



Incidência da Síndrome de Guillain-Barré pós pandemia da COVID-19

Incidence of Guillain-Barré Syndrome after the COVID-19 pandemic

Incidencia del síndrome de Guillain-Barré tras la pandemia de COVID-19

Lucas Gabriel Skerratt Suckow¹, Mariana Mesquita Leite¹, Larissa Aparecida Miranda Martins¹, Ian Átila Rodrigues Cardoso², Eurico Rosa Almeida Filho², Pedro Lucas Vinhal Vaz Melo², José Leandro Dias de Carvalho¹, Larissa Cristina dos Santos Camargos¹, Leonardo Santos Moura¹, Lara Cândida de Sousa Machado³.

RESUMO

Objetivo: Descrever qual a possível relação entre a pandemia por SARS-CoV-2 e a incidência da Síndrome Guillain-Barré. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura. A pesquisa foi baseada nas bases de dados PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *Science Direct* e *Science.gov*. As pesquisas incluídas foram artigos completos nos idiomas inglês, português e espanhol; independente de sexo, etnia ou faixa etária. **Resultados:** A relação direta da infecção pela Covid-19 e o desenvolvimento da Síndrome Guillain-Barré ainda não foi comprovada devido da necessidade de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 como porta de entrada do vírus ao Sistema Nervoso Periférico. O acometimento pela SGB é raro após a vacinação contra a Covid-19, embora manifestada em diversos países. Apesar de raro, trata-se de um evento adverso possível e já relatado em outros momentos, como ao longo da campanha contra a Influenza. Avaliado os fatores de risco, as vacinas evidenciadas em vetor adenoviral foi associada a maior incidência da síndrome quando comparada as com uso de mRNA. **Considerações Finais:** A escassez de estudos concretos a respeito da correlação direta entre infecções por SARS-CoV-2 ou mesmo das vacinas com o desenvolvimento da Síndrome Guillain-Barré leva a necessidade de estudos epidemiológicos minuciosos.

Palavras-Chave: Síndrome Guillain-Barré, Covid-19, Neuropatia.

ABSTRACT

Objective: To describe the possible relationship between the SARS-Cov-2 pandemic and the incidence of Guillain-Barré Syndrome. **Methods:** This is an Integrative Literature Review. The search was based on the databases PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *Science Direct* and *Science.gov*. The research included were full articles in English, Portuguese and Spanish; regardless of sex, ethnicity or age group. **Results:** The direct relationship between Covid-19 infection and the development of Guillain-Barré Syndrome has not yet been proven due to the need for angiotensin-converting enzyme 2 receptors as a gateway for the virus to the Peripheral Nervous System. GBS is rare after vaccination against Covid-19, although it occurs in several countries. Although rare, it is a possible adverse event and has been reported at other times, such as throughout the campaign against Influenza. After evaluating the risk factors, vaccines using an adenoviral vector were associated with a higher incidence of the syndrome when compared to those using mRNA. **Final Considerations:** The scarcity of concrete studies regarding the direct correlation between SARS-CoV-2 infections or even vaccines with the development of Guillain-Barré Syndrome leads to the need for detailed epidemiological studies.

Keywords: Guillain-Barré Syndrome, Covid-19, Neuropathy.

¹ Universidade de Rio Verde (UNIRV), Campus Rio Verde - GO.

² Universidade de Rio Verde (UNIRV), Campus Aparecida de Goiânia – GO.

³ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia – GO.

RESUMEN

Objetivo: Describir la posible relación entre la pandemia de SARS-Cov-2 y la incidencia del Síndrome de Guillain-Barré. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura. La búsqueda se basó en las bases de datos PubMed, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Science Direct y Science.gov. Las investigaciones incluidas fueron artículos completos en inglés, portugués y español; sin importar sexo, etnia o grupo de edad. **Resultados:** La relación directa entre la infección por Covid-19 y el desarrollo del Síndrome de Guillain-Barré aún no ha sido comprobada debido a la necesidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 como puerta de entrada del virus al Sistema Nervioso Periférico. El SGB es poco común después de la vacunación contra el Covid-19, aunque ocurre en varios países. Aunque es poco común, es un posible evento adverso y se ha informado en otras ocasiones, como durante la campaña contra la influenza. Después de evaluar los factores de riesgo, las vacunas que utilizan un vector adenoviral se asociaron con una mayor incidencia del síndrome en comparación con las que utilizan ARNm. **Consideraciones Finales:** La escasez de estudios concretos sobre la correlación directa entre las infecciones por SARS-Cov-2 o incluso las vacunas con el desarrollo del síndrome de Guillain-Barré lleva a la necesidad de estudios epidemiológicos detallados.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré, Covid-19, Neuropatía.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Guillain-Barré (SGB) consiste em uma polineuropatia do Sistema Nervoso Periférico associada a reações inflamatórias autoimune. Comumente, o desenvolvimento da SGB está relacionado a infecções ou vacinações prévias. As manifestações clínicas consistem em: hipostenia e hipoestesia de membros, com acometimento bilateral, rápido e progressivo. Em alguns casos, pode acometer o Sistema Nervoso Autônomo, com alterações da frequência cardíaca, disfunção ocular, distúrbios renais e de pressão arterial (BIASSONI E, et al., 2021).

Já a Covid-19 corresponde a uma infecção respiratória aguda ocasionada pelo coronavírus SARS-CoV-2, descoberto no ano de 2019 na China. A transmissão pode ser por contato direto com o infectado, por gotículas respiratórias ou por aerossol. As manifestações clínicas associadas consistem na presença de sintomas inespecíficos, em casos leves, como a tosse, odinofagia, coriza, anosmia, diarreia, febre, mialgia, ageusia, fadiga e cefaleia; em casos moderados, pode haver tosse e febre persistente, piora progressiva dos sintomas, como adinamia, prostração e hiporexia, alguns pacientes podem evoluir para pneumonia; em casos graves, é considerado Síndrome Respiratória Aguda Grave, o indivíduo apresenta dispneia, baixa saturação de oxigênio, cianose de mucosas e face. Nesta fase, a taquipneia é comum em menores de 1 ano de idade, bem como a hipoxemia, desconforto respiratório e alteração de consciência (BRASIL, 2021).

As infecções por SARS-CoV-2 afetou mais de 170 milhões de pessoas no mundo, sendo cerca de 3 milhões de mortes. Associada aos sintomas respiratórios, muitos pacientes passaram a apresentar queixas neurológicas após infecção. O quadro clínico neurológico mais comum são a cefaleia, alterações no nível de consciência, encefalopatia aguda, ataxia e até acometimento do Sistema Nervoso Periférico. Uma das síndromes com grande taxa de incidência após a pandemia é a Síndrome de Guillain-Barré. Alguns estudos demonstram forte associação das vacinas contra a Covid-19 e a SGB, entretanto ainda são inconclusivos. No ano de 2020 nos Estados Unidos, por exemplo, foram registradas mais de 13 mil internações por SGB dos quais cerca de 1 mil pacientes foram infectados pelo SARS-CoV-2. No mundo, cerca de 70 pacientes diagnosticados com SGB até o ano de 2021 foram associados ao novo coronavírus (PAPRI N, et al., 2021; SHARMA A, et al., 2021).

Com o intuito de reduzir a morbimortalidade pela Covid-19 em âmbito mundial, as vacinas começaram a ser desenvolvidas e então liberadas em 2021. Reações adversas após processo de imunização são esperadas, como cefaleia, febre, mialgia e fadiga. No entanto, alguns casos relataram efeitos mais graves, como eventos sistêmicos, entre eles a Síndrome Guillain-Barré. Por terem sido raros os casos notificados da SGB após vacina contra o novo coronavírus, pouco se sabe sobre a existência ou não de uma correlação direta entre ambos fatores. Atualmente, a hipótese mais aceita é o mimetismo molecular presente entre a SGB e a estrutura viral do SARS-CoV-2, o que leva a uma reação cruzada entre as proteínas envolvidas

precedidas de uma cascata de citocina que leva a danos neurológicos graves (WANG F, et al., 2022; FINSTERER J, 2023)

Esta pesquisa teve como objetivo descrever qual a possível relação entre a pandemia por SARS-Cov-2 e a incidência da Síndrome Guillain-Barré.

MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura baseada em um estudo transversal retrospectivo de caráter descritivo e abordagem qualitativa dos dados. A pesquisa foi realizada em seis etapas: elaboração da questão de pesquisa; busca e amostragem – estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; extração de dados; avaliação e análise crítica dos dados obtidos; análise e síntese dos estudos com interpretação dos resultados; apresentação da revisão. Para a questão norteadora da pesquisa, foi considerada a estratégia PICO, sendo: P = indivíduos acometidos pela Síndrome Guillain-Barré; I = diagnóstico precoce; C = período pós-pandemia pela Covid-19; O = correlação entre a incidência da Síndrome Guillain-Barré pós-pandemia pela Covid-19. A partir disso, foi levantado a seguinte questão: “Qual a possível relação entre a pandemia por SARS-Cov-2 e a incidência da Síndrome Guillain-Barré?”.

A pesquisa foi baseada nas bases de dados PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine), *Science Direct* e *Science.gov*. Na estratégia de busca foram consideradas combinações de descritores conforme as indicações de cada base de dados, sendo eles os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

A escolha dos descritores foi feita com base em palavras identificadas em textos sobre a temática de interesse, além dos seguintes descritores em inglês: “Guillain Barré Syndrome”, “SARS-CoV-2 infection”, “2019 Novel Coronavirus Disease”, “SARS-CoV-2 infection”, “Covid-19 Pandemic”, “Covid-19 Viral Infection”, “Demyelinating Polyneuropathy Acute inflammatory”, “Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy”, “Covid-19 Viral Infection” e “Acute Autoimmune Neuropathy”. Os descritores relacionados a sinônimos foram combinados usando o operador “OR”, enquanto que os demais foram conectados por “AND”.

Como critério de inclusão, foram utilizadas pesquisas datadas entre o ano de 2020 e 2024, relacionadas à temática e ao objetivo proposto por este estudo. Assim, foram incluídos estudos que abordassem a relação entre a incidência da Síndrome Guillain-Barré após a pandemia pela Covid-19. Os filtros utilizados nas plataformas de busca foram: estudos de incidência, estudo de análise, relatos de caso de revisão e estudo de ensaio clínico, artigos completos nos idiomas inglês, português e espanhol; independente de sexo, etnia ou faixa etária.

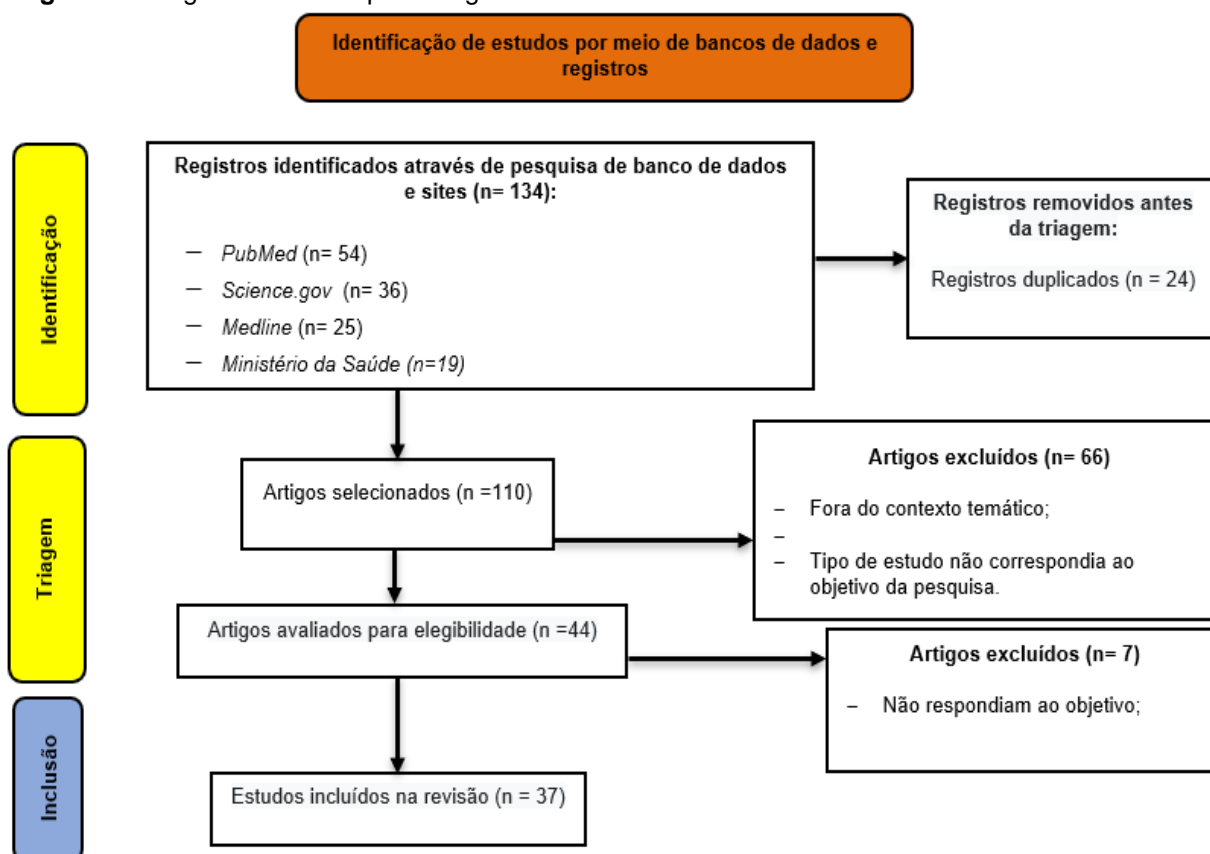
Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 2020 ou que não estivessem relacionados com a temática proposta. Logo, artigos que divergiram do objetivo deste estudo, como relacionados à transmissão vertical, estudos de prevenção a partir de estudos farmacológicos ou com base na engenharia genética, pesquisas advindas de noticiários, documentos, livros, estudos randomizados e de conferências foram descartados da pesquisa. A primeira etapa para a seleção dos estudos constitui na leitura de títulos e resumos, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão. A leitura na íntegra dos artigos selecionados correspondeu à segunda etapa da triagem.

A busca realizada nas plataformas de pesquisa selecionadas recuperou um total de 115 artigos publicados até o ano de 2024, totalizando, a partir dos critérios de inclusão, 54 na base de dados PubMed, 25 na Medline e 36 no *Science.gov*. Além disso, pelo Ministério da Saúde foram encontrados 6 artigos com base nos descritores “Síndrome Guillain-Barré” e “Covid-19” e 13 resultados com o uso de “Covid-19” e “infecções neurológicas”, em um total de 19 estudos. Das bases de dados, foram excluídos 24 artigos duplicados, restando 91 para a leitura de títulos e resumos. Após a leitura, foram excluídos 51 artigos por não estarem em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos e, portanto, restaram 40 artigos para a leitura completa. Do Ministério da Saúde, apenas documentos associados ao SARS-CoV-2 e a infecções neurológicas e/ou a SGB foram incluídos na pesquisa.

Por fim, foram selecionados 33 artigos para a coleta em base de dados, além de 4 artigos pelo Ministério da Saúde. Por se tratar de trabalho com base em análise de artigos e dados disponíveis publicamente, esta pesquisa dispensa do parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos (CEP) ou Comitê de Ética de Estudos de Uso Animal (CEUA).

RESULTADOS

Figura 1 - Diagrama de fluxo para triagem – PRISMA.



Fonte: Suckow LGS, et al., 2024.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre determinado tema

Autor, ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra/sexo	Resultados
ABARA WE, et al., 2023.	Estudo de coorte retrospectivo	295 relatórios verificados de indivíduos com SGB identificados após a vacinação COVID-19.	O estudo encontrou relatos desproporcionais e desequilíbrios após a vacinação Ad26.COVS.2.S, sugerindo que a vacinação Ad26.COVS.2.S foi associada ao aumento do risco de SGB. Não foram observadas associações entre as vacinas de mRNA COVID-19 e o aumento do risco de SGB.
BLANCO NC, et al., 2022.	Série de casos.	12 casos de SGB associados à infecção por SARS-CoV-2.	A gravidade dos sintomas respiratórios não foi correlacionada com o risco de apresentar neuropatia aguda, com a maioria dos pacientes apresentando sintomas respiratórios leves. A dissociação albuminocitológica foi observada na maioria dos casos, em uma porcentagem comparável de casos de formas axonais e desmielinizantes da síndrome, e a resposta à troca de plasma foi adequada.

Autor, ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra/sexo	Resultados
DRAKULIC SDM, <i>et al.</i> , 2023.	Relato de caso.	Paciente do sexo feminino com SGB recorrente causada pela COVID-19.	Dado que 2–6% dos pacientes apresentam recidiva da SGB e que a pandemia de COVID-19 é reconhecida como um possível gatilho para a recidiva, enfatizamos a importância do monitoramento neurológico intensivo para pacientes diagnosticados com COVID-19 que tenham histórico de SGB.
DUNKIC N, <i>et al.</i> , 2023.	Estudo de coorte retrospectivo	15 pacientes, maioria homens entre 61 e 80 anos de idade.	Embora houvesse mais pacientes com SGB que também tinham infecção por COVID-19, e um grande número tinha a forma mais grave de infecção, nenhuma diferença significativa foi encontrada na duração da internação hospitalar entre pacientes com SGB positivos e negativos para COVID-19.
GINANNESCHI F, <i>et al.</i> , 2023.	Estudo prospectivo.	17 pacientes.	A vacina SARS-CoV-2 pode estar associada a neuropatias inflamatórias de início agudo, muitas vezes indistinguíveis da SGB. Por isso, há a importância do rastreamento prospectivo de pacientes com SGB ocorridos após a vacina SARS-CoV-2.
MARTINELLI-BONESCHI F, <i>et al.</i> , 2023.	Estudo clínico multicêntrico	Pacientes adultos internados em 20 Unidades Neurológicas com COVID19-GBS.	Detectou-se um aumento na incidência de SGB em pacientes com COVID-19, o que pode refletir um risco maior de SGB em pacientes com COVID-19 e uma redução de eventos de SGB durante o período da pandemia, possivelmente devido a uma menor disseminação de doenças infecciosas respiratórias mais comuns, determinada por um maior uso de medidas preventivas.
HA J, <i>et al.</i> , 2023.	Estudo prospectivo.	Dados extraídos a partir do banco de dados formado por 48 centros de saúde comunitários responsáveis pelas vacinações contra SARS-CoV-2.	A SGB após a vacinação contra o SARS-CoV-2 é uma preocupação crescente, alguns casos podem levar a morbidade significativa ou mesmo mortalidade. É necessário que os médicos monitorem os pacientes após a vacinação contra o SARS-CoV-2 por meio de notificação de casos suspeitos.
HAFSTEINSDÓTTIR B, <i>et al.</i> , 2023.	Estudo de coorte retrospectivo.	51 pacientes que preencheram o nível 1–3 dos critérios de diagnóstico de Brighton para SGB.	A incidência de GBS diminuiu significativamente durante a pandemia em comparação aos anos anteriores, provavelmente devido à diminuição da disseminação de infecções desencadeadoras. Os resultados indicaram que a pandemia não impactou o tratamento de pacientes com GBS.
RAAHIMI MM, <i>et al.</i> , 2021.	Relato de caso.	Homem, 46 anos.	A disfunção neurológica tardia observada em nosso paciente após a infecção por SARS-CoV-2 pode indicar um novo mecanismo de doença que faz parte da emergente síndrome de COVID-19 longa.

Autor, ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra/sexo	Resultados
WEBB S, <i>et al.</i> , 2020.	Relato de caso.	Homem, 57 anos.	As manifestações clínicas da SGB são variadas, desde fraqueza leve dos membros até envolvimento dos músculos respiratórios que requerem ventilação mecânica. Estudos descobriram que a gravidade da SGB está associada ao organismo causador, demonstrado pelas taxas mais altas de formas axonais graves após infecção por <i>C. jejuni</i> .
WOO EJ, <i>et al.</i> , 2023.	Análises descritivas VAERS e v-safe.	17.018.042 doses de Ad26.COVS foram administradas nos Estados Unidos, e o VAERS recebeu 67.995 relatos de EAs após a vacinação com Ad26.COVS.	Efeitos adversos graves incluíram doença da COVID-19, coagulopatia (síndrome de trombose com trombocitopenia) e Síndrome Guillain-Barré.
ZACCARIOTTI AJ, <i>et al.</i> , 2022.	Relato de caso.	Paciente sexo masculino 53 anos.	Paciente iniciou quadro de paresia de membros inferiores associada à parestesia e dor em queimadura na região escapular direita e irradiação para região lombar. Relatou imunização contra a COVID-19 há 20 dias e início dos sintomas há 6 dias. Vários estudos já realizados associaram vacinas à patogênese da SGB, como a da Influenza H1N1 e a da poliomielite. Isto pode ser explicado pela resposta imune anormal às proteínas-alvo contidas nos imunizantes, pelo mecanismo conhecido como “mimetismo molecular” e “reação cruzada”.

Fonte: Suckow LGS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2020 como pandemia mundial, a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 ainda é considerada como uma emergência de saúde global. Ainda que a maioria dos pacientes tenha apresentado o quadro clínico brando da doença, as manifestações neurológicas foram bastante associadas à infecção prévia pela Covid-19. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado pertencente à família do coronavírus, de morfologia esférica composta por RNA de fita simples. Caracteriza-se por glicoproteínas *spike* (proteína S) que formam uma superfície similar a uma coroa. O vírus invade a célula humana por meio de ligações da proteína S ao receptor enzimático conversor de angiotensina 2 (ACE2), presente nos pneumócitos tipo II (LIU Y, et al., 2020).

Os sinais e sintomas prevalentes na infecção por SARS-CoV-2 podem variar de casos assintomáticos, manifestações semelhantes a um resfriado comum (cefaleia, coriza, calafrios, febre e tosse), anosmia, disgeusia, fadiga muscular, dor torácica e/ou abdominal persistentes, dispneia até evolução para o desconforto respiratório agudo e morte subsequente. A depender do grau de comprometimento do sistema nervoso, a Covid-19 pode evoluir para quadros convulsivos e derrames, a maioria associados a causas isquêmicas devido a fatores de hipercoagulabilidade, lesões endoteliais, vasculite, cardiopatias, hipoxemia, trombose e aumento exacerbado de citocinas pró-inflamatórias (MAURY A, et al., 2020; DRAKULIC SDM, et al., 2023).

Somente 10% dos pacientes não relataram sinais neurológicos subjetivos, enquanto que os demais apresentaram cefaleia, tontura e até confusão mental. O grau de acometimento neurológico pode estar intimamente relacionado à gravidade da doença pelo novo coronavírus. Uma possível explicação as alterações do sistema nervoso se devem a uma resposta exagerada do sistema imunológico, especificamente a elevação desmedida das citocinas (HARAPAN BN e YOO HJ, 2021).

A Síndrome Guillain-Barré é uma neuropatia imunomediada do sistema nervoso periférico. Suas manifestações clínicas mais evidentes, em um primeiro momento, são a parestesia e a astenia bilateral. A evolução dos sintomas acontece de maneira rápida e progressiva, a paralisa de nervos periféricos é frequente por conta dos danos à bainha de mielina e dos axônios. Trata-se de uma síndrome de difícil diagnóstico, já que o quadro clínico pode variar de indivíduo para indivíduo. Embora a etiologia ainda desconhecida, grande parte dos pacientes relatam infecções prévias possivelmente associadas. O prognóstico é favorável para mais da metade dos pacientes acometidos, a recuperação da sensibilidade e da força dos membros pode variar de meses a anos, sendo necessário acompanhamento por fisioterapias e atividades físicas leves a moderadas. Quanto mais precoce o diagnóstico, mais brandos são os sintomas e melhor o prognóstico (MAKHLUF H e MADANY H, 2021; SINGH J, et al., 2022).

O primeiro caso relatado dessa síndrome, secundária ao SARS-CoV-2, foi no Reino Unido. Paciente apresentou quadros de neuropatia motora e sensorial progressiva após sinais de infecção viral há 1 semana. O diagnóstico se dá por meio de alterações albuminocitológicas encontradas na análise do líquido cefalorraquidiano, estudos de condução nervosa podem servir de exames complementares (RAAHIMI MM, et al., 2021; WEBB S, et al., 2020).

A SGB pode estar relacionada não só ao SARS-CoV-2, mas também ao citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus herpes simplex, vírus da imunodeficiência humana (HIV), influenza e vírus Zika. Muitos estudos relatam a associação viral com distúrbios imunológicos que levam a hiperestimulação das respostas anti-inflamatórias até a reação autoimune do organismo em populações predispostas. Os patógenos mais evidentes e correlacionados a autoimunidade são o CMV, EBV e HIV. Há poucos estudos concretos sobre a relação direta do novo coronavírus com a disfunção imunológica., embora partilhe de mecanismos reacionais semelhantes a doenças autoimunes (DOTAN A, et al., 2021; MEIDANINIKJEH S, et al., 2022).

O padrão de reações imunomediadas segue mecanismos similares entre doenças autoimunes e a infecção por SARS-CoV-2. A lesão sistêmica é comum a ambas afecções, tais como: alterações hematológicas, cardiovasculares, respiratórios, renais, digestivos e neurológicos. O acometimento de órgãos-alvo se deve a respostas exacerbadas do sistema imunológico, com a produção de citocinas em excesso até defasar a tolerância imunológica do paciente, o que leva à produção de autoanticorpos. Quando se trata da Covid-19, acredita-se que esse mecanismo ocorra por mimetismo molecular por reação cruzada de anticorpos, por exemplo, a resposta imune ao EVB em pacientes portadores de lúpus que leva a um mimetismo entre proteínas virais e humanas por serem estruturalmente idênticas. Como defesa contra o antígeno, o sistema imunológico do paciente pode ser hipersensibilizado, de modo a lesionar os nervos periféricos, um achado importante que pode elucidar o mimetismo molecular entre o SARS-CoV-2 e a SGB é a presença de ácido siálico nas glicoproteínas de células respiratórias e em gangliosídeos de nervos periféricos (CANAVERO I, et al., 2021; MACCARI ACS, et al., 2023).

A relação direta da infecção pela Covid-19 e o desenvolvimento da Síndrome Guillain-Barré ainda não foi comprovada devido da necessidade de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 como porta de entrada do vírus ao Sistema Nervoso Periférico. O coronavírus-2 pode ter acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC) por meio de uma invasão direta de neurônios, possivelmente pela via neuronal retrógrada hemática, para se ligar aos receptores ACE2 de células respiratórias. Além disso, sabe-se que o hipotálamo possui fenestrações da barreira hematoencefálica, o que pode dar acesso viral ao SNC. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical possui papel fundamental na regulação da resposta imune, já que é ativado pelas citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa). A hiperestimulação desse mecanismo pode levar a ruptura da barreira hematoencefálica e conseqüente invasão ao SNC. Em casos de meningites e encefalites, análises

realizadas de líquidos cefalorraquidianos (LCF) de pacientes encontraram elevação de níveis de citocina causada por invasão viral direta. A desmielinização é frequente quando há distúrbios na ativação de macrófagos e neutrófilos, característica de lesões infecciosas imunomediadas (CAROD-ARTAL FJ, 2020; MENDONÇA-FILHO VCM, et al., 2023).

Com o propósito de conter a disseminação viral e os índices de morbimortalidade ocasionadas pela Covid-19, programas e pesquisas para o desenvolvimento de vacinas começaram crescer com o objetivo de criar uma barreira imunitária a nível global. No ano de 2021, aproximadamente 40% da população recebeu ao menos uma dose da vacina. O mecanismo de ação se deve por meio de duas vias possíveis: mRNA e vetor de adenovírus. Ambas as estratégias demonstraram boa segurança e resposta humoral. No entanto, os efeitos colaterais passaram a ganhar notoriedade à medida que as campanhas vacinais ocorriam. A princípio, sintomas sistêmicos como cefaleia, fadiga, febre, mialgia são relatos frequentes, especialmente em pacientes portadores prévios de doenças reumáticas. Em consequência do mimetismo molecular, a vacina pode ser fator de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes em indivíduos predispostos. As manifestações autoimunes mais comuns após a vacina contra o SARS-CoV-2 são: trombocitopenia trombótica induzida por vacina, púrpura trombocitopênica imune, doenças hepáticas autoimunes, Síndrome Guillain-Barré, nefropatia por IgA e artrite inflamatória. Embora as hipóteses supracitadas sejam pertinentes, não há evidências claras acerca da correlação entre as vacinas e o desencadeamento de doenças autoimunes (CHEN Y, et al., 2022; GINANNESCHI F, et al., 2023).

A vacina de mRNA atua em células musculares, sendo os ribossomos os responsáveis pela tradução celular para produzir a proteína S. A partir disso, a resposta mediada por células T é ativada afim de induzir a produção de anticorpos e células de memória. Já as vacinas de vetor adenoviral, os antígenos atenuados do próprio SARS-CoV-2 invadem a célula hospedeira e estimulam a resposta imunológica. Assim como as hipóteses existentes entre a associação da Síndrome Guillain-Barré e a Covid-19, a relação com a vacina pode ser explicada pelo mimetismo molecular entre as glicoproteínas S viral e as proteínas surfactantes de células pulmonares e a outros antígenos teciduais. Desse modo, eventos cardiovasculares, gastrointestinais e neurológicos são comuns diante de um quadro mimético imunomediado (BOURDETTE D e SILBERMANN E, 2023; WOO EJ, et al., 2023).

Avaliado os fatores de risco para SGB após imunização contra a Covid-19, as vacinas evidenciadas em vetor adenoviral foi associada a maior incidência da síndrome quando comparada as com uso de mRNA. As vacinas com vetor viral foram correlacionadas às primeiras doses, com significativa associação ao comprometimento de nervos cranianos. Uma das explicações é que os anticorpos produzidos pela vacina de vetor adenoviral possa reagir pelo mecanismo de reação cruzada com as glicoproteínas encontradas nos nervos periféricos. Já a SGB pós vacinas baseadas em mRNA foi manifestada após as segundas doses. Nota-se risco diminuído em doses de reforço, possivelmente pela menor exposição a receptores e resposta imunológica bem estabelecida com as primeiras doses (ABARA WE, et al., 2022; HA J, et al., 2023).

Variadas pesquisas já convergiram vacinas com o desenvolvimento da SGB, entre elas, a *Influenza* H1N1 e a poliomielite, também explicados por uma resposta exacerbada, caracterizada pela “tempestade de citocinas” e ao mimetismo molecular. No entanto, poucos são os estudos determinantes sobre a real associação entre a infecção ou as vacinas contra a Covid-19 e a Síndrome Guillain-Barré. Não houve, até o momento, achados de materiais imunogênicos que levam ao processo dessa polineuropatia, bem como há falta de estudos epidemiológicos que possam correlacionar tais mecanismos. Eventos neurológicos pós-vacinação são raros, ainda que possam acontecer pelo fato de que as campanhas de imunização contra o SARS-Cov-2 foi realizada no contexto mundial e liberada para todas as faixas etárias. A incidência de casos de SGB por ano é em média de 0,4 para cada 100 mil habitantes, desses, mais de 50% dos casos precederam de infecções prévias (SUSSUARANA ITA, 2022; ZACCARIOTTI AJ, et al., 2022).

O acometimento pela SGB é raro após a vacinação contra a Covid-19, embora manifestada em diversos países. Até final de 2022, foram notificados 27 casos suspeitos de SGB após imunização por uso de vetor adenoviral, 3 casos com a vacina a partir de mRNA e 4 relacionados ao uso de cepas inativas, ao total de 34 notificações. Apesar de raro, trata-se de um evento adverso possível e já relatado em outros momentos, como

ao longo da campanha contra a Influenza. Comunicados acerca de efeitos adversos como a miocardite e a pericardite também já foram notificados, especialmente com a vacina *Pfizer*. Em conformidade com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os efeitos colaterais graves já eram previstos, por isso a importância da notificação e monitoramento de qualquer caso suspeito da Síndrome Guillain-Barré após infecção ou vacinação contra o novo coronavírus (BRASIL, 2021; GARCÍA-GRIMSHAW M, et al., 2022; BRASIL, 2024).

A recidiva da SGB pode ocorrer, embora menos frequente. É considerada SGB recorrente as manifestações com 2 ou mais episódios da síndrome dado intervalo de, pelo menos, 4 meses em casos de recuperação prévia incompleta. Já nos quadros em que o indivíduo obteve a recuperação completa, o intervalo entre a recidiva pode ocorrer em cerca de 2 meses ou mais. Já houve casos relatados de SGB recidivada pós infecção pela Covid-19. Por isso, é importante a atenção para sinais e sintomas neurológicos, haja vista a manifestação heterogênea da SGB e a gravidade da síndrome diante de diagnóstico tardio (BLANCO NC, et al., 2022).

Atualmente, os tratamentos mais eficazes para a SGB são a administração da imunoglobulina intravenosa e a troca de plasma. Em associação a essa abordagem terapêutica, a terapia com esteroides diante da infecção pela Covid-19 mostrou eficácia na redução das respostas imunológicas exacerbadas, de modo a diminuir os riscos para complicações. A troca plasmática demonstrou melhora na recuperação total ou parcial do tônus muscular. O diagnóstico precoce deve ser realizado a fim de se obter melhores prognósticos, haja vista que cerca de 20% dos pacientes, mesmo com tratamento adequado, permanecem com sequelas neurológicas por 1 ou mais anos. Medidas de prevenção de doenças do trato respiratório e gastrointestinal são medidas essenciais para o combate de polineuropatias associadas as infecções virais e bacterianas prévias (MARTINELLI-BONESCHI F, et al., 2022; DUNKIC N. et al., 2023; HAFSTEINSDÓTTIR B, et al., 2023).

A limitação dessa pesquisa se deve a raridade do desenvolvimento da SGB após infecção por SARS-Cov-2 ou mesmo após vacinas, o que dificulta uma associação concreta entre tais eventos, mesmo diante de hipóteses que possam explicar os mecanismos de ação envolvidos. Por esse motivo, não há contraindicação das campanhas de imunização contra a Covid-19, haja vista que os benefícios dessa vacina superam os riscos. Os efeitos adversos mais brandos, como cefaleia, mialgia e febre são reações autolimitadas e já esperadas por qualquer vacina existente.

Em caso de suspeita da SGB, a busca por atendimento médico se faz urgente e necessária, já que pode evoluir para lesões da musculatura acessória e até a morte. Além disso, a notificação dos casos suspeitos e a investigação dos fatores precedentes é importante para fechar a lacuna que há entre a existência ou não de uma associação entre a infecção/vacina da Covid-19 e o desenvolvimento da SGB, sendo importante para pesquisas futuras. São considerados sinais e sintomas sugestivos da SGB: diplopia, afasia, disfagia, instabilidade motora, parestesia bilateral de membros, miastenia, distúrbios intestinais e urinários (BRASIL, 2021; CHEN Y, et al., 2022; LI X, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escassez de estudos concretos a respeito da correlação direta entre infecções por SARS-Cov-2 ou mesmo das vacinas com o desenvolvimento da Síndrome Guillain-Barré leva a necessidade de estudos epidemiológicos minuciosos. Isso será possível com medidas de educação permanente em períodos de campanha de imunização, portanto, deve-se esclarecer a importância da notificação e busca por atendimento médico de urgência em casos suspeitos, por se tratar de uma síndrome que pode levar a morte quando o diagnóstico é tardio. Entretanto, os efeitos maléficos das vacinas não devem ser sobrepostos aos benefícios associados, já que a redução da morbimortalidade pela Covid-19 foi drástica após os movimentos de vacinação em massa. A Síndrome Guillain-Barré é um evento adverso raro, porém possível de ocorrer, por isso deve ser notificado a fim de contribuir para análises estatísticas futuras. A importância deste estudo se deve a escassez de dados concretos sobre a correlação do aumento da incidência de SGB em pacientes previamente acometidos pela Covid-19 ou submetidos a vacina contra o coronavírus.

REFERÊNCIAS

1. ABARA WE, et al. Relatos de Síndrome de Guillain-Barré Após Vacinação contra COVID-19 nos Estados Unidos. *JAMA Netw. Open.*, 2023; 6(2): e2253845.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/alerta-sobre-casos-raros-de-sindrome-de-guillain-barre-pos-vacinacao/comunicado_ggmon_008_2021-1.pdf/view. Acessado em: 23 de maio de 2024.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-investiga-suspeita-de-reacao-adversa-grave-com-a-vacina-da-pfizer>. Acessado em: 23 de maio de 2024.
4. BRASIL. Manual do Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/sintomas>. Acessado em: 31 de março de 2024.
5. BRASIL. Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-com-ciencia/noticias/2024/janeiro/e-falso-que-a-vacina-contra-a-covid-causa-a-sindrome-de-guillain-barre#:~:text=Geralmente%20provocada%20por%20um%20processo,em%20um%20padr%C3%A3o%20de%20seguran%C3%A7a>. Acessado em: 29 de maio de 2024.
6. BIASSONI E, et al. The importance of thinking about Guillain-Barré syndrome during the COVID-19 pandemic: a case with pure dysautonomic presentation. *J. Neurovirol.*, 2021; 27(4): 662-665.
7. BLANCO NC, et al. Síndrome de Guillain-Barré associada à infecção por SARS-CoV-2: uma série de casos de 4 cidades colombianas durante a pandemia. *Neurology Perspectives*, 2022; 2: 232-239.
8. BOURDETTE D e SILBERMANN E. What Are the Risks of Guillain-Barré Syndrome After SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination? *Neurology.*, 2023; 101(20): 875-876.
9. CANAVERO I, et al. Guillain Barré syndrome and myelitis associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurosci. Lett.*, 2021; 759: e136040.
10. CAROD-ARTAL FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev. Neurol.*, 2020; 70(9):311-322.
11. CHEN Y, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.*, 2022; 165(4): 386-401.
12. DRAKULIC SDM, et al. Recurrent guillain barré syndrome after COVID-19. *Neurosciences (Riyadh)*. 2023; 28(4): 273-276.
13. DOTAN A, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2021; 20(4): e102792.
14. DUNKIĆ N, et al. Análise da Síndrome de Guillain-Barré Pós-COVID-19 durante um Período de Um Ano no Hospital Universitário de Split (Croácia). *Neurology International*, 2023; 15(4):1359-1370.
15. FINSTERER J. Neurological Adverse Reactions to SARS-CoV-2 Vaccines. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 2023; 21(2): 222-239.
16. GARCÍA-GRIMSHAW M, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 immunization: Analysis of a nationwide registry of recipients of 81 million doses of seven vaccines. *Eur. J. Neurol.*, 2022; 29(11): 3368-3379.
17. GINANNESCHI F, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after SARS-CoV2 vaccination: update of the literature and patient characterization. *Immunol. Res.*, 2023; 71(6): 833-838.
18. HAFSTEINSDÓTTIR B., et al. Diminuição da incidência da síndrome de Guillain-Barré durante a pandemia de COVID-19: um estudo retrospectivo de base populacional. *Neuroepidemiologia*, 2023; 57(1): 1-6.
19. HARAPAN BN e YOO HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J. Neurol.*, 2021; 268(9): 3059-3071.
20. HA J, et al. Real-world data on the incidence and risk of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 vaccination: a prospective surveillance study. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): e3773.

21. LIU Y, et al. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2021;33(2): 155-162.
22. LI X, et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. *BMJ.*, 2022; 376: e068373.
23. MACCARI ACS, et al. Análise das internações por Síndrome de Guillain-Barré no período de 2012 a 2023. *Revista Neurociências*, 2023; 31: 1–15.
24. MAKHLUF H e MADANY H. SARS-CoV-2 Infection and Guillain-Barré Syndrome. *Pathogens*. 2021;10(8):936.
25. MARTINELLI-BONESCHI F, et al. Síndrome de Guillain-Barré associada à COVID-19 na experiência inicial da pandemia na Lombardia (Itália). *Neurol. Sci.*, 2023; 44: 437–446.
26. MAURY A, et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev. Neurol.*, 2021; 177(1-2): 51-64.
27. MEIDANINIKJEH S, et al. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré Syndrome: Lessons from Viral Infections *Viral Immunol.*, 2022; 35(6): 404-417.
28. MENDONÇA VCMF, et al. COVID-19 in the nervous system: physiopathology and neurological manifestations. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2023; 81(8): 756-763.
29. PAPRI N, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A case report with long term follow up. *J. Neuroimmunol.*, 2021; 356: e577590.
30. RAAHIMI MM, et al. Início tardio da síndrome de Guillain-Barré após infecção por SARS-CoV-2: parte da "síndrome da COVID-19 longa"? *Relatórios de casos do B.M.J. C.P.*, 2021; 14: e240178.
31. SHARMA A, et al. A Study on the Epidemiology of COVID-19-Related Guillain-Barré Syndrome in the United States. *J. Clin Neuromuscul Dis.*, 2024; 25(4): 178-183.
32. SINGH J, et al. Demographic, Clinical, and Investigational Characteristics of COVID-19- related Guillain-Barré Syndrome with Differences from Typical and Another Virus-related Guillain-Barré Syndrome. *Infect. Disord. Drug. Targets.*, 2022; 22(7): 27-38.
33. SUSSUARANA ITA. Síndrome de guillain-barré pós vacinal: relato de caso observado no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – Brasil no ano de 2021. Trabalho de Conclusão de Curso - Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2022.
34. WANG F, et al. Population-Based Incidence of Guillain-Barré Syndrome During Mass Immunization With Viral Vaccines: A Pooled Analysis. *Front. Immunol.*, 2022;13: e782198.
35. WEBB S, et al. Síndrome de Guillain-Barré após COVID-19: uma complicação pós-infecciosa emergente. *Relatórios de casos do B.M.J. C.P.*, 2020; 13: e236182.
36. WOO EJ, et al. Post-authorization safety surveillance of Ad.26.COV2.S vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe, February 2021-February 2022. *Vaccine.*, 2023; 41(30): 4422-4430.
37. ZACCARIOTTI AJ, et al. Síndrome de guillain-barré após vacinação contra covid-19: um relato de caso. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2022;26: e102075.