 2018;10(4):125.
69. Júnior M E T, Síndrome de Guillain Barré: Epidemiologia , Prognóstico e Fatores de Risco Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2015.

### **Sobreposição de resultados**

70. Bogliun G, Beghi E. Validity of hospital discharge diagnoses for public health surveillance of the Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci.* 2002;23(3):113–7.

### **Incidência não especificada entre os casos e não casos**

71. Haghghi AB, Banihashemi MA, Zamiri N, Sabayan B, Heydari ST, Safari A, et al. Seasonal variation of Guillain-Barré syndrome admission in a large tertiary referral center in Southern Iran: A 10 year analysis. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21(2):60–3.
72. Levison LS, Thomsen RW, Markvardsen LK, Christensen DH, Sindrup SH, Andersen H. Pediatric Guillain-Barré Syndrome in a 30-Year Nationwide Cohort. *Pediatr Neurol*. 2020;107:57–63.
73. Levison LS, Thomsen RW, Christensen DH, Mellekjær T, Sindrup SH, Andersen H. Guillain-barré syndrome in Denmark: Validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. *Clin Epidemiol*. 2019;11:275–83.
74. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017;35(13):1729–32.
75. Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, Miller E. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series. *Vaccine*. 2011 Oct 19;29(45):7878–82.
76. Dodd CN, Romio SA, Black S, Vellozzi C, Andrews N, Sturkenboom M, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barré Syndrome following Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *Vaccine*. 2013 Sep;31(40):4448–58.
77. Greene SK, Rett M, Weintraub ES, Li L, Yin R, Amato AA, et al. Risk of confirmed guillain-barré syndrome following receipt of monovalent inactivated influenza A (H1N1) and seasonal influenza vaccines in the vaccine safety datalink project, 2009-2010. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1100–9.
78. Prestel J, Volkens P, Mentzer D, Lehmann HC, Hartung H-P, Keller-Stanislawski B. Risk of Guillain-Barré syndrome following pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 May 22];23(11):1192–204.
79. Romio S, Weibel D, Dieleman JP, Olberg HK, de Vries CS, Sammon C, et al. Guillain-Barré Syndrome and Adjuvanted Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Vaccines: A Multinational Self-Controlled Case Series in Europe. Bouvier NM, editor. *PLoS One*. 2014 Jan 3 ;9(1):e82222.
80. Yih WK, Lee GM, Lieu TA, Ball R, Kulldorff M, Rett M, et al. Surveillance for adverse events following receipt of pandemic 2009 H1N1 vaccine in the post-licensure rapid immunization safety monitoring (PRISM) system, 2009-2010. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1120–8.
81. Tokars JI, Lewis P, DeStefano F, Wise M, Viray M, Morgan O, et al. The Risk of Guillain-Barré Syndrome Associated with Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine and 2009-2010 Seasonal Influenza Vaccines: Results from Self-Controlled Analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2012 May;21(5):546–52.
82. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(5):433–44.

**Apêndice 3:** Características principais dos estudos incluídos por região da Organização Mundial da Saúde e por desenho de estudo, 1985-2020.

**Região da Europa: Estudos de coorte**

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Alcalde-Cabero et al, 2016	Espanha	coorte não concorrente	2009 para vacina sazonal ; 2009 a 2010 para vacina pandêmica campanhas de 2010 e 2011	pessoas que receberam a vacina	Eventos precedentes foram relatados em 100 (71%) dos casos 7 (5%) tinham sido vacinados com vacina da influenza 42 dias antes do início da SGB (4 tinham recebido 2009 TIV, 3 2010 -2011 TIV com sepa de A(H1N1)pdm09), 85 (60%) tinham infecções, 13 (9%) tinham outros eventos precedentes	Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Aladro-Benito et al.,2002	Espanha	coorte não concorrente	1983 - 1998	pacientes atendidos num hospital referência para doenças neurológicas	75% de Infecções respiratórias e gastrointestinais	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Al-Hakem et al, 2019	Dinamarca	coorte não concorrente	09/ 2012 - 12/2015	pacientes com GBS atendidos em 5 hospitais públicos	infecção do trato respiratório superior, gastroenterite	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	PDIA = 60% NAMA = 6% NMSA = 6%
Aragonés et al.,2018	Espanha	coorte não concorrente	01/2003 - 12/2016	pacientes de 51 municípios que formam a região de Comarca de Osona	Infecção de vias respiratórias (41,9%) Infecção gastrointestinal (20,9%)	Brighton criteria	PDIA (72,1%) NAMA (16,3%) NMSA (4,7%) SMF (4,7%)

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Benedetti et al.,2015	Itália	coorte concorrente	10/2010 - 09/2011	casos de SGB relatados para Italian Network for the study of GBS (ITANG), de 5 regiões da Itália	antes de 6 semanas do início da SGB (dos 267 casos notificados pelos neurologistas. Doença semelhante a influenza, ILI (22,5%), infecção do trato respiratório inferior (28,1%), infecção gastrointestinal (18,4%), vacina sazonal de influenza 2010 -2011 8,2%), outras vacinas (tétano e HBV), (0,7%)	Asbury & Cornblath	PDIA: 64,9% NAMA/NMSA:15,7% SMF:7,9% Diplegia facial: 3,8% Neuropatia sensorial pura: 1,4% Faringeo-cervical-braquial: 1,4%
Benedetti et al.,2018	Itália	coorte não concorrente	2003 - 2015	relatório médicos de pacientes internados numa unidade neurológica de um hospital	Os eventos precedentes foram relatados em 64 (74,4%) pacientes, 57 dos quais foram infecções (23 respiratórias, 18 gastrointestinal, 16 febre) e 7 incluíram anemia hemolítica, extrações de dentes, vacinação contra gripe, trombocitopenia, erisipela.	Asbury & Cornblath	SGB clássica (desmielinizante ou axonal):75 casos; SMF: 2 paralisia bilateral do nervo facial com parestesia:1 variante faríngea-cervical-braquial:1 Encefalite Bickerstaff:1

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Bogliun & Beghi, 2004	Itália	coorte não concorrente	1996	notificação/registros de especialistas, banco de registros médicos, um caso-controle	infecções prévias relatadas em 41 (37%) pacientes infecção do trato respiratório superior (16%) influenza (16%) cirurgia (10%) gastroenterite (8%) vacinação (4%) medicamentos (6%) <i>Enalapril , Carvedilol, Delapril, Levothyroxine sodium, Propranolol hydrochloride, Ranitidine hydrochloride , Methimazole</i>	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS); Ropper criteria	SMF: 4 casos
cheng et al.,2000	Suécia	coorte concorrente	1996	casos coletados de uma rede de neurologistas e de um registro de admissão hospitalar nacional	NI	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Cheng Q et al.,2000	Suécia	coorte concorrente	1996-1997	casos obtidos do sistema de vigilância, Swedish population under surveillance (SPUS)	1996: um paciente tinha tido vacinado contra influenza 21 dias antes de desenvolver SGB 1997: mononucleosis, infecção gastrointestinal, infecção do trato respiratório superior e cirurgia	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Chió et al.,2003	Itália	coorte concorrente	1995-1996	casos nos registros de Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barré Syndrome (PARGBS)	infecções respiratórias e influenza 40,8% gastroenterite:12,8% tumor maligno: 3,3% vacina da influenza:2,5%	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	desmielinizante (PDIA): 51,6% axonal (NAMA/NMSA): 24,2% desmielinizante e axonal: 24,2%
Chroni et al.,2004	Grécia	coorte não concorrente	01/1/1989 - 31/12/2001	relatórios médicos de dois hospitais	eventos antecedentes em 94 pacientes infecção respiratória:28,7% infecção gastrointestinal:7,5% outras doenças virais não especificadas:13,8%	Asbury & Cornblath e National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	SMF: 2,9%

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Cuadrado et al.,2001	Espanha	coorte não concorrente	1985 - 1997	casos registrados numa base de dados de pacientes neurológicos National Health Service (NHS) /vigilância epidemiológica	infecções respiratórias	Asbury & Cornblath	/
Cuadrado et al.,2004	Espanha	coorte concorrente	1998-1999	casos notificados num sistema piloto de vigilância epidemiológica	eventos antecedentes foram relatados em 70 casos infecção: 61 (62%) infecção gastrointestinal:10 (16%) infecção respiratoria:42(69%) outro tipo de infecção:3 cirurgia:9 trauma:3 picada de mosquito:2 vacina de influenza:1 autotransplante:1 viagem para Cuba:1	NINCDS	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Farbu,Rudolph & Stefansdottir,2016	Noruega	coorte concorrente	1/01/2006 - 30/06/2008	pacientes atendidos no departamento de urologia da Universidade de Stavanger	respiratório n=5 gastrointestinal n=3	National Institute for Neurological and Communicative disorders	PDIA:90,9% NMSA:9,1%
Farkkila,Kinnunen & Weckstrom, 1991	Finlândia	coorte não concorrente	1981- 1985	casos da SGB obtido do registro de alta do conselho nacional de saúde de Uusimma	vacinação n=10, infecção n=6 (C.jejuni n= 1, rotavírus n=2, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> n=1 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> n=1 , vírus de varicella n=1, malignidade (carcinoma de seios) n=1, gravidez n=1, cirurgia n= 2,	Asbury & Poser	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Gensickle et al.,2012	Suíça	coorte não concorrente	01/2005 - 12/2010	pacientes diagnosticados com SGB em dois hospitais universitários	fatores desencadeantes da SGB foram observados em 46/63 casos infecção gastrointestinal:31,7% infecção do trato respiratório: 19% infecção do trato urinário:4,8% outras infecções: 6,3% (cerebelite, infecção por H1N1,infecção de uma ferida , sepse após cirurgia. vacina de influenza;1 cirurgia: 6 - seis semanas antes do início dos sintomas	Swiss Neurological Society baseado em Asbury & Cornblath	/
Govoni et al.,1996	Itália	coorte não concorrente	1981-1993	Casos da SGB na unidade local de saúde 31 da região do distrito de Saúde de Ferrara obtido dos registros médicos	eventos antecedentes em 20 (46,5%) dos casos, um mês antes do início da SGB. Infecção do trato respiratório superior 18.6%, infecções gastrointestinais 9,3%, febre de origem desconhecida 11,6%,	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
					otite 2,3%, flebite 2,3%		
Govoni et al.,1999	Itália	coorte concorrente	1981-1993	registros médicos dos casos registrados de SGB na província de Ferrara	SGB: infecção respiratória superior (45%) infecções gastrointestinais (20%) febre de origem desconhecida: 25% otite:5%flebite (5%) variantes clínicas de SGB: infecção respiratória superior (50%) infecções gastrointestinais (12,5%) febre de origem desconhecida:25%	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e variantes clínicas CV (clinical variants)	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Govoni et al.,2003	Itália	coorte concorrente	1994-2001	residentes do distrito local de saúde de Ferrara	Gangliosídeos infeções antecedentes foram relatados em 53,6% dos casos infeção do trato respiratória superior: 23,2% infeções gastrointestinais: 8,7% febre: 15,9% outros eventos precedentes: 5,8%	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Granieri et al.,2019	Itália	coorte não concorrente	2003-2017	residentes da província de Ferrara	infeções antecedentes foram relatados em 40 pacientes um mês antes do início da SGB doença semelhante a influenza: 16,5% infeção gastrointestinal:15,9% infeção do trato respiratorio superior: 14,6% outros eventos de origens desconhecidas: 7,8%	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	PDIA: 96% formas axonais (NAMA/NMSA):4%

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Hafsteinsdóttir, Ólafsson, Jakobsson, 2018	Islândia	coorte não concorrente	1995 - 2014	casos diagnosticados no hospital Landspítali e Akureyri	fatores desencadeantes da SGB foram observados em 51/63 casos (81%) sintomas de doença infecciosa: 82% (sintomas gastrointestinais:24%, do trato respiratório superior ou doença semelhante a influenza:55%, pneumonia:14%, infecção do trato urinário:7%, escarlatina ( <i>scarlet fever</i> ):2% vacina da influenza: 6% cirurgia: 8% trauma craniano: 4%	Brighton criteria	PDIA: 87% NAMA:4% PDIA e mielite transversa:1 paciente
Jiang et al.,1997	Suécia	coorte não concorrente	1978-1993	registros de internação hospitalar	/	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Kinnunen et al.,1998	Finlândia	coorte não concorrente	1981-1986	casos de SGB obtidos do banco nacional de alta hospitalar	sinais e sintomas de infecção foi relatado em 67% dos casos (respiratório, gastrointestinal, do trato urinário, meninge) Vacina oral de poliovírus	Asbury & Poser	/
Larsen, Kvale & Nyland,1985	Noruega	coorte não concorrente	1957-1982	registros de pacientes com SGB obtidos do hospital universitário de Bergen	/	Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Markoula et al.,2020	Grécia	Coorte não concorrente	1996-2005	pacientes internados com SGB no departamento de neurologia do hospital universitário de Ioannina	28 (60,86%) pacientes relataram uma infecção precedente infecção respiratória: 30,43% infecção gastrointestinal: 26,08% infecção urinária:3,6% pericardite;3,6%	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	PDIA:84,79% NMSA: 4,34% NAMA:8,7% SMF:2,17%

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Mayet et al.,2011	França	coorte concorrente	2009 -2010	casos da SGB entre Forças militares francesas registrados na base de dados de eventos adversos	vacina sazonal da influenza Pandemrix® o paciente teve bronquite uma semana antes do início de sintomas neurológicos	neurologista * <i>neurological expertise</i>	/
Paolino et al.,1991	Itália	coorte não concorrente	1981 -1987	casos da SGB registrados na unidade local de saúde número 31 de Ferrara, Emilia-Romagna, Norte da Itália	infecção antecedente registrado em 37,5% dos casos (n=6). Infecção respiratória 18,7%, gastrointestinal 6,2%, não definido 12,5%	Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Patja et al.,2001	Finlândia	coorte não concorrente	11/1982 - 12/1986	casos de SGB obtidos do banco nacional de alta hospitalar	24/189 (12,7%) foram vacinado com vacina de sarampo-caxumba-rubéola (M-M-RII (Merck & Co, Inc, West Point, Pa), destes 24, 20 tiveram gastroenterite e infecção do trato respiratório superior no período de risco de 42 dias	neurologista sênior e um <i>trainee</i> em neurologia	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Peric et al.,2014	Serbia, República de Srpska e Montenegro (países de Balcãs Ocidental)	coorte não concorrente	2009-2013	casos da SGB em sete centros terciários de saúde nos três países	eventos precedentes foram relatados em 57.8% dos casos. Infecção respiratória: 30% infecção gastrointestinal: 18% malignidade: 2,8% vacinação: 1,5% (4 casos: vacina sazonal de influenza, um caso: vacina de tétano) infecção urinária: 1,5% febre de origem desconhecida: 1,2% Infecção por varicela zoster:0,9% vacina da influenza:2% cirurgia de grande porte: 0,6% gravidez: 0,3% Ataque de colite ulcerosa crônica:0,3% infecção pelo vírus de Nilo Ocidental: 0,3% pancreatite aguda: 0,3%	Brighton criteria	PDIA: 65% NAMA:7% NMSA: 5% SMF:3% Pharyngeal-cervical-brachial variant (PCB):0,6%

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Rantala,Uhari & Niemela,1991	Finlândia	coorte não concorrente	1980-1986	casos da SGB obtidos da base de dados do Conselho Nacional de Saúde da Finlândia	infecção precedente foi verificado em 23 pacientes, infecção respiratória 78,3%, vacinação, 47,8%	Guillain-Barre' syndrome study group	/
Rees et al,1998	Inglaterra	coorte não concorrente	07/1993 - 06/1994	pacientes de todas as idades residentes no sudoeste da Inglaterra	/	Asbury & Cornblath	/
Sedano et al., 1994	Espanha	coorte não concorrente	1975-1988	pacientes com SGB tratados no hospital universitário de Valdecilla na comunidade de Cantabria	eventos precedentes foram relatados em 57% dos casos, menos de 8 semanas antes do início da SGB, infecção do trato respiratório superior 47%, diarreia 17,6%, febre de origem desconhecida, 8,8%, procedimentos cirúrgicos 5,9%, câncer, 5,9%, psoríase 2,9%, vacinação contra influenza 2,9%, hepatite 2,9%	Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Sipila & Soilu-Hanninen, 2015	Finlândia	coorte não concorrente	2004 - 2013	Registro de alta hospitalar do hospital universitário de Turku para os pacientes com 16 anos ou mais	79,7% dos casos tinham um evento precedente durante 6 semanas antes do início dos sintomas neurológicos. 71% tinham uma infecção. Infecção do trato respiratório: 42% infecção gastrointestinal: 23,2% infecção gastrointestinal e respiratório: 2,9% cirurgia: 4% vacinação: 2,9% vacina sazonal da influenza vacina pandêmica da influenza, Pandemrix	Swiss Neurological Society criteria for GBS	PDIA:62% NAMA:17% NMSA:10% SMF:3%

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Van der Maas et al.,2011	Holanda	coorte não concorrente	01/1996 - 04/2008	casos da SGB obtido de uma base de dados de cuidados integrais na assistência primaria em saúde ( <i>Integrated Primary Care Information</i> )	/	Brighton criteria	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Winner & Evans,1990	Inglaterra	coorte não concorrente	1974 - 1986	casos da SGB atendidas em Oxfordshire	/	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/

Região das Américas

Estudos de coorte

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Baxter et al.,2012	EUA	coorte não concorrente	1995 - 2006	Base de dados Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) de pacientes com alta hospitalar	vacinas (279 pessoas); influenza ( <i>trivalent inactivated, pneumococcal polysaccharide, tetanus diphtheria</i> )	Brighton criteria	/
Bardenheier et al.,2016	EUA	coorte não concorrente	08/2009 - 12/2010	dados obtidos de Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)	vacina de influenza pandêmica; H1N1 2009 (vacina monovalente) vacina sazonal 2009 -2010 infecção respiratória/ outra infecção	Brighton criteria	/
Cea,Jara & Quevedo, 2015	Chile	coorte não concorrente	01/2003-12/2009	prontuários de pacientes admitidos no Hospital de Salvador com diagnóstico de SGB	21 (51,2%) dos casos apresentaram quadros infecciosos 2 a 3 semanas antes do diagnóstico da SGB, infecções gastrointestinais (n=9), respiratórias (n=7) vacinações n=1 outras infecções n= 3	GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Critérios estabelecidos pelas especialistas coordenado pelo <i>Dutch Neuromuscular Research Support Centre.</i>	PDIA: 66% NAMA:17,1% NMSA:4,9% SMF: 7,3% ASAN (polineuropatia axonal sensitiva aguda):4,9%

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
de Wals et al.,2012	Canada	coorte não concorrente	10/2009 - 03/2010	casos de SGB identificados numa base de dados, MEDECHO	infecção do trato respiratório=30 gastroenterite=15 Trauma=3	Brighton criteria	/
Dourado et al.,2011	Brasil	coorte concorrente	06/1994 - 12/2007	pacientes diagnosticados com SGB em Natal	doença semelhante a influenza:55,7% diarreia: 8,1%	Asbury & Cornblath	PDIA: 81,9% NAMA: 14,7% NMSA: 3,3%
Gee et al.,2017	EUA	coorte concorrente	2006 -2015	registros de uma base de dados sobre segurança de vacinas; <i>The Vaccine Safety Datalink (VSD)</i> uma colaboração entre CDC e varios planos de saúde. Pessoas entre 9 e 26 anos	vacina de HPV (4vHPV)	Brighton criteria	PDIA:1 (100%)
Halpin et al.,2018	EUA	coorte não concorrente	2009 -2010	dados dos registros médicos do programa de doenças infecciosas emergentes, Emerging Infections Program (EIP)	42 dias antes do início de sintomas da SGB <i>Campylobacter jejuni</i>	Brighton criteria	/
Landaverde et al.,2010	Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala,	coorte não concorrente	2000 -2008	dados de 39 países latino-americanos e do caribé membros do PAHO; <i>Pan American Health Organization</i>	vacina de poliomielite outros eventos antecedentes não foram relatados	<i>The PAHO Polio Eradication Field Guide</i>	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
	Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Peru, the Bahamas, Guyana, Jamaica, St Vincent and the Grenadines, Suriname, and Trinidad and Tobago						
Molinero et al., 2003	Honduras	coorte concorrente	1989 - 1999	casos de paralisia flácida aguda em crianças atendidas ou encaminhadas para Hospital Escuela Materno-Infantil in Tegucigalpa	Mais da metade dos pacientes (236; 60%) apresentou um fase prodrômica, que incluiu um sintoma isolado ou uma combinação de febre, infecção do trato respiratório superior, amigdalite, diarreia ou dor muscular	Asbury & Cornblath	/
Myers et al., 2019	EUA	coorte não concorrente	1/01/2004 - 31/07/2015	mulheres grávidas com SGB no banco de dados de segurança de vacina	uma paciente teve infecção pelo citomegalovírus e a outra foi vacinada contra influenza no primeiro trimestre de gestação (152 dias depois receber a vacina teve início de sintomas da SGB)	Brighton criteria	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Rocha et al.,2004	Brasil	coorte não concorrente	1995 - 2002	pacientes com SGB hospitalizados no hospital Santa Marcelina em São Paulo	infecções precedentes dentro de um mês antes do início dos sintomas neurológicos foi registrado em 58% dos casos infecções respiratórias: 46% infecções gastrointestinais: 12%	Asbury & Cornblath	/
Rozé et al., 2017	Martinique	coorte concorrente	2016	casos registrados na base de dados do hospital universitário de Martinique	Zika vírus	Brighton criteria	PDIA:95%
Salinas et al.,2017	Porto Rico	coorte não concorrente	2013	casos da SGB obtido de estudo <i>Puerto Rico Health Study</i> que inclui reivindicações de seguro médico em toda a ilha para consultas médicas para aproximadamente 90% dos residentes de Porto Rico. 9 hospitais de referência	não foi possível associar os fatores etiológicos a população dos casos confirmados	Brighton criteria	/
Shui et al.,2012	EUA	coorte não concorrente	2000 - 2009	registros de um banco de dados sobre segurança de vacinas <i>Vaccine Safety Datalink</i>	Vacina sazonal de influenza infecção respiratória, gastrointestinal e doença semelhante a influenza	Brighton criteria	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Souayah et al.,2011a	EUA	coorte não concorrente	06/2006 - 09/2009	casos da SGB de um banco de dados sobre efeitos adversos da vacina <i>Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>	vacina de HPV, Gardasil	especialista neuromuscular certificado para identificar eventos que atenderam aos critérios de diagnóstico de GBS	/
Souayah et al.,2011b	EUA	coorte não concorrente	06/2006 - 09/2010	casos da SGB de um banco de dados sobre efeitos adversos da vacina <i>Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>	Menactra (vacina meningocócica ACWY (conjugada))	especialista neuromuscular certificado para identificar eventos que atenderam aos critérios de diagnóstico de GBS	/
Souayah et al.,2011c	EUA	coorte não concorrente	06/2006 - 09/2011	casos da SGB de um banco de dados sobre efeitos adversos da vacina <i>Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>	vacina da influenza	especialista neuromuscular certificado para identificar eventos que atenderam aos critérios de diagnóstico de GBS	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Souayah et al.,2012	EUA	coorte não concorrente	1990 - 2009	casos da SGB de um banco de dados sobre efeitos adversos da vacina <i>Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>	vacina sazonal da influenza 65% dos casos de SGB ocorreram após a administração de vacina inativado da influenza e 1,6% após a administração da vacina viva atenuada intranasal infecção respiratória ou gastrointestinal precedente foi observado em 8,7% dos casos	especialista neuromuscular certificado para identificar eventos que atenderam aos critérios de diagnóstico de GBS	SMF: 2,5%
Suryapranata et al.,2016	Aruba	coorte concorrente	2003-2011	pacientes com diagnóstico da SGB internados no hospital Dr Horacio E Oduber	<i>C.jejuni</i> , gangliosídeos, vírus de dengue	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Tosta & Kuckelhaus,2002	Brasil	coorte concorrente	1990 - 1996	casos da SGB obtido durante uma vigilância de poliomielite	/	Asbury & Cornblath	/
Vellozi et al.,2014	EUA	coorte concorrente	10/2009 -05/2010	casos da SGB obtidos na vigilância ativa através do programa do CDC <i>Emerging Infections Program</i> em 10 localidades dos EUA	vacina da influenza Ph1n1	Brighton criteria	/

Região das Américas

Estudos de SCCC e SCRI

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Baxter et al.,2013	EUA	SCCS	1994 - 2006	Base de dados Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) de pacientes com alta hospitalar	90 dias antes do início da SGB Infecção: doença respiratória ou gastrointestinal (66,7%) doença respiratória (38,3%) doença gastrointestinal (18,6%) ambos (9,9%) Vacina: 25 vacinados com TIV ( <i>trivalent Influenza vaccine</i> , 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (2), tetanus-diphtheria combination vaccines (3), hepatite A (2), hepatite B (1)	Brighton criteria	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
da Silveira, Salisbury & Quadros, 1997	Argentina, Brasil, Chile, Colombia	SCCS	01/1990 - 12/1994	casos de poliomielite relatados para o sistema de vigilância sobre erradicação de poliomielite, <i>Poliomyelitis Eradication Surveillance System of the Pan American Health Organization</i>	vacina de sarampo	Asbury & Cornblath	/
de Wals et al, 2008	Canada	SCCS	1/11/2000 - 31/12/2002	todos os residentes do Quebec nascidos entre 17/07/1980 e 30/11/2001	Serogrupo C Meningocócica Vacina Conjugada	Brighton criteria	PDIA: 81,8% NAMA: 6,1% NMSA: 3,0% neuropatia sensorial aguda com pandysautomia
de Wals et al, 2012	Canada	SCCS	10/2009 - 03/2011	casos de SGB identificados numa base de dados, MEDECHO	vacina da influenza (ASO3 adjuvant H1N1 vaccine) :n=42	Brighton criteria	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Palakowski et al.,2013	EUA	SCRI	01/10/2009 - 26/03/2010	casos obtidos de arquivos administrativos e registros médicos para a população do Medicare dos EUA, que inclui pessoas com 65 anos ou mais e aquelas com menos de 65 anos com deficiência ou doença renal em estágio terminal	vacina monovalente da influenza doença respiratória:8 doença gastrointestinal:2	Brighton criteria	/
Velentgas et al.,2012d	EUA	SCCS	01/03/2005 - 31/08/2011	população primária: casos entre 11 e 18 anos de planos de saúde que cobria a vacina meningocócica e população secundária: membros dos planos de saúde de 19 a 21 anos	Hepatite B	Brighton criteria	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Velentgas et al.,2012a	EUA	SCCS	01/03/2005 - 31/08/2008	população primária: casos entre 11 e 18 anos de planos de saúde que cobria a vacina meningocócica e população secundária: membros dos planos de saúde de 19 a 21 anos	Vacina meningocócica conjugada ( <i>tetravalent meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine (MCV4, ACYW-135-D)</i> )	Brighton criteria	/
Velentgas et al.,2012b	EUA	SCCS	01/03/2005 - 31/08/2009	população primária: casos entre 11 e 18 anos de planos de saúde que cobria a vacina meningocócica e população secundária: membros dos planos de saúde de 19 a 21 anos	vacina polissacarídica meningocócica, MPSV4 ( <i>meningococcal polysaccharide vaccine</i> )	Brighton criteria	/
Velentgas et al.,2012c	EUA	SCCS	01/03/2005 - 31/08/2010	população primária: casos entre 11 e 18 anos de planos de saúde que cobria a vacina meningocócica e população secundária: membros dos	vacina da influenza	Brighton criteria	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
				planos de saúde de 19 a 21 anos			
Velentgas et al.,2012e	EUA	SCCS	01/03/2005 - 31/08/2012	população primária: casos entre 11 e 18 anos de planos de saúde que cobria a vacina meningocócica e população secundária: membros dos planos de saúde de 19 a 21 anos	vacina de papiloma vírus humano HPV	Brighton criteria	/
Wise et al.,2012a	EUA	SCCS	01/10/2009 - 31/05/2010	população de 10 locais dos EUA monitorado no programa <i>Emerging Infectious diseases Program</i>	vacina de influenza H1N1, inativada e atenuada, pH1N1 29 casos receberam a vacina 42 dias antes do início de sintomas da SGB  eventos precedentes para os 29 casos , 42 dias antes do início dos sintomas 17 (59%) sintomas do trato respiratório superior ou doença semelhante a influenza: 38% febre: 21%	Brighton criteria	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
					sintomas gastrointestinais: 31%		
Wise et al.,2012b	EUA	SCCS	01/10/2009 - 31/05/2011	população de 10 locais dos EUA monitorado no programa <i>Emerging Infectious diseases Program</i>	vacina sazonal da influenza, 36 casos 42 dias antes do início de sintomas da SGB  eventos precedentes para os 36 casos , 42 dias antes do início dos sintomas 24 (67%) sintomas do trato respiratório superior ou doença semelhante a influenza: 58% febre: 28% sintomas gastrointestinais: 31%	Brighton criteria	/

Região da Mediterrâneo Oriental

Estudos de coorte

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Arami, Yazdchi & Khandaghi, 2006	Irã	coorte concorrente	03/2003-04/2004* executado por um ano	pacientes em três hospitais; Imam Khomeini General Hospital, Razi Hospital and Tabriz Pediatric Center)	eventos precedentes: infecção: 50(65,8%)- infecção do trato respiratório superior: (50%), gastroenterite (15,8%)	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	PDIA (33%) NAMA (9%) NMSA (5%)
Koul et al., 2008	Omã	coorte concorrente	*não claro	casos identificados no hospital universitário Sultan Qaboos durante a vigilância de paralisia flácida aguda em Omã	eventos precedentes foram observados em 37, 60,6% das crianças infecção do trato respiratório superior ou febre catapora:2 caxumba:1	Asbury & Cornblath	/
Koul et al., 2018	Omã	Coorte não concorrente	2002 - 2016	dados do Ministério de Saúde	evidência de eventos precedentes em 60% dos casos (infecção do trato respiratório superior na maioria e eventos relacionados com a imunização em alguns)	Brighton criteria	/

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Momen & Shakurnia,2017	Irã	coorte não concorrente	2006-2015	crianças menores de 15 anos diagnosticados com SGB na província de Khuzestan, Sudoeste de Irã captados no sistema de vigilância de paralisia flácida aguda	NI	Brighton criteria	/

**Região da Mediterrâneo Oriental****Estudo de SCCS**

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Esteghamati et al., 2008	Irã	SCCS	2002 - 2004	casos notificados no sistema de nacional de vigilância para paralisia flácida	vacina de sarampo e rubéola	um comité nacional	/

**Região de Pacífico Ocidental****Estudos de coorte**

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Chen et al., 2013	China	coorte não concorrente	1/01/2008 - 31/12/2010	registros de casos de 104 hospitais de quatro províncias na China	NI	Asbury & Cornblath	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Cheng et al.,2002	China	coorte concorrente	1/10/1997 - 30/09/1998	casos incidentes de SGB em hospitais e clínicas de Harbin, China	infecções antecedentes foram relatados em 27 (75%) dos casos um mês antes do início dos sintomas neurológicos, entre eles, respiratórias 58%, gastrointestinais 11%, catapora (6%). Medicamentos (Ervas chinesas antialérgicas) 11%	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/
Hankey,1987	Australia	coorte não concorrente	1980-1985	casos da SGB obtidos do sistema de morbidade de quatro hospitais na região de Perth, oeste da Australia	doença infecciosa precedente ocorreu em 63 (58%) dos casos; infecção do trato respiratório superior 61,9%, doença febril não especificada 23,8%, doença gastrointestinal 12,7%, catapora 1,6%, vacinação: vacina com difteria combinada contra tétano 3,2%, tétano 1,6%,vacina contra cólera e febre tifoide (um caso) e vacina contra rubéola (um caso), pós-parto, 2, malignidade (mama e tireoide) 2,	Asbury	/

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Kim et al.,2015	República da Korea/Korea do Sul	coorte não concorrente	2008-2010 vacina da influenza: 05/2009-04/2010	dados obtidos de hospitais representativos dos casos de SGB	vacina da pandemia de H1N1 2009 (pH1N1)	Brighton criteria	/
Matsui et al.,2018	Japão	coorte concorrente	2006 - 2015	pacientes atendidos em dois hospitais de referência; Hospital Universitário de Tokushima e hospital de Chikamori	antigangliosídeos GM1, GQ1b infecção antecedente foi relatado em 91% dos casos com NAMA, e 80% com PDIA infecções gastrointestinais, 68% dos casos com NAMA	Asbury & Cornblath	PDIA: 49% NAMA: 31%

**Região de Pacífico Ocidental**

**Estudo de SCCS**

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Período da execução do estudo</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Etiologia (fator desencadeante da SGB)</b>	<b>Critério de validação da SGB</b>	<b>Variante (s) (n)</b>
Crawford et al.,2012	Australia	SCCS	30/09/2009 - 30/09/2010	casos de um sistema de vigilância ativa em 10 hospitais na Australia	vacina monovalente de H1N1 (Panvax, CSL Limited) (n=11) vacina H1N1 contendo TIV (Fluvax, CSL Limited; Vaxigrip, Sanofi Pasteur; Influvac, Abbott) (n=12)	Brighton criteria	/

Regiões mistas

África e Europa

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	Período da execução do estudo	População do estudo	Etiologia (fator desencadeante da SGB)	Critério de validação da SGB	Variante (s) (n)
Howlett et al.,2009	Tanzânia Noruega	coorte não concorrente	Tanzânia: 1984-1992 Noruega: 1980 - 1992	Tanzânia: registros médicos dos casos da SGB internadas no hospital <i>Kilimanjaro Christian Medical Center</i> que fica na região norte do país  Noruega: registros hospitalares de pacientes com GBS internadas no hospital Haukeland, oeste da Noruega	infecção antecedente não especificada: Tanzânia 40,6% e Noruega 66,1%.	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)	/

**Apêndice 4:** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, 1985 – 2020.

**Tabela 1:** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte

Estudo	Itens Avaliados									Total de SIM
	1	2	3	6	7	8	9	10	11	
Aladro-Benito et al.,2002	NSA	NSA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	6
Alcalde-Cabero et al, 2016	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Al-Hakem et al, 2019	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Aragones et al,2018	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Arami, Yazdchi & Khandaghi, 2006	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Bardenheier et al.,2016	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Baxter et al.,2012	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Benedetti et al.,2015	NSA	NSA	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Benedetti et al.,2018	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Bogliun & Beghi,2002	NSA	NSA	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Cea,Jara & Quevedo, 2015	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Cheng et al.,2002	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Cheng Q et al.,2000	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Chen et al., 2013	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Chió et al.,2003	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Não	NSA	Sim	3
Chroni et al.,2004	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Cuadrado et al.,2001	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Cuadrado et al.,2004	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
de Wals et al,2012	Sim	Sim	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	6
Dourado et al.,2011	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Farbu,Rudolph & Stefansdottir,2016	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Gee et al.,2017	NSA	NSA	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Gensickle et al.,2012	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Govoni et al.,1999	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Govoni et al.,2003	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Granieri et al.,2019	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4

Estudo	Itens Avaliados									Total de SIM
	1	2	3	6	7	8	9	10	11	
Hafsteinsdóttir, Ólafsson, Jakobsson, 2018	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Halpin et al.,2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	8
Kim et al.,2015	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Kinnunen et al.,1998	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Koul et al., 2008	NSA	NSA	NC	NC	Sim	NC	NC	NC	Sim	2
Koul et al., 2018	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Landaverde,2010	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Markoula,2020	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Matsui,2018	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Mayet,2011	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	NSA	4
Molinero,2003	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Momen,2017	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Myers, 2019	NSA	NSA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	6
Patja,2001	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Peric,2014	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Qcheng,2000	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Rocha,2004	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Rozé, 2017	NSA	NSA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	6
Salinas,2017	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Shui,2012	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Sipila,2015	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Souayah,2011	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Souayah,2012	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Suryapranata,2016	Sim	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	7
Tosta & Kuckelhaus,2002	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Van der Maas et al.,2011	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Farkkila,Kinnunen & Weckstrom, 1991	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Govoni et al.,1996	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Hankey,1987	NSA	NSA	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	5
Howlett et al.,2009	Não	NC	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Jiang et al.,1997	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Larsen, Kvale & Nyland,1985	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4

Estudo	Itens Avaliados									Total de SIM
	1	2	3	6	7	8	9	10	11	
Paolino et al.,1991	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Rantala,Uhari & Niemela,1991	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Rees et al,1998	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Sedano et al., 1994	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4
Vellozi et al.,2014	Sim	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	7
Winner & Evans,1990	NSA	NSA	NC	NC	Sim	Sim	Sim	NSA	Sim	4

NSA;Não se Aplica; NC:Não Claro; Itens: 1. Os dois grupos foram semelhantes e recrutados na mesma população? 2. As exposições foram medidas de maneira semelhante para atribuir pessoas para grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável? 6. Os participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os desfechos foram medidos de maneira válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorram? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, os motivos da perda foram descritos e explorados? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada?

**Tabela 2: Avaliação de qualidade dos estudos de *Self Controlled Case Series/ Self Controlled Risk Interval* conforme as categorias e os critérios adaptados a partir do instrumento de avaliação dos estudos de coorte.**

Autor, ano	Seleção			Desfecho					Total de estrelas
	S1 <sup>a</sup>	S2 <sup>b</sup>	S3 <sup>c</sup>	D1 <sup>g</sup>	D2 <sup>h</sup>	D3 <sup>i</sup>	D4 <sup>j</sup>	D5 <sup>k</sup>	
Baxter et al.,2013	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Crawford et al.,2012	*	*	/	*	*	/	*	*	6
da Silveira, Salisbury & Quadros,1997	*	*	*	*	*	*	*	*	8
de Wals et al,2012	*	*	/	*	*	*	*	*	7
de Wals et al,2008	*	*	/	*	*	*	*	*	7
Esteghamati et al.,2008	*	/	/	*	*	/	*	*	5
Palakowski et al.,2013	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Velentgas et al.,2012	*	*	/	*	*	*	*	*	7
Wise et al.,2012	*	*	*	*	*	*	*	*	8

**S1<sup>a</sup>** representatividade dos casos expostos; **S2<sup>b</sup>** verificação da exposição; **S3<sup>c</sup>** controles sem desfecho no início do estudo; ; **D1<sup>g</sup>** desfecho verificada; **D2<sup>h</sup>** período/intervalo de risco especificado; **D3<sup>i</sup>** período de controle especificado; **D3<sup>j</sup>** período/intervalo de risco e controle suficiente para o desfecho ocorrer; **D3<sup>k</sup>** Seguimento dos casos adequado.

**Apêndice 5:** Resultados dos estudos incluídos por região da Organização Mundial da Saúde e por desenho de estudo, 1985 -2020.

**Região da Europa**

**Estudos de coorte**

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
Alacalde-Cabero et al, 2016	Espanha	coorte não concorrente	141	1,38:1	média: 55,9 DP: 17,28	Taxa de incidência: 1,00/100.000 habitantes (IC 95% 0,84-1,18)	1,20/100.000 habitantes (IC 95% 0,96-1,50)	0,81/100.000 habitantes (IC 95% 0,62-1,05)		

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Aladro-Benito et al., 2002	Espanha	coorte não concorrente	81	1,89:1	0 - ≥80	<p><b>Geral:</b> Taxa de incidência 1,04/100.000 (IC 95%:0,83 - 1,29) habitantes</p> <p>0 a 9:0,41 10 a 19:0,51 20 a 29:0,88 30 a 39:1,68 40 a 49:1,30 50 a 59:2,40 60 a 69:4,40 70 a 79:4,16 ≥80:1,51</p>	masculina:1,37 (IC 95%: 1,02 - 1,79) habitantes	feminina: 0,72 (IC 95%: 0,48 - 1,03) habitantes	1,50/100,000 (IC: 95% 0,96 - 2,23) habitantes	idade para a população europeia
Al-Hakem et al., 2019	Dinamarca	coorte não concorrente	299	1,37:1	1 -87: mediana de 55 (IQR 37 - 67)	Taxa de incidência: 1,59/100.00 pessoas ano (IC 95% 1,42 - 1,78) habitantes 10-19: 0,39/100.000 60-69; 2,69/100.000				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Aragonés et al.,2018	Espanha	coorte não concorrente	43	3,3:1	amplitude: 0 - 89	<b>Geral:</b> Taxa de incidência: 2,07/100.000 habitantes 0 a 9 :2,55 10 a 19:0,96 20 a 29:0,38 30 a 39:0,58 40 a 49:2,47 50 a 59:1,15 60 a 69:3,24 70 a 79:5,69 80 a 89:6,26	3,16/100,000 habitantes	0,97/100,000 habitantes	/	/
Benedetti et al.,2015	Itália	coorte concorrente	365	1,52:1	média: 59,1±17.5 mediana:62	<b>Geral:</b> Taxa de incidência: 1,84 (IC 95% 1,65 - 2,03) habitantes 18-24:0,74 25-39:1,06 40-64:1,65 65-79:3,33 80+:3,07	Taxa de incidência: 2,30 (IC 95% 1,99 -2,60) habitantes	Taxa de incidência: 1,41 (IC 95% 1,18 - 1,64) habitantes	Taxa de incidência:1,84 (1,72 - 1,95) habitantes	idade, sexo

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Benedetti et al., 2018	Itália	coorte não concorrente	86	2,07:1	média:62,07 (21 - 90)	Taxa de incidência média anual : 3/100.000 (variando de 0,9-5,37)				
Bogliun & Beghi, 2004	Itália	coorte não concorrente	138	01:16,1	média de 50,6 (2-91)	Taxa de incidência:1,55 (IC 95% 1,30-1,83) habitantes	1,67/100,000 habitantes	1,43/100,000 habitantes	1,58 (IC 95% 1,48-1,69)	população da Itália, idade, sexo
cheng et al., 2000	Suécia	coorte concorrente	73	1,5:1	média: 48,6 (DP 24,3)	Taxa de incidência:1,63/100.000 (IC 95% 1,28 - 2,05) 0-9:1,02 10-19:1,21 20-29:1,25 30-39:1,24 40-49:1,27 50-59:0,94 60-69:3,10 70-79:4,48 ≥80:1,98	2/100.000 (IC 95% 1,45 -2,68)	1,27 (IC 95% 0,85 - 1,83)	<b>Geral:</b> 1,51 (IC 95% 1,18 - 1,90) masculino: 1,96 (IC 95% 1,42 - 2,63) feminino: 1,07 (IC 95% 0,72 - 1,54)	população padrão europeia

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Cheng Q et al.,2000	Suécia	coorte concorrente	117	/	/	<b>Geral:</b> Taxa de incidência:2,0/100.000 pessoas-ano 1996:1,79(IC 95% 0,40-3,38) 1997:1,72(IC 95% 0,36-3,27)				
Chió et al.,2003	Itália	coorte concorrente	120	1,6:1	média de 51,2 (3-86)	Taxa de incidência:1,36/100.000 (IC 95% 1,13 - 1,63) habitantes	1,78/100.000 (IC 95% 1,40 -2,24)	1,11/100.000 (IC 95% 0,81-1,48)	1,26/100.000	população dos EUA
Chroni et al.,2004	Grécia	coorte não concorrente	105	1,6:1	média: 47,6 (1,2 -83)	Taxa de incidência: 0,99/100.000 (IC 95% 0,81 -1,19) pessoas-ano	1,20/100.000 (IC 95% 0,93 -1,53)	0,76 (IC 95% 0,55-1,04)	1,02/100.000 (IC 95% 0,84 -1,24)	população europeia
Cuadrado et al.,2001	Espanha	coorte não concorrente	337	1,83:1	>19	<b>Geral:</b> Taxa de incidência: 0,85/100.000 pessoas-ano 20-29:0,50 30-39:0,61 40-49:0,67 50-59:1,05 60 -69:1,66 70-79:1,25 >80:0,65	1,14/100.000 pessoas-ano	0,58/100.000 pessoas-ano	Geral:0,86/100.000 Masculino: 1,18/100.000 Feminino: 0,57/100.000	sexo, população europeia

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Cuadrado et al.,2004	Espanha	coorte concorrente	98	2,16:1	>20	<b>Geral:</b> Taxa de incidência:1,25/100.000 20-29:0,45 30-39:0,64 40-49:1,03 50-59:1,72 60-69:2,42 70-79:2,32 ≥80:1,91	1,77/100.000	0,76/100.000		
Farbu,Rudolph & Stefansson,2016	Noruega	coorte concorrente	11	1,75:1	média de 59,9	<b>Geral:</b> 2006/2007: 2,28/100.000 pessoas-ano >16 anos: 2,98/100.000 <b>Geral:</b> 2007/2008: 3,19/100.000 pessoas-ano >16 anos: 4,14/100.000	<b>2006/2007:</b> 2,56/100.000 pessoas-ano <b>2007/2008:</b> 4,95/100.000 pessoas-ano	<b>2006/2007:</b> 3,40/100.000 pessoas-ano <b>2007/2008:</b> 3,32/100.000 pessoas-ano		

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Farkkila, Kinnunen & Weckstrom, 1991	Finlândia	coorte não concorrente	62	/	média:45,8 (5-77)	Taxa de incidência:1,1/100.000 (IC 95% 0,5 -2,1) habitantes				
Gensickl e et al.,2012	Suíça	coorte não concorrente	63	0,9:1	média:52,2 (1-89)	<b>cirurgia:</b> 0,758/100.000 pessoas/semana <b>vacina da influenza:</b> 0,0496/100.000 pessoas/semana				
Govoni et al.,1996	Itália	coorte não concorrente	77	01:01,4	/	Taxa de incidência:1,87/100.000 habitantes (IC 95% 1,35 -2,52)	2,30 /100.00 habitantes (IC 95% 1,49-3,40)	1,65 /100.000 habitantes( IC 95% 0,98 -2,61)	1,66/100.000 geral 2/100.00 masculino 1,36/100.000 feminino	idade

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Govoni et al.,1999	Itália	coorte concorrente	43 casos de SGB 8 casos de variantes clínicas 51 (variantes clínicas e SGB)	variantes clínicas: 1,67:1 SGB: 1,50:1	média entre variantes clínicas: 48.0 ± 17.3  média entre SGB: 52.9 ± 18.1	<b>variantes clínicas:</b> Taxa de incidência: 0,35/100.000 habitantes (IC 95% 0,15 -0,68) <b>SGB:</b> 1,87/100.000 habitantes <b>SGB e variantes clínicas:</b> 2,21/100.000 habitantes (IC 95% 1,65-2,89)			variantes clínicas: 0,32/100.000 habitantes SGB;1,66/100.000	idade para os dois
Govoni et al.,2003	Itália	coorte concorrente	26	1,17:1	média: 55,6, DP: 20,3	Taxa de incidência:1,97/100.000 habitantes (IC 95% 1,29-2,89)	2,25/100.000 habitantes (IC 95% 1,23-3,78)	1,71/100.000 habitantes (IC 95% 0,88-2,99)	1,66/100.000 habitantes	idade

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Granieri et al., 2019	Itália	coorte não concorrente	73	1,15:1	média: 52,57 (2-85)	<p><b>Geral: Taxa de incidência</b> 1,38/100.000 habitantes (IC 95% 1,08-1,74)</p> <p>0-9: 1,05 10-19:0,25 20-29:0,22 30-39:1,18 40-49:1,83 50-59:1,56 60-69:1,68 70-79:2,31 &gt;80:0,74</p>	1,54/100.000 habitantes (IC 95% 1,09-2,11)	1,23/100.000 habitantes (IC 95% 0,85-1,72)	<p><b>Ajuste para população Italiana:</b> Geral: 1,33/100.000 (IC 95% 1,04 -1,68) masculino: 1,49 (IC 95% 1,6 -2,04) Feminino: 1,30 (IC 95% 0,90-1,82)</p> <p><b>Ajuste para a idade da população europeia:</b> Geral: 1,25 (IC 95% 0,98 -1,57) masculino: 1,31 (IC 95% 0,93 -1,79) feminino: 1,25 (IC 95% 0,98 -1,57)</p>	população Italiana e população europeia

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Hafsteins dóttir, Ólafsson, Jakobssoon, 2018	Islândia	coorte não concorrente	63	1,03:2	média:46 mediana:47 (1-89)	<b>Geral:</b> Taxa de incidência:1,1/100.000 pessoas-ano 0-9:0,7 10-19:0,5 20-29:0,7 30-39:1,2 40-49:1,0 50-59:1,1 60-69:1,8 70-79:2,2 80-89:3,9 90-99:0,0				
Jiang et al.,1997	Suécia	coorte não concorrente	2257	/	/	/	/	/	Taxa de incidência:1,77/100.000 pessoas-ano	idade
Kinnunen et al.,1998	Finlândia	coorte não concorrente	247	1,09;1	média: 42,5 (5 meses -81 anos)	<b>Geral:</b> Taxa de incidência: 0,84/100.000 habitantes (IC 95% 0,56-1,25) ≤18:0,58 19-49:0,67 ≥50:1,35 aumento de casos em 1985 após a vacinação contra				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
						poliovírus geral 1985: 1,25				
Larsen, Kvale & Nyland, 1985	Noruega	coorte não concorrente	109	1,7:1	/	Taxa de incidência: 1,14/100.000 habitantes	1,45/100.000	0,83/100.000	1,19/100,000 geral 2,53/100,000 masculino 0,84/100,000 feminino	idade
Markoula et al., 2020	Grécia	Coorte não concorrente	46	1,9:1	mediana: 55 anos (16-75) IQR (22-72)	Taxa de incidência: 1,22/100.000 pessoas-ano				
Mayet et al., 2011	França	coorte concorrente	1	/	um caso: 56 anos	Taxa de incidência: 0,2/100.000 doses				
Paolino et al., 1991	Itália	coorte não concorrente	16	1,66:1	média: 51,4 ± 16,9	Taxa de incidência: 1,26/100.000 habitantes IC 95% 0,72 - 2,04	1,67 (IC 95% 0,8 - 3,07)	0,9/100,000 (IC 95% 0,33 - 1,96)	1,08/100,000 geral 1,39/100,000 masculino 0,81/100,000 feminino	idade e sexo
Patja et al., 2001	Finlândia	coorte não concorrente	189	/	/	Taxa de incidência: 0,93/100.000 habitantes				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Peric et al.,2014	Serbia, República de Srpska e Montenegro (países de Balcãs Ocidental)	coorte não concorrente	327	1,7:1	média: 52.6±15.6	Taxa de incidência:0,87/100.000 (IC 95% 0,78 - 0,95) habitantes 20-29: 0,46/100.000 hab. 70-79: 1,21/100.000 hab. >80: 0,29/100.000 hab.			Geral: 0,86/100.000 hab. masculino: 1,14/100.000 hab. feminino: 0,58/100.000 hab.	idade
Rantala, Uhari & Niemela, 1991	Finlândia	coorte não concorrente	27	1:1.1	Amplitude: 0,4 - 14,3	Taxa de incidência:0,38/100.000 habitantes <15 anos (IC95% 0,25 -0,56)				
Rees et al,1998	Inglaterra	coorte não concorrente	79	0,8:1	média: 47,7 (desvio padrão 19,5), amplitude: 5 a 85 anos	Taxa de incidência:1,2/100.000 (IC 95% 0,9 - 1,4) habitantes	/	/	1,5/100.000 - Casos não detectados 1,3 (0,9 - 1,5) masculino, idade 1,1 (0,7 - 1,4) feminino, idade	casos não detectados idade

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Sedano et al., 1994	Espanha	coorte não concorrente	69	1,19:1	/	<b>Geral:</b> Taxa de incidência:0,95/100,000 (IC95% 0,72 - 1,17) habitantes 0-9: 0,59 10-19:1,57 20-29:0,79 30-39:0,64 40-49:1,05 50-59:1,41 60-69:1,23 ≥70:0,32	1,18/100.000 (IC95% 0,84 - 1,61) hab.	0,70 (IC95% 0,45 - 1,03) hab.	0,86/100.000 hab.	idade
Sipila & Soilu-Hanninen, 2015	Finlândia	coorte não concorrente	69	1,76:1	média: 54,5 (DP= 17, amplitude = 16-81)	<b>Geral:</b> Taxa de incidência: 1,82/100.000 pacientes cirurgia: 1,25/100.000 cirurgias vacina sazonal da influenza: 0,04/100.000 paciente-semana vacina da influenza durante a pandemia 2009 -2010: 0,6/100.000 vacinações				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Van der Maas et al., 2011	Holanda	coorte não concorrente	23	0,4:1	mediana:51 (3 - 75) média:46	<p><b>Geral: Taxa de incidência:</b>1,14/10 0.000 (IC 95% 0,67 - 1,61) pessoas tempo</p> <p><b>anos:</b> 1997:2,23 (IC 95% 0-5,32) 1999:0,57 (IC 95% 0-1,7) 2000:1,07 (IC 95% 0-2,56) 2001:1,66 (IC 95% 0,3,55) 2002:1,03 (IC 95% 0 -2,45) 2004:1,32 (IC 95% 0 -2,81) 2005:1,68 (IC 95% 0,003 -3,32) 2006: 2,02 (IC 95% 0,04 -4) 2007:1,50 (IC 95% 0 -3,57)</p> <p><b>idade:</b>&lt;10:1,25 (IC 95% 0 -2,66) 10 - 19: 0,40 (IC 95% 0 -1,18) 20 -29: 0,73 (IC 95% 0 -1,73) 30 - 39: 0,59 (IC 95% 0 -1,40) 40 -49: 0,91 (IC</p>				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculi no e feminin o	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considera dos para o ajuste
						<p>95% 0 -1,95) 50 -59 :1,43 (IC 95% 0,003 -2,84) 60 -69: 2,15 (IC 95% 0,04 -4,25) ≥70: 1,99 (IC 95% 0,04 -3,93)</p>				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Winner & Evans, 1990	Inglaterra	coorte não concorrente	72	0,8:1	média: 44,1 (desvio padrão 21,9 amplitude 2 -85)	Geral: Taxa de incidência: 1,1/100,000 pessoas-ano (IC 95% 0,8 -1,4) 0-4: 1,3 5-14: 0,1 15-24: 0,7 25-34: 1,2 35-44: 1,0 45 -54: 1,5 55-64: 2,0 65-74: 1,8 75+: 1,9	/	/	1,2/100,000 (IC 95% 0,8 - 1,6): mulheres 1,0 (IC 95% 0,6 - 1,3) pessoas-ano	sexo

Região das Américas

Estudos de coorte

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude de idade	Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Baxter et al.,2012	EUA	coorte não concorrente	459	/	≥ 5 anos	Taxa de incidência:1,47/100.000 pessoas ano	/	/	/	/
Bardenheier et al.,2016	EUA	Coorte não concorrente	população civil: 9 militares: 6	/	amplitude: 17 - 44	Razão de casos por doses de vacinas administradas: militares: 4,01/milhão de doses;MIV,E OUTRAS VACINAS) população civil: 1,04/milhão de doses(MIV apenas)				
Cea,Jara & Quevedo, 2015	Chile	coorte não concorrente	41	2,72:1	média de 51,6 (17-81)	Taxa de incidência 1,0 a 1,7/100.000 habitantes				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude de idade	Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
de Wals et al.,2012	Canada	coorte não concorrente	83 58 expostos 25 não expostos	/	média de 49 (1-89)	Taxa de incidência: 1 a 6 semanas 3,93 /100.000 (IC 95% 2,40 -5,85) pessoas-ano				
Dourado et al.,2011	Brasil	coorte concorrente	149	1,3:1	NI	Taxa de incidência: 0,3/100.000 habitantes				
Gee et al.,2017	EUA	coorte concorrente	1	/	/	Incidência cumulativa:0,36/1.000.000 doses de 4vHPV	1,15/1.000.000 doses de 4vHPV *apenas considerado o caso confirmado			
Halpin et al.,2018	EUA	coorte não concorrente	6	/	NI	<i>Campylobacter jejuni</i> : <b>Taxa de incidência:</b> 3,1/100.000 (IC 95% 0 -8,6) infecções por <i>C.jejuni</i>				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Landaverde et al.,2010	Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Peru, the Bahamas, Guyana, Jamaica, St Vincent and the Grenadines,	coorte não concorrente	10,486	1,4:1	mediana: 6 anos	<p><b>Geral: Taxa de incidência:</b>  0,82/100.000 &lt;15 anos (IC 95% 0,72 - 0,90) crianças menores de 15 anos  países do Norte: 1,08 (IC 95% 0,96 -1,28)  países do Sul: 0,57 (IC 95% 0,49-0,67)</p>				

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
	Suriname, and Trinidad and Tobago									
Molinero et al.,2003	Honduras	coorte concorrente	394	1,3:1	0 -14 anos	Taxa de incidência:1,37/100.000 população pediátrica				
Myers et al., 2019	EUA	coorte não concorrente	2	/	média: 31,5	Taxa de incidência:2,8/1.000.000 pessoas ano (IC 95% 0,5 -9,3)				
Rocha et al.,2004	Brasil	coorte não concorrente	95	1,3:1	média:35 (1 - 83)	Taxa de incidência:0,4/100.000 habitantes				

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude de idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
Rozé et al., 2017	Martinique	coorte concorrente	23	1,9:1	mediana: 61 (IQR 56-71)	Taxa de incidência: 6,08/100.000 habitantes				
Salinas et al., 2017	Porto Rico	coorte não concorrente	18	/	/	* valor ajustado apenas	/	/	Taxa de incidência: 1,7/100.000 habitantes	foi considerado o caso confirmado pelos critérios de Brighton
Shui et al., 2012	EUA	coorte não concorrente	28	/	/	Taxa de incidência: 1,47/100.000 habitantes	1,74/100.000 habitantes	1,24/100.000 habitantes		
Souayah et al., 2011a	EUA	coorte não concorrente	69	/	média: 16,7 DP = ±6.2	Razão de casos por doses de vacinas administradas: 6,6/10.000.000 pessoas - nos primeiros 6 semanas				

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude de idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
Souayah et al.,2011b	EUA	coorte não concorrente	52	/	/	Razão de casos por doses de vacinas administradas: 3,0/10.000.000 por semana - nos primeiros 6 semanas				
Souayah et al.,2011c	EUA	coorte não concorrente	166	/	/	Razão de casos por doses de vacinas administradas:1,3/10.000.000 por semana - nos primeiros 6 semanas				
Souayah et al.,2012	EUA	coorte não concorrente	802	1,3:1	média: 54,7 DP=6 18.4	Razão de casos por doses de vacinas administradas:0,4/1.000.000 vacinações				
Suryapranata et al.,2016	Aruba	coorte concorrente	36	2,3:1	variância 14 - 77	Taxa de incidência:3,93/100.000 habitantes				

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude de idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral/razão de casos por doses de vacinas administradas</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
Tosta & Kuckelhaus, 2002	Brasil	coorte concorrente	1678	1,2:1	/	Taxa de incidência: 0,46/100.000 habitantes				
Vellozi et al., 2014	EUA	coorte concorrente	64	/	/	<b>Incidência cumulativa</b> <b>Geral:</b> 6,58/100,000 (IC95% 5,05 - 8,24) pessoas-ano <25: 3,69/100,000 (IC95% 1,83-5,91) 25-64: 7,81/100,000 (IC95% 5,28 -10,48) ≥65: 12,97/100,000 (IC95% 6,55-20,24)	/	/		

Região das Américas

Região das Américas

Estudos de SCCS e SCRI

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Baxter et al.,2013	EUA	SCCS	415	1,4:1	média: 48,5 (5-87)	Rik incidence: 2,74/100,000 pessoas-ano	/	/	<b>Vacina da Influenza:TIV</b> , em 6 semanas risco relativo:1,3/100.000 (IC 95% 0,75 - 2,26)	idade em décadas, mês, ano e sexo
da Silveira, Salisbury & Quadros,1997	Argentina, Brasil,Chile, Colombia	SCCS	97	/	crianças entre 9 meses e 15 anos	<b>Geral:</b> 1-14 anos Risk incidence: 0,62/100.000				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
						(IC 95% 0,61-0,64) crianças de 1 a 14 anos 1-4 anos: 0,86 (IC 95% 0,78-0,89) crianças de até 4 anos 5-14anos: 0,52 (IC 95% 0,49-0,53) crianças de até 14 anos				
de Wals et al,2008	Canada	SCCS	33	/	/	um caso confirmado em ≤8 semanas = Risk incidence 0,025/100.000 habitantes *incidência calculada a partir das informações obtidas no estudo				
de Wals et al,2012	Canada	SCCS	20 (1 a 6 semanas)	/	média de 49 (1-89)	Taxa de incidência: 3,93/100.000				sazonalidade, stratificado pelo histórico

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
						(IC 95% 2,40 - 5,85) pessoas-ano				de infecção do trato respiratório
Palakowski et al.,2013	EUA	SCRI	29 17: no período de risco 12: no período de controle	/	/	Taxa de incidência no período de risco: 4,30/100,000 pessoas ano	/	/	2,41/100.000 (IC 95% 1,14 - 5,11)	sazonalidade
Velentgas et al.,2012d	EUA	SCCS	1 no período de risco		média:16,7	Risk incidence:42 dias: 8,04 (upper IC95% 38,10/1.000.000 doses)				

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Velentgas et al.,2012a	EUA	SCCS	total :990 casos no período de risco 9 fora do período de controle		média:16,7	Risk incidence: 42 dias: 0/100.00 (upper IC95%2,28 /100.000) Doses				
Velentgas et al.,2012b	EUA	SCCS	1 no período de risco		média:16,7	<b>Risk incidence:</b> 42 dias: 7,79/1.000.000 vacinações (upper IC95% 37/1.000.000 doses)				
Velentgas et al.,2012c	EUA	SCCS	2 no período de risco		média:16,7	Risk incidence: 42 dias:3,49 (upper IC95% 11/1.000.000 doses)				

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
Velentgas et al.,2012e	EUA	SCCS	2 no período de risco		média:16,11	Risk Incidence:42 dias: 3,42 (upper IC95% 10,80/1.000.000 doses)				
Wise et al.,2012a	EUA	SCCS	29 no período de risco	1,4:1	/	Risk Incidence: 1,85/100.000 pessoas-ano				
Wise et al.,2012b	EUA	SCCS	36 no período de risco	1,3:1	/	Risk Incidence: 1,73/100.000 pessoas-ano				

Região da Mediterrâneo Oriental

Estudos de coorte

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude e da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Arami, Yazdchi & Khandaghi, 2006	Irã	coorte concorrente	76	1,45:1	média: 34.43 (amplitude e 6-79)	Taxa de incidência:<15 anos: 2,28/100.000 habitantes Taxa de incidência:>15 anos: 2,06/100.000 habitantes área rural:2,05 área urbana:2,35	/	/	Geral: 2,11/100.000 masculino: 2,5/100.000 feminino: 1,73/100.000	sexo

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Koul et al., 2008	Omã	coorte concorrente	61	1,78:1	média:4,89 anos (1,5 -11,5)	Taxa de incidência:0,45/100.000 crianças < 15 anos				
Koul et al., 2018	Omã	Coorte não concorrente	70	1,8:1	média:5,4 anos mediana: 4,8 variou de 6 meses a 13,4 anos)	<b>Geral:</b> Taxa de incidência:3,1/100.000 (IC 95% 2,7 -3,5) crianças <15 anos 0-9:4/100.000 crianças até 9 anos 0-4:4,7/100.000 crianças até 4 anos				
Momen & Shakurnia,2017	Irã	coorte não concorrente	184	1,2:1	média:5.43 ± 4.07 anos	<b>Geral:</b> Taxa de incidência:1,51/100.000 crianças <15 anos (IC 95% 1,29 -1,73) <b>Por idade:</b> <5: 2.21 5-9:1,34 10-14:0,92 <b>Por ano/10.000 crianças &lt;15 anos:</b> 2006:1,55 (0,69 - 3,45)	1,52/100.000 crianças <15 anos (IC 95% 1,23 - 1,83)	1,43/100.000 crianças <15 anos (IC 95% 1,13 -1,73)		

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude e da idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Masculino</b>	<b>Taxa de incidência bruta: Feminino</b>	<b>Taxa de incidência geral ajustado</b>	<b>Fatores considerados para o ajuste</b>
						2007:1,56 (0,7-3,48) 2008:1,47 (0,65-3,31) 2009:3,17 (1,56 - 6,48) 2010:3,18 (1,59 - 6,52) 2011:1,89 (0,87-4,11) 2012:1,87 (0,86-4,05) 2013:1,54 (0,69 - 3,43) 2014:1,21 (0,52 - 2,81) 2015:1				

**Região da Mediterrâneo Oriental**

**Estudo de SCCS**

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral
Esteghamati et al.,2008	Irã	SCCS	370	/	/	<15 anos:Risk incidence:1/100.000 (IC 95% 0,88 -1,13) crianças <15 anos 5 -14 anos: Risk Incidence: 0,7/100.000 (IC 95% 0,58 -0,83) crianças <15 anos

Região do Pacífico Ocidental

Estudos de coorte

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Chen et al., 2013	China	coorte não concorrente	441	1,67:1	NI	<b>Geral:</b> Taxa de incidência: 0,59/100.000 0- pessoas-ano 0- 10:0,37/100.000 p-a 70- 80:1,19/100.000 p-a ≥80:0,47/100.000 0 p-a	0,72/100.000 pessoas-ano	0,45/100.000 pessoas-ano		

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Cheng et al.,2002	China	coorte concorrente	36	1,4:1	média:25,1	<b>Taxa de incidência:</b> 0,67/100.000 pessoas-ano (IC 95% 0,47 - 0,92) 0-9:1,15 10-19:0,74 20-29:0,61 30-39:0,40 40-49:0,75 50-59:0,44 >60:0,50	0,77 (IC 95% 0,48 - 1,99) pessoas-ano	0,57(IC 95% 0,32-0,94) pessoas-ano	Geral: 0,66 (IC 95% 0,46-0,91) Masculino:0,74 (IC 95% 0,46-1,13) Feminino: 0,57(IC 95% 0,32-0,94)	população padrão europeia
Hankey,1987	Australia	coorte não concorrente	109	01:01,3	média: 37,4 mediana:32 variando de 1 a 82	Taxa de incidência: 1,35/100.000 habitantes	/	/	1.49/100.000 masculino 1,2/100.000 feminino	idade

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Kim et al.,2015	República da Korea/Korea do Sul	coorte não concorrente	245	1,72:1	NI	<b>Geral:</b> 0,87 (IC 95% 0,49-1,26) pessoas-ano <20:0,42 (IC 95% 0,16-0,68) 20-34:0,61 (IC 95% 0,26-0,97) 35-49: 0,84 (IC 95% 0,26-1,42) 50-64:1,27 (IC 95% 0,47-2,06) ≥65:1,92 (IC 95% 0,98-2,86)	1,04/100.000 (IC 95% 0,61 -1,48) pessoas-ano	0,70/100.000 (IC 95% 0,34-1,07) pessoas-ano		
Matsui et al.,2018	Japão	coorte concorrente	71	1,5:1	média:55,1 ± 18,1	Taxa de incidência: 0,42/100.000 pessoas-ano	0,53/100.000 (IC 95% 31,12 - 57,92)	0,31/100.000 (IC 95% 18,61 - 40,47)		

Região do Pacífico Ocidental

Estudo de SCCS

Autor, ano	País do estudo	Desenho do estudo	n SGB	razão de casos, masculino e feminino	Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade	Taxa de incidência bruta geral	Taxa de incidência bruta: Masculino	Taxa de incidência bruta: Feminino	Taxa de incidência geral ajustado	Fatores considerados para o ajuste
Crawford et al.,2012	Australia	SCCS	50	1,1:1	mediana de idade: 48 (7-95)	Risk Incidence: 0,072/100.000 (4 casos de SGB ocorreram no período de risco) *cálculo a partir das informações dadas habitantes				

**Estudos de regiões mistas**

**África e Europa**

<b>Autor, ano</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>n SGB</b>	<b>razão de casos, masculino e feminino</b>	<b>Idade: média (DP) idade, mediana (IQR), amplitude da idade</b>	<b>Taxa de incidência bruta geral</b>
Howlett et al.,2009	Tanzânia Noruega	coorte não concorrente	Tanzania:59 Noruega: 56	2:1 geral Tanzania:2,05:1 Noruega: 1,95:1	Tanzânia: mediana:32,8 (amplitude 12-67)  Noruega: mediana: 47,9 (amplitude 15-83)	<b>Geral:</b> Tanzânia: Taxa de incidência:0,83/100.000 habitantes 12-29: 0,7/100.000 habitantes 30-49:1,3/100.000 habitantes ≥50:0,5/100.000 habitantes Noruega: 1,2/100.000 habitantes

\*SGB: Síndrome de Guillain-Barré; IQR: Intervalo Interquartil;

**Apêndice 6:** Artigo em elaboração final. *Incidence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: a systematic Review*

\*Virginia Kagure Wachira<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Cecília Menezes Farinasso, <sup>3</sup>Roberta Borges da Silva, Henry Maia Peixoto<sup>1,4</sup>, Maria Regina Fernandes de Oliveira<sup>1,4</sup>,

1. Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

2. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil.

3. Departamento de Ciência e Tecnologia, Ministério da Saúde, Brasil.

4. Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brazil.

\*Corresponding author: E-mail: vgkagure@yahoo.com

## **Abstract**

**Introduction:** Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy that affects the peripheral nervous system. The study aimed to describe the frequency of GBS in the world up to the year 2020. **Methods:** A systematic review was conducted. Searches were done in four databases, PUBMED, EMBASE, EBSCO and *Biblioteca virtual em Saude (BVS)*, and in grey literature and manual search in the reference lists of eligible studies. **Results:** A total of 72 studies were included. The incidence of GBS among the cohort studies varied from 0.30 to 6.08 per 100.000 habitants and 0.42 to 6.58 per 100.000 person-years. Among the self-controlled studies, the risk incidence ranged from 0,072 to 1/100.000 habitants and 1,73 to 4.30 per person-years. **Conclusions:** The reported frequency of GBS in the world among the studies included in the review is slightly higher than that reported in previous studies.

**Key words:** Guillain-Barre Syndrome, Epidemiology, Incidence, Prevalence Systematic Review.

## Introduction

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune disease that affects the peripheral nervous system. It is characterized by a symmetric ascending paralysis, hyporeflexia or areflexia. It is a monophasic syndrome with severity peak between two to four weeks after onset. It is the most common cause of acute or subacute flaccid weakness in the world after the eradication of poliomyelitis.(Hardy, Blum, Mccombe, *et al.*, 2011; Shahrizaila, Lehmann & Kuwabara, 2021; Wakerley & Yuki, 2013; Wijdicks, Klein, Lanier, *et al.*, 2017)

The syndrome onset is associated with antecedent infection in about 70% of the cases. (Donofrio, 2017; Esposito & Longo, 2017; Hardy *et al.*, 2011) *Campylobacter jejuni* is the most associated infectious trigger of GBS, other infectious agents include *Cytomegalovirus*, Epstein-Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae*, arboviral infections like dengue virus, Zika virus, Western Nile virus and Chikungunya virus.(Donofrio, 2017; Esposito & Longo, 2017; Lima, Bachur & Aragão, 2019; Shahrizaila *et al.*, 2021; Wachira *et al.*, 2019) Recently, there has been a temporal association of GBS and SARS-CoV-2 virus.(Sheikh, Chourasia, Javed, *et al.*, 2021; Trujillo Gittermann, Valenzuela Feris & von Oetinger Giacomani, 2020) The non-infectious triggers of GBS include vaccines, surgery, ganglioside administration and conditions that cause immunosuppression.(Shahrizaila *et al.*, 2021; Wakerley & Yuki, 2013)

There are various subtypes or variants of GBS according to neurophysiologic studies. The most common subtype of GBS is acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) that is characterized by demyelination of the nerve fiber. The other common variant is the acute motor axonal neuropathy (AMAN) that is characterized by axonal motor nerve degeneration. The variant AMAN has a sensorial form, acute motor and sensory neuropathy (AMSAN). Other rare variants include Miller Fisher syndrome (MFS) that is characterized by ophthalmoplegia, areflexia and ataxia, Bickerstaff brainstem encephalitis, pharyngeal-brachial pattern and pure sensory form.(Esposito & Longo, 2017; Hardy *et al.*, 2011; Hughes, Hadden, Gregson, *et al.*, 1999; Willison, Jacobs & Van Doorn, 2016)

Over the past decades, studies have been published showing the incidence of GBS in the world, but none has been published in the recent past. (McGrogan, Madle, Seaman, *et al.*, 2009; Sejvar, Baughman, Wise, *et al.*, 2011b) During the last two decades, two public health events of international concern occurred, the 2009 AH1N1 influenza pandemic, and the ZIKV epidemic in 2015. (CDC, 2010; Virus, 2021) The H1N1 infection as well as the influenza vaccinations were associated with an increase of GBS cases in some countries. (Ghaderi, Gunnes, Bakken, *et al.*, 2016; Salmon, Proschan, Forshee, *et al.*, 2013) In relation to the ZIKV epidemic, there was an increase in the number of reported GBS cases in countries with confirmed transmission of the virus. (Barbi, Victor, Coelho, Cláudio, Alencar & Crovella, 2018)

The 2009 AH1N1 was first reported in the United States of America (USA) in 2009 and later spread to other parts of the world. (CDC, 2010) The vaccines against the virus have been investigated for association with an increase in the number of GBS cases. In the USA for example, a study that analyzed about 23 million vaccinated people with AH1N1 2009 monovalent inactivated vaccines with data obtained from adverse events monitoring systems, a small increased risk of GBS of about 1.6 excess cases per million vaccinated people was found, incidence rate ratio 2.35 (95% Confidence Interval (CI) 1.42 – 4.01,  $p= 0.0003$ ). (Salmon *et al.*, 2013)

Zika virus infection (ZIKV) was initially associated with the development of GBS in French Polynesia in the 2013-2014 ZIKV epidemic. Cao-Lormeau and colleagues reported the occurrence of GBS among ZIKV infected cases attended in a hospital compared with non-febrile cases from the same hospital with an Odds Ratio of 59.7 (CI 95%: 10.4– $+\infty$ ). (Cao-Lormeau *et al.*, 2016; Leonhard, Bresani-Salvi, Lyra Batista, *et al.*, 2020) Later, similar cases were reported in the Americas. (Capasso *et al.*, 2019; Leonhard *et al.*, 2020; dos Santos *et al.*, 2016) The GBS incidence in the world as result of all factors associated with its development is estimated at 0.6 to 4.0/100.000 habitants (Shahrizaila *et al.*, 2021) and among ZIKV infected cases in Latina America and the Caribbean at 0.32 to 9.35/100.000 habitants. (Capasso *et al.*, 2019)

The last epidemiological update of the World Health Organization (WHO) about ZIKV in the world was published in July 2019. According to the report, 87 countries and territories in four of the six WHO regions had reported evidence of autochthonous transmission of ZIKV (African Region, Region of the Americas, South-East Asia region and Western Pacific region). The report also stated that 61 countries in all the six WHO regions had *Aedes aegypti* circulation but had not reported any ZIKV transmission. According to the report, this does not rule out the absence of transmission, there might be a possibility that the cases have not yet been detected or reported. (World Health Organisation, 2019)

This systematic review aimed to describe the incidence rates of GBS in the world up to December 2020 and to identify variations that may have occurred during public health emergency of international concern caused by the H1N1 virus in 2009 and Zika virus in 2015. The updated frequency of GBS in the world can help understand the magnitude of its occurrence and estimate the social and economic impact in different parts of the world especially after the occurrence the above mentioned health events of international concern.

## **Materials and Methods**

This systematic review was conducted as per the study protocol previously elaborated and registered in International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registry number: CRD42021242039. The systematic review is reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). (Page *et al.*, 2021)

## **Sources of information**

The following databases were searched for eligible studies: EBSCOhost Research Databases (EBSCO); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Médica dataBASE (EMBASE) e *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS). Additional articles were obtained from manual search in reference lists of identified and selected articles. Gray literature was searched in a catalog of theses and dissertations of the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of High Level Education (CAPES), Brazilian digital theses and dissertations library (BDTD) and the international gray literature site OpenGrey. (Brasil. Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, 2020; Brasil.

Catálogo de Teses & Dissertações-CAPES, 2020; System for Information on Grey Literature in Europe, 2020)

### **Research question and search strategy**

The research question was formulated using part of the acronym PECOS (population, exposure, outcome and study design). The study question was: What is the incidence/prevalence of Guillain-Barré syndrome cases in different regions of the world?

The search strategy was elaborated by V.W and validated by M.R and H.M. The strategy was at first formulated using MESH terms on PUBMED and adapted to other databases and included common terms like “Guillain-Barré syndrome”, “incidence” and “prevalence” (**Supplementary Material Table 1**).

### **Eligibility criteria**

Studies were included if they met the following eligibility criteria: epidemiological studies published until 2<sup>nd</sup> December 2020 when the searches were done in the databases, descriptive or analytical studies that reported the frequency of GBS (analytical and descriptive cohorts and cross-sectional studies, self-controlled case series, self-controlled risk interval studies, case cross-over), they included GBS cases confirmed using internationally accepted criteria or by consensus by specialists, GBS cases in any age group and if published in Portuguese, English, Spanish or French.

### **Study designs included**

The study designs included in this study were descriptive or analytical studies (analytical and descriptive cohorts and cross-sectional studies, self-controlled case series (SCCS), self-controlled risk interval studies (SCRI), case cross-over) because they are ideal studies to report the frequency of events. (Baker *et al.*, 2015a; El-Gilany, 2019; Grimes & Schulz, 2002; Wang & Cheng, 2020)

### **Study selection and data extraction**

Two authors (V.W and C.F) working independently screened the titles and summaries of the registries obtained from the databases and grey literature according to the eligibility criteria on Rayyan platform. (Ouzzani *et al.*, 2016) Full

text eligibility was also done independently by the same authors and conflicts were resolved by consensus.

Data extraction was done by V.W and R.B and conflicts were solved by either M.R or H.M. Data were extracted on a spreadsheet previously elaborated and validated by all the authors. The following information was extracted: author and year of publication, study execution period, study population, sample size, number of male and female cases, male to female case ratio, age (mean, median, range), etiological factor(s) reported, validation criteria of the etiological factor(s), validation criteria of GBS, GBS variant, gross incidence or prevalence rate in the general population and among male and female population and the adjusted incidence or prevalence rate. For the SCCS and SCRI, the incidence was considered only in the risk period only.

### **Quality assessment**

The methodological quality of the individual studies was done using Joanna Briggs instruments for cohort and cross-sectional studies and were adapted to fit the descriptive nature of the studies included.(Joanna Briggs Institute, 2020) The SCCS and SCRI studies were evaluated using an instrument adapted from the NewCastle Ottawa Scale for cohort studies by Wachira and colleagues.(Wachira, 2018)

### **Data synthesis and report of the incidence or prevalence outcomes**

If the evidence obtained would allow the quantitative combination of the results, a metanalysis would be performed. If not, a qualitative synthesis of the data would be done.

For the report of the outcomes of interest, the World Health Organization (WHO) regions were considered and the following categories were made: Incidence/prevalence of GBS in the general population 1985 -2019, Incidence/prevalence of GBS in the world among age-groups 1985 -2019, Incidence of GBS in the world among male and female populations 1985 -2019, and distribution of GBS variants in the world 1985 – 2019.

## Results

A total of 2,424 registries were obtained from the databases, grey literature sites and manual search from the references of eligible studies. After duplicates removal, 1,856 titles and summaries were screened, and 1,702 registries were excluded for not fulfilling the eligibility criteria. For the full text reading phase, 154 registries were eligible of which 82, were excluded for not meeting the eligibility criteria. The list of the excluded studies and the motive for exclusion is provided in **Supplementary Material**. A total of 72 articles were considered for the qualitative synthesis of this systematic review (**Figure 1**). It was not possible to perform a meta-analysis due to the methodological heterogeneity of the studies included that was brought about by the different study designs, different study samples and varying possible etiological agents studies. In this regard, a qualitative synthesis of the results was done.

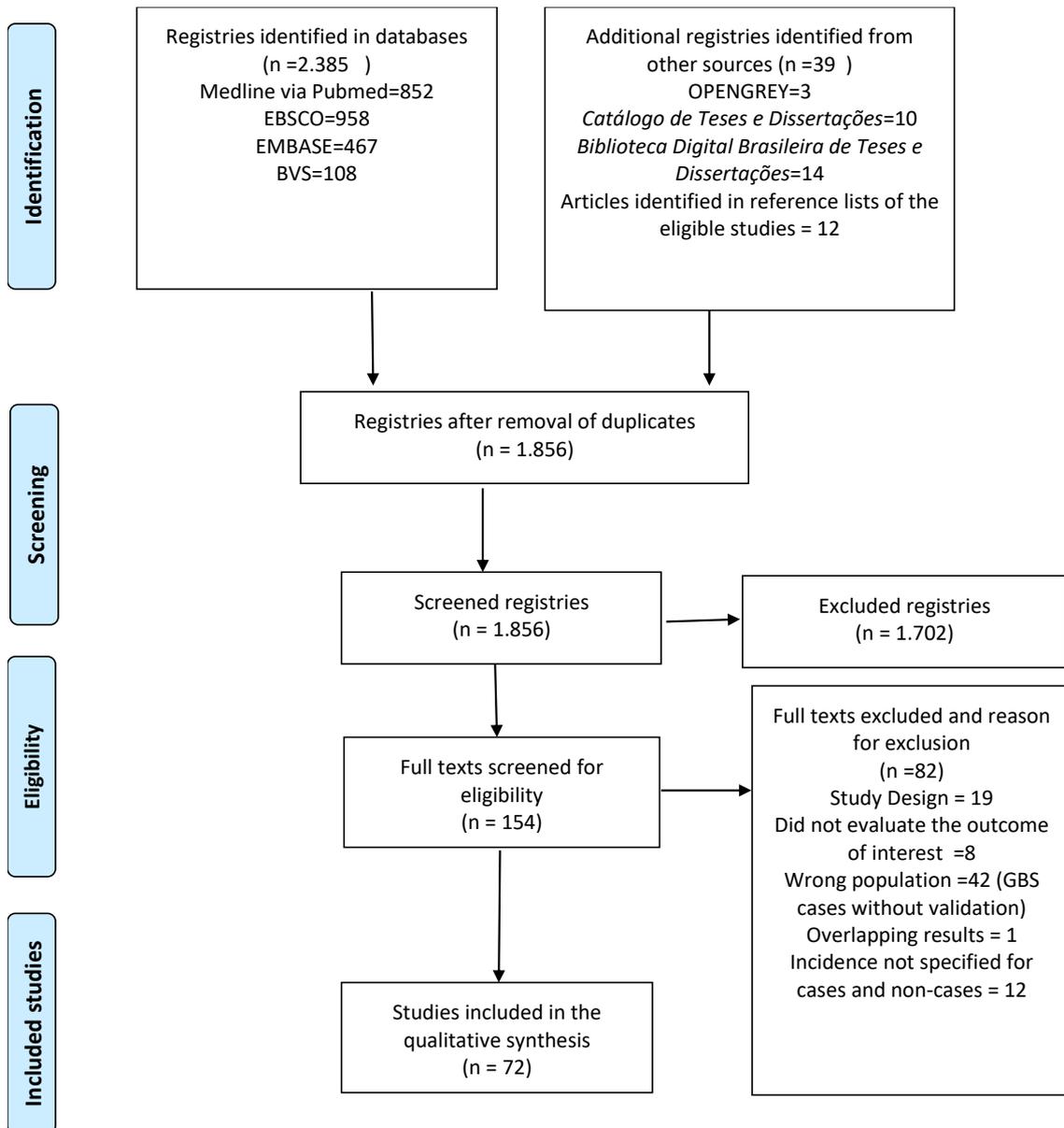


Figure 1: Flow chart of the included studies

## Characteristics of the included studies

The studies included in this review were published between the year 1985 and 2019. There was no eligible study published in the year 2020. For characterization purposes, some of the individual studies were counted more than once because they presented more than one study design or had different study populations for the etiological factors studied and consequently different incidence rates. In this regard, for the characterization of the studies a total of 80 studies was considered. The World Health Organization (WHO) regional criteria was used to describe the geographical distribution of the published studies. Most of the studies investigated populations from the European region (n=35 [43.8%]) and the American region (n= 33 [41.3%]). The other study populations reported in the studies were from the Eastern Mediterranean (n= 5 [6.3%]), West Pacific (n=6[7,5%]), mixed regions: Africa and Europe (n=1 [1.3%]). None of the included studies were from Southeast Asia.

In relation to the study design, a majority, 66 (82.5%) studies had a cohort design, 13 (16.3%) were SCCS, 1 (1,3%) was a SCRI study design. No cross-sectional study design was included in the study. The methodological quality of individual studies was low in 2 cohort studies, moderate in 59 and high in 3 (one of the cohort studies evaluated 3 etiologies of GBS and was evaluated only once). For the SCCS and SCRI, none was of low quality, 2 had moderate quality and 7 were of high quality (there were 14 studies originally but two evaluated more than one etiological agent but were evaluated only once) (**Supplementary Material 1 Table 3**).

Guillain-Barré variants were reported in 21 studies. The AIDP variant was the most reported, with a total of 17 (26.2%) of the total reports, followed by AMAN with 12 (18.5%), AMSAN with 10 (15.4%), and Miller Fisher Syndrome with 11 (16.9%) studies. The most used GBS validation criteria were the Brighton Criteria, 29 (36.3%) studies; National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS), 23 (28.8%) and Asbury and Cornblath criteria, 12 (15%) (Table 1).

Guillain-Barré etiological factors were reported in 74 (92.5%) of the studies and respiratory, gastrointestinal and other non-specified infections were mostly

reported in the studies as well as influenza vaccines (pandemic H1N1, seasonal or non-specified influenza vaccines) (**Table 1**).

The 72 studies eligible in this systematic review represent 44 countries and territories in the world, among them, 23 have had confirmation of the transmission of ZIKV and eight of them have had outbreaks according to the reports of the WHO. These eight countries and territories are Brazil, Martinique, USA, Argentina, Colombia, Honduras, Porto Rico, Aruba and Chile. Other four countries have had confirmation of the presence of *Aedes aegypti* but no confirmed cases of ZIKV infection; Australia, China, Tanzania and Oman. (World Health Organization, 2016, 2019)

Only the USA had eligible studies before and after the ZIKV epidemic, but ZIKV was not among the etiological factors reported that led to the development of GBS. Most of the studies from the USA reported vaccines as the etiological factors especially the influenza vaccines. In this systematic review, only one study reported ZIKV as the etiological agent causing GBS. Consequently, due to the lack of eligible studies that would allow the comparison of GBS before and from the start of ZIKV epidemic, this comparison was not possible. We therefore only updated the frequency of GBS in the world.

In relation to the studies that evaluated the development of GBS after the administration of the influenza vaccines, most of them were elaborated with data from the H1N1 pandemic period. A majority of the included studies elaborated before this period and that reported influenza vaccines as an etiological agent of GBS, did not specify in the results the frequency of GBS attributed to the influenza vaccinations. One of the studies in the pre-pandemic period reported a GBS incidence of 0.46 cases per million vaccinations after influenza vaccination between 1990 to 2009 in the USA. (Souayah *et al.*, 2011) With data from the pandemic period between 2009-2010, Vellozzi and colleagues reported a cumulative incidence of GBS following the pandemic influenza vaccination of 6.58/100,000 person-years. (Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) In another study from the USA, the incidence risk ratio of GBS after the H1N1 vaccination was 2.92 (CI 95% 1.03 – 8.30). (Polakowski *et al.*, 2013) Kim and colleagues

reported an incidence of 0.87 (CI 95% 0.49 – 1.26) after the pandemic influenza vaccination in South Korea. (Kim *et al.*, 2015)

#### *Incidence of GBS in the general population 1985 -2019*

In the period of study, the GBS incidence rate among the cohort studies in the general population varied from 0.30 in Brazil to 6.08 cases per 100.000 habitants in Martinique (Dourado *et al.*, 2012; Rozé *et al.*, 2017) and 0.42 in Japan to 6.58 cases per 100.000 (CI 95% 5.05 -8.24) person-years in the United States of America (USA). (Matsui *et al.*, 2018; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014). There was no cross-sectional study included in this systematic review. In relation to the SCCS and SCRI studies included, the risk incidence varied from 0,072/100.000 habitants in Australia to 1/100.000 habitants in Iran (Crawford, Cheng, Andrews, Charles, Clothier, Day, Day, Gates, Macdonell, Roberts, *et al.*, 2012; Esteghamati *et al.*, 2008a) and 1,73/100.000 person-years in the USA to a risk incidence of 4.30/100.000 habitants also in the USA (Polakowski *et al.*, 2013; Wise *et al.*, 2012) **(Table 2)**.

#### *Incidence of GBS in the world among age-groups 1985 -2019*

In relation to the GBS incidence rate among age groups, not all studies presented this information. For the age group above 50 years, the incidence rate varied from 0.44/100.000 person-years among individuals aged 50 to 59 years in China to 12.97/100.000 (CI 95% 6.55 -20.24) person-years in the US in individuals above 65 years. (Cheng *et al.*, 2002; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) In the age group above 80 years, the incidence rate reported in most studies was low compared to other age groups, the rates ranged from 0.29/100.000 habitants in the population above 80 years in Western Balkans to 6.26/100.000 habitants in Spain among individuals within the age of 80 - 89 years. (Aragonès *et al.*, 2018; Peric *et al.*, 2014)

In relation to children and adolescents, the incidence rates reported in some of the studies ranged from 0.25 cases in Italy to 1.57 cases per 100.000 habitants in Spain (Granieri *et al.*, 2019; Sedano *et al.*, 1994) and 0.39 cases in Denmark to 1.21/100.000 person-years in Sweden in the age group of 10 to 19 years. (Al-Hakem *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2000) In the age group of 0 to 10 years, the incidence rate varied from 0.37/100.000 person-years in China to 1.25/100.000

person-years in the Netherlands (Chen *et al.*, 2014; Van Der Maas *et al.*, 2011) and 0.41 cases in Spain to 4.0 cases per 100.000 children between 0-9 years and 4.7 cases per 100.000 children between 0-4 years in Oman (Aladro-Benito *et al.*, 2002; Koul *et al.*, 2019) **(Table 2)**.

#### *Incidence of GBS in the world among male and female populations 1985 -2019*

The highest ratio between male and female GBS cases was 3.3:1 in Spain. (Aragonès *et al.*, 2018) A total of 24 studies reported specific incidence rates in the male and female cases studied, among the male cases, the rate varied from 0.53/100.000 (CI 95% 31.12 – 57.92) person-years in Japan to 4.95/100.000 person-years in Norway (Farbu *et al.*, 2016; Matsui *et al.*, 2018) and 1.18/100.000 (CI 95% 0.84 – 1.61) habitants in Spain in 1994 to 3,16/100.000 habitants still in Spain in 2018. (Aragonès *et al.*, 2018; Sedano *et al.*, 1994) The incidence rates in the female population ranged from 0.31/100.000 (CI 95% 18.61 – 40.47) person-years in Japan to 3.4 /100.000 person-years in Norway (Farbu *et al.*, 2016; Matsui *et al.*, 2018) and 0,7/100.000 (CI 95% 0.45 – 1.03) habitants in Spain to 1,71/100.000 (CI 95% 0,88 – 2,99) habitants in Italy. (Govoni *et al.*, 2003; Sedano *et al.*, 1994) The prevalence study included as well as the SCCS and SCRI, did not report the rates in terms of age groups, **(Table 2)**.

#### *Distribution of GBS variants in the world 1985 - 2019*

Guillain-Barré variants were reported in only 22 studies. The most reported variant was AIDP in all WHO regions with high proportions of about 95% in Martinique and 96% in Italy. (Granieri *et al.*, 2019; Rozé *et al.*, 2017) Other variants reported were AMAN, AMSAN, Pharyngeal-cervical-brachial and MFS but in smaller proportions **(Table 1)**.

## **Discussion**

To the best of our knowledge, this is the first systematic review to evaluate the incidence or prevalence rates of GBS over a large period of time and also try to analyze the frequency of GBS after the AH1N1 influenza pandemic in 2009 and the ZIKV epidemic in 2015. In the last decades, two systematic reviews analyzing the GBS incidence in the world have been published. (McGrogan *et al.*, 2009; Sejvar *et al.*, 2011b)

In reference to the WHO regions, most of the studies investigated populations from Europe and the Americas. In terms of country of elaboration and the origin of the populations studied, a majority of the studies were from the USA. The assessment of the methodological quality of individual studies was moderate in general. In terms of the criteria of GBS validation, most of the studies reported the use of the Brighton Criteria or NINCDS to validate the GBS cases.

The most reported GBS variant was AIDP. It is the most common variant and is characterized by demyelination of the axons and it is present in about 85% of diagnosed GBS cases. It is more common in North America and Europe. (Pithadia & Kakadia, 2010; Poropatich *et al.*, 2010)

The incidence rate of GBS reported in the literature in the world varies from 0.6 to 4 cases per 100.000 habitants. (McGrogan *et al.*, 2009; Pithadia & Kakadia, 2010; Sejvar *et al.*, 2011b; Shahrizaila *et al.*, 2021) In the present systematic review, the incidence rate in the general population ranged from 0.30 cases to 6.08 per 100.000 habitants and 0.42 cases to 6.58 person-years among the cohort studies. (Dourado *et al.*, 2012; Matsui *et al.*, 2018; Rozé *et al.*, 2017; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) In relation to the SCCS and SCRI study designs, the risk incidence varied from 0.025 cases in Canada to 4.3 cases in the USA per 100.000 habitants. (Polakowski *et al.*, 2013; De Wals, Deceuninck, Toth, *et al.*, 2012) The rates in the general population reported in the present systematic review are higher than those reported in the previous studies.

GBS occurs in all ages, but it is more common among individuals over the age of 50 years. The estimated incidence in this population is 1.7 to 3.3 cases per 100.000 habitants. (Delannoy, Rudant, Chaignot, *et al.*, 2017; Dimachkie & Barohn, 2013; McGrogan *et al.*, 2009) In relation to the studies in this review that reported GBS incidence among adults from 50 years and above varied from 0.44 person-years in the age group of 50-59 years to 12.97/100.000 person-years in individuals with  $\geq 65$  years. (Cheng *et al.*, 2002; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) The GBS prognosis at this age is poor with reports of long hospital stay, mortality or delayed response to the treatment given. (Peric *et al.*, 2014; Sridharan, Tallis & Gautam, 1993; Winner & Evans, 1993) GBS is an autoimmune disease that affects the peripheral nervous system. With age, there are natural

alterations of the nerves in terms of the functioning of the immune cells and the decline of their recovery process. That might be associated with the poor prognosis in this age group. (Hagen & Ousman, 2021)

GBS is not as common in children and adolescents as compared to the adult population. In this population, the estimated incidence in the world is of 0.62 cases per 100.000 habitants between 0 and 9 years and 0.75 cases per 100.000 habitants in the age group of 10 to 19 years.(Korinthenberg, Trollmann, Felderhoff-Müser, *et al.*, 2020) In this systematic review, the reported incidence in children and adolescents ranged from 0.25 to 4.7/100.000 habitants and 0.37 cases to 1.25/100.000 person-years.(Chen *et al.*, 2014; Granieri *et al.*, 2019; Koul *et al.*, 2019; Van Der Maas *et al.*, 2011) GBS is a common cause of flaccid paralysis in children. Acute flaccid paralysis is characterized by damage of the lower motor neurons in the anterior horns of the spinal cord or in the peripheral nerves. This can be caused by a viral infection like polioviruses and other enteroviruses or due to immune mediated conditions like GBS. (van der Pijl, Wilmshurst, van Dijk, *et al.*, 2018; Solomon & Willison, 2003) Differential diagnosis is thus necessary to distinguish the cause of flaccid paralysis in this population.

It is also worth noting that the high frequency rates were mostly reported in the regions of the Americas and Europe among the adult population (Aladro-Benito *et al.*, 2002; Aragonès *et al.*, 2018; Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) while among children and adolescents, the frequency rates were mostly reported in the Eastern Mediterranean and West Pacific regions. (Koul *et al.*, 2019) This can be explained by the populational age differences in each region. The Europe and the Americas regions have aged populations and this may explain why most of the cases were adults. (Papri, Islam, Leonhard, *et al.*, 2021) Another reason could be due to the absence of eligible studies in this systematic review that could help analyze the GBS frequency among different regions.

Most studies reported the ratio between male and female GBS cases and the highest ratio was 3.3:1. (Aragonès *et al.*, 2018) There are reports in scientific literature that GBS is more common in males than females but it is not yet known

what causes this difference. (Dimachkie & Barohn, 2013; Donofrio, 2017; Hughes *et al.*, 1999; Pithadia & Kakadia, 2010; Sejvar *et al.*, 2011b)

In this systematic review, the highest frequencies of GBS were associated with the pandemic H1N1 influenza vaccinations in the USA, 6.58/100.000 person-years (Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014) and infection by ZIKV in Martinique, 6.08/100.000 habitants. (Rozé *et al.*, 2017) Among the eligible studies, most of the reported etiological factors were influenza vaccines, both the pandemic, seasonal and in some studies the influenza vaccines were not specified. Zika virus infection as a precedent factor in the development of GBS was reported only once.

One of the objectives of this systematic review was to compare the frequency of GBS before and after the AH1N1 influenza pandemic in 2009 and the ZIKV epidemic in 2015. In the case of ZIKV epidemic, this was not possible due to the lack of eligible studies in the countries and territories with confirmed transmission cases of ZIKV infection that would allow this comparison. As for the AH1N1 pandemic, most of the eligible studies from the pre-pandemic period also reported other factors associated with the development of GBS and did not stratify the frequency of GBS associated with each of these factors. Consequently, it was impossible to compare the frequency of GBS in the two periods.

Zika virus infection was first associated with the development of GBS in French Polynesia during a ZIKV infection outbreak between 2013 and 2014. A total of 42 cases of GBS were reported which was higher than the expected three to eight cases a year. (Watrín, Ghawché, Larre, *et al.*, 2016) This scenario was also reported in other countries in the Americas especially Brazil between 2015 and 2016. (Leonhard *et al.*, 2020) The mechanism between ZIKV infection and GBS development is not yet established. It is believed that the exacerbated response of the immune system after a viral infection can trigger an immunopathogenic process that attacks the peripheral nerves and, in this process, there is the development of GBS. (Barbi, Victor, Coelho, Cláudio, Alencar & Crovella, 2018; Blázquez & Saiz, 2016; Oehler, Watrin, Larre, *et al.*, 2014)

The burden of ZIKV in the world has been estimated at 44,000 DALYs between 2010 and 2019. In this period, the highest burden of the infection was attributed

to the Americas region with a total of 42,690 DALYs. (Puntasecca, King & Labeaud, 2021) In relation to the burden of disease of GBS due to ZIKV infection in Brazil, the estimated DALYs in 2015 and 2016 during the ZIKV infection epidemic were 6,054.61 and 7,88.49, respectively. (Wachira, Nascimento, Peixoto, *et al.*, 2021)

Influenza vaccines were first associated with the development of GBS in the influenza A/New Jersey/1976 vaccination campaigns. An 8-fold increase in the risk of GBS was reported after vaccination with the pick occurring in a period of two to three weeks post vaccination. The estimated attributable risk was of one additional case per 100,000 doses administered. (Schonberger, Honberger *et al.*, 1979; Vellozzi, Iqbal & Broder, 2014) Years after the occurrence of this association of the vaccines and rise in GBS cases, various studies have been elaborated to investigate these association of influenza vaccines and the development of GBS. Some have reported increased risk of GBS in the post vaccination period while others have not reported any association (Vellozzi, Iqbal & Broder, 2014). A study from the United Kingdom found no increased risk of GBS 6 weeks after the administration of the pandemic influenza vaccination. The relative incidence in the study was 1.05 (CI 0.37- 2.24). (Andrews, Stowe, Al-Shahi Salman, *et al.*, 2011) Similarly, in another study that aimed to estimate the association between the pandemic influenza vaccination and occurrence of GBS in the Norwegian population, the incidence risk ratio (IRR) 42 days after the administration of the vaccine was not statistically significant, IRR 1.12 (CI 95% 0,55 - 2,26). (Ghaderi *et al.*, 2016) In the present systematic review, an increased risk of GBS was reported after the pandemic H1N1 vaccination, 6.58/100.000 person-years. (Vellozzi, Iqbal, Stewart, *et al.*, 2014)

The burden of the influenza pandemic was estimated at 60.8 million cases in the USA between April 2009 and April 2010. In the same period, 274,304 hospitalizations and 12,469 deaths were reported. (Shrestha, Swerdlow, Borse, *et al.*, 2011) In Mexico, between April to December 2009, the estimated Years of Life Lost (YLL) were 445,000 (CI 95% 339,000 – 551,000). (Charu, Chowell, Palacio Mejia, *et al.*, 2011)

The GBS economic burden due to other causes has been estimated in some countries. In South Korea, the median cost of treatment per year between 2010 and 2016 was estimated at 16,428 American dollars (USD). In the US, the estimated direct and indirect costs per patient in the year 2004 was 74.010 USD. Another study elaborated in France with data from the year 1999 and according to the severity of GBS, the estimated cost was 83.707 USD for mild GBS and 123.780 for severe GBS. (Ah-Young, Hankil, Young-Mock, *et al.*, 2021; Espérou, Jars-Guinestre, Bolgert, *et al.*, 2000) In Brazil, the estimated direct and indirect costs of GBS in 2016 was 11,997,225.85 USD. (Peixoto *et al.*, 2019) It is worth noting that the costs can compromise the household income, which can lead to indebtedness and deepen impoverishment. This shows that GBS has a huge economic impact on patients and health care systems. (Oliveira, Gallo, Bastos, *et al.*, 2021)

Guillain-Barré syndrome is reported to have a good prognosis but in 20% of the cases, residual impairment and disability is reported in about six to twelve months after diagnosis. Some of the residual deficits include reduced muscle force, fatigue and pain and this directly affects the execution of daily activities as well as work related tasks. (Ianca *et al.*, 2014; Khan, Pallant, Ng, *et al.*, 2010) Consequently, there are effects on the psychosocial functioning of the patient. Babur and Awan reported in their study that GBS survivors have low confidence and self-esteem, suffer from depression and anxiety and their status affects how they conform to the society. (Muhammad Naveed Babur, 2014)

This is the first systematic review to estimate the incidence/prevalence of GBS in the world over a large period of time. There was no limitation in terms of the year of publication, a comprehensive search of eligible studies was done, and a substantial number of studies were analyzed. Another strength is that one of the eligibility criteria was validation of the cases by internationally accepted criteria, thus only confirmed GBS cases were considered in this review. Also, some of the studies presented the incidence rates by sex or by age group and that helped to analyze these subgroups. As a limitation, it was not possible to do a meta-analysis in this systematic review due to the heterogeneity of the studies included in terms of study designs, samples and the lack of stratified incidence and prevalence rates depending on the etiological agents studied. It was also not possible to

compare the frequency of GBS in the world before and from the start of ZIKV epidemic due to lack of studies that would allow this comparison. Also, the studies included did not allow the comparison of the frequency of GBS before and after the A/H1N1 pandemic.

**Author´s contributions:** VW, HP and MO conceived the study and designed the study protocol. CF and RB revised and approved the study protocol. VW and CF carried out the screening. VW and RB extracted data from records. VW drafted the manuscript. CF, RB, HP and MR critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgements:** This study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES), Fundação de Apoio à Pesquisa do DF (FAP-DF) (Edital 04/2016 – Demanda Induzida – *Aedes Aegypti* e as arboviroses Zika, Chikungunya e Dengue) and the National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS).

**Funding:** None

**Competing interests:** None declared

**Ethical Approval:** Not required

## References

1. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet] 2013;9(7):627–39.
2. Wijdicks EFM, Klein CJ, Lanier WL, Jopke TL, Sankey KD, Smith NM. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc* [Internet] 2017 [cited 2017 May 5];92:467–79.
3. Hardy TA, Blum S, Mccombe PA, Reddel SW. Guillain-Barré Syndrome: Modern Theories of Etiology. 2011.
4. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021;397(10280):1214–28.
5. Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome [Internet]. *Autoimmun. Rev.* 2017 [cited 2017 Jan 2];16(1):96–101.
6. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet] 2017;23(5):1295–309.

7. Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007–2017: what has changed? *Trop Med Int Heal* 2019;24(2):132–42.
8. Lima ME de S, Bachur TPR, Aragão GF. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Trop* [Internet] 2019;197:105064.
9. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomani A. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología* [Internet] 2020;35(9):646–54.
10. Sheikh AB, Chourasia PK, Javed N, et al. Association of Guillain-Barre syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. *J Neuroimmunol* [Internet] 2021;355(5):577577.
11. Hughes RAC, Hadden RDM, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndromé. *J Neuroimmunol* [Internet] 1999 [cited 2017 Dec 17];100:74–97.
12. Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Seminar Guillain-Barré syndrome. *www.thelancet.com* 2016;388(13):717–27.
13. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2009;32(2):150–63.
14. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* [Internet] 2011;36(2):123–33.
15. CDC. CDC Novel H1N1 Flu | The 2009 H1N1 Pandemic: [Internet]. *Centers Dis. Control Prev.* 2010 [cited 2022 Jan 11].
16. Virus Z. Zika Virus Overview. 2021;21–3.
17. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: A meta-analysis. *Lancet* [Internet] 2013 [cited 2017 May 17];381(9876):1461–8.
18. Ghaderi S, Gunnes N, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza

- A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 2016;31(1):67–72.
19. Barbi L, Victor A, Coelho C, Cláudio L, Alencar A De, Crovella S. Review article Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases : a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis* [Internet] 2018;22(2):137–41.
  20. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *www.thelancet.com* 2016;
  21. Leonhard SE, Bresani-Salvi CC, Lyra Batista JD, et al. Guillain-barré syndrome related to zika virus infection: A systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(4):1–24.
  22. dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al. Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. 2016 [cited 2016 Sep 7];16(16):1598–601.
  23. 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.
  24. World Health Organisation. Epidemiology update. WHO Publ [Internet] 2019; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update>
  25. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372.
  26. Brasil. Catálogo de Teses & Dissertações-CAPEs. Catálogo de Teses & Dissertações - CAPES [Internet]. 2020. 2020 [cited 2021 Jul 7]; Available from: <https://catalogodeteses.capes.gov.br/catalogo-teses/#/>
  27. Brasil. Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações. BDTD [Internet]. 2020. 2020 [cited 2021 Jul 7]; Available from: <https://bdtd.ibict.br/vufind/>

28. System for Information on Grey Literature in Europe. OpenGrey [Internet]. 2020. 2020 [cited 2021 Jul 7]; Available from: <http://www.opengrey.eu/>
29. Baker MA, Lieu TA, Li L, et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol* 2015;181(8):608–18.
30. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: Marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359(9303):341–5.
31. El-Gilany. Self-controlled Case Series Study (SCCSS): A Novel Research Method. *Asploro J Biomed Clin Case Reports* [Internet] 2019;2(1):29–32.
32. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest* [Internet] 2020;158(1):S65–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.012>
33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet] 2016;5(1):1–10.
34. Joanna Briggs Institute. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
35. Wachira VK. Etiologia da síndrome de Guillain-Barré – uma revisão sistemática de literatura: o que mudou em 10 anos? 2018;
36. World Health Organization. Countries and territories with current or previous Zika virus transmission by WHO regional office. *Who* 2019;(July):2019.
37. World Health Organization. Table 1. Countries and territories that have reported mosquito-borne Zika virus transmission. *Oms* 2016;(1hr 2005):171082.
38. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: Data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011;29(5):886–9.
39. Vellozzi C, Iqbal S, Stewart B, Tokars J, DeStefano F. Cumulative risk of guillain-barré syndrome among vaccinated and unvaccinated populations during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Am J Public Health* [Internet] 2014 [cited 2017 May 22];104(4):696–701.

40. Polakowski LL, Sandhu SK, Martin DB, et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):962–73.
41. Kim C, Rhie S, Suh M, et al. Pandemic influenza A vaccination and incidence of Guillain-Barré syndrome in Korea. *Vaccine* [Internet] 2015 [cited 2017 May 22];33(15):1815–23.
42. Dourado ME, Félix RH, da Silva WKAA, Queiroz JW, Jeronimo SMBB. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: A Brazilian experience. *Acta Neurol Scand* 2012;125(1):47–53.
43. Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Martinique in 2016: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2017;65(9):1462–8.
44. Matsui N, Nodera H, Kuzume D, et al. Guillain–Barré syndrome in a local area in Japan, 2006–2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *Eur J Neurol* [Internet] 2018 [cited 2021 Jun 7];25(5):718–24.
45. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA - J Am Med Assoc* 2012;308(2):175–81.
46. Cheng Q, Wang DS, Jiang GX, et al. Distinct pattern of age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China. *J Neurol* 2002;249(1):25–32.
47. Peric S, Milosevic V, Berisavac I, et al. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in the Western Balkans. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19(4):317–21.
48. Aragonès JM, Altimiras J, Alonso F, et al. Incidencia y características clínicas del síndrome de Guillain-Barré en la comarca de Osona (Barcelona, España) (2003-2016). *Neurología* [Internet] 2018;1(1):1–6.
49. Granieri E, Andreasi NG, De Martin P, et al. Incidence study of Guillain-Barré syndrome in the province of Ferrara, Northern Italy, between 2003 and 2017. A 40-year follow-up. *Neurol Sci* 2019;40(3):603–9.
50. Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994;89(4):287–92.

51. Al-Hakem H, Sindrup SH, Andersen H, et al. Guillain-Barré syndrome in Denmark: a population-based study on epidemiology, diagnosis and clinical severity. *J Neurol* [Internet] 2019;266(2):440–9.
52. Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, de Pedro-Cuesta J. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol* 2000;7(1):11–6.
53. Chen Y, Ma F, Zhang J, Chu X, Xu Y. Population incidence of Guillain-Barré syndrome in parts of China: Three large populations in Jiangsu province, 2008-2010. *Eur J Neurol* [Internet] 2014 [cited 2017 May 22];21(1):124–9.
54. Van Der Maas NAT, Kramer MA, Jacobs BC, et al. Guillain-Barré syndrome: Background incidence rates in the Netherlands. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(3):243–9.
55. Aladro-Benito Y, Conde-Sendin MA, Muñoz-Fernández C, et al. [Guillain-Barré syndrome in the northern area of Gran Canaria and the island of Lanzarote]. *Rev Neurol* [Internet] 2002;35(8):705–10.
56. Koul R, Al-Fuitaisi A, Macki N, et al. Incidence of Guillain-Barre's Syndrome in Children under 15 Years of Age in Oman. *J Pediatr Neurol* 2019;17(6):206–9.
57. Farbu E, Rudolph T, Stefansdottir S. Guillain Barré syndrome - Incidence and clinical course in Southern Rogaland, Norway. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet] 2016;141:33–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.12.008>
58. Govoni V, Granieri E, Manconi M, Capone J, Casetta I. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. *J Neurol Sci* 2003;216(1):99–103.
59. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Reports* [Internet] 2010 [cited 2017 Jan 14];62(2):220–32.
60. Poropatich KO, Walker CLF, Black RE, et al. Quantifying the Association between Campylobacter Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *J Heal Popul NUTR* [Internet] 2010 [cited 2017 May 17];28(6):545–52.

61. Delannoy A, Rudant J, Chaignot C, Bolgert F, Mikaeloff Y, Weill A. Guillain-Barré syndrome in France: a nationwide epidemiological analysis based on hospital discharge data (2008–2013). *J Peripher Nerv Syst* 2017;22(1):51–8.
62. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin [Internet]* 2013 [cited 2017 Jun 30];31(2):491–510.
63. Sridharan GV, Tallis RC, Gautam PC. Guillain-Barré Syndrome in the Elderly. *Gerontology [Internet]* 1993;39(3):170–5.
64. Winner SJ, Evans JG. Guillain-barré syndrome in oxfordshire: Clinical features in relation to age. *Age Ageing* 1993;22(3):164–70.
65. Hagen KM, Ousman SS. The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. *Front Aging Neurosci* 2021;12(January):1–19.
66. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol [Internet]* 2020.
67. Solomon T, Willison H. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(5):375–81.
68. van der Pijl J, Wilmshurst JM, van Dijk M, Argent A, Booth J, Zampoli M. Acute flaccid paralysis in South African children: Causes, respiratory complications and neurological outcome. *J Paediatr Child Health* 2018;54(3):247–53.
69. Papri N, Islam Z, Leonhard SE, Mohammad QD, Endtz HP, Jacobs BC. Guillain–Barré syndrome in low-income and middle-income countries: challenges and prospects. *Nat Rev Neurol [Internet]* 2021;17(5):285–96.
70. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Contin Lifelong Learn Neurol [Internet]* 2017 [cited 2017 Jul 11];23(5):1295–309.
71. Watrin L, Ghawché F, Larre P, Neau J-P, Mathis S, Fournier E. Guillain–Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore) [Internet]* 2016 [cited 2017 Jul 30];95(14):e3257.
72. Blázquez A-B, Saiz J-C. Neurological manifestations of Zika virus infection. *World J Virol [Internet]* 2016 [cited 2017 Mar 14];5(4):135–43.

73. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* [Internet] 2014 [cited 2017 May 22];19(9).
74. Puntasecca CJ, King CH, Labeaud AD. Measuring the global burden of Chikungunya and Zika viruses: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet] 2021;15(3):1–18.
75. Wachira VK, Nascimento GL, Peixoto HM, Oliveira MRF. Burden of Disease of Guillain-Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014–2016. *Trop Med Int Heal* [Internet] 2021;26(1):66–81.
76. Schonberger, Honberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré Syndrome Following Vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* [Internet] 1979;95(1):65–73.
77. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: The epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1149–55.
78. Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, et al. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series. *Vaccine* [Internet] 2011 [cited 2017 May 22];29(45):7878–82.
79. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza a (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 2011;52(SUPPL. 1):75–82.
80. Charu V, Chowell G, Palacio Mejia LS, et al. Mortality burden of the A/H1N1 pandemic in Mexico: A comparison of deaths and years of life lost to seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2011;53(10):985–93.
81. Ah-Young K, Hankil L, Young-Mock L, Hye-Young K. Epidemiological Features and Economic Burden of Guillain-Barré Syndrome in South Korea : *J Clin Neurol* 2021;17(2):257–64.
82. Espérou H, Jars-Guinestre MC, Bolgert F, Raphaël JC, Durand-Zaleski I. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Intensive Care Med* 2000;26(8):1094–100.

83. Peixoto HM, Romero GAS, De Araújo WN, Fernandes de Oliveira MR. 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.
84. Oliveira AF de M, Gallo LG, Bastos MM, et al. Costs of Guillain-Barré Syndrome in the Brazilian Federal District: the patients' perspective. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet] 2021 [cited 2021 Sep 5].
85. Khan F, Pallant JF, Ng L, Bhasker A. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain–Barre syndrome. *J Neurol* [Internet] 2010 [cited 2017 May 22];257(12):2024–31.
86. 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.
87. Muhammad Naveed Babur FSDAA. Impact of Guillain Barre syndrome on psychosocial functionings of patients in Islamabad. *Pak J Neurol Sci* Apr - Jun 2014;9(2)7-11 1 2014;9(2).

**Apêndice 7:** Artigo Publicado na Revista Tropical Medicine and International Health. Burden of Disease of Guillain-Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic: 2014 – 2016. DOI: 10.1111/tmi.13508.

## **Burden of Disease of Guillain–Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014–2016**

**Virginia Kagure Wachira<sup>1</sup>, Gilmara Lima Nascimento<sup>2</sup>, Henry Maia Peixoto<sup>1,3</sup> and Maria Regina Fernandes de Oliveira<sup>1,3</sup>**

*1 Center of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil*

*2 Federal District Health Secretariat, Brasília, Brazil*

*3 National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment, Porto Alegre, Brazil*

**Apêndice 8:** Artigo em elaboração final. Proposal of a Quality Assessment tool for Self-Controlled Case Series and Self-Controlled Risk Interval Study Designs

## **Proposal of a Quality Assessment tool for Self-Controlled Case Series and Self-Controlled Risk Interval Study Designs**

Virginia Kagure Wachira<sup>1</sup> [vgkagure@yahoo.com](mailto:vgkagure@yahoo.com) , Henry Maia Peixoto<sup>1,2</sup> [henrymaiap9@gmail.com](mailto:henrymaiap9@gmail.com) , Maria Regina Fernandes de Oliveira<sup>1,2</sup> [reginafernan@gmail.com](mailto:reginafernan@gmail.com)

1. Center of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil.

2. National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment, Porto Alegre, Brazil.

### **Abstract**

Self-Controlled Case Series (SCCS) and Self-Controlled Risk Interval (SCRI) study designs are types of studies where cases act as their controls. They are commonly used by pharmacovigilance to study rare events. There is no existing quality assessment tool for such studies. Critical appraisal in primary and secondary studies is crucial as it enables the reader to evaluate how the study was elaborated and take this into consideration while analyzing the evidence presented. This paper presents a proposal of an instrument that has been adapted from an already existing tool used for cohort studies and it combines the elements of this tool and the premises of the SCCS and SCRI study designs. It is expected that the tool will help researchers and readers in critically appraising SCCS and SCRI study designs.

### **Key words**

Self-Controlled Case Series, Self-Controlled Risk Interval, Critical Appraisal, Pharmacoepidemiology

## Introduction

A Self-controlled Case Series (SCCS) or case series method is an observational epidemiological study design used to study the temporal association between a time varying exposure and a sudden onset of events. It's a study design where the observed cases act as their own controls (El-Gilany, 2019; Farrington & Hocine, 2010; Farrington *et al.*, 2009; Petersen *et al.*, 2016a; Whitaker *et al.*, 2009b).

It was originally developed in 1995 for the evaluation of vaccine safety in pharmacoepidemiology and nowadays it is used in general epidemiology (El-Gilany, 2019; Takeuchi *et al.*, 2018; Whitaker *et al.*, 2009a). It is derivative of a cohort study design where individuals who have experienced the event of interest are observed over time, within a pre-established observation period, where the exposure history and the occurrence of the event of interest are identified. During the observation period, the risk period and the control period are established, which usually do not have the same length of time. The risk period is defined a priori and is considered as the time during or after exposure where the individuals are at a higher or reduced risk of the events of interest after an exposure. The control period constitutes any time within the observation period (before, after or between) the risk period (El-Gilany, 2019; Farrington & Hocine, 2010; Petersen *et al.*, 2016b). For example, in a study to evaluate the risk of GBS after Human Papilloma Virus (HPV) Vaccination in England, the risk period started with vaccination (day 0) and ended on day 91 and a control period considered any time outside the risk period (Andrews *et al.*, 2017).

Normally, information from past events may help define the risk period (El-Gilany, 2019). For example, in the case of influenza vaccines and the development of Guillain-Barré syndrome (GBS), the prespecified risk period is 42 days after vaccination. This risk period was stipulated after a cluster of GBS cases occurred in the United States in 1976 after the vaccination with A/New Jersey influenza vaccine (Schonberger, Honberger *et al.*, 1979). During this risk period, it is presumed that there will be increased risk of the vaccinated individuals to develop the GBS and the time after as the control period (El-Gilany, 2019; Hunsberger & Proschan, 2017).

A SCCS design is suitable for independent recurrent events as well as rare non-recurrent events. Some of the assumptions that make SCCS applicable include: the observed events are rare; the occurrence of an event must not alter the probability of subsequent exposure that is, if the events are consecutive, they should be independent; the occurrence of the event of interest must not censor or affect the observation period and that the observation period for each individual is independent of the event times. The latter can be violated in the event of death (El-Gilany, 2019; Farrington & Hocine, 2010; Petersen *et al.*, 2016a; Takeuchi *et al.*, 2018; Whitaker *et al.*, 2009b).

The SCCS estimates the relative incidence (RI) of events of interest in a defined time period after a transient exposure and the control period. The RI is the ratio of events of exposure in the risk period and the control period (El-Gilany, 2019; Hunsberger & Proschan, 2017; Whitaker *et al.*, 2009a).

The main advantage of SCCS is that time invariant confounders that act on the standard rates are rigorously controlled for factors like sex, location, genetics, socio economic factors and underlying health condition (El-Gilany, 2019; Petersen *et al.*, 2016a; Whitaker *et al.*, 2006). It is also cheaper and easier to collect data since the design only requires cases with the event of interest. Also, as an advantage is the methodological efficiency compared to the cohort design, for example, in the surveillance of adverse events after vaccination, a traditional cohort study may not be applicable for full coverage of the effects since it would be a challenge to recruit unvaccinated controls as the surveillance systems normally collect data on individuals who reported an adverse event. The SCCS requires a small sample of the population to be studied thus it can produce results that are clinically and statistically valid from just a few cases (El-Gilany, 2019; Whitaker *et al.*, 2009b). Some of the limitations of the SCCS design include: it does not produce estimates of absolute incidence but only estimates of relative incidence; as one of its assumptions, it requires that the probability of exposure is not affected by the occurrence of an outcome event, the effect of exposure has to be transient, variations over time are not adjusted for, it is prone to selection and information bias (normally uses information from surveillance databases). For non-recurrent events, the SCCS design works only when the event risk is small over the observation period (El-Gilany, 2019; Whitaker *et al.*, 2006)

The Self-controlled risk interval (SCRI) is a variant of a SCCS design where cases also act as their own controls. There is a risk period and a control interval. The control period is either before or after the exposure. The SCRI design has a reduced control interval, for example, in the case of vaccines, after the risk period is determined, a selected short period is selected before or after vaccination and close to the risk period. The reduced control interval is chosen to avoid time-confounding issues like age and seasonality. The control interval is usually similar to the risk period (Li *et al.*, 2015, 2016). For example, in a study to evaluate the adverse events following varicella vaccine in Taiwan, the risk interval was day 1 to day 42 after vaccination and the control interval was the period between day 43 to day 84 post vaccination (Liu *et al.*, 2020).

The striking difference between the two study designs is the observation period. In the SCRI design, the index date is the vaccination date, and it is used to define the risk and control period. On the other hand, the SCCS design chooses an observation period independent of the vaccination date and all cases are identified in the observation period (Li *et al.*, 2016).

Just like the SCCS, the SCRI design controls for fixed confounding factors like sex, race, genetic factors, preexisting health conditions and geographical locations. For time varying confounders like seasonality and age, there is a need for explicit adjustments, like in the case of vaccines, the adverse effects vary especially among children and can also vary over the follow up period and be confounded with other factors giving a false positive impression of the vaccine effects (Li *et al.*, 2015, 2016). Unlike SCCS that includes both the vaccinated and unvaccinated individuals in the case of the analysis of adverse effects after vaccination, the SCRI design only includes vaccinated cases. (Li *et al.*, 2015). This is the primary strength of the SCRI design as it reduces bias that can arise among the vaccinated and unvaccinated cases (Baker *et al.*, 2015b).

SCCS and SCRI study designs are crucial in epidemiology where other study designs may not be quite suitable like the case of adverse events after vaccination in pharmacovigilance and thus, they require their quality evaluated and reported considering the basic assumptions of such study designs.

In evidence synthesis, the critical appraisal of the studies included is essential so as to assess the credibility of the findings which is a consequence of the methodological rigor applied. It also helps to analyze the transparency and reproducibility of the published evidence. The absence of the critical appraisal is a barrier to the consumers of the evidence generated since there is hinderance in the ability to interpret the research findings which consider the strengths and weaknesses of the study in question (Goldstein *et al.*, 2017; Tod *et al.*, 2021).

To the best of our knowledge and after contacting two renowned researchers in SCCS/SCRI design, it came to our knowledge that no quality assessment tool has been reported and validated for use in evaluating the quality of SCCS/SCRI designs. In 2018, Wachira and collaborators adapted the New Castle Ottawa Scale for quality assessment of cohort studies to evaluate SCCS study designs in their systematic review of the etiology of Guillain-Barré (Wachira *et al.*, 2019; Wells, G A, Shea, B, O'Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell, 2014). The present study aims at proposing a quality assessment tool that can be used in quality assessment of SCCS/SCRI study designs.

## **Methods and Results**

The quality assessment tool is an adaptation of the Newcastle Ottawa Scale (Wells, G A, Shea, B, O'Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell, 2014) for the quality assessment of cohort studies as presented by Wachira and colleagues and considers the basic assumptions of SCCS/SCRI (Wachira, 2018). The proposal was adapted by V.W and assessed by H.M and M.R. Two other scholars used the tool in their systematic reviews studies (Landim, 2020; Rudney & Ferreira *et al.*, 2020).

The proposed quality assessment tool is divided into three sections: Selection, Comparability and Outcomes as shown in Table 1. In the Selection section, the tool evaluates the representativeness of the selected cases in the SCCS/SCRI in relation to the total cases coming from the study population, the definition of the cases, the ascertainment of exposure and the absence of the outcome of interest at the start of the observation period. In the comparability section, confounding factors that vary over time are evaluated such as age and seasonality. The study should report if these factors were considered and if any

adjustments were made in the analysis of the results. In the outcome section, there is evaluation of the ascertainment of the outcome of interest, clear indication of the risk and control periods and adequacy of the observation periods.

For the overall assessment in each section, stars are allocated. For section 1, a maximum of three stars can be awarded to a study if the cases are representatives of the cases in the general population like in the case of vaccine safety studies, if there is a clear ascertainment of the exposure of interest and if there is a demonstration that the outcome of interest occurred in the observation period. In section 2, a maximum of two stars can be awarded to a study if it reports that time varying confounders were accounted for or if the follow up period was short enough to mitigate time-confounding factors. In section 3, a study can be awarded a maximum of five stars if there is a clear way of confirming the outcome, if the risk and control periods are well stated, if the time in the risk and control periods was long enough for the outcome of interest to be analyzed and if there was complete follow up of the cases or accountability of the cases lost during follow up. In total, a study can be awarded a maximum of 10 stars.

In this first proposal of the assessment tool, the overall assessment of a study can be considered to be of “poor quality” if the study is awarded 3 stars, “moderate quality”, if the study is awarded up to 6 stars and “high quality” if the study gets 7 to 10 stars. This is just a suggestion of how to grade the overall quality of the study evaluated but the users of the tool are at liberty to decide how this can be applied in the studies analyzed depending on the specificities of the research question tackled in those studies.

There were no weights accorded to the sections in the tool thus giving the user the opportunity to be flexible in determining the overall quality of the study taking into consideration the need of the quality assessment and the nature of the evidence synthesis product in question. Table 1: Shows the sections of the quality assessment tool, an explanation of the items considered and how to award stars to these items.

**Table 1:** The Proposed Quality Assessment Tool for the quality evaluation of studies with a Self-Controlled Case Series and Self Controlled Risk Interval designs

Section	Explanation/Guide	Assessment
<b>Selection</b>		Three stars maximum
1) Representativeness of the cases	The study should show the representativeness of the cases in terms of all cases from the study population. For example, in vaccine safety studies, were the selected cases (people with the outcome of interest) representative of all cases originating from the study population?	One star maximum
a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *  b) Somewhat representative of the average _____ in the community *  c) Selected group of users, example, volunteers  d) No description of the derivation of the cases in the study	a) Were all eligible cases included in the study? In the case of vaccine safety studies, were all cases registered for example in a data base of adverse events, reference institution or hospital or was there a clear method of defining who was to be included in the study?  b) In case of random sampling, was there a clear method used to define the cases included in the study? Example, In the case of vaccine safety studies were the adverse effects analyzed reported at a predetermined period of interest?  c) Was there a certain group of individuals who qualified to be the cases after an exposure and were there any justifications of why that was done?  d) No explanation whatsoever of how the cases were included in the follow up.	A study gets a star if meets the requirements for item a or b
2) Ascertainment of exposure	The study should report how the exposure was ascertained	One star maximum
a) Secure record (Example, data base)*	a) Is there a secure record of that shows that there was an exposure? Example, in the case of vaccines, is there a secure database of the	A study gets a star if it meets the requirements of item a or b.

<p>b) Structured interview *</p> <p>c) Written self-report</p> <p>d) No description</p>	<p>vaccines administered, doses, date, batch number ?</p> <p>b) In the absence of a database or secure registries of the exposure of interest, were the cases interviewed to clarify about the exposure, did they show a vaccination card, were the caregivers contacted to confirm the information?</p> <p>c) Did the cases self-report the exposure with no other physical evidence (like a vaccination card)? Example, a self-report of vaccination</p> <p>d) No documented evidence of exposure or self-report.</p>	
<p>3) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</p>	<p>There should be evidence that the outcome of interest occurred during the observation period</p>	<p>One star maximum</p>
<p>a) Yes*</p> <p>b) No</p>	<p>a) The study should report that the outcome of interest occurred during the observation period</p>	<p>A study gets a star the response is “yes”</p>
<p><b>Comparability</b></p>	<p>One of the most important pillars of self-controlled studies. The study should at least report which of the confounding factors that vary over time were controlled for.</p>	<p>Two stars maximum</p>
<p>1) Comparability of cases on the basis of the design or analysis</p>	<p>The comparability is inherent of the study design and should be evaluated in detail</p>	<p>Two stars maximum</p>
<p>a) Study controls for _____ (select the most important factor that varies over time; seasonality or age) or the follow-up period was short enough to mitigate time-confounding issues *</p> <p>b) Study controls for any additional factor or justifies why the time varying factors were controlled (This criterion could be modified to indicate specific control for a second important factor that varies over time)*</p>	<p>a) e b) The study should report if a time varying factor such as seasonality or age were controlled in the study. (Some exposures depending on the age or seasonality may give biased results of the outcomes evaluated)</p>	<p>A study can get a star if it meets the requirements of item a or b, or two stars if it meets the requirements of the two.</p>
<p><b>Outcome</b></p>	<p>The study should clearly report the outcome of interest</p>	<p>Five stars maximum</p>

1) Assessment of outcome	The outcome of interest should be evaluated in a valid manner	One star maximum
<ul style="list-style-type: none"> <li>e) Independent blind assessment* or outcome was measured in a valid and reliable way</li> <li>b) Record linkage*</li> <li>c) Self-report</li> <li>d) No description</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Were the outcomes evaluated in an independent way (by specialists who were blinded), was a valid and reliable method of evaluation used like a criterion of confirmation of exposure?</li> <li>f) In the case of the use of a database, were there any data linkage between the exposure database and that of outcomes?</li> <li>g) Did the cases self-report the outcomes?</li> <li>h) No description of how the outcome was assessed.</li> </ul>	A study get a star if it meets the requirements of item a or b
2) Risk period stated	One of the observation periods of the SCCS and SCRI designs	One star maximum
<ul style="list-style-type: none"> <li>e) Yes*/justify the period</li> <li>f) No</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>c) Was the risk period clearly stated in reference to when the exposure occurred, or the selection of the period justified?</li> <li>d) No statement of the risk period.</li> </ul>	A study get a star if the response is "yes"
3) Control period stated	One of the observation periods of the SCCS and SCRI designs	Maximum of one star
<ul style="list-style-type: none"> <li>e) Yes*</li> <li>f) No</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>c) Was the control period clearly stated in reference to the time of exposure or the risk period.</li> <li>d) No statement of the control period.</li> </ul>	A study get a star if the response is "yes"
4) Risk period and control period long enough for outcomes to occur	The risk and control periods should be long enough to observe the outcomes of interest.	One star maximum
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest/)*</li> <li>b) No</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Was there an adequate follow up? *An adequate follow up is essential to observe the desired outcomes. Generally, the period of risk is determined by previous studies. The study should at least mention why the lengths of the periods of observation were chosen, this information guides in determining if the follow</li> </ul>	A study get a star if the response is "yes"

	up was sufficient enough for the outcomes to occur.	
5) Adequacy of follow up of cases	Significant loss to follow up may be detrimental to the results obtained. A SCCS or SCRI should account for the cases studied.	One star maximum
<ul style="list-style-type: none"> <li>e) Complete follow up - all subjects accounted for*</li> <li>f) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - &gt; ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)*</li> <li>g) Follow up rate &lt; ____% (select an adequate %) and no description of those lost</li> <li>h) No statement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Were all cases accounted for at the end of the study period? *All cases which should be accounted for. In case of a recurrent event or death, this should be clearly reported.</li> <li>b) If the cases are lost due to other motives like a personal choice to leave the study or lack of information (e.g., no exposure information) in a certain period of the follow up in case of databases, the possible impact should be reported and how it influences in the analysis.</li> <li>c) the follow up rate should be stated</li> </ul>	A study gets a star if it meets the requirements for item a or b

## Discussion

There are different quality evaluation tools for both quantitative and qualitative studies. At times, researchers modify existing tools or develop their own to meet their needs and this was our case. In 2018, we had to evaluate SCCS and SCRI included in a systematic review, and we couldn't find an existing tool that could be used. This led us to adapting the NOS for cohort studies.

This is the first version of the proposed quality assessment tool for SCCS and SCRI. It has been used in five studies: one master's degree dissertation, one published article, two projects of a scientific initiation program (not published), one ongoing thesis and one article about to be submitted for publication (Landim, 2020; Rudney & Ferreira et al., 2020; Wachira, 2018; Wachira *et al.*, 2019). Although the NOS scale has not undergone peer review, it has been widely used in many published systematic reviews (Stang, 2010).

The SCCS and SCRI study designs are used in pharmacovigilance and are useful in analyzing rare events. They have been commonly used in studying populations after vaccine exposure like in the case of influenza vaccines and Human Papillomavirus vaccines (Caldeira, Rodrigues, David, *et al.*, 2019; Hviid & Laksafoss, 2021) . Since 2020, the world has been facing the Covid-19 pandemic and in 2021, Covid-19 vaccines started being administered in all parts of the world. There has been temporal association of the Covid-19 vaccines or SARS-CoV-2 infection with the development of events like GBS, cardiovascular events like stroke, encephalitis, psychiatric events among others (Munhoz, Pedroso, Nascimento, *et al.*, 2020; Patone, Handunnetthi, Saatci, *et al.*, 2021; Varatharaj, Thomas, Ellul, *et al.*, 2020). A huge number of both primary and secondary studies have been produced to report these events. The SCCS and SCRI could also be used in such cases and the use of the proposed quality assessment tool would be useful in ascertaining that the methodological rigor was adhered to, thus making the findings more reliable.

This proposed quality assessment tool has been used in a few studies, some of which have been published. It is our expectation that the tool will contribute to critical assessment of the methodological quality of SCCS and SCRI

studies and that it will be continuously improved and adapted by the scientific community.

### **Highlights**

The SCCS and SCRI are important study designs in pharmacoepidemiology and are useful in studying rare events reported after transient exposures, a good example are the influenza vaccines and the development of GBS. This paper presents a first proposal of a quality assessment tool for such studies. This came after the authors necessity to evaluate the methodological quality of such designs a few years back and no instrument was found, thus, the authors adapted an already existing tool and took into consideration the premises of SCCS/SCRI to design the tool. It is expected that the tool may guide researchers in assessing the methodological rigor of SCCS/SCRI study designs especially now with the Covid-19 pandemic where these designs could be widely used especially in studying the events being reported after the administration of the Covid-19 vaccines.

### **Acknowledgements**

This study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES), Fundação de Apoio à Pesquisa do DF (FAP-DF) (Edital 04/2016 – Demanda Induzida – Aedes Aegypti e as arboviroses Zika, Chikungunya e Dengue) and the National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS).

### **References**

1. El-Gilany. Self-controlled Case Series Study (SCCSS): A Novel Research Method. *Asploro J Biomed Clin Case Reports* 2019;2:29–32.
2. Farrington CP, Hocine MN. Within-individual dependence in self-controlled case series models for recurrent events. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 2010;59:457–75.
3. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics* 2009;10:3–16.

4. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res* 2009;18:7–26.
5. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *bmj BMJ BMJ* 2016;354354:4515–4515.
6. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res* 2009;18:7–26.
7. Takeuchi Y, Shinozaki T, Matsuyama Y. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and sequence symmetry analysis for pharmacoepidemiological studies. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:1–15.
8. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515.
9. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre? syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017;35:1729–32.
10. Schonberger, Honberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al. Guillain-Barré Syndrome Following Vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;95:65–73.
11. Hunsberger S, Proschan MA. Simple Approaches to Analyzing Self-Controlled Case Series (SCCS) Data. *Stat Biopharm Res* 2017;9:65–72.
12. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B et al. Tutorial in biostatistics: The self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768–97.
13. Li L, Kulldorff M, Russek-Cohen E et al. Quantifying the impact of time-varying baseline risk adjustment in the self-controlled risk interval design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1304–12.
14. Li R, Stewart B, Weintraub E. Evaluating efficiency and statistical power of self-controlled case series and self-controlled risk interval designs in vaccine safety. *J Biopharm Stat* 2016;26:686–93.

15. Liu CH, Yeh YC, Huang WT et al. Assessment of pre-specified adverse events following varicella vaccine: A population-based self-controlled risk interval study. *Vaccine* 2020;38:2495–502.
16. Li R, Stewart B, Weintraub E. Evaluating efficiency and statistical power of self-controlled case series and self-controlled risk interval designs in vaccine safety. *J Biopharm Stat* 2016;26:686–93.
17. Baker MA, Lieu TA, Li L et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol* 2015;181:608–18.
18. Tod D, Booth A, Smith B. Critical appraisal. *Int Rev Sport Exerc Psychol* 2021;0:1–21.
19. Goldstein A, Venker E, Weng C. Evidence appraisal: A scoping review, conceptual framework, and research agenda. *J Am Med Informatics Assoc* 2017;24:1192–203.
20. Wells, G A, Shea, B, O’Connell, Peterson, J, Welch V, Losos M, Tugwell P. Newcafe-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2014:8159.
21. Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain–Barré syndrome 2007–2017: what has changed? *Trop Med Int Heal* 2019;24:132–42.
22. Wachira VK. Etiologia da síndrome de Guillain-Barré – uma revisão sistemática de literatura: o que mudou em 10 anos? Masters Degree Dissertation. Universidade de Brasília. 2018.
23. Landim P et al. Revisão Sistemática da Literatura: Etiologia da Síndrome de Guillain-Barré Temporalidade ou Causalidade com procedimentos cirúrgicos e arboviroses. Scientific Initiation Program Report (Not Published). Universidade de Brasília.2020:1–14.
24. Rudney M, Ferreira et al. Revisão Sistemática da Literatura : Etiologia da Síndrome de Guillain-Barré - temporalidade ou causalidade com as vacinas HPV

e Influenza. Scientific Initiation Program Report (Not Published). Universidade de Brasília. 2020.

25. Caldeira D, Rodrigues B, David C et al. The association of influenza infection and vaccine with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of self-controlled case series. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:1211–7.

26. Hviid A, Laksafoss A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and non-targeted infectious disease hospitalisation: Population-based self-controlled case series analysis. *Lancet Reg Heal - Eur* 2021;10:100189.

27. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry* 2020;7:875–82.

28. Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78:290–300.

29. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021, DOI: 10.1038/s41591-021-01556-7.

## 10: Anexos

### Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

<p><b>UNB - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA</b></p> 
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>
<b>Título da Pesquisa:</b> Síndrome de Guillain-Barré: Carga da Doença no Brasil e Revisão Sistemática
<b>Pesquisador:</b> VIRGINIA KAGURE WACHIRA
<b>Área Temática:</b>
<b>Versão:</b> 1
<b>CAAE:</b> 11513119.6.0000.5558
<b>Instituição Proponente:</b> Núcleo de Medicina Tropical
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio
<b>DADOS DO PARECER</b>
<b>Número do Parecer:</b> 3.295.440
<b>Apresentação do Projeto:</b>
Trata-se de projeto que envolve tanto meta-análise como levantamento epidemiológico retrospectivo para avaliar a carga da síndrome de Guillain-Barré no Brasil no período de 2014 a 2016.
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>
Estimar a carga da Síndrome de Guillain-Barré no Brasil no ano de 2014, 2015 e 2016 e revisar informações nacionais e internacionais publicadas entre 2008 e 2018 relacionadas com a etiologia, frequência e prognóstico da síndrome.
<b> Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b>
O projeto não apresenta riscos por não extrair dados nominais dos bancos acessados (SIH e SIM).
Os benefícios são apontados como a geração de conhecimento sobre a carga da doença no Brasil, bem como aspectos locais da etiologia (Zika, vacinas contra gripe etc.) e fatores prognósticos, que poderão guiar a formação de políticas públicas.
<b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b>
A pesquisa é meritória, bem estruturada e não suscita questionamentos de cunho ético.
<b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b>
A dispensa de TCLE foi solicitada, o termo de concordância institucional foi anexado. O restante da documentação acessória está correto, o cronograma precisa ser atualizado.
<b>Endereço:</b> Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina <b>Bairro:</b> Asa Norte <b>CEP:</b> 70.910-900 <b>UF:</b> DF <b>Município:</b> BRASÍLIA <b>Telefone:</b> (61)3107-1918 <b>E-mail:</b> cepfm@unb.br

## Anexo 2: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

*Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability*

#### **Selection**

##### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community\*
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

##### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort\*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

##### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (e.g, surgical records)\*
- b) structured interview\*
- c) written self report
- d) no description

##### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

#### **Comparability**

##### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
- b) study controls for any additional factor\* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Outcome**

##### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment\*
- b) record linkage\*
- c) self report
- d) no description

##### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
- b) no

##### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for\*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement