

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CAROLINE SPÓSITO BRITO GERMANO

**Classificação eletrofisiológica dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré
baseada em estudos seriados**

Ribeirão Preto
2024

CAROLINE SPÓSITO BRITO GERMANO

**Classificação eletrofisiológica dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré
baseada em estudos seriados**

Versão original

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Neurologia e Neurofisiologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

Ribeirão Preto
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Germano, Caroline Spósito Brito Germano

Classificação eletrofisiológica dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré baseada em estudos seriados. Ribeirão Preto, 2024.

62 p. : il. 30cm

Dissertação (Mestrado Acadêmico) – Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Orientador: Marques Júnior, Wilson.

Versão original

1. Síndrome de Guillain-Barré, 2. Condução nervosa, 3. Desmielinizante, 4. Axonal, 5. Bloqueio de condução

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: GERMANO, Caroline Spósito Brito

Título: Classificação eletrofisiológica dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré baseada em estudos seriados

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Neurologia e Neurofisiologia Clínica

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus pais, Rosivaldo Brito de Souza (in memorian) e Rosa Nízia Antunes Spósito Brito, pelo amor incondicional e incentivo constante ao meu crescimento pessoal e profissional. Aos pacientes, razão principal de todo o esforço até aqui empreendido.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Wilson Marques Júnior, pela confiança, pela oportunidade e pelo apoio em todas as etapas da elaboração deste trabalho.

Aos professores Amilton Barreira (in memorian), Claudia Ferreira da Rosa Sobreira e Vanessa Daccach, pelos ensinamentos e exemplos diários.

Às colegas de trabalho e amigas Carolina Lavigne e Patrícia Toscano, pelo aprendizado e colaboração.

Aos meus pais Rosivaldo Brito de Souza (in memorian) e Rosa Nízia Antunes Sposito Brito, os grandes responsáveis por todas as minhas conquistas, fonte inesgotável de amor e suporte.

Ao meu esposo, Ricardo Estefano Germano, pelo companheirismo, amor e por ter me proporcionado as maiores preciosidades da minha vida, meus filhos Davi Sposito Germano e Isabela Sposito Germano.

Ao meu irmão Rosivaldo Brito de Souza Junior, por estar ao meu lado durante toda etapa da juventude acadêmica longe de casa.

Às amigas Emília Caram Bordini e Camila de Aquino Cruz, por todo companheirismo e amizade durante estes anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio às universidades, auxiliando no desenvolvimento desse e outros trabalhos.

RESUMO

GERMANO, C.S.B. **Classificação eletrofisiológica dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré baseada em estudos seriados.** 2024. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2024.

INTRODUÇÃO: A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença heterogênea marcada por paralisia flácida aguda, com fraqueza proximal simétrica dos membros, hipo/arreflexia e nadir até 4 semanas. Vários subtipos já foram descritos, baseado em diferenças clínicas, eletrofisiológicas e histológicas, destacando: PIDA (polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda) e AMAN (neuropatia axonal motora aguda)/AMSAN (neuropatia axonal sensitivomotora aguda). A eletroneuromiografia (ENMG) corrobora a hipótese clínica de SGB e distingue entre os subtipos. Alguns pacientes com AMAN apresentam alentecimento ou bloqueio de condução transitório, que pode evoluir para degeneração axonal ou rapidamente se reverter (falha reversível da condução), que mimetiza um quadro desmielinizante. Além disso, outros achados eletrofisiológicos mielínicos podem ser detectados na fase aguda da SGB axonal, levando a um falso diagnóstico de PIDA, erro que pode ser evitado com a realização de estudo eletrofisiológico seriado. **OBJETIVOS:** Classificar subtipo de SGB considerando a existência de nodo-paranodopatias, conforme os achados eletrofisiológicos em estudo seriado. Quantificar o percentual de pacientes classificados inicialmente como PIDA e que, após ENMG de controle, foram reclassificados como axonal. Avaliar o grau de concordância entre os diferentes critérios diagnósticos eletrofisiológicos. **MÉTODOS:** Estudo observacional descritivo através da análise da ENMG e do prontuário de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) com o diagnóstico de SGB e submetidos a mais de uma ENMG. **RESULTADOS:** Foram incluídos 50 pacientes atendidos entre dezembro de 2010 a janeiro de 2018. A escala de Ho e Hadden classificou no exame inicial 74% dos pacientes como portadores de PIDA e 12% como axonal. Na segunda ENMG, houve redução dos casos PIDA para 60% e aumento dos casos axonais para 20%. Houve concordância entre os exames em 33 pacientes (66%), porém com índice de Kappa baixo (0,325), $p=0,001$. Os critérios de Kuwabara definiram 62% dos casos como desmielinizantes e 30% como axonais. Ao ser comparado com os resultados de Ho e Hadden no segundo exame, notamos uma concordância de 78%, com índice de Kappa intermediário (0,6018), $p<0,001$. Através da escala de Rajabally, obtivemos 52% de casos PIDA e 38% axonal. Tais resultados tiveram concordância com os de Ho e Haden no segundo exame em 62% dos casos, com um índice de Kappa de 0,358, $p<0,001$. Comparando os critérios de Rajabally com os de Kuwabara, obtivemos concordância quanto ao diagnóstico em 82% dos pacientes, com um índice de Kappa intermediário (0,676), $p<0,001$, indicando uma importante associação entre eles. **CONCLUSÃO:** A eletrofisiologia da SGB é um processo dinâmico que acompanha sua evolução clínica. Portanto, estudo eletrofisiológico único e, particularmente precoce, pode não refletir a verdadeira fisiopatologia da doença, especialmente em nodoparanopatias. Critérios eletrodiagnósticos disponíveis são de difícil aplicabilidade clínica, sendo que a maioria não considera a ocorrência de FRC, implicando em baixa concordância quanto aos resultados e definição pouco exata do substrato real da lesão. Critérios neurofisiológicos com definição mais precisa das alterações decorrentes de lesão

mielínica real e melhor elucidação em relação a alterações em sítios de compressão são necessários.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré. Estudo da condução nervosa. Axonal. Desmielinizante. Bloqueio de condução.

ABSTRACT

GERMANO, C.S.B. **Electrophysiological classification of patients with Guillain-Barré syndrome based on serial studies.** 2024. Dissertation (Master degree) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2024.

INTRODUCTION: Guillain-Barré syndrome (GBS) is a heterogeneous disease marked by acute flaccid paralysis, with symmetric proximal limb weakness, hypo/areflexia and nadir within 4 weeks. Several subtypes have already been described, based on clinical, electrophysiological and histological differences, highlighting: PIDA (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy) and AMAN (acute motor axonal neuropathy)/AMSAN (acute sensorimotor axonal neuropathy). Electroneuromyography (ENMG) corroborates the clinical hypothesis of GBS and distinguishes between subtypes. Some patients with AMAN present slowing or transient conduction block, which can progress to axonal degeneration or quickly reverse itself (reversible conduction failure), which mimics a demyelinating condition. Furthermore, other myelin electrophysiological findings can be detected in the acute phase of axonal GBS, leading to a false diagnosis of PIDA, an error that can be avoided by carrying out a serial electrophysiological study. **OBJECTIVES:** Classify GBS subtype considering the existence of node-paranodopathies, according to electrophysiological findings in a serial study. Quantify the percentage of patients initially classified as PIDA and who, after control ENMG, were reclassified as axonal. Assess the degree of agreement between the different electrophysiological diagnostic criteria. **METHODS:** Descriptive observational study through analysis of the ENMG and the medical records of patients treated at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) with a diagnosis of GBS and submitted to more than one ENMG. **RESULTS:** 50 patients treated between December 2010 and January 2018 were included. The Ho and Hadden scale classified 74% of patients as having PIDA and 12% as axonal at the initial examination. In the second ENMG, there was a reduction in PIDA cases to 60% and an increase in axonal cases to 20%. There was agreement between the exams in 33 patients (66%), but with a low Kappa index (0.325), $p=0.001$. Kuwabara's criteria defined 62% of cases as demyelinating and 30% as axonal. When compared with the results of Ho and Hadden in the second examination, we noted an agreement of 78%, with an intermediate Kappa index (0.6018), $p<0.001$. Using the Rajabally scale, we obtained 52% of PIDA cases and 38% axonal. These results were in agreement with those of Ho and Haden in the second examination in 62% of cases, with a Kappa index of 0.358, $p<0.001$. Comparing Rajabally's criteria with Kuwabara's, we obtained agreement regarding the diagnosis in 82% of patients, with an intermediate Kappa index (0.676), $p<0.001$, indicating an important association between them. **CONCLUSION:** The electrophysiology of GBS is a dynamic process that accompanies its clinical evolution. Therefore, a single electrophysiological study, particularly an early one, may not reflect the true pathophysiology of the disease, especially in nodoparanopathies. Available electrodiagnostic criteria are difficult to apply clinically, and most do not consider the occurrence of CRF, implying low agreement regarding the results and inaccurate definition of the actual substrate of the lesion. Neurophysiological criteria with a more precise definition of changes resulting from real myelin injury and better elucidation of changes in compression sites are needed.

Keywords: Guillain-Barré syndrome. Nerve conduction study. Axonal. Demyelinating. Conduction block.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMAN	Neuropatia axonal motora aguda
AMSAN	Neuropatia axonal sensitivomotora aguda
BC	Bloqueio de condução
div	Divisão
ENMG	Eletroneuromiografia
FRC	Falha reversível da condução
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Hz	Hertz
IgG	Imunoglobulina G
IgIV	Imunoglobulina humana venosa
kHz	Quilohertz
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LIN	Limite inferior da normalidade
LSN	Limite superior da normalidade
ms	Milissegundos
mV	Milivolts
Nav	Canais de sódio voltagem-dependentes
PAMC	Potencial de ação muscular composto
PAS	Potencial de ação sensitivo
PIDA	Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda
PIDC	Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
USP	Universidade de São Paulo
VC	Velocidade da condução
μ V	Microvolts

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Epidemiologia	17
1.2 Aspectos clínicos e antecedentes infecciosos	18
1.3 Patogênese	19
1.4 Características eletrodiagnósticas	22
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo geral	25
2.2 Objetivos específicos	25
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1 Desenho do estudo	26
3.2 Comitê de Ética em Pesquisa	26
3.3 Casuística	26
3.3.1 Critérios de inclusão	26
3.3.2 Critérios de exclusão	26
3.4 Coleta de dados	27
3.5 Estudos eletrofisiológicos	27
3.5.1 Condução nervosa sensitiva	27
3.5.2 Condução nervosa motora	28
3.5.3 Eletromiografia	30
3.6 Análise estatística	30
4. RESULTADOS	31
4.1 Critérios diagnósticos de Ho e Hadden	37
4.2 Critérios diagnósticos de Kuwabara	39
4.3 Critérios diagnósticos de Rajabally	42
5. DISCUSSÃO	46
6. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXOS	55
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMRP-USP	55
ANEXO B – Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré	58
ANEXO C – Critérios diagnósticos do NINDS modificados	58

ANEXO D – Critérios eletrodiagnósticos para Síndrome de Guillain-Barré de Ho e Hadden	59
ANEXO E – Critérios eletrodiagnósticos para Síndrome de Guillain-Barré de Rajabally	60
ANEXO F - Critérios eletrodiagnósticos para Síndrome de Guillain-Barré de Kuwabara	61

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi originalmente descrita há cerca de um século pelos neurologistas franceses Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré e André Strohl como uma paralisia flácida peculiar notada em dois soldados que haviam desenvolvido fraqueza muscular aguda com arreflexia, que se resolveu espontaneamente ao longo dos dias (GUILLAIN et al., 1916). Eles correlacionaram este quadro clínico com o aumento isolado de proteína no líquido cefalorraquidiano (LCR), sem alterações significativas da celularidade, fenômeno intitulado dissociação albumino-citológica. Casos similares foram relatados nos anos seguintes e, em 1949, uma descrição clínico-patológica de 50 casos de paralisia arreflexica fatal demonstrou que a síndrome estaria atrelada a achados desmielinizantes ou axonais (HAYMARKER e KERNOHAN, 1949).

1.1 Epidemiologia

Atualmente, sabe-se que a SGB é uma polirradiculoneuropatia imunomediada de espectro heterogêneo, abrangendo diversas desordens específicas do sistema nervoso periférico, cada qual marcada por um padrão de distribuição de fraqueza muscular e da correspondente fisiopatologia. É a causa mais frequente de paralisia flácida aguda no mundo, constituindo uma emergência neurológica. Apresenta uma incidência de 0,81 – 1,91 (mediana 1,11) por 100.000 pessoas-ano, com um aumento de 20% a cada 10 anos após a primeira década de vida, sendo mais comum em homens do que em mulheres (SEJVAR et al., 2011). No Brasil, temos relatado uma taxa de incidência de 0,40 por 100.000 pessoas-ano (ROCHA et al., 2004).

Há variações importantes na proporção dos subtipos conforme a localização geográfica, com predomínio da forma desmielinizante na América do Norte e Europa, correspondendo a 60-80% dos casos (HADDEN et al., 1998; HUGHES e CORNBATH, 2005)). Já na Ásia, as variantes axonais são responsáveis por 40 a 60% dos eventos (MCKHANN et al., 1991; KANNAN et al., 2011; SHAFQAT et al.; 2006).

1.2 Aspectos clínicos e antecedentes infecciosos

A característica clínica principal da SGB é fraqueza rapidamente progressiva. Na grande maioria dos casos, o déficit motor inicia-se nos membros inferiores, bilateral e relativamente simétrico, com progressão de caráter ascendente, associado a reflexos osteotendinosos hipoativos ou abolidos e LCR com hiperproteínoorraquia sem pleocitose. Sintomas sensitivos, como formigamento e dormência, podem estar presentes, porém em um grau menor, começando geralmente distalmente. Queixas algicas nas costas e pescoço são comuns e podem ser intensas. A dissociação albumino-citológica ocorre em 50% dos pacientes com SGB durante a primeira semana de doença, aumentando seu percentual para 75% por volta da terceira semana dos sintomas (NISHIMOTO et al., 2004).

No entanto, pacientes podem apresentar fraqueza localizada, como na variante faringo-cervico-braquial e na diplegia facial com parestesia. Alguns casos evoluem com características clínicas completamente diferentes dos marcos da SGB clássica, mas partilham biomarcadores sorológicos semelhantes, como na síndrome de Miller Fisher (tríade de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia) e na encefalite de Bickerstaff.

A doença tem curso monofásico e a fraqueza atinge seu grau máximo cerca de 2 a 4 semanas após o início, com recuperação progressiva ao longo de semanas a meses (HUGHES e CORNBATH, 2005). Dois terços dos pacientes são incapazes de andar de forma independente quando a fraqueza máxima é atingida (HUGHES et al., 2007) e cerca de 25% pode evoluir com insuficiência respiratória e requerer ventilação mecânica (COSI e VERSINO, 2006). O comprometimento funcional é usualmente graduado pela Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré (ANEXO B), proposta por Hughes et al. em 1978 e modificada anos depois pelos franceses (PLASMA EXCHANGE/SANDOGLOBULIN GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME TRIAL GROUP, 1997). Disautonomia ocorre em 15% dos casos, incluindo arritmias cardíacas, variações da pressão arterial, íleo paralítico e retenção urinária (KUWABARA, 2004). Paresia facial é frequente, acometendo 50 a 70% dos pacientes, com predomínio bilateral (VAN DOORN et al, 2008; VUCIC et al., 2009). Comprometimento da musculatura oculomotora e sintomas bulbares são menos comuns, exceto nas formas clínicas com anticorpo anti-GQ1b (ITO et al., 2008).

Cerca de metade dos pacientes com a SGB apresentam um evento infeccioso até 4 semanas precedendo a instalação dos sintomas neurológicos. Os antecedentes

mais comuns são infecções do trato respiratório e gastrointestinal (MCGROGAN et al., 2009). O gatilho infeccioso mais frequentemente identificável é o *Campylobacter jejuni*. Outros patógenos relacionados à SGB são o citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, vírus influenza A e, mais recentemente, o vírus Zika (JACOBS et al., 1998; HADDEN et al., 2001; CAOLORMEAU et al., 2016). SGB pós infecção pelo *C. jejuni* tipicamente resulta em neuropatia axonal (KOKUBUN et al., 2013), enquanto infecções pelo citomegalovírus e vírus Epstein-Barr geralmente estão relacionadas a uma neuropatia desmielinizante (KUWABARA et al., 2004). Pacientes com SGB associada ao vírus Zika cursam com déficit sensitivo-motor, paralisia facial e substrato eletrofisiológico desmielinizante (UNCINI et al., 2017; LEONHARD et al., 2020).

Além de antecedentes infecciosos, outros gatilhos imunes podem estar raramente relacionados à SGB, como vacinação (KUWABARA, 2004; HUGHES e CORNBLATH, 2005), particularmente contra influenza (SOUAYA et al., 2009) e terapias oncológicas com inibidores de checkpoint (KAO et al., 2017; SPAIN et al., 2017).

1.3 Patogênese

Até a década de 80, a SGB era considerada uma entidade clínica única, com ataque imunomediado aos componentes mielínicos, resultando em desmielinização e lesão axonal secundária. Posteriormente, descobriu-se que ela poderia ser classificada em polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA) e neuropatia axonal motora aguda (AMAN)/neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN), conforme o sítio antigênico alvo (MCKHANN, 1991). Tal classificação, juntamente com a descoberta de anticorpos anti-gangliosídeos, expandiram o entendimento da patogênese da SGB. O tipo de infecção precedendo o evento e a especificidade dos anticorpos anti-gangliosídeos têm íntima relação com o subtipo e a evolução clínica da SGB. Ao longo dos últimos anos, muita informação tem sido coletada a respeito do papel das infecções precedentes e anticorpos anti-gangliosídeos na imunopatologia da SGB.

PIDA é uma forma sensitivomotora da SGB, frequentemente acompanhada por comprometimento dos nervos cranianos, disfunção autonômica e dor. Caracterizada por uma polineuropatia desmielinizante ao exame eletrofisiológico (HUGHES e

CORNBLATH, 2005; YUKI e HARTUNG, 2012). Já o subtipo AMAN é uma forma motora pura da SGB, na qual a polineuropatia axonal não é acompanhada por déficits sensitivos tanto na clínica quanto na eletrofisiologia. Pode acometer nervos cranianos, porém bem menos comum do que na PIDA, além de poder apresentar disautonomia e dor (KUWABARA e YUKI, 2013). Geralmente, a doença progride mais rapidamente na AMAN do que na PIDA e sua recuperação é mais lenta, decorrente de degeneração axonal. Cabe salientar que alguns pacientes com AMAN recuperam-se rapidamente, inclusive de fraqueza pronunciada (KUWABARA et al., 1998). Alguns pacientes com SGB axonal podem apresentar comprometimento tanto de fibras motoras quanto sensitivas, forma denominada AMSAN (YUKI e HARTUNG, 2012).

Os achados patológicos clássicos na PIDA são infiltrados inflamatórios multifocais irregulares, formados principalmente por células T e macrófagos, e áreas de desmielinização segmentar, geralmente associadas com sinais de degeneração axonal secundária. São mais proeminentes em áreas com envolvimento clínico, como em segmentos de nervos distais intramusculares e raízes nervosas proximais (ASBURY et al., 1969; PRINEAS, 1981). Ocorre ligação dos anticorpos com a superfície externa da célula de Schwann e depósito de componentes do complemento ativado. Tal ativação precoce do complemento aparentemente inicia o processo de vesiculação da mielina (HAFER-MACKO et al., 1996). Nota-se invasão por macrófagos dentro de uma semana após a lesão mielínica complemento-mediada.

Na AMAN, um aspecto patológico diferente da PIDA, é a invasão de macrófagos no espaço entre a célula de Schwann e o axônio, mantendo a bainha de mielina intacta. Há lesão axonal primária sem inflamação linfocítica substancial nem desmielinização (GRIFFIN et al., 1996). A imunoglobulina G (IgG) e complemento ativado ligam ao axolema das fibras motoras nos nodos de Ranvier e região internodal, seguido pela formação do complexo de ataque à membrana (HAFER-MACKO et al., 1996). Essa invasão do espaço periaxonal por macrófagos provoca um alongamento nodal e descolamento da mielina (KUWABARA e YUKI, 2013), o que resulta em alentecimento da condução devido ao aumento da capacitância da membrana nodal.

Os diferentes mecanismos de lesão da PIDA e AMAN culminam em padrões distintos de recuperação clínica e neurofisiológica. No substrato de lesão desmielinizante, a recuperação depende diretamente do processo de remielinização e da intensidade da degeneração axonal secundária ocorrida. Na AMAN, a melhora depende do grau de alterações axonais causadas pelo depósito de anticorpos e da

degeneração axonal relacionada aos macrófagos (FEASBY et al., 1986). Em uma proporção pequena de pacientes com AMAN, a recuperação é rápida quando há resolução do bloqueio de condução (BC) mediado por auto anticorpos.

Axônios mielinizados são divididos em quatro regiões funcionais: nodo de Ranvier, região paranodal, justaparanodal e internodal. Em fibras mielinizadas, junções paranodais são importantes para o agrupamento de canais de íons e propagação rápida do potencial de ação. Canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) têm alta concentração nos nodos de Ranvier e canais de potássio voltagem-dependentes concentram-se na região justaparanodal.

Gangliosídeos são importantes componentes dos nervos periféricos, constituindo uma grande família de glicoesfingolípídios distribuídos na membrana da superfície celular e ancorados no folheto externo da bicamada lipídica por uma porção ceramida. São compostos por uma ceramida ligada a um ou mais açúcares (hexoses) e contêm ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) ligado ao núcleo do oligossacarídeo. Oligossacarídeos sialilados são expostos no extracelular. Cinco gangliosídeos diferem quanto ao número e posição de seus ácidos siálicos: GM1, GD1a, GD1b, GT1a e GQ1b. Gangliosídeos são componentes das jangadas lipídicas que contribuem para a estabilidade e manutenção das interações dos neurônios e células gliais nos paranodos. Sua importância como alvos na patogênese da SGB foi demonstrada em ratos transgênicos cuja expressão de complexos de gangliosídeos ocorre exclusivamente em neurônios (MCGONIGAL et al., 2016). O mecanismo de lesão nas neuropatias mediadas por anticorpos inclui a modulação da função dos canais iônicos nos nodos de Ranvier, citotoxicidade complemento-dependente nos nodos e terminais nervosos motores, além de interferência na regeneração nervosa (LOPEZ et al., 2010; ZHANG et al., 2004).

Há evidências da ocorrência de mimetismo molecular entre gangliosídeos e antígenos dos agentes infecciosos precedendo a SGB. Lipooligossacarídeo é um componente importante da membrana externa do *C. jejuni*. Estudos têm demonstrado que isolados bacterianos de pacientes com SGB contêm lipooligossacarídeos GM1-like ou GD1a-like (YUKI et al., 1993).

Autoanticorpos IgG contra GM1 e GD1a estão associados com AMAN e suas variantes (AMSAN e neuropatia motora aguda com bloqueio de condução), mas não em casos de PIDA (SEKIGUCHI et al., 2012; CAPASSO et al., 2003 e 2011). A expressão dos gangliosídeos GM1 ocorre na região paranodal, sendo importantes na

manutenção da arquitetura e agrupamento dos canais de sódio voltagem-dependentes (TAKIGAWA et al., 1995). Anticorpos anti-GM1 bloqueiam tais canais, gerando bloqueio de condução transitório. AMSAN tem fisiopatologia similar, porém com envolvimento tanto das raízes dorsais quanto das ventrais. Como a maioria dos gangliosídeos se expressam tanto em nervos motores quanto em sensitivos, parece haver uma “exigência” estrutural para reconhecimento do alvo (GRIFFIN et al., 1996). Isto poderia explicar a lesão preferencial do axônio motor observada nos casos de AMAN.

Autoanticorpos IgG anti-GQ1b estão fortemente associados à síndrome de Miller Fisher e à encefalite de Bickerstaff (CHIBA et al., 1993). Pacientes com a forma faringo-cervico-braquial são mais prováveis de possuir anticorpos IgG anti-GT1a, que podem fazer reação cruzada com gangliosídeos GQ1b. Além disso, podem apresentar, em menor extensão, anticorpos IgG anti-GD1a, o que sugere uma ligação com a SGB axonal (NAGASHIMA et al., 2007).

1.4 Características eletrodiagnósticas

O estudo da condução nervosa através da eletroneuromiografia (ENMG) ajuda a confirmar a presença, padrão e severidade da Síndrome de Guillain-Barré, além de auxiliar no diagnóstico diferencial, descartando desordens com quadro clínico semelhante. Em fases precoces da doença, a condução nervosa pode ser normal, mas na maioria dos pacientes há evidências de neuropatia. Alterações da condução nervosa tendem a ser máximas após 2 semanas do início da fraqueza (HADDEN et al., 1998). No entanto, se o estudo eletrofisiológico auxilia na confirmação diagnóstica de casos suspeitos de SGB, um atraso de 2 semanas para a sua realização geralmente é muito longo. Em fases iniciais da SGB, ausência ou prolongamento do reflexo-H no nervo tibial é um achado neurofisiológico frequente, seguido de anormalidades nas respostas da onda F, aumento da dispersão temporal do potencial de ação muscular composto (PAMC) distal, latência distal motora prolongada e redução da velocidade de condução em faixa não desmielinizante (GORDON e WILBOURN, 2001; VUCIC et al.; 2004). Para aumentar a capacidade diagnóstica do estudo da condução nervosa, no mínimo quatro nervos motores, três nervos sensitivos e ondas F devem ser estudados.

Os achados encontrados dependem do subtipo da SGB (PIDA, AMAN ou AMSAN). Nos casos de PIDA, encontramos marcos de desmielinização: latência distal motora prolongada, redução da velocidade de condução, prolongamento da latência das ondas F, dispersão temporal aumentada e bloqueio de condução. O potencial de ação sensitivo (PAS) do nervo sural geralmente encontra-se preservado (VUCIC et al., 2004). Nos pacientes com SGB axonal (AMNS ou AMSAN), observamos redução da amplitude dos PAMC e/ou dos PAS, tipicamente na ausência de alterações mielínicas. O estudo da condução nervosa é importante não só para identificar/descartar alterações características de desmielinização nos nervos motores, como também para auxiliar na diferenciação entre AMAN e AMSAN (HO et al., 1995; VAN DEN BERGH e PIERET, 2004).

Apesar do bloqueio de condução ser considerado um critério eletrofisiológico de desmielinização, representando a presença de desmielinização segmentar, tal achado nem sempre está associado a substrato clínico desmielinizante (LEWIS, 2007). Como dito anteriormente, o BC pode representar uma barreira local à condução decorrente de bloqueio funcional dos canais de sódio nos nodos de Ranvier, sem desmielinização segmentar. Este rearranjo aparenta se manter estável por um certo tempo, podendo ser revertido em fases precoces, o que explicaria a recuperação repentina de alguns pacientes com AMAN e fraqueza pronunciada. No entanto, caso não haja essa rápida resolução, as fibras acabam desenvolvendo degeneração Walleriana subsequente (HO et al., 1997).

Portanto, os achados eletrofisiológicos na AMAN podem ser muito complexos, uma vez que alguns pacientes podem cursar com alentecimento ou bloqueio da condução transitórios, que pode evoluir para degeneração axonal ou rapidamente resolver-se durante o curso da doença, especialmente com a instituição da terapia (KUWABARA e YUKI, 2013). Tal fenômeno, conhecido como FALHA REVERSÍVEL DA CONDUÇÃO (FRC), mimetiza um quadro desmielinizante e, provavelmente, é decorrente do comprometimento da condução nos nodos de Ranvier por anticorpos anti-gangliosídeos (CAPASSO et al., 2003; KUWABARA et al., 1998; UNCINI et al., 2010; KOKUBUN et al., 2010). Além da FRC, outras alterações que sugerem desmielinização podem estar presentes no estudo da condução nervosa na fase aguda da SGB axonal (KOKUBUN et al., 2013).

A eletrofisiologia na SGB é um processo dinâmico, o que faz com que um estudo único da condução nervosa talvez não reflita a verdadeira fisiopatologia

subjacente. Pacientes com FRC podem ser erroneamente diagnosticados como portadores de PIDA ao invés de AMAN. Diante do exposto, estudo eletrofisiológico seriado pode ser necessário para diferenciar de forma confiável esses dois subtipos da SGB (UNCINI e KUWABARA, 2012). Além disso, uma vez que não é incomum estudo eletrofisiológico normal numa fase precoce da doença, repetir o exame nesses casos é fortemente recomendado.

Os critérios diagnósticos, geralmente usados para fins de pesquisa, utilizam uma combinação desses achados, focando primariamente em definir parâmetros que indicam desmielinização. Visto que não existe consenso sobre qual critério eletrofisiológico é o ideal para a confirmação diagnóstica do subtipo da SGB, sistemas de classificação múltiplos são utilizados (ASBURY e CORNBLATH, 1990; HO et al., 1995; HADDEN et al., 1998; RAJABALLY et al., 2015; UNCINI e KUWABARA, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Classificar subtipo de Síndrome de Guillain-Barré levando em consideração a existência de nodo-paranodopatias.

2.1 Objetivos específicos

- a) Classificar a SGB conforme os achados eletrofisiológicos em estudo seriado
- b) Quantificar o percentual de pacientes classificados inicialmente como substrato de lesão desmielinizante e que, após eletroneuromiografia de controle, foram reclassificados como axonal.
- c) Avaliar o grau de concordância entre os diferentes critérios diagnósticos eletrofisiológicos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo e transversal.

3.2 Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (ANEXO A).

3.3 Casuística

A casuística do presente estudo foi constituída por pacientes atendidos na Unidade de Emergência e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) com o diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré, nos quais a eletroneuromiografia foi realizada. A identificação e seleção dos pacientes foi feita pela pesquisa dos termos “Guillain-Barré”, “polirradiculoneuropatia inflamatória”, “PIDA”, “AMAN” e “AMSAN” no banco eletrônico de laudos de exames do setor de Eletroneuromiografia.

3.3.1 Critérios de inclusão

- a) Preenchimento dos critérios clínicos de Síndrome de Guillain-Barré (ANEXO C);
- b) Realização de eletroneuromiografia seriada

3.3.2 Critérios de exclusão

- a) Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) com instalação aguda;
- b) Pacientes com diagnóstico de SGB que não foram submetidos à ENMG de controle no período de 14 semanas;
- c) Mielite associada (mielorradiculoneuropatia)
- d) Pacientes com as variantes síndrome de Miller Fisher e encefalite de Bickerstaff

3.4 Coleta de dados

Os dados foram obtidos exclusivamente através de revisão do prontuário físico e eletrônico. Foram registrados os dados quanto ao sexo, idade, comorbidades, evento precedente, envolvimento de nervos cranianos, sensibilidade, reflexos osteotendinosos, LCR, tempo do início dos sintomas até o nadir, tempo do início dos sintomas até o exame inicial, intervalo entre os exames, terapia empregada, tempo de internação e grau de incapacidade na internação e após 3 meses através da Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré (ANEXO B).

As eletroneuromiografias foram revisadas separadamente por dois médicos experientes do serviço (Dr. Wilson Marques Júnior e Dra. Carolina Lavigne), que aplicaram os critérios diagnósticos de Ho e Haden (ANEXO D) no primeiro e segundo exame, critérios de Rajabally (ANEXO E) no primeiro exame e critérios de Kuwabara (ANEXO F) na primeira e segunda ENMG. Em um segundo momento, reuniram seus resultados para discutirem eventuais divergências e definirem um resultado único, cujos dados foram analisados.

3.5 Estudos eletrofisiológicos

Todos os exames eletroneuromiográficos foram realizados em aparelho Nihon-Koden Neuropack MEB-9200 ou MEB-9400 de dois ou quatro canais.

3.5.1 Condução nervosa sensitiva

Foram estudados os seguintes nervos sensitivos: mediano e/ou ulnar e/ou radial e/ou sural e/ou fibular superficial. A seleção e o número de nervos estudados variaram entre os pacientes e foi realizado conforme a necessidade para caracterização do padrão de acometimento do sistema nervoso periférico.

Dados obtidos no ganho de 10 microvolts (uV)/divisão (div), varredura de 2ms/div, filtro de baixa frequência de 20 hertz (Hz) e filtro de alta frequência de 2 quiloHz (kHz).

O estudo da condução foi realizado de maneira ortodrômica para os nervos medianos e ulnares e de maneira antidrômica para os nervos radiais, surais e fibulares superficiais. Foram utilizados como estimuladores, eletrodos de anel para os nervos

medianos e ulnares e de garfo para os demais nervos. O estímulo foi realizado com o catodo direcionado para o nervo estudado. Os PAS foram registrados com eletrodos de agulha subdérmicos (barra) ou eletrodos de superfície, com o eletrodo ativo posicionado próximo ao nervo estudado e o de referência a 3 cm de distância. A montagem dos eletrodos foi unipolar nos nervos medianos e ulnares e bipolar nos demais nervos. Os PAS foram promediados com a finalidade de se obter respostas mais nítidas e não deixar dúvidas quanto ao início dos potenciais. As amplitudes dos PAS foram medidas do pico da deflexão positiva inicial, ou saída da linha de base, caso não houvesse pico positivo, até o pico da deflexão negativa. As latências dos PAS foram obtidas do artefato de estímulo ao primeiro pico da deflexão positiva ou ao início da deflexão negativa.

A tabela 1 sumariza as técnicas empregadas para a obtenção dos PAS e os valores normalizados no setor de eletroneuromiografia do HCFMRP-USP.

TABELA 1. Estudo da condução dos nervos sensitivos: registros, estímulos e valores normais.

Nervo	Registro	Estímulo	Valores Normativos
Mediano	Punho	2º quirodáctilo	Amp $\geq 9 \mu\text{V}$, VC $> 50 \text{ m/s}$, lat dist $\leq 3,5 \text{ ms}$
Ulnar	Punho	5º quirodáctilo	Amp $\geq 9 \mu\text{V}$, VC $> 50 \text{ m/s}$, lat dist $\leq 3,1 \text{ ms}$
Radial	Tabaqueira anatômica	Face medial do 1/3 distal do antebraço	Amp $\geq 15 \mu\text{V}$, VC $> 50 \text{ m/s}$, lat dist $\leq 3,5 \text{ ms}$
Sural	Tornozelo, adjacente ao maléolo lateral	Panturrilha	Amp $\geq 5.6 \mu\text{V}$, VC $> 40 \text{ m/s}$, lat dist $\leq 3,4 \text{ ms}$
Fibular superficial	Tornozelo	1/3 distal da perna	Amp $\geq 5 \mu\text{V}$, VC $> 40 \text{ m/s}$, lat dist $\leq 3,1 \text{ ms}$

Amp: amplitude; lat dist: latência distal; VC: velocidade de condução.

3.5.2 Condução nervosa motora

Foram estudados os seguintes nervos motores: mediano e/ou ulnar e/ou peroneiro e/ou tibial. A seleção e o número de nervos estudados variaram entre os pacientes e foi realizado conforme a necessidade para caracterização do padrão de acometimento do sistema nervoso periférico.

O registro dos PAMC foi realizado com eletrodos de superfície descartáveis (adesivo). A montagem foi obtida com o posicionamento do eletrodo ativo sobre o

ponto motor do músculo avaliado e o eletrodo de referência na superfície óssea mais próxima e distal. Dados obtidos no ganho de 1-10 milivolts (mV)/div, varredura de 5-10ms/div, filtro de baixa frequência de 10Hz e filtro de alta frequência de 5-10kHz. Foram avaliadas amplitude, área e duração da fase inicial negativa dos PAMC. As amplitudes foram medidas da linha de base até o pico da deflexão negativa. As latências dos PAMC foram obtidas do artefato de estímulo ao início da deflexão negativa.

O estímulo foi realizado por pulsos retangulares com duração de 0,2ms, chegando-se até 1ms de acordo com o limiar de excitabilidade do nervo avaliado. A intensidade do estímulo foi ajustada de forma a se obter uma resposta supramáxima dos nervos estudados, chegando-se a um limite de intensidade da corrente de 100mA para a condução motora e 50mA para a condução sensitiva.

As ondas F foram obtidas distalmente com estímulo supramáximo e o catodo proximal ao anodo, registrando-se as latências mínimas obtidas.

A tabela 2 sumariza as técnicas empregadas para a obtenção dos PAMC e os valores normalizados no setor de eletroneuromiografia do HCFMRP-USP.

TABELA 2. Estudo da condução dos nervos motores: registro, estímulos e valores normais.

Nervo	Registro	Estímulo	Valores Normativos
Mediano	Eletrodo ativo: APB Ref: base do 1º metacarpo	Punho, fossa antecubital, axila	Amp ≥ 3,8 mV, VC > 50 m/s, lat dist ≤ 4,0 ms
Ulnar	Eletrodo ativo: ADM Ref: base do 5º metacarpo	Punho, abaixo e acima do epicôndilo medial, axila	Amp ≥ 3,8 mV, VC > 50 m/s, lat dist ≤ 3,1 ms
Peroneiro	Eletrodo ativo: EDB Ref: base do 5º pododáctilo	Tornozelo, abaixo e acima da cabeça da fíbula	Amp ≥ 2,8 mV, VC > 40 m/s, lat dist ≤ 5,0 ms
Tibial posterior	Eletrodo ativo: <i>abductor hallucis</i> Ref: base do hálux	Tornozelo, fossa poplítea	Amp ≥ 3,60 mV, VC > 40 m/s, lat dist ≤ 5,5 ms

Amp: amplitude; VC: velocidade de condução; Lat dist: latência distal; APB: músculo *abductor pollicis brevis*; ADM: *abductor digiti minimi*; EDB: *extensor digitorum brevis*.

3.5.3 Eletromiografia

O exame de eletromiografia foi realizado com agulha monopolar, a análise foi realizada com a varredura de 10ms/div, uso do filtro de baixa frequência de 10Hz e filtro de alta frequência de 5-10kHz. A atividade de inserção foi avaliada com ganho de 50-100 μ V/div, e contração voluntária com o ganho de 200-1000 μ V/div

3.6 Análise estatística

Os dados foram armazenados em uma planilha de Excel® e posteriormente importados para o aplicativo Jamovi® com linguagem R de estatística.

Os dados contínuos foram testados em relação a sua distribuição e descritos pela sua média e desvio padrão. Além disso, alguns dados foram explorados em relação ao percentil em 10 partes para melhor entendimento do comportamento de variáveis específicas.

Os dados categóricos foram descritos pela sua ocorrência absoluta e sua respectiva proporção dentro das classificações de cada variável.

Para análise principal dos dados de concordância entre as classificações, foram realizadas análises de cruzamento de duas em duas variáveis com teste de McNemar para mostrar mudanças estatisticamente significantes, além do uso do teste de Kappa e de análise de acurácia diagnóstica nos diversos cenários considerando cada uma das classificações como padrão ouro. Foi aceito como estatisticamente significativo quando o valor de p foi menor ou igual a 0,05.

4. RESULTADOS

Um total de 108 pacientes foram identificados a partir da pesquisa pré-determinada no banco de dados. Foram englobados nesse resultado pacientes atendidos na Unidade de Emergência e HCFMRP-USP de dezembro de 2010 até janeiro de 2018.

Desse total, 53 pacientes preencheram os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Dois pacientes foram posteriormente excluídos, por ausência de consenso entre os revisores. Um paciente com forma clínica grave e todas as respostas inexcitáveis em ambos os exames também foi excluído para fins estatísticos.

A amostra analisada foi composta de 50 casos, com predomínio do sexo masculino, 34 homens (68%), e com uma média de idade \pm desvio padrão de $43 \pm 18,4$ anos. Mais detalhes podem ser observados na tabela abaixo.

Tabela 3 – Idade dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré (anos)

	N	Média	Intervalo de confiança a 95%		Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
			Limite Inferior	Limite Superior			
Idade	50	43,0	37,7	48,2	18,4	0,660	75,0

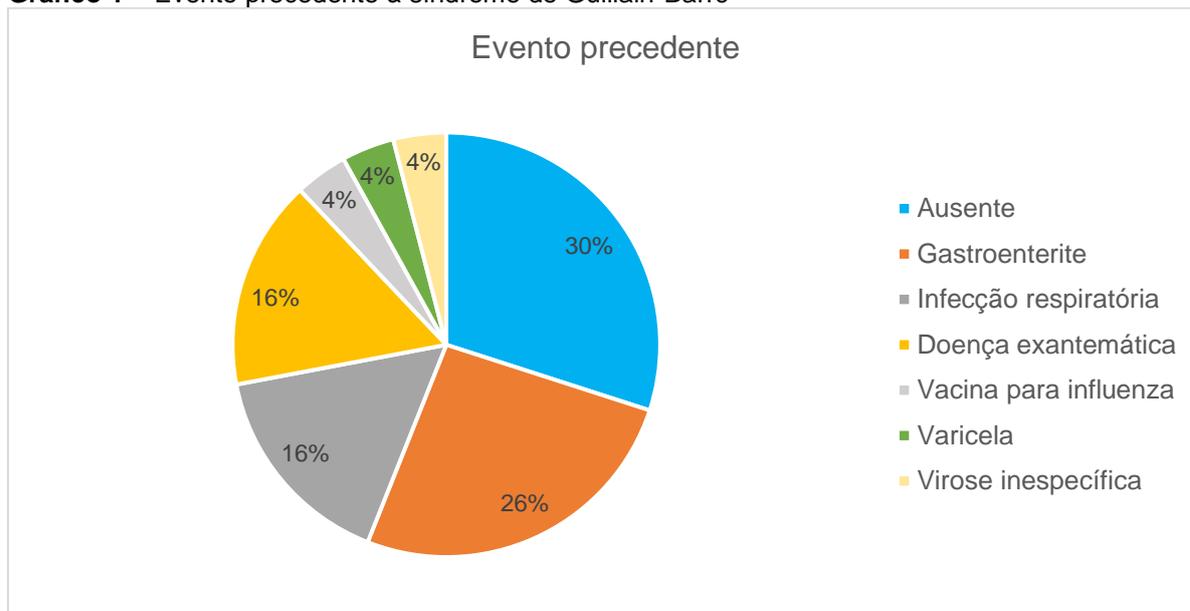
29 pacientes (58%) eram previamente saudáveis. Dentre os pacientes com comorbidades, houve predomínio de hipertensão arterial sistêmica (17 casos) e apenas seis pacientes apresentavam doenças que podem estar associadas à neuropatia periférica (diabetes mellitus, hipotireoidismo, etilismo, infecção pelo vírus HIV e doença renal crônica dialítica).

Entre as comorbidades, na tabela a seguir podemos identificar quais foram mais frequentes.

Tabela 4 – Comorbidades nos pacientes com síndrome de Guillain-Barré

Comorbidades	Número de casos	Frequência
Hipertensão arterial sistêmica	17	34%
Diabetes mellitus	2	4%
Etilismo	2	4%
Dislipidemia	2	4%
Tabagismo	2	4%
Hipotireoidismo	1	2%
AIDS	1	2%
Doença renal crônica dialítica	1	2%
Cardiopatía	1	2%
Mielopatia espondilótica cervical	1	2%
Necrose asséptica da cabeça do fêmur	1	2%

Antecedentes infecciosos ou outros gatilhos imunes puderam ser identificados em 35 pacientes (70%), com destaque para gastroenterite (n=13), infecção respiratória (n=8) e doença exantemática (n=8).

Gráfico 1 – Evento precedente à síndrome de Guillain-Barré

Acometimento de nervos cranianos foi registrado em 40% dos pacientes (n=20), com predomínio de paresia facial (TABELA 5).

Tabela 5 – Comprometimento de nervos cranianos nos pacientes com SGB

Alteração de nervos cranianos	Número de casos	Frequência
Paresia facial	18	36%
Sintomas bulbares	8	16%
Alteração oculomotora	4	8%

38 pacientes (76%) apresentaram alteração de sensibilidade ao exame físico e 40 pacientes (80%) encontravam-se com reflexos osteotendinosos abolidos ou hipoativos, conforme tabela abaixo. Encontramos dissociação albumino-citológica no LCR em 58% dos casos (n=29).

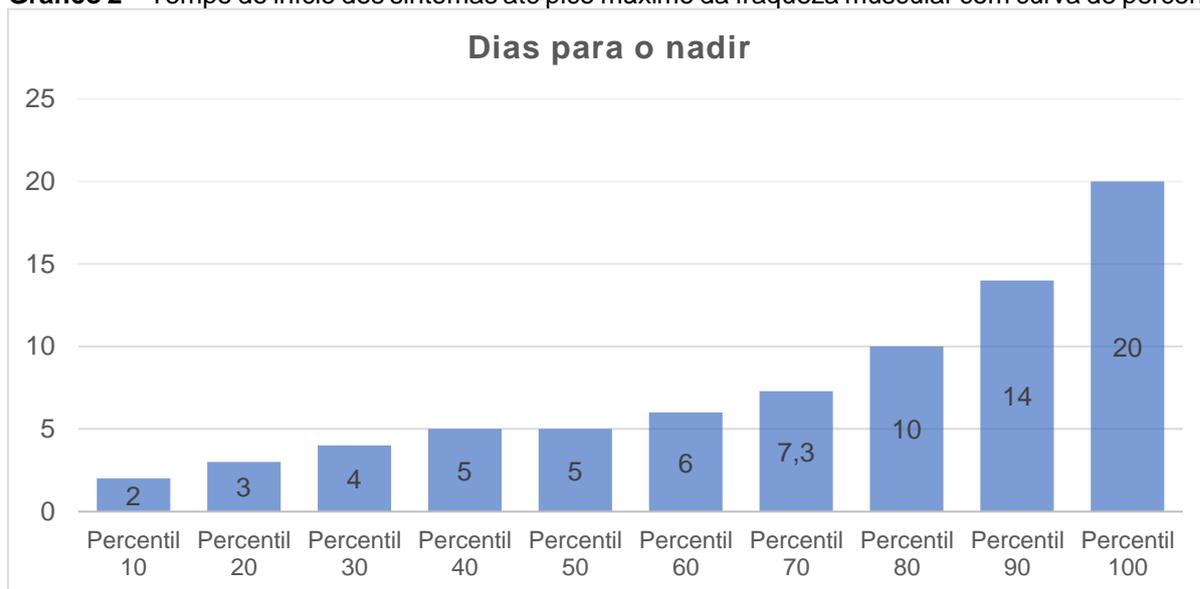
Tabela 6 – Reflexos osteotendinosos nos pacientes com síndrome de Guillain-Barré

Reflexos osteotendinosos	Número de casos	Proporção
Abolidos e/ou hipoativos	40	0,80
Normoativos	9	0,18
Vivos	1	0,02

Todos os pacientes apresentaram pico máximo dos sintomas até 20 dias do início do quadro clínico, com média de dias para o nadir de $6,62 \pm$ desvio padrão de 4,46 (TABELA 7). Analisando a amostra por percentis, observamos que 50% dos pacientes (n=25) apresentaram fraqueza muscular máxima em até 5 dias e 90% (n=45) em até 14 dias (GRÁFICO 2).

Tabela 7 – Tempo do início dos sintomas até pico máximo da fraqueza muscular (dias)

	N	Média	Intervalo de confiança a 95%		Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
			Limite Inferior	Limite Superior			
Nadir	50	6,62	5,35	7,89	4,46	1	20

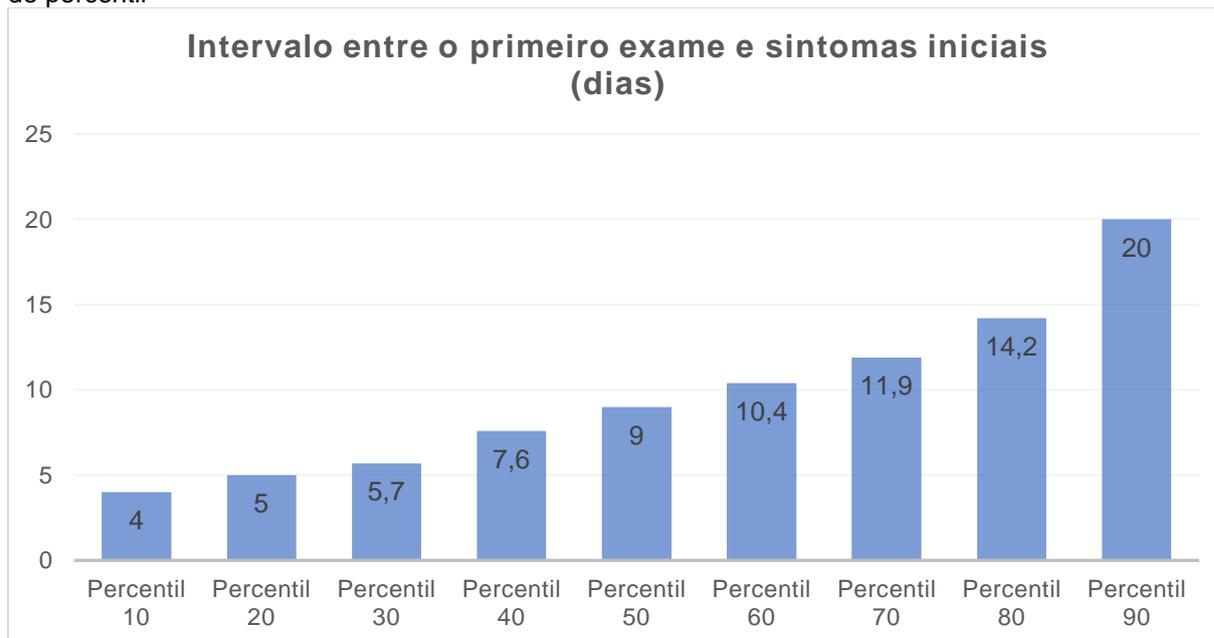
Gráfico 2 – Tempo do início dos sintomas até pico máximo da fraqueza muscular com curva de percentil

O primeiro estudo eletrofisiológico foi realizado numa média de 10,5 dias desde o sintoma inicial com desvio padrão de $\pm 7,24$ (TABELA 8), sendo que 90% dos pacientes (n=45) foi submetido à primeira eletroneuromiografia em até 20 dias do ictus (GRÁFICO 3).

Tabela 8 – Cronologia dos estudos eletrofisiológicos (dias)

	N	Média	Intervalo de confiança a 95%		Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
			Limite inferior	Limite superior			
Intervalo ictus - primeiro exame	50	10,5	8,44	12,6	7,24	2	39
Intervalo entre exames	50	29,0	24,2	33,7	16,6	9	84

Gráfico 3 – Cronologia da primeira eletroneuromiografia em relação ao início dos sintomas com curva de percentil

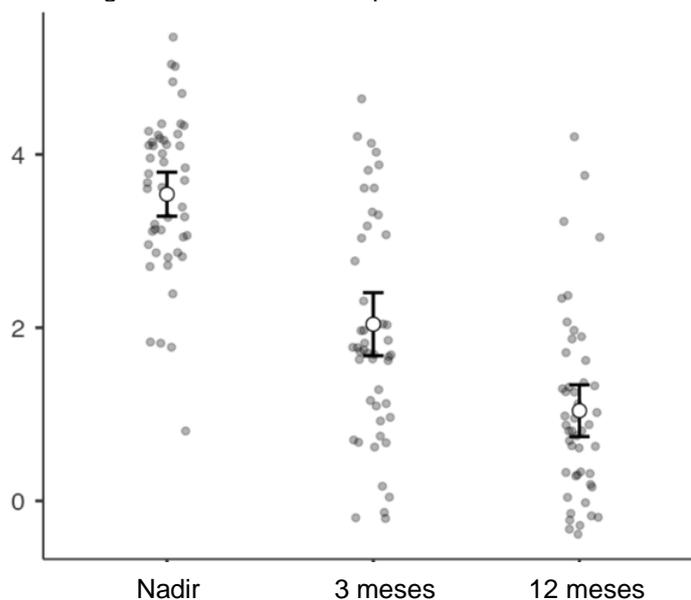


Ao analisar o grau de comprometimento funcional através da Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré, notamos que 29 pacientes (58%) apresentaram fraqueza muscular grave durante a internação, com restrição à cadeira de rodas ou ao leito. 10% dos pacientes (n=5) necessitou de ventilação mecânica invasiva.

Felizmente, a grande maioria apresentou melhora clínica ao longo do tempo, com pontuação menor na escala de funcionalidade nas reavaliações após 3 e 12 meses do início da doença, conforme vemos abaixo:

Tabela 9 – Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré

Período da avaliação	Média	Erro-padrão	Intervalo de confiança a 95%	
			Limite inferior	Limite superior
Nadir	3,54	0,126	3,288	3,80
3 meses	2,04	0,181	1,678	2,41
12 meses	1,04	0,149	0,742	1,34

Gráfico 4 – Evolução cronológica da Escala de Incapacidade da Síndrome de Guilláin-Barré

Obs.: Marcador central corresponde à média e barra ao desvio-padrão

Cada momento da escala de incapacidade foi comparado, usando o teste de ANOVA para medidas repetidas e foi observado que a escala foi diferente entre cada momento analisado ao longo do tempo, com melhora evolutiva e com significância estatística ($p < 0,001$) (vide tabela 10).

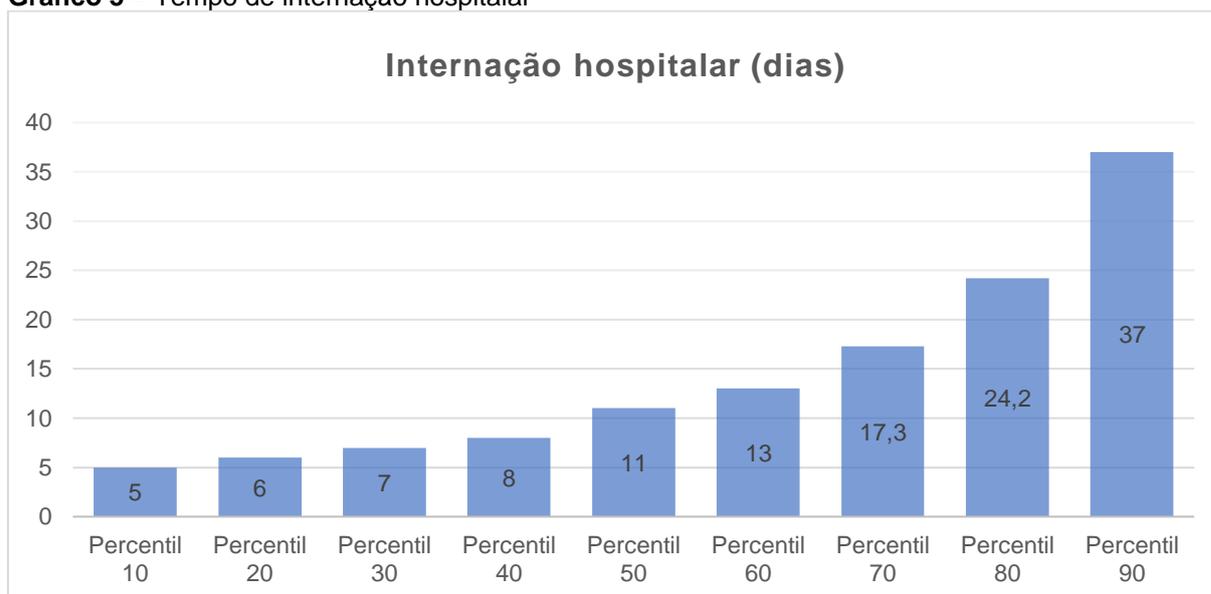
Tabela 10 – Comparação de pares da Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain-Barré em diferentes momentos no primeiro ano da doença

Comparação							
Fator Med. Rep.1	Fator Med. Rep. 1	Diferença média	Erro-padrão	gl	t	Ptukey	
Nadir	- 3 meses	1,500	0,160	47,0	9,36	<.001	
	- 12 meses	2,500	0,160	47,0	15,59	<.001	
3 meses	- 12 meses	1,000	0,119	47,0	8,40	<.001	

A média de internação foi de 17,5 dias, com desvio padrão de $\pm 18,4$ (TABELA 11). Avaliando a amostra por percentis de 10, notamos que 50% dos pacientes ($n=25$) recebeu alta em até 11 dias e 80% ($n=40$) em até 24,2 dias (GRÁFICO 5).

Tabela 11 – Tempo de internação hospitalar (dias)

	N	Média	Intervalo de confiança a 95%		Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
			Limite Inferior	Limite Superior			
Internação hospitalar	50	17,5	12,3	22,8	18,4	4	95

Gráfico 5 – Tempo de internação hospitalar

4.1 Critérios diagnósticos de Ho e Hadden

A escala de Ho e Hadden aplicada na eletroneuromiografia inicial classificou 37 pacientes (74%) como portadores de doença desmielinizante e seis (12%) casos como axonal. Em 14% (n=7) dos pacientes o resultado mostrou-se inconclusivo.

Aplicando os mesmos critérios no segundo estudo eletrofisiológico realizado, observamos uma redução percentual do número de casos classificados como PIDA para 60% (n=30) e aumento tanto dos casos axonais como dos inconclusivos para 20% (n=10) cada.

Tabela 12 – Classificação eletrofisiológica de Ho e Hadden

Classificação	Primeiro exame		Segundo exame	
	Casos	Proporção	Casos	Proporção
Desmielinizante	37	0.740	30	0.600
Axonal	6	0.120	10	0.200
Inconclusivo	7	0.140	10	0.200

Na tabela a seguir, encontramos as análises das concordâncias entre as classificações de Ho e Hadden na primeira e segunda eletroneuromiografia.

Tabela 13 – Tabela de contingência comparando os resultados de Ho e Hadden entre os exames

Ho e Haden 1		Ho e Haden 2			Total
		AIDP	Axonal	Inconclusivo	
AIDP	Contagem	27	5	5	37
	% em linha	73.0%	13.5%	13.5%	
	% em coluna	90.0%	50.0%	50.0%	
Axonal	Contagem	1	3	2	6
	% em linha	16.7%	50.0%	33.3%	
	% em coluna	3.3%	30.0%	20.0%	
Inconclusivo	Contagem	2	2	3	7
	% em linha	28.6%	28.6%	42.9%	
	% em coluna	6.7%	20.0%	30.0%	
Total	Contagem	30	10	10	50
	% em linha	60.0%	20.0%	20.0%	
	% em coluna	100.0%	100.0%	100.0%	

Podemos observar nas linhas a distribuição dos diagnósticos de Ho e Hadden no primeiro estudo da condução nervosa e nas colunas a distribuição dos resultados do segundo exame. Dentre os 37 casos classificados inicialmente como PIDA, apenas 27 (73%) mantiveram-se com o mesmo diagnóstico no segundo exame. Cinco pacientes (13,5%) tiveram mudança de diagnóstico para axonal e os outros cinco casos (13,5%) foram reclassificados como inconclusivos. A avaliação da segunda eletroneuromiografia através dos critérios de Ho e Hadden obteve maior número de casos considerados como inconclusivos em relação ao primeiro exame (10 vs. 7). Dentre os casos inicialmente julgados como inconclusivos (n=7), dois casos (28,6%) foram realocados como desmielinizante e outros dois casos (28,6%) como axonal. Na TABELA 14, podemos observar todas as combinações ocorridas entre as duas classificações. As mudanças observadas entre os testes de Ho e Hadden não mostraram significância estatística no teste de McNemar, $p=0,267$.

Tabela 14 – Alocação dos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré conforme padrão de mudança ou manutenção diagnóstica entre os dois exames através da escala de Ho e Hadden

Pacientes	Ho e Hadden 1	Ho e Hadden2
27	PIDA	PIDA
5	PIDA	Axonal
5	PIDA	Inconclusivo
1	Axonal	PIDA
3	Axonal	Axonal
2	Axonal	Inconclusivo
2	Inconclusivo	PIDA
2	Inconclusivo	Axonal
3	Inconclusivo	Inconclusivo

Para obtermos um índice de confiabilidade, foi utilizado o teste Kappa de Cohen para as classificações de Ho e Hadden nos dois exames. Houve concordância entre os exames em 33 pacientes (66%), porém com índice de Kappa baixo (0,325), $p=0,001$ (TABELA 15).

Tabela 15 – Avaliação da confiabilidade entre os resultados de Ho e Hadden 1 vs. Ho e Hadden 2

Método	Coefficiente Kappa de Cohen (Peso: não ponderado)
Pacientes	50
Testes avaliadores	2
Concordância %	66
Kappa	0,325
z	3,22
p-value	0,001

4.2 Critérios diagnósticos de Kuwabara

A escala de Kuwabara, aplicada nas duas eletroneuromiografias de forma simultânea, conforme proposto pelos seus desenvolvedores (UNCINI et al., 2017), apresentou os seguintes resultados:

Tabela 16 – Classificação eletrofisiológica de Kuwabara

Classificação	Casos	Proporção
Desmielinizante	31	0,620
Axonal	15	0,300
Inconclusivo	4	0,080

Ao comparar seus resultados com os obtidos com os critérios de Ho e Hadden aplicados no segundo exame (Ho e Hadden 2), notamos que dos 30 casos classificados como PIDA pelo Ho e Hadden, 28 (93,3%) mantiveram o mesmo diagnóstico. Os dois casos (6,7%) remanescentes de PIDA foram reclassificados pelo Kuwabara como axonal. Dentre os 10 pacientes diagnosticados como portadores da variante axonal da SGB pelos critérios de Ho e Hadden, um (10%) teve seu diagnóstico alterado pelos critérios de Kuwabara para PIDA e o outro (10%) para inconclusivo. Através dos critérios de Kuwabara, foi possível definir o substrato de lesão da doença em sete dos dez pacientes considerados inconclusivos por Ho e Hadden. As mudanças observadas entre Ho e Hadden 2 e Kuwabara não mostraram significância estatística no teste de McNemar, $p=0,172$.

Tabela 17 – Tabela de contingência comparando os resultados de Kuwabara vs. Ho e Hadden 2

Ho e Haden 2		Kuwabara*			Total
		AIDP	Axonal	Inconclusivo	
AIDP	Contagem	28	2	0	30
	% em linha	93.3%	6.7%	0.0%	
	% em coluna	90.3%	13.3%	0.0%	
Axonal	Contagem	1	8	1	10
	% em linha	10.0%	80.0%	10.0%	
	% em coluna	3.2%	53.3%	25.0%	
Inconclusivo	Contagem	2	5	3	10
	% em linha	20.0%	50.0%	30.0%	
	% em coluna	6.5%	33.3%	75.0%	
Total	Contagem	31	15	4	50
	% em linha	62.0%	30.0%	8.0%	
	% em coluna	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabela 18 – Alocação dos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré conforme padrão de mudança ou manutenção diagnóstica entre Kuwabara vs. Ho e Hadden 2

Pacientes	Ho e Hadden 2	Kuwabara
28	PIDA	PIDA
2	PIDA	Axonal
1	Axonal	PIDA
8	Axonal	Axonal
1	Axonal	Inconclusivo
2	Inconclusivo	PIDA
5	Inconclusivo	Axonal
3	Inconclusivo	Inconclusivo

Houve concordância entre os critérios em 39 pacientes (78%), conforme dados a seguir:

Tabela 19 – Número de casos concordantes entre os critérios de Ho e Hadden aplicados no segundo exame e Kuwabara

Classificação	Casos	Proporção
Desmielinizante	28	0,7179
Axonal	8	0,2051
Inconclusivo	3	0,0769

Para encontrar um índice de confiabilidade, foi utilizado o teste Kappa de Cohen para as classificações Kuwabara vs. Ho e Hadden 2. Notamos que a concordância em 78% dos casos pelos testes apresentou um índice de Kappa intermediário de 0,6018 ($p < 0,001$), o que infere uma boa concordância entre os critérios. Mais detalhes podem ser observados na tabela abaixo:

Tabela 20 – Avaliação da confiabilidade entre os resultados de Kuwabara vs. Ho e Hadden 2

Método	Coeficiente Kappa de Cohen (Peso: não ponderado)
Pacientes	50
Testes avaliadores	2
Concordância %	78
Kappa	0,601
z	5,86
p-value	<0,001

Em relação à Falha Reversível da Condução, foi detectada em 23 pacientes (46%), sendo que dez deles (43,4%) foram classificados com forma axonal, 12 (52,1%) como portadores da SGB mielínica e um (4,3%) como inconclusivo.

4.3 Critérios diagnósticos de Rajabally

A escala de Rajabally, aplicada somente na primeira eletroneuromiografia, conforme proposto pelos seus desenvolvedores (Rajabally et al., 2015), apresentou os seguintes resultados:

Tabela 21 – Classificação eletrofisiológica de Rajabally da primeira eletroneuromiografia

Classificação	Casos	Proporção
Desmielinizante	26	0,520
Axonal	19	0,380
Inconclusivo	5	0,100

Ao comparar a escala de Rajabally com a de Ho e Hadden 2, observou-se que dos 30 casos considerados PIDA pelo Ho e Hadden, 23 (76,7%) mantiveram o diagnóstico, seis (20%) migraram para a variante axonal e um (3,3%) tornou-se inconclusivo. 20% dos pacientes (n=2) com SGB axonal segundo Ho e Hadden foram reclassificados como PIDA por Rajabally e outros 20% (n=2) migraram para inconclusivos. Os critérios de Rajabally conseguiram identificar o padrão da lesão em 80% dos casos julgados como inconclusivos por Ho e Hadden (sete casos reclassificados como axonal e um como PIDA) (TABELA 22). As mudanças observadas entre Ho e Hadden 2 vs. Rajabally não mostraram significância estatística no teste de McNemar, $p=0,189$.

Tabela 22 – Tabela de contingência comparando os resultados de Rajabally vs. Ho e Hadden 2

Ho e Haden 2		Rajabally			Total
		AIDP	Axonal	Inconclusivo	
AIDP	Contagem	23	6	1	30
	% em linha	76.7%	20.0%	3.3%	
	% em coluna	88.5%	31.6%	20.0%	
Axonal	Contagem	2	6	2	10
	% em linha	20.0%	60.0%	20.0%	
	% em coluna	7.7%	31.6%	40.0%	
Inconclusivo	Contagem	1	7	2	10
	% em linha	10.0%	70.0%	20.0%	
	% em coluna	3.8%	36.8%	40.0%	
Total	Contagem	26	19	5	50
	% em linha	52.0%	38.0%	10.0%	
	% em coluna	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabela 23 – Alocação dos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré conforme padrão de mudança ou manutenção diagnóstica entre Rajabally vs. Ho e Hadden 2

Pacientes	Ho e Hadden 2	Kuwabara
23	PIDA	PIDA
6	PIDA	Axonal
1	PIDA	Inconclusivo
2	Axonal	PIDA
6	Axonal	Axonal
2	Axonal	Inconclusivo
1	Inconclusivo	PIDA
7	Inconclusivo	Axonal
2	Inconclusivo	Inconclusivo

Os critérios concordaram quanto ao diagnóstico em 31 pacientes, conforme linha diagonal na tabela de contingência acima. Ao aplicar o teste de Kappa de Cohen entre as classificações, notamos que 62% dos casos apresentaram concordância com um índice de Kappa baixo (0,358), $p < 0,001$, conforme tabela a seguir:

Tabela 24 – Avaliação da confiabilidade entre os resultados de Rajabally vs. Ho e Hadden 2

Método	Coefficiente Kappa de Cohen (Peso: não ponderado)
Pacientes	50
Testes avaliadores	2
Concordância %	62
Kappa	0,358
z	3,58
p-value	<0,001

Por fim, comparamos os resultados dos critérios de Rajabally com os de Kuwabara. Dentre os 26 casos considerados desmielinizantes por Rajabally, Kuwabara reafirmou o diagnóstico em 96.2% dos pacientes (n=25). Em relação aos pacientes classificados como portadores de SGB axonal por Rajabally, os critérios de Kuwabara mantiveram a classificação em 13 casos (68,4%), migraram cinco pacientes (26,3%) para a forma desmielinizante e um (5,3%) para inconclusivo. As mudanças observadas entre Rajabally vs. Kuwabara não mostraram significância estatística no teste de McNemar, $p=0,300$.

Tabela 25 – Tabela de contingência comparando os resultados de Rajabally com os Kuwabara

Kuwabara*		Rajabally			Total
		AIDP	Axonal	Inconclusivo	
AIDP	Contagem	25	5	1	31
	% em linha	80.6%	16.1%	3.2%	
	% em coluna	96.2%	26.3%	20.0%	
Axonal	Contagem	1	13	1	15
	% em linha	6.7%	86.7%	6.7%	
	% em coluna	3.8%	68.4%	20.0%	
Inconclusivo	Contagem	0	1	3	4
	% em linha	0.0%	25.0%	75.0%	
	% em coluna	0.0%	5.3%	60.0%	
Total	Contagem	26	19	5	50
	% em linha	52.0%	38.0%	10.0%	
	% em coluna	100.0%	100.0%	100.0%	

Na tabela abaixo, estão descritos os números de casos em que as duas classificações concordaram quanto ao diagnóstico. Houve concordância em 82% dos

pacientes, com um índice de Kappa intermediário (0,676), $p < 0,001$, indicando uma associação importante entre os critérios diagnósticos (vide tabela 27).

Tabela 26 – Número de casos concordantes entre os critérios de Kuwabara e Rajabally

Classificação	Casos	Proporção
Desmielinizante	25	0,6097
Axonal	13	0,3170
Inconclusivo	3	0,0731

Tabela 27 – Avaliação da confiabilidade entre os resultados de Rajabally vs. Kuwabara

Método	Coefficiente Kappa de Cohen (Peso: não ponderado)
Pacientes	50
Testes avaliadores	2
Concordância %	82
Kappa	0,676
z	6,01
p-value	<0,001

5. DISCUSSÃO

Em relação à distribuição por gênero, houve predomínio do sexo masculino em nossa casuística, assim como relatado na literatura. A maioria dos pacientes eram previamente saudáveis, sendo que apenas 12% possuíam comorbidades que podem estar relacionadas à neuropatia periférica, o que facilitou a interpretação dos estudos de condução nervosa.

Dentre os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão do estudo, dois casos precisaram ser excluídos por falta de consenso entre os revisores. O ponto de divergência principal relacionou-se em relação à redução de velocidade de condução em sítios de compressão. Não há definição clara na literatura se deve ser considerada na aplicação dos critérios diagnósticos.

Até 13% dos casos com estudo da condução nervosa normal em estágios iniciais da doença, demonstraram anormalidades e firmaram o diagnóstico em estudo subsequente uma a duas semanas após (ALBERS et al., 1985; ALBERS e KELLY, 1989). Nos últimos anos, tem sido defendido que estudo eletrofisiológico seriado seria necessário para distinguir de forma precisa os subtipos da SGB (UNCINI e KUWABARA, 2012). Um estudo italiano, realizado por Antonino Uncini e colaboradores, demonstrou que 24% dos pacientes inicialmente classificados como PIDA foram realocados como AMAN, quando estudo da neurocondução seriada foi realizado (UNCINI et al., 2010).

Apesar de não ter apresentado significância estatística, observamos no nosso estudo que a eletroneuromiografia seriada foi acompanhada de mudança diagnóstica de PIDA para AMAN/AMSAN em 13,5% dos pacientes pela escala de Ho e Hadden. Curiosamente, o número de casos considerados inconclusivos nos critérios de Ho e Hadden foi maior no segundo exame e o grau de concordância entre os exames 1 e 2 pelo índice de Kappa foi ruim (0,325). Isso sugere que tais critérios são falhos e que a segunda eletroneuromiografia só tem valor se os seus resultados forem comparados com o exame inicial. Análise isolada de cada exame, não parece contribuir de forma significativa para a definição do substrato de lesão envolvida.

Os primeiros critérios eletrodiagnósticos para SGB foram elaborados definindo primariamente parâmetros indicativos de desmielinização. Ao longo dos anos, tornou-se claro que os critérios de Ho e Hadden, referência mais amplamente utilizada, têm suas limitações e pode subestimar o substrato de lesão axonal. Seus critérios para

lesão mielínica são inespecíficos, considerando variações pequenas da velocidade de condução como indicativos de desmielinização (VC motora <90% LIN e latência motora distal >130% LSN). No nosso estudo, o número de pacientes classificados como PIDA através da escala de Ho e Hadden no exame inicial foi maior em relação às outras escalas diagnósticas empregadas, corroborando essa impressão. Ademais, tais critérios não levam em consideração a ocorrência de falha reversível da condução.

Rajabally desenvolveu seus critérios diagnósticos com o intuito de definir o padrão da doença apenas com um exame. Apresenta marcos mais rigorosos para definição de lesão mielínica (VC motora <70% LIN e latência motora distal >150%), fato que contribuiu para o maior número de casos definidos como axonais dentre as escalas. Seus resultados não apresentaram boa concordância com os de Ho e Hadden.

Os critérios de Kuwabara foram desenvolvidos mais recentemente, avaliam ambos os exames para elucidação diagnóstica e possuem critérios mais rigorosos para determinação de lesão mielínica, além de considerar a ocorrência de bloqueio de condução transitório nas lesões axonais. Foi a escala diagnóstica empregada neste estudo com a menor casuística de casos inconclusivos. Ao comparar seus resultados com os obtidos na aplicação de Ho e Hadden no segundo exame, obtivemos um grau de concordância de 78% dos diagnósticos, com índice de Kappa intermediário, o que sugere que a aplicação da escala de Ho e Hadden numa fase mais tardia da SGB, quando os achados são mais pronunciados, parece ser melhor que na fase inicial. Analisando os dados obtidos entre Kuwabara e Rajabally, obtivemos uma concordância significativa entre os critérios (Kappa 0,676, $p < 0,001$), particularmente nos casos definidos como mielínicos por Rajabally.

A melhor elucidação da patogênese da SGB axonal nos últimos anos e a sua repercussão eletrofisiológica mudou os paradigmas de interpretação dos achados iniciais de bloqueio e alentecimento da condução. O mecanismo de lesão imunomediada com disfunção da região nodo-paranodal e consequente falha da condução nervosa pode ser prontamente revertida em alguns casos de AMAN, resultando em resolução dos achados neurofisiológicos iniciais (falha reversível da condução) e melhora clínica significativa. Outro fato importante é a presença de algumas características desmielinizantes-*like*, como prolongamento dos nodos e descolamento das alças terminais de mielina em pacientes com AMAN sem

desmielinização segmentar ou internodal real documentada. (GRIFFIN, 1996; SUZUKI, 2007). Tais alterações equivalem funcionalmente à desmielinização paranodal e explicam o número não desprezível de pacientes com anticorpos anti-gangliosídeos e algumas características de des/remielinização nos estudos eletrofisiológicos, preenchendo os critérios disponíveis para PIDA (SEKIGUCHI, 2012). No nosso estudo, a FRC foi detectada em 46% dos pacientes. Dentre eles, apenas 43,4% foi classificado como axonal pelos critérios de Kuwabara. Uma vez que a pesquisa de gangliosídeos não faz parte da rotina do serviço, não pudemos confirmar se os casos com FRC tratavam-se na verdade de nodo-paranodopatias (lesão axonal). Se considerarmos tal alteração neurofisiológica como patognomônica de lesão axonal, teríamos uma redução expressiva do número de casos desmielinizantes. Outra possibilidade seria tais tratarem-se realmente de lesão mielínica com FRC por disfunção da região nodal por outro mecanismo que não a desmielinização. Neste cenário, FRC continuariam a significar disfunção da região nodal, mas não seriam mais patognomônicas de lesão axonal por nodoparanodopatia.

No momento, a classificação do subtipo da SGB não aparenta influenciar na escolha da terapia, visto que todos os pacientes, tanto com a forma axonal quanto a desmielinizante, recebem abordagem terapêutica semelhante. Imunoglobulina humana venosa (IgIV) e plasmaférese mostraram-se efetivas no tratamento da SGB. No entanto, terapias mais eficazes e, talvez direcionadas para o subtipo do substrato de lesão, são necessárias, uma vez que a SGB ainda representa uma causa importante de morbimortalidade, com um impacto negativo nas atividades de vida diária e na vida social dos pacientes, mesmo após três a seis anos da sua ocorrência (DE LA DORNONVILLE e JAKOBSEN, 2005). Cerca de 25% dos pacientes que evoluem com fraqueza muscular grave e incapacidade de marcha requerem ventilação mecânica. Além do mais, 20% dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica morrem e a recuperação dos sobreviventes geralmente é longa (FLETCHER *et al.*, 2000). Mesmo quando submetidos ao tratamento adequado com IgIV ou plasmaférese, cerca de 20% dos pacientes gravemente afetados permanecem incapazes de andar após 6 meses da doença (HUGHES *et al.*, 2007).

Abordagens terapêuticas emergentes têm como alvo mecanismos imunes inatos e adquiridos, e objetivam promover regeneração neural. Em modelos experimentais com ratos, a transferência passiva de anticorpos anti-GM1 ou anti-GD1a produziu uma réplica da SGB axonal na presença de complemento humano,

embasando evidências do papel patogênico de anticorpos anti-gangliosídeos e complemento no desenvolvimento da SGB axonal (GREENSHIELDS et al., 2009; GOODFELLOW, et al. 2005). Eculizumab, um anticorpo monoclonal que se liga e bloqueia a clivagem do componente C5 do complemento, preveniu disfunção e lesão estrutural nervosa em modelos animais (HALSTEAD et al., 2008).

Diante dessas evidências que anticorpos monoclonais, incluindo anti-C1q e anti-C5, podem atenuar injúria axonal e melhorar a função respiratória em modelos animais, um ensaio clínico fase dois do eculizumab foi feito. Apesar de limitado por amostra pequena, pacientes que receberam a medicação em associação com IgIV foram mais prováveis de correr com seis meses da doença, sugerindo recuperação mais precoce (MISAWA et al., 2018).

A presença de anticorpos anti-GM1 ou anti-GD1a prejudicam a regeneração axonal após o mecanismo de lesão neural em ratos (LOPEZ et al, 2010). Já a eritropoietina, demonstrou-se capaz de melhorar a regeneração nervosa (ZHANG et al., 2011). O Fasudil, um inibidor da Rho quinase que tem sido usado na prevenção de vasoespasma em pacientes com hemorragia subaracnoide, tem demonstrado efeitos terapêuticos em modelos experimentais de neurite imunomediada (PINEDA et al., 2011).

6. CONCLUSÃO

A SGB é uma doença de curso progressivo, com nadir em até quatro semanas, e a sua eletrofisiologia é um processo dinâmico que acompanha a evolução clínica. Assim sendo, estudo eletrofisiológico único e, particularmente se muito precoce, pode não refletir a verdadeira fisiopatologia da doença, especialmente nos casos de nodo-paranopatias.

Os critérios eletrodiagnósticos disponíveis são de difícil aplicabilidade clínica, sendo que a maioria não considera a ocorrência de falha reversível da condução, implicando em baixa concordância quanto aos resultados e definição pouco exata do substrato real da lesão.

Critérios neurofisiológicos com definição mais precisa das alterações decorrentes de lesão mielínica real e melhor elucidação em relação a alterações em sítios de compressão são necessários.

Falha reversível da condução é um conceito emergente, atrelado à disfunção nodal, mas não sabemos ao certo se representa achado patognomônico de lesão axonal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERS, J.W.; KELLY, J.J. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. **Muscle Nerve**, v. 12, p. 435-451, 1989.

ALBERS, J.W. *et al.* Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 8, p. 528-539.

ASBURY, A.K.; CORNBATH, D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. **Ann Neurol**, v. 27(Suppl.), p. S21-S24, 1990.

CAO-LORMEAU, V.M. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zica virus infection in French Polynesia: a case-control study. **Lancet**, v. 387, p. 1531-1539, 2016.

CAPASSO, M. *et al.* Acute motor conduction block neuropathy. Another Guillain-Barré syndrome variant. **Neurology**, v. 61, p. 617-622, 2003.

DE LA DORNONVILLE, C.C.; JAKOBSEN, J. Residual neuropathy in long-term population-based follow-up of Guillain-Barré syndrome. **Neurology**, v. 64, p. 246-253, 2005;

FLETCHER, D.D. *et al.* Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. **Neurology**, v. 54, p. 2311-2315, 2000.

GOODFELLOW, J.A. *et al.* Overexpression of GD1a ganglioside sensitizes motor nerve terminals to anti-GD1a antibody-mediated injury in a model of acute motor axonal neuropathy. **J Neurosci**, v. 25, p. 1620-8, 2005.

GREENSHIELDS, K.N. *et al.* The neuropathic potential of anti-GM1 autoantibodies is regulated by the local glycolipid environment in mice. **J Clin Invest**, v. 119, p. 595-610, 2009.

GRIFFIN, J.W. *et al.* Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. **J Neurocytol**, v. 25, p. 33-51, 1996.

GUILLAIN, G. *et al.* Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. **Bull Soc Med Hop Paris**, v. 28. P. 1462-1470, 1916.

HADDEN, R.D. *et al.* Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group. **Ann Neurol**, v. 44, p. 780-788, 1998.

HADDEN, R. D. *et al.* Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. **Neurology**, v. 56, p. 758-765, 2001.

HAFER-MACKO, C. *et al.* Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. **Ann Neurol**, v. 40, p. 635-44, 1996.

HALSTEAD, S.K. *et al.* Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. **Brain**, v. 131, p. 1197-208, 2008.

HAYMARKER, W.E.; KERNOHAN, J.W. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. **Medicine**, v. 28, p. 59-141, 1949.

HO, T.W. *et al.* Patterns of recovery in the Guillain-Barré syndromes. **Neurology**, v. 48, p. 695-700, 1997.

HO, T. *et al.* Guillain-Barré Syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. **Brain**, v. 118, p. 597-605, 1995.

HUGHES, R.A.; CORNBATH, D.R. Guillain-Barré syndrome. **Lancet**, v. 366, p. 1653-1666, 2005.

HUGHES, R.A. *et al.* Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. **Lancet**, v. 2, p. 750-3, 1978.

HUGHES, R.A. *et al.* Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. **Brain**, v. 130, p. 2245-2257, 2007.

JACOBS, B. C. *et al.* The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré Syndrome: a case-control study. **Neurology**, v. 51, p. 110-115, 1998.

KAO, J.C. *et al.* Neurological complications associated with anti-Programmed Death (PD-1) antibodies. **JAMA**, v. 74, p. 1216-22, 2017.

KOKUBUN, N. *et al.* The demyelination neurophysiological criteria can be misleading in *Campylobacter jejuni*-related Guillain-Barré syndrome. **Clin Neurophysiol**, v. 124, p. 1671-1679, 2013.

KOKUBUN, N. *et al.* Conduction block in acute motor axonal neuropathy. **Brain**, v. 133, p. 2897-2908, 2010.

KUWABARA, S.; YUKI, N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. **Lancet Neurol**, v. 12, p. 1180-1188, 2013.

KUWABARA, S. *et al.* Two patterns of clinical recovery in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. **Neurology**, v. 51, p. 1656-1660, 1998.

LEWIS, R.A. Neuropathies associated with conduction block. **Curr Opin Neurol**, v. 20, p. 525-30, 2007.

LOPEZ, P.H. *et al.* Passive transfer of IgG anti-GM1 antibodies impair peripheral nerve repair. **J Neurosci**, v. 30, p. 9533-41, 2010.

MISAWA, S. *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicenter, double-blind, randomized phase 2 trial. **Lancet Neurol**, v. 17, p. 519-29, 2018.

MCGROGAN, A. *et al.* The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: a systematic literature review. **Neuroepidemiology**, v. 32, p. 150-163, 2009.

MCKHANN, G.M. *et al.* Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. **Lancet**, v. 338, p. 593-97, 1991.

MORI, M.; KUWABARA, S. Fisher syndrome, **Curr Treat Options Neurol**, v. 13, p. 71-78, 2011.

OLNEY, R.K. Guidelines in electrodiagnostic medicine: consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. **Muscle Nerve**, v. 8 (Suppl), p. S225-9, 1998.

PINEDA, A.A. *et al.* Preventive and therapeutic effects of the selective Rho-kinase inhibitor fasudil on experimental autoimmune neuritis. **J Neurol Sci**, v. 306, p. 115-20, 2011.

RAJABALLY, Y.A. *et al.* Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 0, p. 1-5, 2014.

ROCHA, M.S. *et al.* Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatria**, v. 62, p. 33-37, 2004.

SEIVAR, J.J. *et al.* Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and metanalysis. **Neuroepidemiology**, v. 36, p. 123-133, 2011.

SEKIGUCHI, Y. *et al.* Anti-ganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 83, p. 23-8, 2012.

SUZUKI, K. *et al.* Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. **Glia**, v. 55, p. 746-57, 2007.

UNCINI, A.; KUWABARA, S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. **Clin Neurophysiol**, v. 123, p. 1487-1495, 2012.

UNCINI, A. *et al.* Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 81, p. 1157-1163, 2010.

UNCINI, A. *et al.* Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: criteria sets and sparse linear discriminant analysis. **Clinical Neurophysiology**, 2017.

VAN DEN BERG, B. *et al.* Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Nature Reviews**, v. 10, p. 469-482, 2014.

VAN DOORN, P.A.; RUTS, L; JACOBS, B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. **Lancet Neurol**, v. 7, p. 939-950, 2008.

VUCIC, S. *et al.* Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Clin Neurophysiol**, v. 115, p. 2329-2335, 2004.

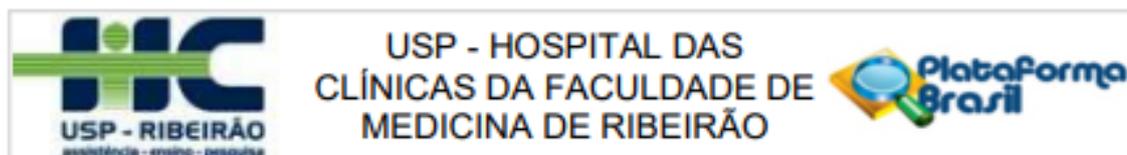
WACHIRA, V.K. *et al.* Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré Syndrome 2007-2017: what has changed? **Trop Med Int Health**, v. 24, p. 132-42, 2019.

YUKI, N.; HARTUNG, H.P. Guillain-Barré syndrome. **N Engl J Med**, p. 2294-2304, 2012.

ZHANG, G. *et al.* Erythropoietin enhances nerve repair in anti-ganglioside antibody-mediated models of immune neuropathy. **PLoS One**, v. 6(10), p. 27067, 2011.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMRP-USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CLASSIFICAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ BASEADA EM ESTUDOS SERIADOS

Pesquisador: CAROLINE SPOSITO BRITO GERMANO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93498618.1.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.791.834

Apresentação do Projeto:

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença heterogênea marcada por paralisia flácida aguda, com fraqueza proximal simétrica dos membros e hipo/arreflexia, que atinge seu nadir geralmente em até 4 semanas. Sintomas sensitivos geralmente começam distalmente e acometimento de nervos cranianos pode ocorrer em alguns pacientes. Vários subtipos da SGB já foram descritos, baseado em diferenças clínicas, eletrofisiológicas e histológicas. Os subtipos mais conhecidos são PIDA (polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda) e AMAN (neuropatia axonal motora aguda). Alguns pacientes com SGB axonal podem apresentar comprometimento tanto de fibras motoras quanto sensitivas, forma denominada AMSAN (neuropatia axonal sensitivomotora aguda). O estudo da condução nervosa através da eletroneuromiografia corrobora a hipótese clínica de SGB e distingue entre os subtipos desmielinizante e axonal. Os achados neurofisiológicos na AMAN podem ser complexos. Alguns pacientes apresentam alentecimento ou bloqueio de condução transitório, que pode evoluir para degeneração axonal ou rapidamente se reverter durante o curso da doença, fenômeno conhecido como falha de condução reversível, que mimetiza um quadro desmielinizante. Além disso, outros achados no estudo da neurocondução que sugerem desmielinização podem ser detectados na fase aguda da SGB axonal. Pacientes com esta apresentação podem ser falsamente diagnosticados como PIDA, erro que pode ser evitado com a realização de estudo eletrofisiológico seriado.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

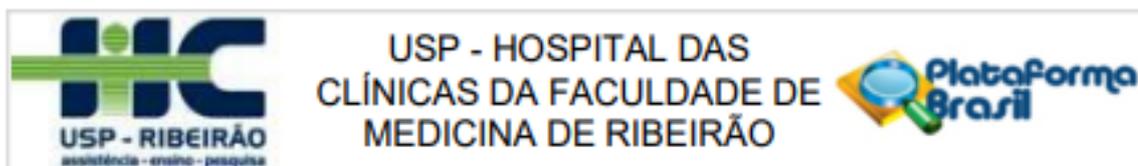
UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.791.834

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a acurácia da classificação inicial eletrofisiológica nos subtipos da Síndrome de Guillain-Barré.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Considerando que serão obtidos dados clínicos de pacientes atendidos no HC-FMRP-USP, existe o risco potencial de quebra do sigilo e confidencialidade.

Com o intuito de evitar tal dano, todos os dados utilizados no estudo permanecerão no HC-FMRP-USP e não serão registrados os nomes dos pacientes, apenas o seu registro hospitalar.

Benefícios: Não haverá benefícios imediatos para o paciente. Porém, com os achados do estudo, esperamos contribuir para o entendimento da SGB e a sua divisão acurada nos subtipos já identificados, o que poderá auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas para cada variante da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional, retrospectivo, transversal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita-se a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, considerando que o trabalho trata-se de revisão diagnóstica através da análise exclusiva dos prontuários. Além disso, alguns casos evoluíram com óbito e grande parte dos pacientes já não fazem mais seguimento clínico no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, uma vez que a Síndrome de Guillain-Barré é uma doença aguda, auto-limitada e não recorrente. É garantido o sigilo e a confidencialidade dos dados de todos os participantes da pesquisa.

Recomendações:

não se aplica

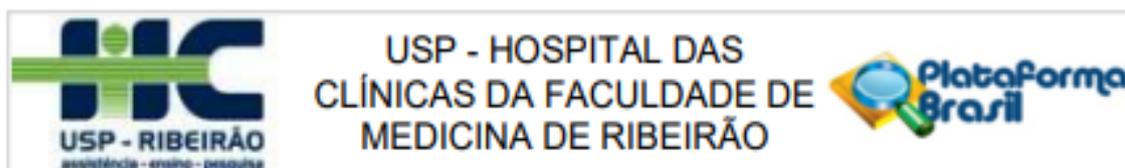
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.791.834

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1162484.pdf	11/07/2018 13:37:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.docx	11/07/2018 13:36:49	CAROLINE SPOSITO BRITO GERMANO	Aceito
Outros	UPC.pdf	11/07/2018 13:35:33	CAROLINE SPOSITO BRITO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/07/2018 13:35:01	CAROLINE SPOSITO BRITO GERMANO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	05/07/2018 10:37:46	CAROLINE SPOSITO BRITO	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	05/07/2018 10:33:46	CAROLINE SPOSITO BRITO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/07/2018 10:13:42	CAROLINE SPOSITO BRITO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 31 de Julho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO B – Escala de Incapacidade da Síndrome de Guillain Barré

0 Saudável

1 Sintomas e sinais mínimos de neuropatia, mas capaz de realizar trabalhos manuais e correr

2 Capaz de andar sem assistência (5 metros em um espaço aberto), mas incapaz de realizar trabalhos manuais e correr

3 Capaz de andar com auxílio de uma bengala, andador ou outro suporte (5 metros em um espaço aberto)

4 Restrito ao leito ou à cadeira de rodas

5 Necessidade de ventilação mecânica por, pelo menos, parte do tempo

6 Óbito

Fonte: HUGHES et al., 1978 e PLASMA EXCHANGE/SANDOGLOBULIN GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME TRIAL GROUP, 1997

ANEXO C – Critérios diagnósticos do NINDS Modificados

Características clínicas obrigatórias para o diagnóstico da SGB clássica

- Fraqueza progressiva, flácida e bilateral em membros inferiores e superiores (às vezes inicialmente só em membros inferiores)
- Reflexos osteotendinosos diminuídos ou abolidos nos membros fracos
- Ausência de um diagnóstico alternativo

Características clínicas adicionais

- Curso monofásico, com tempo entre início dos sintomas e platô de 12 horas a 28 dias
- Simetria relativa dos sintomas
- Sintomas ou sinais sensitivos leves
- Envolvimento de nervos cranianos (facial, bulbar e oculomotor)
- Disfunção autonômica
- Ausência de febre no início dos sintomas neurológicos

Análise do LCR

- Células brancas <50/μl (usualmente <10)
- Aumento de proteínas (após uma semana)

Estudo da condução nervosa

- Consistente com alentecimento ou bloqueio da condução

Fonte: Traduzido dos critérios propostos por Asbury e Cornblath, 1990

ANEXO D - Critérios eletrodiagnósticos para SGB de Ho e Hadden

1) PIDA

Presença de pelo menos um dos critérios em dois nervos **OU** pelo menos dois critérios em um nervo se todos os outros nervos forem inexcitáveis e a amplitude do PAMC distal for \geq 10% do limite inferior da normalidade (LIN):

- Velocidade de condução (VC) motora $<90\%$ LIN ($<85\%$ LIN se a amplitude do PAMC distal for $<50\%$ LIN)
- Latência motora distal $>110\%$ do limite superior da normalidade (LSN) ($>120\%$ LSN se a amplitude do PAMC distal for $<100\%$ LIN)
- Dispersão temporal inequívoca
- Bloqueio de condução (Amplitude do PAMC proximal/PAMC distal <0.5 **E** amplitude do PAMC distal $>20\%$ LIN)
- Latência mínima da onda F $>120\%$ LSN

2) AMAN

- Ausência dos critérios de desmielinização acima em qualquer nervo (exceção: um componente mielínico permitido em um nervo se a amplitude do PAMC distal for $<10\%$ LIN)

E

- Amplitude do PAMC distal $<80\%$ LIN no mínimo em dois nervos

3) Inexcitável

PAMC distal ausente em todos os nervos (ou presente em só um nervo com amplitude do PAMC distal $<10\%$ LIN)

4) Inconclusivo / indeterminado

Não preenche exatamente os critérios para nenhum dos grupos acima

Fonte: Traduzido dos critérios propostos por Hadden et al., 1998

ANEXO E – Critérios eletrodiagnósticos para SGB de Rajabally

1) PIDA

>> Pelo menos um dos critérios em pelo menos dois nervos:

- VC motora <70% LIN
- Latência motora distal >150% LSN
- Latência mínima da onda F >120% LSN ou >150% LSN se a amplitude do PAMC distal for <50% LIN

>> OU

- Onda F ausente em dois nervos com amplitude do PAMC distal $\geq 20\%$ LIN, com um parâmetro adicional em outro nervo

>> OU

- Amplitude do PAMC proximal/PAMC distal <0,7 em dois nervos (exceto nervo tibial), com um parâmetro adicional em outro nervo

2) SGB axonal, incluindo formas inexcitáveis

- SGB axonal:

Ausência dos critérios de desmielinização acima em qualquer nervo (exceção: um componente mielínico permitido em um nervo com a amplitude do PAMC distal <10% LIN) **E** no mínimo um dos seguintes critérios:

- Amplitude do PAMC distal <80% LIN no mínimo em dois nervos
- Onda F ausente em dois nervos com amplitude do PAMC $\geq 20\%$ LIN na AUSÊNCIA de qualquer componente desmielinizante em qualquer nervo
- Amplitude do PAMC proximal/PAMC distal <0,7 em dois nervos (exceto o tibial)
- Onda F ausente em um nervo com amplitude do PAMC distal $\geq 20\%$ LIN OU com amplitude PAMC proximal/PAMC distal <0,7 em um nervo (exceto nervo tibial); E além disso, com amplitude do PAMC distal <80% LIN em outro nervo

- Inexcitável:

PAMC distal ausente em todos os nervos (ou presente em só um nervo com amplitude do PAMC distal <10% LIN)

3) Inconclusivo / indeterminado

Exame com alterações que não preenchem os critérios para nenhum dos grupos acima

Fonte: Traduzido dos critérios propostos por Rajabally et al., 2015

ANEXO F – Critérios eletrodiagnósticos para SGB de Kuwabara

1) PIDA

>> **No PRIMEIRO OU SEGUNDO exame**, no mínimo um dos critérios em pelo menos dois nervos:

- VC motora <70% LIN
- Latência motora distal >130% LSN
- Duração do PAMC distal >120% LSN
- Duração do PAMC proximal/PAMC distal >130%
- Latência mínima da onda F >120% LSN

OU um dos critérios acima em um nervo MAIS

- Onda F ausente em dois nervos com amplitude do PAMC distal >20% LIN
- PAS do nervo ulnar com amplitude alterada e PAS do nervo sural com amplitude normal

2) SGB axonal

AMAN

>> **No PRIMEIRO E SEGUNDO exame**, nenhum dos critérios para PIDA em qualquer nervo (componentes mielínicos permitidos em um nervo se a amplitude do PAMC distal for <20% LIN)

>> **No PRIMEIRO exame**, no mínimo um dos critérios abaixo presente em dois nervos:

- Amplitude do PAMC distal <80% LIN
- Amplitude do PAMC proximal/PAMC distal <0,7 (exceto nervo tibial)
- Onda F ausente isolada (ou <20% de persistência)

>> No SEGUNDO exame:

No mínimo um dos critérios abaixo presente em dois nervos é evidência de **DEGENERAÇÃO AXONAL:**

- Amplitude do PAMC distal com persistência da redução ou piora evolutiva
- Amplitude do PAMC proximal/PAMC distal <0,7 no primeiro exame que melhora devido à redução da amplitude do PAMC distal sem aumento da dispersão temporal (duração do PAMC distal <130% e razão da duração do PAMC proximal/distal <130%)

No mínimo um dos critérios abaixo presente em dois nervos é evidência de **FALHA REVERSÍVEL DA CONDUÇÃO:**

- Amplitude do PAMC distal com aumento >150% sem aumento da duração do PAMC distal (<130% LSN)

- Amplitude do PAMC proximal/PAMC distal $<0,7$ no primeiro exame que melhora mais que 0,2 devido ao aumento do PAMC proximal sem dispersão temporal (duração do PAMC proximal/distal $<130\%$)
- Onda F ausente isolada (ou $<20\%$ de persistência) que recupera sem aumento da latência mínima ($<120\%$ LSN)

AMSAN

>> No PRIMEIRO exame:

- Os mesmos critérios para AMAN nos nervos motores **E**
- Amplitude do PAS $<50\%$ LIN em pelo menos dois nervos

>> No SEGUNDO exame:

- Evidência de degeneração axonal e falha reversível da condução em nervos motores assim como na AMAN
- **Há evidência de degeneração axonal em nervos sensitivos** se a amplitude do PAS em dois nervos alterados mantém-se estável ou diminui
- **Há evidência de falha reversível da condução em nervos sensitivos** se a amplitude do PAS em dois nervos aumentou ($>50\%$ no mediano e ulnar e $>60\%$ no sural)

3) Inexcitável

No PRIMEIRO exame, PAMC distal ausente em todos os nervos (ou presente em apenas um nervo com a amplitude do PAMC distal $<10\%$ LIN)

4) Inconclusivo / indeterminado

No PRIMEIRO exame, achados anormais não preenchendo nenhum dos critérios acima

Fonte: Traduzido dos critérios propostos por Kuwabara et al., 2017