

A manifestação da Síndrome de Guillain-Barré como complicação pós-infecciosa da Covid-19 em adultos: uma revisão narrativa

The manifestation of Guillain-Barré Syndrome as a post-infectious complication of Covid-19 in adults: a narrative review

Manifestación del Síndrome de Guillain-Barré como complicación post-infecciosa del Covid-19 en adultos: una revisión narrativa

Eduardo Macedo Sousa¹, Matheus Henrique Brito Fonseca¹, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,2}.

RESUMO

Objetivo: Correlacionar manifestações neurológicas que se enquadrem nos critérios diagnósticos da Síndrome de Guillain-Barré (SGB) após infecção pelo SARS-CoV-2. **Revisão bibliográfica:** O SARS-CoV-2 pode induzir danos diretos e indiretos em estruturas teciduais, especialmente do Sistema Nervoso Periférico (SNP), ocasionando lesões teciduais, danos neurais, inflamação e até autoimunidade. A extensa liberação de citocinas inflamatórias na infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode fazer parte da imunopatologia por trás da ocorrência da SGB pós-Covid-19. O mecanismo de mimetismo molecular viral é descrito como o mais provável na patogênese da SGB a partir da Covid-19. Isso porque os anticorpos produzidos contra glicoproteínas presentes na estrutura do SARS-CoV-2 podem danificar os nervos periféricos do hospedeiro devido à semelhança com as proteínas nativas. Como consequência, há formação de células B e T autorreativas. Sendo assim, os anticorpos formados reagem de maneira cruzada e acabam danificando células do SNP. **Considerações finais:** A reação inflamatória e a resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 podem desencadear síndromes autoimunes como a SGB.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré, SARS-CoV-2, COVID-19, Autoimunidade.

ABSTRACT

Objective: To correlate neurological manifestations that fit the diagnoses of Guillain-Barré syndrome to SARS-CoV-2 infection. **Bibliographic review:** SARS-CoV-2 can induce direct and indirect damage, due to the immune response, in structures, especially the PNS, causing tissue damage (consequently, neural damage), inflammation and even autoimmunity. The extensive release of inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 infection may be part of the immunopathology behind the occurrence of GBS after Covid-19 infection. The molecular mimicry mechanism is described as the most likely in the genesis of GBS from Covid-19. This is because antibodies produced against glycoproteins present in the structure of SARS-CoV-2 can damage the host's peripheral nerves due to the similarity with native proteins. As a consequence, there is formation of self-reactive B and T cells. Thus, the antibodies formed cross-react and end up damaging the PNS cells. **Final considerations:** The inflammatory reaction and immune reaction of SARS-CoV-2 can trigger autoimmune syndromes such as GBS.

Key words: Guillain-Barré syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, Autoimmunity.

RESUMEN

Objetivo: Correlacionar manifestaciones neurológicas que se ajusten a los diagnósticos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) posterior al SARS-CoV-2. **Revisión bibliográfica:** O SARS-CoV-2 puede inducir daño directo e indirecto en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), especialmente el Sistema Nervioso Periférico (SNP), estructuras obligatorias de tejidos, daño neural, inflamación e incluso autoinmunidad. La liberación generalizada de vacunas en la aparición de GB SARS-CoV-19 puede ser parte de la inmunopatología detrás

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.

² Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

de la vida. El mecanismo de mimetismo molecular viral se describe como el más probable en la patogénesis de GBS y Covid-19. Esto se debe a que la estructura contra la glicoproteína que presenta la estructura contra la glicoproteína SARS-CoV-2 puede causar los nervios periféricos del huésped debido a la similitud con las proteínas nativas. Como consecuencia, hay formación de células B y T autorreactivas. Como tal, los entrenadores luchan de manera cruzada y terminan dañando las células del SNP. **Consideraciones finales:** La reacción inmune y la respuesta inmune frente al síndrome SARS-CoV-2 o el síndrome del síndrome autoinmune al SGB.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré, SARS-CoV-2, COVID-19, Autoinmunidad.

INTRODUÇÃO

Detectado pela primeira vez na cidade chinesa de Wuhan em dezembro de 2019, o vírus SARS-CoV-2, responsável por causar a doença Covid-19, se espalhou por todo o mundo rapidamente no início de 2020, motivo pelo qual a Organização Mundial de Saúde (OMS) passa a considerar, no início de março daquele ano, como uma infecção pandêmica (MONTIEL-JAROLÍN DE, et al., 2021). O novo coronavírus acomete indivíduos de forma variada, ressaltando-se que fatores como doenças pré-existentes, idade e reposta imune do paciente podem determinar a variedade dos sintomas, que vão de assintomáticos a sintomas leves a moderados (ABU-RUMEILEH S, et al., 2021).

O trato respiratório é o principal sistema corporal acometido pela forma grave dessa doença. Porém notou-se que outros sistemas como o vascular, o renal, o hepático e o neurológico podem ser prejudicados pela ação do vírus ou pela própria resposta imunológica do organismo (GUPTA S, et al., 2020). A maioria dos coronavírus (CoVs) apresentam estrutura viral e via de infecção semelhantes, logo, sugere-se que os mesmos mecanismos de infecção encontrados anteriormente para outros CoVs são aplicáveis ao SARS-CoV-2 (LI YC, et al., 2020).

Com relação ao sistema nervoso, já foi descrito que outros tipos de CoVs possuem potencial neuroinvasivo, como observado na Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-1), nas quais diferentes manifestações e sequelas pós-infecciosas, afetando o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP), nervos, neurônios e as células da glia, já foram descritas (PADRÓN-GONZÁLEZ AA, DORTA-CONTRERAS AJ, 2020; ZUBAIR AS, et al., 2020). Quanto ao SARS-CoV-2, diversos casos de manifestações neurológicas como complicação da Covid-19 têm sido relatados, dentre elas, a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (ABU-RUMEILEH S, et al., 2021).

A SGB é uma polirradiculoneuropatia aguda de origem autoimune. Em, aproximadamente, 70% dos casos uma infecção respiratória ou gastrointestinal precede, por volta de uma a duas semanas, o início da síndrome (SEGURA-CHÁVEZ D, et al., 2021). Ocorre a partir do desenvolvimento de resposta imunomediada pós-infecciosa, ocasionando lesões primeiramente na bainha de mielina dos nervos periféricos de forma aguda. Dentre as manifestações clássicas da SGB, destacam-se: parestesia, paralisia progressiva, ascendente e simétrica dos membros, fraqueza muscular e arreflexia (MEDEIROS KS, et al., 2021). A SGB pode ocorrer em qualquer idade, porém, sua incidência é maior em homens em relação às mulheres. A sua etiopatogenia, geralmente, está associada a alguma doença aguda, como de origem viral ou bacteriana, precedente em cerca de algumas semanas, sendo que na maioria dos casos, a infecção é o fator desencadeante desta síndrome (ABRAMS RMC, et al., 2020; SEGURA-CHÁVEZ D, et al., 2021).

A manifestação da SGB como complicação pós-infecciosa da Covid-19 demanda uma importante investigação, uma vez que trata-se de uma síndrome rara e a pandemia continua, necessitando-se de mais estudos embasados em evidências científicas os quais esclareçam com mais especificidade a correlação entre ambos, posto que ainda há incerteza se mecanismos imunológicos pós-infecciosos são as causas dessas manifestações da SGB e pelo fato do mecanismo fisiopatológico mais provável permanecer não esclarecido (LEHMANN HC, et al., 2021; MACKENZIE N, et al., 2021).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever os critérios diagnósticos da SGB, a provável fisiopatologia envolvida na gênese da SGB após infecção pelo SARS-CoV-2, as principais complicações

neurológicas da síndrome relacionada à Covid-19 e os principais achados laboratoriais que permitam investigar semelhanças entre a SGB clássica e a pós-Covid-19. A abordagem deste trabalho é de extrema valia para uma melhor compreensão das manifestações neurológicas após a infecção pelo novo coronavírus, especialmente em relação à ocorrência da SGB após a infecção pelo SARS-CoV-2.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos gerais da Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

A SGB é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo e sua incidência é variável de acordo com a região geográfica e sexo. Nos países do Ocidente, a incidência média é de 1,11; variando de 0,89 a 1,89 por 100.000 pessoas e em crianças de 0,5 a 1,5 por 100.000 pessoas, com modesta predominância em homens, porém não há explicação para tal diferença entre os sexos. A chance de adquirir essa doença aumenta 20% a cada 10 anos após a primeira década de vida (RIGO D, et al., 2020).

Classicamente, a SGB é considerada uma Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda (PDIA), tendo como manifestações clínicas comuns: fraqueza ascendente, perda de reflexos tendinosos profundos e déficits sensoriais, sendo uma das causas mais comuns de paralisia flácida aguda (ABU-RUMEILEH S, et al., 2021).

A ocorrência da SGB é relatada após infecções respiratórias ou gastrointestinais. Patógenos tais como *Campylobacter jejuni*, Citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus e Zika vírus são descritos como possíveis agentes etiológicos envolvidos nesta patologia, ao causarem danos aos nervos periféricos devido à indução de resposta inflamatória tecidual ou por mimetismo molecular (JHA NK, et al., 2021).

Em relação às variantes mais comuns da SGB, além da PDIA, forma predominantemente desmielinizante, há a Neuropatia Axonal Motora Aguda (NAMA) e a Neuropatia Axonal Sensorial e Motora Aguda (NASMA). A primeira é uma desordem axonal dos nervos motores, enquanto a última envolve tanto o axônio dos nervos motores quanto os sensoriais. Outra variante, porém, mais rara, conhecida é a Síndrome de Miller Fisher (SMF), na qual observa-se a tríade: oftalmoplegia, ataxia e arreflexia (CHAKRABORTY U, et al., 2021; LANTOS JE, et al., 2020).

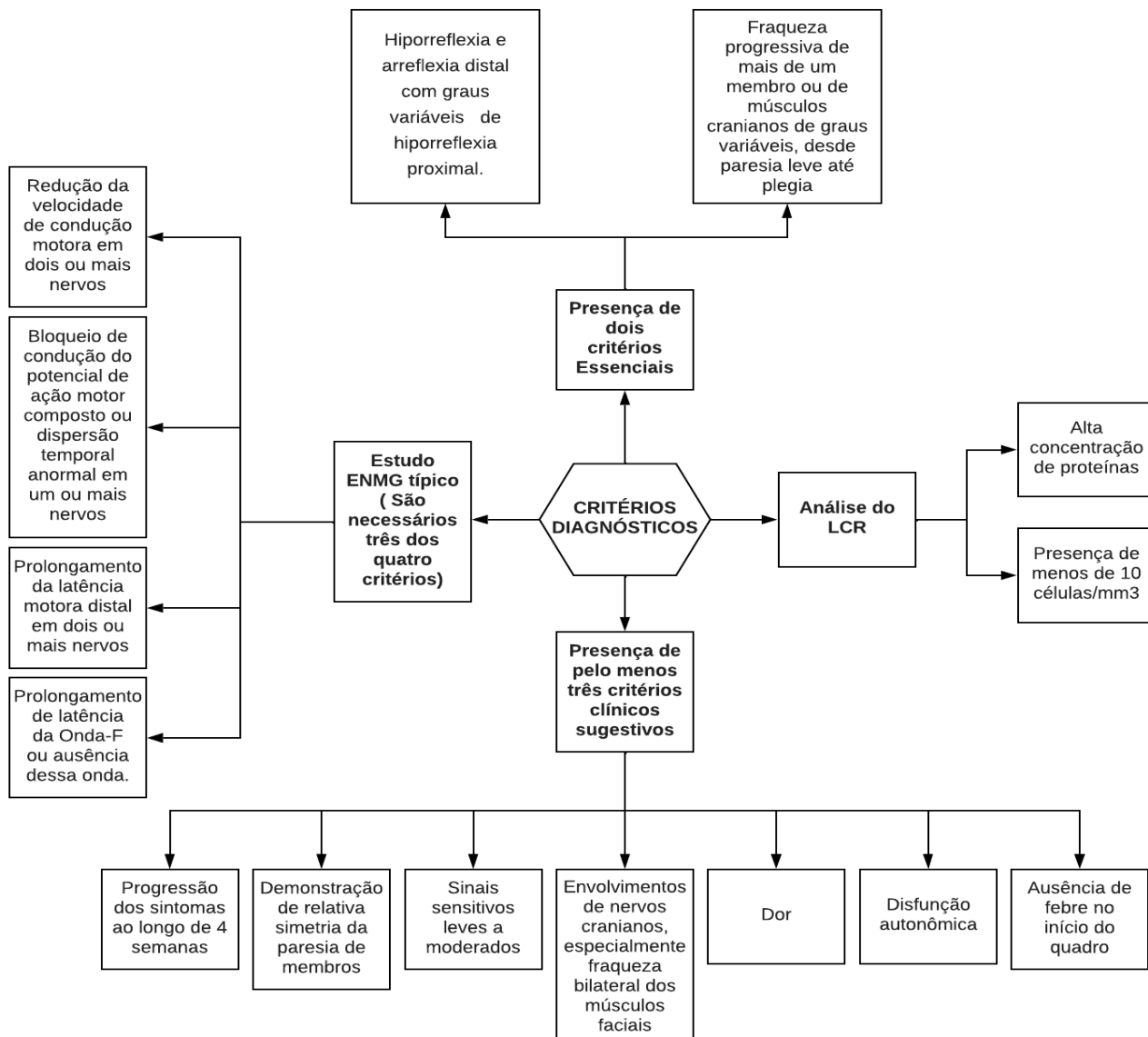
A síndrome pode ser decorrente de danos teciduais causados diretamente pelo vírus, da resposta inflamatória, do estado de hipercoagulabilidade, que é observado na infecção pelo SARS-CoV-2, ou, ainda, devido às complicações do tratamento e à permanência prolongada em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (GHANNAM M, et al., 2020).

Critérios diagnósticos

Os achados clínicos somados à presença de dissociação albumina-citológica no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) levantam suspeita de PDIA e o diagnóstico por meio da eletroneuromiografia pode evidenciar velocidades de condução motora reduzidas, prolongamento das latências motoras distais das neuroconduções, sinais de bloqueio da condução nervosa motora e também latências de ondas F prolongadas (**Figura 1**) (RAJDEV K, et al., 2020).

Os critérios diagnósticos podem ser complementados aos critérios que reduzem e que excluem a possibilidade da SGB, de acordo com o que foi estabelecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, no ano de 2021, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da SGB (**Figura 1**). Faz parte dos critérios que reduzem a possibilidade da SGB: fraqueza assimétrica, disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro, ausência de resolução de sintomas intestinais ou urinários, presença de mais de 50 células/mm³ na análise do LCR, nível sensitivo bem demarcado, presença de células polimorfonucleares no LCR. Enquanto os critérios que excluem a possibilidade da SGB são: história de exposição a hexacarbono, história recente de difteria, achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina, suspeita clínica de intoxicação por metais pesados (principalmente o chumbo), síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores), diagnóstico de botulismo, miastenia gravis, poliomielite, neuropatia tóxica, paralisia periódica ou paralisia conversiva (BRASIL, 2021).

Figura 1 - Critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB.



Nota: Imagem elaborada por meio do ©2022 Lucid Software Inc. por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data.

Fonte: Sousa EM, et al., 2022. Adaptado de Rajdev K, et al., 2020; Brasil, 2021; Abu-Rumeileh S, et al., 2021

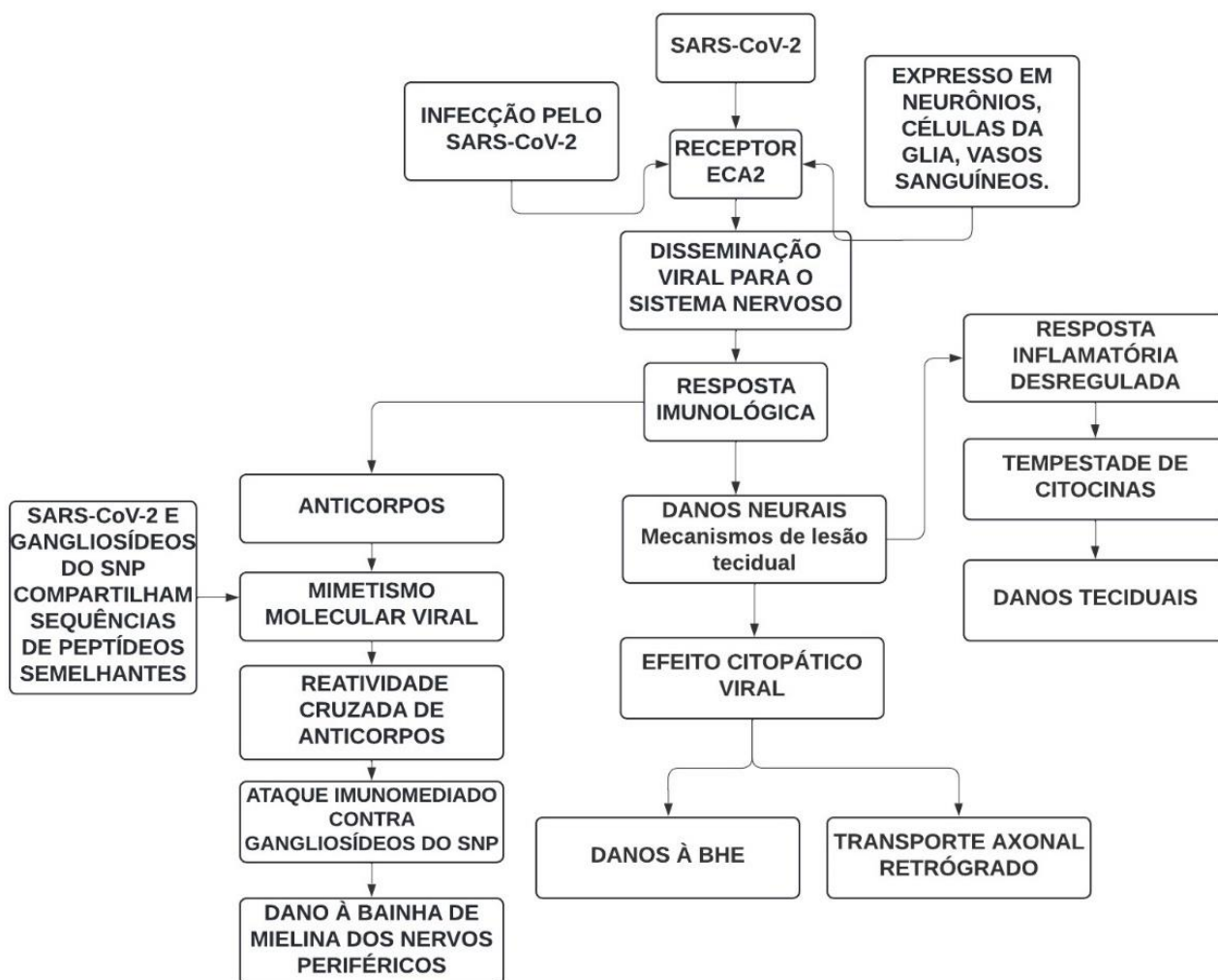
Imunopatologia e fisiopatologia da SGB

A possibilidade do vírus danificar diretamente os nervos periféricos é pouco provável, embora especule-se sobre ela. Os mecanismos fisiopatológicos na gênese da SGB podem ser secundários à natureza neuroinvasiva do vírus, ao criar condições inflamatórias que proliferam uma resposta imune aberrante, provavelmente secundária ao mimetismo molecular, ocasionando desmielinização periférica (LEHMANN HC, et al., 2021). Por outro lado, a hipótese de dano viral direto é descrita na invasão pelo SARS-CoV-2 no SNC, via barreira hematoencefálica (BHE) ou transporte axonal retrógrado, por meio do nervo olfatório (Figura 2) (MOHAMMADI S, et al., 2020).

A extensa liberação de citocinas inflamatórias na infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode fazer parte da imunopatologia por trás da ocorrência da SGB pós-Covid-19, tendo em vista que a liberação de marcadores inflamatórios tais como Proteína C-reativa (PCR), IL-6, TNF- α , IL-1 são potenciais geradores de danos teciduais, incluindo os neuronais, e compõem a chamada tempestade de citocinas, que é descrita na infecção pelo novo coronavírus (ABU-RUMEILEH S, et al., 2021).

O SARS-CoV-2 pode induzir danos diretos e indiretos, devido à resposta imune, em estruturas, especialmente do SNP, ocasionando lesões teciduais (consequentemente, danos neurais), inflamação e até autoimunidade (LEHMANN HC, et al., 2021; LIU Y, et al., 2021). As lesões teciduais podem acometer diferentes sistemas e órgãos corporais humanos, como o sistema cardiovascular, sistema digestivo, sistema nervoso, rins, pulmões e pâncreas. A resposta imune desregulada pode induzir uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18) e ativação de leucócitos gerando produção de anticorpos, inflamação e danos teciduais (**Figura 2**) (LIU Y, et al., 2021).

Figura 2 - Representação esquemática do mecanismo imunopatológico da infecção do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso.



Nota: Imagem elaborada por meio do ©2022 Lucid Software Inc. por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data.

Fonte: Sousa EM, et al., 2022. Fundamentado de acordo com Caress JB, et al., 2020; Gupta S, et al., 2021; Jha NK, et al., 2021; Lehmann HC, et al., 2021; Liu Y, et al., 2021; Mohammadi S, et al., 2020.

O referido vírus apresenta capacidade de mimetismo molecular, expressando peptídeos que apresentam sequências de aminoácidos semelhantes a peptídeos próprios expressos, especialmente, em células do SNP. Essa semelhança induz reação cruzada de anticorpos, o que pode acarretar em danos neurais, lesões teciduais, processo inflamatório e perda da tolerância imunológica a peptídeos próprios. Isso resultará em autoimunidade e uma PDIA será consequência disso (**Figura 2**) (SHAH S, et al., 2020).

Gupta S, et al. (2021) coloca que o mecanismo de mimetismo molecular é o mais provável na gênese da SGB a partir da Covid-19. Isso porque os anticorpos produzidos contra glicoproteínas presentes na estrutura

do SARS-CoV-2 podem danificar os nervos periféricos do hospedeiro devido à semelhança com as proteínas nativas. Como consequência, há formação de células B e T autorreativas. Sendo assim, os anticorpos formados reagem de maneira cruzada e acabam danificando as células do SNP.

O SARS-CoV-2 liga-se à superfície das células-alvo pela proteína Spike e, posteriormente, interagindo com receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) e aos gangliosídeos, em especial, a um resíduo do monossialogangliosídeo (GM1), promovendo a infecção e lesões teciduais (CARESS JB, et al., 2020). Os receptores ECA-2 são amplamente expressos nos neurônios, células da glia e nas células epiteliais presentes nos sistemas digestório e respiratório (JHA NK, et al., 2021).

Os gangliosídeos são moléculas expressas na membrana citoplasmática de células dos nervos periféricos e participam do reparo e da manutenção neuronal. Eles são importantes na gênese de mimetismo molecular na SGB causando resposta imune a peptídeos próprios, produção de anticorpos e reatividade cruzada de imunoglobulinas (exemplo: anticorpo anti-gangliosídeo GM1) quando expostos a peptídeos molecularmente semelhantes à de determinados patógenos. Com efeito, a reatividade cruzada entre os gangliosídeos da proteína viral e os gangliosídeos dos nervos periféricos pode resultar na destruição da bainha do nervo (DUFOUR C, et al., 2021; KOIKE H e KATSUNO M, 2021).

Lucchese G, et al. (2020) propôs que a fisiopatologia envolvida na manifestação da SGB, a partir da infecção por Covid-19, pode ser explicada pelo mecanismo de mimetismo molecular exercido por hexapeptídeos compartilhados entre SARS-CoV-2 e Proteínas Humanas de Choque Térmico *Heat Shock Proteins* (HSP), especialmente, as HSP90B, HSP90B2 e HSP60. Isto poderia levar a produção de anticorpos/autoanticorpos contra estas proteínas, sendo que autoanticorpos relacionados a diferentes famílias de HSP são comumente encontrados no soro e no LCR de pacientes com SGB.

Há, ainda, a hipótese de ataque viral imunomediado, pela resposta humoral e celular, a epítomos presentes especificamente nas células de Schwann, causando PDIA. Uma vez que as células T são ativadas, há ativação de macrófagos, sendo estes potenciais agressores diretos às células de Schwann. Isso porque existe evidência de deposição de complemento e imunoglobulinas nessas células. Outra sugestão é que essa mesma reação imunomediada descrita pode ser direcionada aos axônios dos neurônios periféricos, ocasionando as variantes axonais da SGB (NASMA, NAMA) (ELZOUKI NA, et al., 2021).

A compreensão se a infecção é um mecanismo para ou pós-infeccioso é difícil, tendo em vista que o tempo de incubação do SARS-CoV-2 pode ser de até 14 dias, dificultando estabelecer o intervalo entre a infecção e o início da SGB. Além disso, em pacientes que estejam isolados ou que necessitem de ventilação, pode ser difícil detectar a paralisia subaguda em um estágio inicial, tornando a SGB subdiagnosticada (LEHMANN HC, et al., 2021). Os achados do estudo de Zito A, et al. (2020) concordam com o perfil parainfeccioso na gênese da SGB; evidenciando-se um média de 12 dias entre a infecção por Covid-19 e o início das manifestações clínicas da síndrome. Uma análise de 42 casos da SGB associada à Covid-19, a maioria deles demonstrou um padrão pós-infeccioso, observado na SGB clássica (GARCIA JJ, et al., 2021).

Observando-se os casos de aparecimento de quadriparesia de início retardado após infecção por SARS-CoV-2, a ocorrência da SGB após Covid-19 parece acontecer devido ao mecanismo pós-infeccioso de mimetismo molecular do coronavírus, cuja característica é uma resposta imune direcionada a um epítomo do agente infeccioso, provocando reação cruzada com um componente estruturalmente semelhante do nervo periférico (MEHTA SK, et al., 2021).

Principais manifestações neurológicas e achados laboratoriais da SGB Pós-Covid-19

Em 10 relatos de caso estudados de pacientes que apresentaram manifestações neurológicas compatíveis com a SGB após infecção por Covid-19, oito pacientes apresentaram quadro de paresia aguda progressiva ascendente, com parestesia nos membros distais precedendo a sensação de fraqueza, instalando-se primeiramente nos membros inferiores (**Quadro 1**). No exame físico, achados de hiporreflexia e quadriparesia generalizadas, com predomínio nos membros inferiores, eram comuns. Apenas 1 paciente apresentou paresia do tipo descendente.

Quadro 1 - Características clínico-laboratoriais de estudos associando a ocorrência da SGB após a infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19).

Autor/Ano	Diagnóstico Covid-19	Manifestações Neurológicas	Eletroneuromiografia (ENMG)	Análise do LCR
Atakla HG, et al. (2020)	Teste RT-PCR	Homem, 41 anos, apresentou inicialmente parestesias nos membros inferiores, progredindo para paresia progressiva nos membros inferiores a partir das extremidades distais.	PDIA	Dissociação albumocitológica
Garcia JJ, et al. (2021)	Teste RT-PCR	Mulher, 22 anos, desenvolveu acroparestesias seguida de paresia bilateral dos membros inferiores, que evoluiu para paresia bilateral dos membros superiores, disфонia e disfagia.	PDIA	Sem evidência de dissociação albumocitológica
Chakraborty U, et al. (2021)	Teste RT-PCR	Homem, 44 anos, apresentou paralisia bifacial, com envolvimento bulbar grave e paresia de padrão ascendente.	PDIA	Não obtido
Chakraborty U, et al. (2021)	Teste RT-PCR	Homem, 39 anos, apresentou paresia de padrão ascendente e disautonomia.	PDIA	Dissociação albumocitológica
Bigaut K, et al. (2020)	Teste RT-PCR	Homem, 43 anos, apresentou parestesia, hipoestesia e fraqueza distal em membros inferiores de forma rapidamente progressiva. Nos 2 dias seguintes, esses sintomas se estenderam ao quadríceps e às falanges distais dos membros superiores; evoluiu com ataxia.	PDIA	Dissociação albumocitológica
Elzouki AN, et al. (2021)	Teste RT-PCR	Homem, 43 anos, admitido em pronto-socorro apresentou início agudo de paresia ascendente progressiva acompanhada de parestesia nos 4 membros.	NASMA	Dissociação albumocitológica
Mohammadi SM, et al. (2022)	Teste RT-PCR	Mulher, 30 anos, desenvolveu paresia aguda no membro inferior, parestesia; perdeu a sensação de tato e vibração nos pés e, posteriormente, nos membros superiores.	NASMA	Não obtido
Tekin AB, et al. (2021)	Teste RT-PCR	Mulher, 34 anos, apresentou paresia ascendente e parestesia com início nos membros inferiores, paresia facial do lado direito e diminuição da sensibilidade nas extremidades.	NASMA	Dissociação albumocitológica
Chakraborty U, et al. (2021)	Teste RT-PCR	Homem, 42 anos, identificou-se paresia progressiva de padrão descendente e disautonomia.	NAMA	Dissociação albumocitológica
Lantos JE, et al. (2020)	Teste RT-PCR	Homem, 36 anos, desenvolveu oftalmoparesia progressiva, ataxia e hiporreflexia. Foi diagnosticado com SMF.	Sem sinais de desmielinização	Não obtido

Legenda: PDIA - Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda; NASMA - Neuropatia Axonal Sensorial e Motora Aguda; NAMA - Neuropatia Axonal Motora Aguda; SMF - Síndrome de Miller Fisher.

Fonte: Sousa EM, et al., 2022.

Em 1 caso, paralisia facial unilateral estava presente. Em um caso específico, constatou-se oftalmoparesia progressiva, ataxia e hiporreflexia, sem sinais de desmielinização, realizado diagnóstico de SMF. Os demais pacientes não possuíam sinais de acometimento dos nervos cranianos (**Quadro 1**).

Os resultados da punção lombar em 6 casos evidenciaram dissociação albuminocitológica e em apenas 1 paciente não havia dissociação albuminocitológica no líquido. As amostras do LCR dos demais pacientes não foram analisadas. Em todos os casos, o SARS-CoV-2 não foi encontrado na análise do líquido (**Quadro 1**).

Os achados da Eletroencefalografia (ENMG) de 5 casos foram compatíveis com PDIA, evidenciando-se um padrão desmielinizante com ausência de dano axonal, que é o padrão clássico da SGB. Em 3 casos a variante NASMA foi diagnosticada, com os estudos de condução nervosa demonstrando potenciais de ação muscular compostos e de ação nervosos sensoriais reduzidos ou ausentes nos membros inferiores e superiores. Apenas 1 paciente foi compatível com NAMA (**Quadro 1**).

Complicações clínicas

Na análise de Goudarzi S, et al. (2021), a ocorrência de quadriplegia, arreflexia e insuficiência respiratória foram associados a um prognóstico ruim em pacientes diagnosticados com SGB após a infecção pela Covid-19. Entretanto, não foi possível concluir o mesmo quando analisadas variáveis como subtipo da SGB, plano terapêutico utilizado e uso de corticosteroides sistêmicos. Além disso, a taxa de mortalidade nos indivíduos com SGB pós-Covid-19 foi duas vezes superior à taxa encontrada na população mundial, em comparação com os dados da OMS. Outro aspecto apresentado neste estudo foi a necessidade de ventilação mecânica significativamente superior à da população infectada pelo SARS-CoV-2 sem o diagnóstico de SGB (47% vs 16%).

Em uma série de casos, a associação Covid-19 e SGB foi relacionada a um tempo maior de permanência em UTI. Nestes casos, todos de Wuhan, na China, 71% necessitaram de ventilação mecânica devido insuficiência respiratória grave. Contudo, o esclarecimento da insuficiência respiratória na SGB relacionada a Covid-19 é incerto, podendo ser resultado de vários fatores. Estes podem ser: infecção bacteriana secundária ao tempo prolongado de ventilação, subtipos mais graves da SGB ainda não conhecidos ou efeito sinérgico entre as duas infecções, o que agravaria ainda mais a ocorrência de insuficiência respiratória (YANG X, et al., 2020).

Diferenciar se um eventual paciente necessitou de ventilação mecânica devido a SGB em si ou se foi por conta do acometimento pulmonar pelo SARS-CoV-2 ainda é um desafio, mas há uma tendência em se acreditar que a insuficiência respiratória nos pacientes com as duas infecções seja devido aos danos neuromusculares da SGB (ELZOUKI AN, et al., 2021). Outro aspecto a ser considerado é que a neuropatia e a miopatia em pacientes os quais estão em UTI, devido às complicações causada pela Covid-19, pode simular um quadro de SGB, o que gera dificuldade no diagnóstico da síndrome (CHAKRABORTY U, et al., 2021).

Intervenções clínicas estudadas

A imunoglobulina intravenosa (IgIV) é rica em anticorpos e imunoglobulina G viral (IgG) e é obtida a partir do plasma de pessoas saudáveis. A IgIV tem propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, como modulação dos níveis de IgG, maturação e diferenciação de linfócitos e reticuloendotélios, produção de citocinas, regulação do complemento e eliminação de IgG patogênica. Além disso, os anticorpos neutralizantes impedem a ligação do SARS-CoV-2 com o receptor ECA-2, bloqueando a entrada na célula. A IgIV tem sido utilizada com sucesso na SGB associada a Covid-19 e sugere-se que ela permite vigorosa recuperação neurológica nesses casos (CHAKRABORTY N e KUMAR H, 2020).

Uma grávida de 22 anos e 20 semanas de idade gestacional com diagnóstico de SGB e Covid-19 foi submetida ao tratamento com IgIV por 13 dias. Nos quatro membros apresentou melhora da força muscular distal e proximal. Apesar do tratamento da síndrome na gravidez ser majoritariamente de suporte, a intervenção com IgIV e plasmaférese pode ser realizada, tendo maior benefício quando iniciada nas duas primeiras semanas após o início dos sintomas, porém, não deve ser iniciada após quatro semanas. O esquema padrão da IgIV é de 0,4 g/kg/dia por 5 dias (GARCIA JJ, et al., 2021).

Após o diagnóstico de NASMA, uma múltipara foi tratada com IgIV 0,4 mg/kg/dia por 5 dias, enoxaparina sódica 6000 anti-Xa UI/0,6 ml e pregabalina 300 mg/dia. As manifestações neurológicas da paciente começaram a melhorar justamente após o emprego da IgIV. Após 12 dias de internação, obteve alta com força

muscular de 5/5 em membros superiores e 3/5 em membros inferiores, segundo a pontuação estabelecida pela escala *Medical Research Council* (MRC) e foi encaminhada para reabilitação com fisioterapia (TEKIN AB, et al., 2021).

Homem, 41 anos, com diagnóstico de SGB e internado em UTI por conta das complicações da Covid-19 foi submetido ao esquema de IgIV 0,4 g/kg/dia por 5 dias de IgIV inicialmente, que posteriormente passou a ser revezado com azitromicina 500mg. Após 19 dias de internação, o paciente começou a demonstrar sinais de melhoras das queixas neurológicas, com reabilitação progressiva da força muscular. A parestesia, antes nos quatro membros, limitou-se aos membros superiores. Após 28 dias de hospitalização, a força muscular nos quatro membros era de 4/5, sendo que no início da hospitalização chegou a ser 2/5. Após deixar a UTI, o paciente foi encaminhado para fisioterapia (ATAKLA HG, et al., 2020).

Em uma série de casos, Elzouki NA, et al. (2021) encontrou 116 pacientes diagnosticados com SGB associada a Covid-19. Do total, 89 pacientes foram tratados com IgIV, 67 tiveram desfechos favoráveis (não necessitaram de UTI, apresentaram recuperação neurológica completa ou sobreviveram); 10 com plasmaférese, com 7 apresentando também desfechos favoráveis e 2 óbitos. Oito pacientes receberam as duas modalidades, 1 foi a óbito. Em 4 pacientes, IgIV foi combinada com metilprednisolona, com desfechos favoráveis. Estes dados são de grande valia, uma vez que o sucesso da terapia com IgIV sustenta a hipótese de que a associação entre Covid-19 e SGB seja devido a um mecanismo pós-infeccioso (ABU-RUMEILEH S, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados encontrados, o provável mecanismo envolvido na patogênese da SGB após infecção pelo SARS-CoV-2 é o mimetismo molecular viral, induzindo reatividade cruzada de anticorpos entre epítomos virais e antígenos dos nervos periféricos do indivíduo infectado. Estudos evidenciam que as principais complicações neurológicas da síndrome relacionada à Covid-19 são compatíveis às complicações clássicas da SGB, como o quadro de paresia aguda progressiva ascendente, com parestesia nos membros distais precedendo a sensação de fraqueza. Essa compatibilidade foi observada também nos achados laboratoriais, evidenciados na análise do LCR (presença de dissociação albuminocitológica) e na eletroneuromiografia (PDIA e padrões variantes). Diante dos achados desse estudo, pode-se considerar que a reação inflamatória e a resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 podem desencadear síndromes autoimunes como a SGB, porém são necessários novos estudos da comunidade científica a fim de validar ou reprovar tal correlação.

REFERÊNCIAS

1. ABRAMS RMC, et al. Severe rapidly progressive Guillain-Barré syndrome in the setting of acute Covid-19 disease. *J NeuroVirol*, 2020; 26(5): 797-799.
2. ABU-RUMEILEH S, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with Covid-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*, 2021; 268(4): 1133-1170.
3. ATAKLA HG, et al. Acute Guillain-Barré polyradiculoneuritis indicative of Covid-19 infection: a case report. *Pan Afr Med J*, 2020; 35(Suppl 2): 150.
4. BIGAUT K, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7(5): e785.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20210713_Publicacao_Guillian_Barre.pdf. Acessado em: 2 de junho de 2022.
6. CARESS JB, et al. Covid-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle & nerve*, 2020; 62(4): 485-491.
7. CHAKRABORTY N, KUMAR H. Intravenous Immunoglobulin may Reverse Multisystem Inflammation in Covid-19 Pneumonitis and Guillain-Barré Syndrome. *Indian J Crit Care Med*, 2020; 24(12): 1264-1268.
8. CHAKRABORTY U, et al. Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome: A series of a relatively uncommon neurological complication. *Diabetes Metab Syndr*, 2021; 15(6): 102326.
9. DUFOUR C. GM1 ganglioside antibody and Covid-19 related Guillain Barre Syndrome - A case report, systemic review and implication for vaccine development. *Brain Behav Immun Health*, 2021; 12: 100203.

10. ELZOUKI AN, et al. Covid-19 infection presented as Guillain-Barre Syndrome: Report of two new cases and review of 116 reported cases and case series. *Travel Med Infect Dis*, 2021; 44: 102169.
11. GARCIA JJ, et al. Intravenous immunoglobulin in Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *BMJ Case Rep*, 2021; 14(5): e242365.
12. GHANNAM M, et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*, 2020; 267(11): 3135-3153.
13. GOUDARZI S, et al. Treatment Options for Covid-19-Related Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review of Literature. *Neurologist*, 2021; 26(5): 196-224.
14. GUPTA A, et al. Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nat Med*, 2020; 26(7): 1017-1032.
15. GUPTA S, et al. Treatment related fluctuation and response to intravenous immunoglobulin therapy in post Covid-19 Guillain-Barre syndrome. *Diabetes Metab Syndr*, 2021; 15(5): 102246.
16. JHA NK, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*, 2021; 71(11): 2192-2209.
17. KOIKE H, KATSUNO M. Emerging infectious diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2021; 10.1111/cen3.12644.
18. LANTOS JE, et al. Covid-19-Associated Miller Fisher Syndrome: MRI Findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020; 41(7): 1184-1186.
19. LEHMANN HC, et al. Neuromuscular complications of SARS-CoV-2 infections-Part 1: peripheral nerves. *Nervenarzt*, 2021; 92(6): 540-547.
20. LI YC, et al. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of Covid-19 patients. *J Med Virol*, 2020; 92(6): 552-555.
21. LIU Y, et al. Covid-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*, 2021; 33(2): 155-162.
22. LUCCHESI G, FLÖEL A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*, 2020; 25(5): 731-735.
23. MACKENZIE N, et al. Concomitant Guillain-Barre syndrome with Covid-19: a case report. *BMC Neurol*, 2021; 21(1): 135.
24. MEDEIROS KS, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Rev Assoc Med Bras*, 2021; 67(2): 318-334.
25. MEHTA SK, SUNDER A. Getting paralysed after Covid: Guillain-Barre syndrome. *J Family Med Prim Care*, 2021; 10(7): 2706-2708.
26. MOHAMMADI S, et al. Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunological Mechanisms. *Mol Neurobiol*, 2020; 57(12): 5263-5275.
27. MOHAMMADI SM, et al. Guillain-Barré/Miller Fisher overlap syndrome in a patient after coronavirus disease-2019 infection: a case report. *J Med Case Rep*, 2022; 16(1): 63.
28. MONTIEL-JAROLÍN DE, et al. Síndrome de Guillain Barré asociado a la infección por el SARS-CoV-2, en paciente con diagnóstico diferencial por dengue. *Revista de Salud Publica del Paraguay*, 2021; 11(1): 112-116.
29. PADRÓN-GONZÁLEZ AA, DORTA-CONTRERAS AJ. Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2020; 39(3): e868.
30. RAJDEV K, et al. A Case of Guillain-Barré Syndrome Associated With Covid-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2020; 8: 2324709620961198.
31. RIGO D, et al. Síndrome de Guillain Barré: perfil clínico epidemiológico e assistência de enfermagem. *Enf. Global*, 2019; 19(1): 346-389.
32. SEGURA-CHÁVEZ D, et al. Síndrome de Guillain Barré e infección por SARS-CoV-2: reporte de dos casos en Perú. *Rev Neuropsiquiatr*, 2021; 84(1): 58-63.
33. SHAH S, et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int*, 2020; 40(10): 1539-1554.
34. TEKIN AB, et al. Guillain Barre Syndrome following delivery in a pregnant woman infected with SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*, 2021; 86: 190-192.
35. YANG X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 2020; 8(5): 475-481.
36. ZITO A, et al. Covid-19 and Guillain-Barré Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Front Neurol*, 2020; 11: 909.
37. ZUBAIR AS, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*, 2020; 77(8): 1018-1027.