

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

Virginia Kagure Wachira

**Etiologia da síndrome de Guillain-Barré – uma revisão sistemática de
literatura: o que mudou em 10 anos?**

Brasília
2018

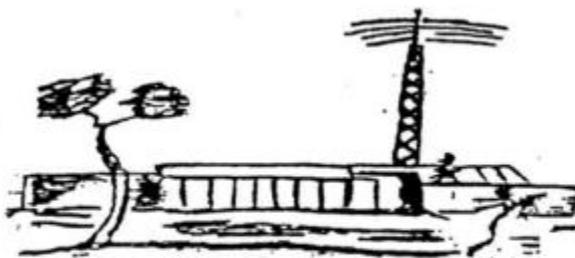
Etiologia da síndrome de Guillain-Barré – uma revisão sistemática de literatura: o que mudou em 10 anos?

Virginia Kagure Wachira

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

Orientadora: Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira.

Co-orientador: Professor Doutor Henry Maia Peixoto



Brasília

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

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

We WACHIRA, VIRGINIA KAGURE
Etiologia da síndrome de Guillain-Barré - uma revisão
sistemática de literatura: o que mudou em 10 anos? /
VIRGINIA KAGURE WACHIRA; orientador Maria Regina Fernandes
de Oliveira; co-orientador Henry Maia Peixoto. --
Brasília, 2018.
123 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2018.

1. Síndrome de Guillain-Barré. 2. Polirradiculoneuropatia
Desmielinizante Inflamatória Aguda. 3. Polineuropatia
Inflamatória Aguda. 4. Polirradiculoneuropatia
Desmielinizante. 5. Revisão Sistemática. I. de Oliveira,
Maria Regina Fernandes , orient. II. Peixoto, Henry Maia ,
co-orient. III. Título.

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

02 de fevereiro de 2018

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira (presidente)
Universidade de Brasília.

Doutora Flávia Tavares Silva Elias (membro)
Fundação Oswaldo Cruz

Professor Doutor Ernani Pires Maciel (membro)
Escola Superior de Ciências da Saúde

Professor Doutor Wildo Navegantes (suplente)
Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

A minha mãe Charity Wachira e meu pai Peter Weru (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora professora Dr^a Maria Regina Fernandes, um agradecimento carinhoso pela partilha do saber, contribuições valiosas para o trabalho, compreensão, competência, disponibilidade e por acreditar no meu potencial.

Ao meu co-orientador Dr. Henry Peixoto pelos ensinamentos, dedicação, pelo papel essencial no desenvolvimento desse trabalho e disponibilidade de orientar sempre que necessário.

Aos meus familiares do Quênia.

A minha tia Agnes Kariuki (*in memoriam*), pelo exemplo de vida, por ter contribuído na realização dos meus sonhos académicos, por ter sido minha fortaleza nos momentos de angústia até a sua partida no começo dessa jornada. A família do Messias Oliveira por ter aberto as portas da sua casa, me deixar fazer parte da família e me fazer sentir em casa no Brasil.

Aos meus conterrâneos Eddah Otieno, Paul Korir e Rawlings Onserio pelos momentos agradáveis que reduzem a saudade de casa.

Ao Stephen Delaedem pela amizade, paciência e incentivo.

Aos meus amigos e colegas de mestrado.

Aos professores e funcionários do Núcleo de Medicina Tropical.

A todos que de uma maneira contribuíram para que esta etapa académica pudesse ser concluída.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma da revisão e busca de artigos publicados, 2007 a 2017.....	57
Figura 2	Distribuição dos artigos de etiologia da Síndrome de Guillain-Barré, segundo ano de publicação, 2007 a 2017	58
Figura 3	Distribuição dos artigos selecionados segundo agente etiológico e ano de publicação, 2007 a 2017	63
Figura 4	Distribuição dos artigos selecionados segundo local de estudo e ano de publicação, 2007 a 2017	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fatores infecciosos e não infecciosos desencadeadores da Síndrome de Guillain-Barré	27
Quadro 2	Critérios de Brighton	29
Quadro 3	Estrutura da pergunta de pesquisa, segundo o acrônimo PECOS	45
Quadro 4	Distribuição dos artigos selecionados segundo a região de estudo, 2007 a 2017	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos artigos selecionados segundo o desenho metodológico, 2007 a 2017	59
Tabela 2	Distribuição dos artigos selecionados segundo agente etiológico, 2007 a 2017.....	60
Tabela 3	Principais características e medidas de associação dos estudos de coorte selecionados, 2007 a 2017	67
Tabela 4	Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017	69
Tabela 5	Principais características e medidas de associação dos estudos denominados Self Controlled Case Series e Self Controlled Risk Interval, 2007 a 2017.....	76
Tabela 6	Avaliação de qualidade dos estudos de coorte conforme as categorias e os critérios do Newcastle Ottawa Scale, 2017 ..	82
Tabela 7	Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de coorte, de acordo com as categorias e os critérios preconizadas pelo Newcastle Ottawa Scale, 2017	83
Tabela 8	Avaliação de qualidade dos artigos de caso-controle conforme as categorias e os critérios do Newcastle Ottawa Scale, 2017	84
Tabela 9	Qualidade das evidências baseadas no conjunto de artigos de caso-controle, de acordo com as categorias preconizadas pelo Newcastle Ottawa Scale, 2017	86
Tabela 10	Avaliação de qualidade dos estudos de Self Controlled Case Series/ Self Controlled Risk Interval conforme as categorias e os critérios do Newcastle Ottawa Scale, 2017.....	87
Tabela 11	Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de <i>Self Controlled Case Series/Self Controlled Risk Interval</i> , de acordo com as categorias preconizadas pelo <i>Newcastle Ottawa Scale</i> , 2017.....	89

APÊNDICE

Apêndice 1	Estratégia de Busca	112
Apêndice 2	Artigos incluídos e excluídos da Revisão Sistemática	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SGB	Síndrome de Guillain-Barré
PDIA	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda
SMF	Síndrome de Miller Fisher
LCR	Líquido cefalorraquidiano
EB	Encefalite de Bickerstaff
AMAN	Neuropatia axonal motora aguda
AMSAN	Neuropatia motora e sensorial aguda
HIV	Vírus de imunodeficiência humana
PDIC	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica
ZIKV	Vírus Zika
CHIKV	Vírus de chikungunya
RNA	Ácido ribonucleico
PF	Polinésia Francesa
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
PRNT	<i>Plaque Reduction Neutralization Test</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
MS	Ministério de Saúde
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
RS	Revisão sistemática
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
PICOS	População; intervenção; comparação e desfecho
SCCS	<i>Self controlled case series</i>

SCRI	<i>Self controled risk interval</i>
EBSCO	<i>EBSCOhost Reseach Databases</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
LILACS	<i>Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
<i>C. jejuni</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
EU	Estados Unidos
HPV4	Vacina quadrivalente contra o Papilomavírus Humano
OR	<i>Odds Ratio</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
RI	<i>Relative Incidence</i>
IC	Intervalo de Confiança

FINANCIAMENTO

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

Apoio financeiro: Bolsa de mestrado no período de 24 meses.

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO	20
1.1 História da Síndrome de Guillain-Barré.....	20
1.2 Clínica e Fisiopatogenia.....	22
1.2.1 Variantes da Síndrome de Guillain-Barré	23
1.3 Epidemiologia.....	25
1.3.1 Fatores precedentes	26
1.4 Diagnóstico	28
1.5 Tratamento.....	30
1.6 Prognóstico	31
1.7 Síndrome de Guillain-Barré e Vírus Zika.....	31
1.7.1 Transmissão	32
1.7.2 Patogênese e manifestações clínicas	33
1.7.3 Diagnóstico	33
1.7.4 Estratégias de Prevenção e Tratamento.....	34
1.7.5 Epidemia do vírus Zika no Brasil e no Mundo.....	35
1.7.6 ZIKV e suas complicações neurológicas	37
1.7.6.1 Microcefalia e a Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika	37
1.7.6.2 Síndrome de Guillain-Barré.....	38
1.8 Estudos epidemiológicos considerados na revisão.....	39
2. JUSTIFICATIVA.....	42
3.OBJETIVOS.....	43
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	43
4. METODOLOGIA	44
4.1 Tipo de estudo	44
4.2 Pergunta norteadora da revisão sistemática	44
4.3 Fontes para a coleta dos dados	45
4.4 Estratégia de busca	45
4.5 Critérios de Elegibilidade	46
4.6 Seleção dos artigos e extração dos dados	47

4.7 Avaliação da qualidade dos estudos.....	47
4.7.1 Avaliação da qualidade dos artigos de coorte.....	48
4.7.2 Avaliação de qualidade dos artigos de caso-controle.....	50
4.7.3 Avaliação de qualidade dos artigos <i>Self Controlled Case Series</i> e <i>Self controlled Risk Interval</i>	52
4.8 Questões Éticas	55
5. RESULTADOS.....	56
5.1 Seleção dos artigos.....	56
5.2 Principais achados dos estudos, segundo agentes etiológicos selecionados: Zika, Dengue, <i>Campylobacter jejuni</i> e Vacinação	89
5.2.1 Zika e dengue	90
5.2.3 <i>Campylobacter jejuni</i>	90
5.2.4 Vacina Influenza	91
5.2.5 Outras vacinas	93
5.2.6 Outros agentes infecciosos.....	93
6. DISCUSSÃO	95
7. CONCLUSÕES	101
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
9. APÊNDICES	112
9.1 APÊNDICE 1:Estratégia de busca nos bases de dados	112
9.2 APÊNDICE 2: Artigos incluídos e excluídos da Revisão Sistemática. ..	115

RESUMO

Introdução: A síndrome de Guillain-Barré é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, de natureza autoimune que afeta o sistema nervoso periférico e geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo. Vários antecedentes etiológicos infecciosos e não infecciosos têm sido associados com a síndrome. A infecção por bactéria *Campylobacter jejuni* é a causa mais associada com a síndrome, entre outras infecções como *citomegalovírus*, vírus Epstein-Barr, sarampo, vírus de influenza A, *Mycoplasma pneumoniae*, enterovirus D68, hepatite A, B, C e o vírus Zika. **Objetivo:** Descrever os fatores associados ao desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré por meio de revisão da literatura científica e descrever as publicações com enfoque epidemiológico relacionadas à Síndrome de Guillain-Barré antes, durante e depois da epidemia do vírus Zika no Brasil e no mundo, com foco na sua etiologia. **Método:** Uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos a respeito da etiologia da Síndrome de Guillain-Barré publicados no período de 2007 a 2017, antes, durante e depois da epidemia de Zika vírus. As bases de dados utilizados foram *EBSCOhost Reseach Databases*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando *Newcastle Ottawa Scale*. Seguiu os passos da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* para o seu relato. **Resultados:** Um total de 224 artigos foi identificado após a busca nas bases de dados especificadas e após a aplicação dos critérios de inclusão 34 artigos foram selecionados para o estudo, após a leitura completa. Desses artigos, 17 usaram desenho de caso-controle, oito de coorte, cinco *Self Controlled Case Series*, dois de *Self Controlled Risk Interval* e dois com desenhos mistos. A qualidade global dos artigos foi considerada alta em relação à maioria dos itens avaliados. Vários agentes etiológicos tiveram resultados indicativos de associação com a síndrome de Guillain-Barré, entre eles: *Campylobacter jejuni*, vacina da influenza: pandêmica e sazonal, vírus Zika, *Mycoplasma pneumoniae*, infecção respiratória e gastrointestinal. No período estudado, não houve aumento anual importante no número de estudos que atenderam os critérios de inclusão apesar dos dois

eventos de grande impacto na saúde coletiva: a pandemia do vírus da Influenza H1N1 em 2009 e a epidemia do vírus Zika, a partir de 2015 nas Américas. Os agentes encontrados são, na maioria, os mesmos relatados antes do período do estudo. A relação com cirurgias, vírus chikungunya, vírus Zika e a vacina quadrivalente do papilomavírus humano nas meninas (HPV 4 Gardasil) destacam-se como novidades na lista dos diversas possíveis agentes desencadeadores da síndrome de Guillain-Barré relatados no período estudado. Não foram identificados estudos realizados no Brasil nesse período.

Conclusões: Os resultados dessa revisão sistemática podem contribuir para o conhecimento dos principais agentes etiológicos envolvidos no desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré e subsidiar a tomada de decisões em saúde, assim como guiar futuras pesquisas, especialmente no momento em que o Brasil vem vivenciando o aumento de casos da síndrome, chamando atenção da comunidade acadêmica, dos serviços de saúde, da comunidade e da imprensa.

ABSTRACT

Introduction: Guillain-Barré syndrome is an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, autoimmune in nature that affects the peripheral nervous system and usually triggered by an acute infectious process. Several background infectious and non-infectious etiological factors have been associated with the syndrome. *Campylobacter jejuni* infection is commonly associated with the syndrome among other infectious causes like *citomegalovirus*, Epstein-Barr virus, measles, influenza virus, *Mycoplasma pneumoniae*, enterovirus D68, hepatitis A, B, C and Zika virus. **Objective:** Describe factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome by reviewing scientific literature and describing publications with epidemiological approach related to Guillain-Barré Syndrome before, during and after the epidemic of Zika virus in Brazil and in the world with a focus on its etiology. **Method:** Systematic review of epidemiological studies about the etiology of Guillain-Barré syndrome published between 2007 and 2017, before, during and after Zika virus epidemic. The data bases used were EBSCOhost Research Databases, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online and *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*. The quality of the studies was evaluated using the Newcastle Ottawa Scale. The study report followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Results:** 224 articles were identified after the search in the databases specified and the application of the inclusion criteria, 34 articles were selected for the study after their complete scan. Among the selected articles, 17 had case control design, eight had cohort, five self-controlled case series and two self-controlled risk interval. The quality of the studies was considered good in relation to most of the items evaluated. Many etiological agents had results indicative of association with Guillain-Barré syndrome, among them *Campylobacter jejuni*, influenza vaccine both pandemic and seasonal vaccines, respiratory infection, gastrointestinal infection among others. The etiological agents found are in most part the same reported prior to the study period. The association with surgeries, chikungunya virus, Zika virus and quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil in girls) stand out as new

etiological agents in the list of the various possible agents that trigger Guillain-Barré syndrome reported in the study period. There were no Brazilian studies identified during this period. **Conclusions:** The results of this systematic review can contribute to the knowledge of the main etiological agents involved in the development of Guillain-Barré syndrome and aid in the decision-making process in the health sector, as well as to guide future research especially in Brazil at a time that the increase of cases of the syndrome is attracting the attention of the academic community, health services, the citizens and the press.

1.INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, de natureza autoimune que afeta o sistema nervoso periférico; geralmente é desencadeada por um processo infeccioso agudo (Anand & Kakadia, 2010). É a causa mais comum de paralisia flácida no mundo (Freitas, 2017).

1.1 História da Síndrome de Guillain-Barré

A descrição inicial da SGB foi feita pelo Jean Baptiste Octave Landry de Théizillat em 1850. No seu relatório “*Note sur la paralysie ascendante aigue*”, ele descreveu a sintomatologia de 10 pacientes que havia atendido. Os sintomas apresentavam-se de três formas: paralisia ascendente sem sinais e sintomas sensoriais; paralisia com anestesia ascendente e um distúrbio progressivo caracterizado pela paralisia e uma perda sensorial leve. O seu primeiro paciente foi um homem de 43 anos que após um quadro febril apresentou fraqueza e dormência nos dedos das mãos e dos pés, evoluindo com perda sensorial, paralisia dos membros inferiores, dificuldade respiratória, disfagia, febre e tosse. Ele foi a óbito na terceira semana. A diferença marcante entre o relatório de Landry e aquele descrito pelo Guillain, Barré and Strohl, anos depois, decorre do fato de Landry não ter feito a punção lombar, pois esse procedimento somente foi introduzido como procedimento diagnóstico por Quincke em 1891 (Freitas, 2017).

William Osler em “*The Principles and Practice of Medicine*”, relatou sobre uma paralisia ascendente que referiu como uma polineurite infecciosa aguda, porém os neurologistas Guillain e Barré não aceitaram a descrição pois o paciente do Osler apresentou febre antes do início da doença e não houve uma punção lombar. Em 1828 em Paris na França, Auguste François Chomel descreveu uma paciente com distúrbios sensoriais nos membros superiores e inferiores, uma fraqueza ascendente com evolução aguda e com quadro de paralisia em poucos dias. Em 1881 Thomas Stewart em Edimburgo na Escócia, relatou três casos da mesma doença descrita por Chomel e chamou atenção para arreflexia dos tendões (Freitas, 2017).

Em 1916 os neurologistas franceses George Charles Guillain, Jean Alexandre Barré e André Strohl trabalhavam no centro neurológico do exército francês. Os cientistas descreveram dois soldados que eles tinham examinado no final de agosto e começo de setembro em 1916; ao fim de setembro, os soldados estavam em recuperação. No relatório, eles descreveram uma síndrome caracterizada pela dificuldade motora, ausência de reflexos tendinosos profundos com a preservação dos reflexos cutâneos, parestesia sem perda sensorial observável, dor à palpação dos grandes músculos e aumento de albumina no líquido cefalorraquidiano com dissociação albumino-citológica; esses achados clínicos e laboratoriais constituíram aspectos importantes para o diagnóstico da SGB (Asbury,1990; Willison et al, ,2016; Freitas, 2017). As características críticas da SGB foram bem descritas em 1916 quando os cientistas Guillain, Barré e Strohl publicaram um relatório no *Bulletin of the Society of Medicine of the Hospitals of Paris* na edição de Outubro 13 como o título “*Concerning a syndrome of radiculoneuritis with increased albumin in the cerebrospinal fluid without cellular reaction: remarks on its clinical characteristics and description of tendon reflexes.*” Os cientistas captaram os elementos essenciais da doença nesse relatório (Asbury,1990).

O termo “Síndrome de Guillain-Barré” foi utilizado pela primeira vez em 1927 por Draganesco e Claudian. Em 1936 Guillain publicou 10 casos de SGB não fatais e os seguintes achados: dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano, desenvolvimento de paralisia e parestesia ou dor com ou sem sintomas precedentes, paralisia flácida com início nos membros inferiores e depois nos membros superiores, espasmos fibrilatórios e atrofia leve dos músculos distais, arreflexia dos tendões, presença subjetiva de distúrbio sensorial, mudanças objetivas menores de sensibilidade, paralisia transitória dos nervos cranianos e distúrbio transitório de esfíncter. No mesmo ano, Alajouanine publicou outro caso com evolução fatal. Guillain e Barré recusaram-se a aceitar casos sem dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano e os casos que evoluíam para óbito. No entanto, dois anos depois, eles aceitaram que a síndrome pode ser fatal (Freitas, 2017).

Até 1938, Guillain tinha reconhecido várias formas da GBS, classificando-as em: forma inferior, forma espinhal e encefálica, forma encefálica e a polirradiculoneuropatia com alteração na consciência. Cerca de 20 anos depois,

Miller Fisher relatou uma variante atípica de polineurite idiopática aguda que se assemelhou a forma encefálica previamente sugerido pelo Guillain. Anos depois, Bickerstaff descreveu oito pacientes com oftamoplegia, ataxia e hipersonolência. Em 1994, Ropper descreveu as variantes faríngeo cervical braquial, paraparético e bifacial com parestesia, classificando-as como formas localizadas da SGB (Wakerley et al, 2014).

O primeiro caso no Brasil foi descrito pelo Antonio Rodrigues Mello a respeito de um soldado que, sem sintomatologia prévia, apresentou uma paralisia subaguda ascendente, distúrbios sensoriais leves nos membros, paralisia dos nervos trigêmeos e faciais e com dissociação albumino-citológica. O tratamento foi realizado com a administração de vitamina B por via intravenosa e intratecal e o paciente recuperou-se em poucas semanas. Mello acreditava que a doença era causada pela deficiência de vitamina B ou por causa de um vírus neurotrófico (Freitas, 2017).

1.2 Clínica e Fisiopatogenia

A SGB é caracterizada por início agudo, progressão rápida, fraqueza muscular simétrica, deambulação instável e hiporreflexia ou arreflexia. É uma causa frequente de neuropatia paralítica aguda. A fraqueza é predominantemente distal no início dos sintomas e muitos pacientes sentem uma dor neuropática. A síndrome apresenta uma fraqueza ascendente com fraqueza nos membros inferiores que se espalha para os membros superiores e rosto, causa fraqueza bulbar e dificuldades respiratórias e ocorre a perda dos reflexos dos tendões profundos. Às vezes, a fraqueza ocorre de forma simultânea em ambos os membros superiores e inferiores, ou pode iniciar e progredir a partir das mãos. O pico da fraqueza muscular ocorre entre duas a quatro semanas após o início dos sintomas. Os pacientes também apresentam sinais sensoriais, ataxia, disfunção autonômica e dor muscular que antecede a fraqueza em quase 30% dos pacientes. A doença pode progredir por até seis semanas após o início e 20% a 30% dos pacientes desenvolvem complicações que incluem insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica, pneumonia aspirativa, sepse, arritmia cardíaca, hipertensão arterial ou hipotensão, sudorese,

dismotilidade gastrointestinal, retenção urinária e constipação (Esposito et al, 2017).

A sua causa ainda é desconhecida, mas 50% a 70% dos casos aparecem uma ou duas semanas após uma infecção respiratória ou gastrointestinal ou outro estímulo imune que cause uma resposta autoimune exacerbada (Longo et al, 2017). Essa reação atinge os nervos periféricos e suas raízes espinhais, porém isso não ocorre sempre, pois, em 10% dos casos, os pacientes apresentam reflexos de tendões profundos normais ou rápidos (Wakerley, 2015). A variante mais comum é a polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (PDIA). A patogenia é resultado do dano na mielina que é causado principalmente pelo macrófagos ativados que penetram a membrana basal em volta dos fibras nervosas e, conseqüentemente, causam desmielinização. Na patogenia neuropatia axonal motora aguda da AMAN, ocorre alongamento do nódulo de *Ranvier* com distorção da mielina enquanto macrófagos suprajacentes invadem o espaço entre as células de *Schwann* e axônio deixando a bainha de mielina e o citoplasma das células de *Schwann*, intactos. Essas mudanças explicam a rápida recuperação de alguns pacientes (Jasti, et al, 2016).

1.2.1 Variantes da Síndrome de Guillain-Barré

A classificação das variantes é feita com base nos achados clínicos e eletrofisiológicos. As formas clínicas são categorizadas de acordo com seu padrão clínico, características dos membros afetados e envolvimento craniano. São consideradas como as formas localizadas da SGB: a variante faríngeo-cervical-braquial, paraparética e variante com fraqueza bifacial com parestesias. De acordo com os achados eletrofisiológicos, a SGB pode ser classificada em formas desmielizantes e axonal. A classificação baseia-se no tipo de fibra nervosa afetada (fibras motoras, sensitivas, ou ambos, cranianas ou autônomicas), na forma predominante de lesão de fibra nervosa (desmielinizante ou axonal) e alteração da consciência. A variante mais comum é a polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (PDIA) que é a forma clássica do SGB e está presente em cerca de 85% dos casos da SGB. PDIA é uma forma desmielinizante da SGB e ocorre desmielinização das fibras nervosas que segundo estudos patológicos é resultado de danos nas células de Schwann ou

na mielina, ao contrário da forma axonal onde ocorre danos nos nódulos de ranvier. É comum na América do Norte e na Europa e está fortemente associada à infecção pelo citomegalovírus. Em 90% dos pacientes, o curso da doença é monofásico. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas neurológicos e o nadir varia entre 12 horas a 28 dias, evoluindo com platô do curso clínico, seguido pela melhora (Wakerley, 2015; Poropatich,2010; Yuki et al ,2013; Pithadia &Kakadia, 2010; Wakerley et al, 2014).

A neuropatia axonal motora aguda (AMAN) é uma forma motora da SGB que prevalece mais na China, Japão e México. Na China, AMAN ocorre principalmente nas epidemias sazonais e afeta mais as crianças que adultos. Está fortemente associada com a infecção por *Campylobacter jejuni*. Os danos sensoriais e autônomos são mínimos. Estudos patológicos mostram dano nos neurônios axonais o que pode levar a sua degeneração. Em certos casos, AMAN pode ser diferenciada do PDIA pela presença de antecedente de diarreia e ausência de danos sensoriais e paralisia facial. A neuropatia motora e sensorial aguda (AMSAN) é uma forma grave do AMAN que se caracteriza por uma forma grave do envolvimento sensorial e motor, com início tardio e demora na recuperação. A patologia do AMSAN é semelhante a do AMAN (Michael, 2014; Yuki et al,2013).

A síndrome de Miller Fisher (SMF) é uma das variantes de SGB que é caracterizada por oftalmoplegia, arreflexia e ataxia sem fraqueza. É classificada como a variante axonal segundo os estudos eletrofisiológicos. A maioria dos pacientes apresenta pelo menos duas das características previamente descritas, elevação de proteínas no LCR e presença de anticorpos específicos. A sua frequência corresponde a 5 a 10 % do total de casos de SGB nos países ocidentais, sendo mais comum no Leste Asiático contribuindo com até 25% dos casos no Japão. Alguns casos do SMF podem evoluir para a forma clássica de SGB. Vale ressaltar que 5% dos casos clássicos de SGB pode ter oftalmoplegia. Encefalite de Bickerstaff (EB) é uma variante da SFM que é evidenciada pelo comprometimento de consciência, hiperreflexia, ataxia e oftalmoplegia e é caracterizada por ter um antecedente infeccioso, níveis elevados de proteína no LCR e presença de anticorpos GQ1. O prognóstico da SMF e da Encefalite de Bickerstaff é geralmente favorável. A maioria dos

pacientes recupera-se completamente em torno de seis meses, mesmo sem um tratamento específico (Donofrio, 2017).

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

1.3 Epidemiologia

A SGB tem incidência anual de 0,5 a 2 casos por 100.000 habitantes e a incidência eleva com a idade, chegando a 2,7 por cada 100.000 idosos acima de 80 anos. É rara entre as crianças menores de dois anos com a incidência de 0,6/100.000 por ano (Willison et al, 2016). Na América Latina e no Caribe, a incidência média é de 0,82 casos por 100.000 crianças menores de 15 anos. A incidência anual no Brasil entre 1990 e 1996 foi de 0,39 a 0,63 casos por 100.000 habitantes menores de 15 anos. Em estudo feito na cidade de São Paulo entre 1995 e 2002, a incidência anual foi de 0,6 casos por 100.000 habitantes (Ferrarini et al, 2011).

Vários estudos mostram que os homens estão mais propensos a adoecer que as mulheres com uma razão variando entre 1.1: 1 a 2:1. A explicação para a diferença na frequência entre os sexos ainda é desconhecida (Chió et al, 2003; Sejvar et al, 2011). A diferença na incidência entre as populações diferentes pode refletir as variações na suscetibilidade genética ou na exposição aos patógenos (Pithadia & Kakadia, 2010 & Esposito et al, 2017).

1.3.1 Fatores precedentes

Vários antecedentes etiológicos infecciosos e não infecciosos têm sido associados com a SGB (Quadro 1). A infecção por *Campylobacter jejuni* é a infecção mais associada com a síndrome, com uma frequência de 25 a 50% entre os pacientes adultos, sendo mais frequente nos países Asiáticos. O *Campylobacter jejuni* foi primeiramente associada à SGB em 1982, porém a associação é de difícil comprovação, visto que a bactéria é eliminada num período de 16 dias após a infecção e antes do início dos sintomas neurológicos que geralmente começam entre 10 dias a três semanas após o início do quadro da diarreia (Poropatich et al, 2010). Infecção pelo *C. jejuni* é geralmente associado à variante AMAN. Essa associação pode ser explicada pelo processo de mimetismo molecular. O lipopolissacarídeo bacteriano induz a produção de anticorpos IgG, IgA e IgM contra os gangliosídeos humanos. Essa reatividade cruzada entre os epitópos do *C. jejuni* e os gangliosídeos dos nervos periféricos causam danos, levando ao desenvolvimento da SGB (Wakerley & Yuki, 2013, Pithadia & Kakadia, 2010).

Outras infecções associados com SGB são: citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, sarampo, vírus de influenza A, *Mycoplasma pneumoniae*, enterovirus D68, hepatite A, B, C e o vírus Zika (ZIKV) (Esposito et al, 2017). A notificação dos primeiros casos de SGB associados ao ZIKV ocorreu na Polinésia Francesa entre outubro de 2013 e abril de 2014. Foram relatados 41 casos entre os pacientes positivos para o ZIKV, sem óbito (Lormeau et al, 2016).

Além dos fatores infecciosos, a SGB pode manifestar-se após a vacinação. Os primeiros casos relacionados às vacinas foram notificados após a vacinação de influenza, (gripe suína H1N1) em Nova Jersey em 1976 a 1977. O risco relativo estimado foi de 7,6 indicado uma significância estatística nas seis semanas de administração da vacina. O risco de desenvolver a SGB foi um pouco menos que um para cada 100 mil indivíduos vacinados o que levou o programa de vacinação a ser suspenso. Desde então, vários estudos tem sido publicados, mas mostram pouca evidencia ou ausência de risco para desenvolver a SGB após a administração da vacina de influenza ou de outras vacinas (Orbach et al, 2010; Sejvar et al, 2009; Schoberger et al, 1979). Casos após cirurgia ou trauma craniano, também foram descritos na literatura, mas a

etiologia relacionada a esses fatores ainda não é conhecida (Anand & Kakadia, 2010).

Quadro 1: Fatores infecciosos e não infecciosos desencadeadores do Síndrome de Guillain-Barré

<p>Fatores Infecciosos</p> <p>Bacterianas</p> <p><i>Camplobacter jejuni</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Especies de Salmonela</i></p> <p>Virais</p> <p>Citomegalovírus</p> <p>Vírus do Epstein Barr</p> <p>Vírus do Varicella-Zoster</p> <p>Vírus de Influenza</p> <p>Vírus de imunodeficiência humana</p> <p>Vírus Zika</p> <p>Fatores não infecciosos</p> <p>Administração de gangliosídeos</p> <p>Cirurgia</p> <p>Vacina</p> <p>Influenza</p> <p>Antirrábica</p> <p>Meningocócica</p> <p>Vacina contra vírus do papiloma humano</p> <p>Imunosupressão</p> <p>Doenças autoimunes</p> <p>Transplante de medula óssea</p> <p>Quimioterapia</p>

Adaptado do Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2013;9(7):627-3

1.4 Diagnóstico

Atualmente, não existem biomarcadores presentes no sangue, urina ou LCR para a confirmação da SGB. A maioria dos pacientes apresenta uma elevação de proteínas no LCR, mas isso ocorre no período de três semanas após o início da doença. Pleocitose é incomum, porém, aproximadamente 15% dos pacientes com SGB apresentam uma contagem de células brancas de 10 a 50 mm³. Pleocitose está presente quando há suspeita de um processo infeccioso como o vírus de imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus, doença de Lyme, sarcoidose ou meningite carcinomatosa e meningite linfomatosa. Em situações assim, o quadro de pleocitose deve ser investigado com a finalidade de identificar um processo infeccioso ou neoplásico (Donofrio, 2017).

Os pacientes com suspeita da síndrome apresentam no fluido cefalorraquidiano uma dissociação albumino-citológica (contagem normal das células e níveis aumentados de proteína). A concentração de proteínas no fluido cérebro-espinhal é normal na primeira semana após o início da doença, mas aumenta em mais de 90% até o fim da segunda semana. Ao longo dos anos, tem se evidenciado que a SGB engloba neuropatias periféricas idiopáticas agudas que são usualmente monofásicas (Willison et al, 2016).

O diagnóstico inicial feito com neuroimagem é indicado para descartar as causas de quadriparesia, especialmente a mielite transversa, mielopatia subaguda compressiva e doenças infiltrativas das raízes espinhais e medula espinhal (Donofrio, 2017). Os estudos de condução dos nervos são importantes para diagnóstico diferencial dos agravos semelhantes à SGB. Nos primeiros dias do início da doença, os resultados podem ser normais com apenas alterações discretas de desmielinização. Com a evolução da doença, as características clássicas de desmielinização e polirradiculoneuropatia multifocais estão presentes. Os achados desses estudos sem outros exames diagnósticos não podem ser utilizados para o diagnóstico de SGB, mas são úteis na diferenciação dos subtipos de SGB: sensitivo e motor (Willison et al, 2016; Donofrio, 2017). O

diagnóstico é difícil em crianças devido a suas queixas atípicas, além do desafio do exame neurológico (Esposito et al, 2017).

O diagnóstico da SGB é atualmente baseado nos critérios de Brighton elaborado pelo *Brighton Collaboration Group*. Os critérios indicam o grau de certeza do diagnóstico da SGB e estão classificados em três níveis (Quadro 2).

Quadro 2: Critérios de Brighton

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

células brancas <50 celulas/ µl)		
Ausência de um diagnóstico alternativo de fraqueza	Ausência de um diagnóstico alternativo de fraqueza	

Adaptado do Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2010; 29:599–612.

1.5 Tratamento

O tratamento da SGB requer uma atenção multidisciplinar para promover o cuidado necessário para o paciente debilitado e com necessidade de cuidados intensivos, apoio respiratório e terapia específica para reverter os danos nos nervos. O tratamento inclui: uma alta dose de imunoglobulina, fisioterapia para aumentar a flexibilidade e força muscular e plasmaférese (Pithadia, 2010). O monitoramento respiratório, cardíaco e hemodinâmico é essencial para manejar as complicações. Deve-se levar em consideração a profilaxia da trombose venosa profunda e possível disfunção da bexiga e intestino e apoio psicossocial. O tratamento imunomodulador na forma de terapia de imunoglobulina intravenosa e troca de plasma tem se comprovado efetivo na recuperação (Willison et al, 2016).

Ambos os tratamentos devem ser iniciados imediatamente antes de ocorrência de danos irreversíveis. A dosagem recomendada de imunoglobulina é de 0,4g/kg/dia por cinco dias e, ao longo dos anos, tem sido um tratamento de preferência por causa da sua disponibilidade, poucos efeitos colaterais e a facilidade de administração. As flutuações clínicas relacionadas ao tratamento podem ocorrer em aproximadamente 10% dos pacientes e manifestam-se com a piora do quadro de fraqueza após um momento de melhora. Essas flutuações ocorrem nos primeiros dois meses após o início do tratamento devido a comprometimento contínuo do sistema nervoso periférico. Se essa piora no quadro clínico permanecer mesmo após a repetição do tratamento, o diagnóstico

de polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) deve ser considerado (Donofrio, 2017; Willison et al, 2016).

1.6 Prognóstico

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

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

1.7 Síndrome de Guillain-Barré e Vírus Zika

Pela importância epidemiológica atual e a sua relação com a SGB, serão detalhados alguns aspectos do ZIKV.

O ZIKV é um arbovírus da família Flaviviridae e gênero *Flavivirus*. Na mesma família estão os vírus que causam a dengue, a febre amarela e o vírus do Nilo Ocidental. O vírus possui genoma de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples de polaridade positiva. Foi inicialmente identificado em 1947 na floresta de Zika perto da Entebbe em Uganda em uma amostra de soro de um macaco Rhesus durante um estudo sobre a febre amarela. Estudos filogenéticos do genoma viral revelaram a existência desse vírus na região desde 1920. Os estudos sorológicos identificaram infecção pelo vírus em países Africanos que

incluem: Uganda, Nigéria, Tanzânia, Egito, República Centro- Africana, Costa do Marfim, Gabão e Serra Leoa nas décadas seguintes. O vírus teria migrado para Ásia na década de 1940 a partir de Uganda, que deu origem a linhagem Asiática (Pinto et al, 2015).

A presença do ZIKV fora do continente Africano foi registrada na Indonésia entre 1977 e 1978, quando anticorpos contra o vírus foram detectados no soro de 30 pacientes. Houve epidemias na Federação dos Estados da Micronésia na ilha de Yap na última década (2007), sendo esse o primeiro foco fora da África e da Ásia. O ZIKV espalhou-se pelas ilhas do Oceano Pacífico e em outubro de 2013 ocorreram os primeiros casos na Polinésia Francesa (PF) que evoluíram para uma epidemia com 19.000 casos suspeitos e 284 casos confirmados. Os primeiros casos nas Américas ocorreram em fevereiro de 2014 na Ilha de Páscoa que talvez tivessem relação com o surto na Micronésia e na PF. No Brasil, os primeiros casos foram confirmados no Nordeste do Brasil, em 2015 (Pinto et al, 2015).

1.7.1 Transmissão

A transmissão do ZIKV é por meio da picada dos mosquitos do gênero *Aedes* durante o dia; esses artrópodes encontram-se em grande número nas zonas tropicais e subtropicais. Os possíveis vetores incluem: *Aedes polynesiensis* e *Aedes aegypti*, identificados na Polinésia Francesa, *Aedes aegypti*, no Brasil; e *Aedes hesilli* identificado na Ilha de Yap na Federação de Estados da Micronésia. Outros modos de transmissão que já foram relatados são: por via sexual, perinatal e hemotransfusão, porém ainda não há evidências da contribuição dessas formas de transmissão para epidemias. Também já foi detectado na urina, esperma e saliva dos indivíduos infectados. O vírus pode ser detectado no leite materno, mas a transmissão associada com essa via ainda não foi relatada (Pinto et al, 2015, Sampathkumar et al, 2016, Atif et al, 2016).

1.7.2 Patogênese e manifestações clínicas

Acredita-se que os flavivírus veiculados pelos mosquitos penetram o corpo do hospedeiro por meio da inoculação e replicam inicialmente nas células dendríticas, espalhando-se para os gânglios linfáticos e a corrente sanguínea (Sakkas et al, 2016). O período de incubação é de três a doze dias e a detecção do vírus no sangue pode ser no primeiro dia do início da doença e até 11 dias após o início dos sintomas. O vírus pode ser detectado também na urina, esperma e saliva dos infectados. Aproximadamente 80% dos infectados são assintomáticos; quando ocorrem sintomas podem ser discretos, com resolução em alguns dias. As manifestações clínicas da doença são semelhantes às manifestações por infecção de dengue ou chikungunya, porém no caso da ZIKV, ocorre edema nas extremidades, trombocitopenia leve e a prostração e cefaleia são menos graves (Pinto, 2015, Sampathkumar et al, 2016, Atif et al, 2016).

Os principais sintomas incluem: febre baixa ou alta como relatados nos casos no Brasil, podendo atingir 39° C, mialgia, dores articulares que acometem as mãos, joelhos e tornozelos, dor lombar e conjuntivite sem secreção purulenta. Anorexia, náuseas, vômitos, dores abdominais, cefaleia, prostração, ulcerações da membrana mucosa, prurido, linfadenopatia, hipotensão, astenia, vertigem e dor retro-orbital são outros sintomas que os pacientes também podem manifestar (Pinto, 2015, Sakkas et al, 2016). Os sintomas comuns nas epidemias da Ilha de Yap e Polinésia Francesa incluíram: exantema (90 – 95%), febre (65 -73%), artralgia (65–70%) e conjuntivite (55-63%). Não houve casos de hospitalizações, manifestações hemorrágicas ou mortes (Sakkas et al, 2016). Houve relatos de complicações neurológicas como a SGB e microcefalia no Brasil e SGB na Polinésia Francesa (Araujo et al, 2016; Lormeau et al, 2015).

1.7.3 Diagnóstico

A Infecção pelo ZIKV é geralmente subdiagnosticada devido a sua sintomatologia leve ou por causa da semelhança de seus sintomas com outras doenças transmitidas pelos flavivírus, como a dengue. O diagnóstico laboratorial da infecção aguda pode ser realizado por meio de *Reverse Transcription*

Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) que é a amplificação por reação em cadeia da polimerase, antecedida da transcrição reversa a partir de RNA diretamente extraído do soro do doente e de preferência colhido até o sexto dia da doença. O vírus também pode ser detectado por meio de técnicas moleculares aplicadas nos outros fluidos corporais como a saliva e a urina. Anticorpos IgM podem ser encontrados a partir do terceiro dia de doença e anticorpos IgG devem ser pesquisados no soro agudo e convalescente. A detecção de genomas virais por RT-PCR é o método mais sensível e específico para permitir um diagnóstico de infecções por ZIKV (Pinto, 2015). No Brasil, o diagnóstico do vírus é feito, principalmente, por meio das RT-PCR (Marcondes et al, 2015).

Segundo as definições de caso da Organização Mundial da Saúde (OMS), um caso suspeito de febre por Zika apresentaria, além da febre, prurido com ou sem artralgia, artrite ou conjuntivite não purulenta; um caso provável apresentaria esses sintomas e mais a presença de anticorpos IgM e uma relação epidemiológica de duas semanas anteriores ao aparecimento dos sintomas. Um caso confirmado requer uma confirmação laboratorial de uma infecção recente do vírus com a presença do RNA do vírus ou antígeno no soro ou em outras amostras como a saliva ou anticorpo de IgM contra ZIKV positivo e PRNT90 para Zika com titulação maior ou igual a 20 e a razão de titulação da ZIKV PRNT 90 de mais ou menos quatro comparado com outros flavivírus ou com a sua exclusão (Malone et al, 2016). O PRNT mede o parâmetro biológico de neutralização do vírus *in vitro* e é o teste sorológico mais específico entre os flavivirus para a diferenciação de infecções pelo flavivírus em amostras de soros convalescentes. Dois ou mais flavivírus são distintos uma ao outro pelo critério quantitativo sorológico (Lessler, 2016; Roehrig et al, 2008).

1.7.4 Estratégias de Prevenção e Tratamento

Ainda não há vacinas ou medicamentos antivirais específicos para o tratamento da doença e o tratamento é para o alívio dos sintomas como repouso e a hidratação. O prurido pode ser manejado com hidratação correta da pele, banhos frios ou loções compostas de calamina ou mentol (Pinto, 2015).

A prevenção de infecção pelo ZIKV pode ser feita por meio de erradicação dos possíveis criadouros dos mosquitos *Aedes aegypti* como esvaziar ou cobrir recipientes de água. O uso de repelentes, de roupas claras e que cobrem todo o corpo, de barreiras físicas como redes e uso de mosquiteiros são algumas das medidas para a redução de contato entre os mosquitos e as pessoas (OMS, 2016). A transmissão pela via sexual pode ser contida por meio de uso de práticas sexuais seguras ou abstinência de atividade sexual principalmente nas regiões endêmicas ou com pessoas que regressam das zonas endêmicas, no entanto, está ainda não é uma via de transmissão que comprovadamente, contribui para a epidemia (OMS, 2016).

1.7.5 Epidemia do vírus Zika no Brasil e no Mundo

Os primeiros casos de infecção pelo ZIKV no mundo ocorreram na Nigéria em 1954. Houve apenas 14 casos na África e na Ásia documentados e sem relatos de surtos até a epidemia na Ilha de Yap, Federação de Estados de Micronésia em 2007. Os primeiros casos de ZIKV foram relatados em Abril e Maio de 2007 na Ilha de Yap quando médicos notaram um número aumentado de casos em que os pacientes apresentavam exantema, artralgia, conjuntivite, febre e atrite. As amostras de soro de pacientes com quadro agudo da doença foram enviadas para o Laboratório de *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* de diagnóstico de arbovíroses e dez das 71 amostras (14%) testaram positivo para ZIKV pelo teste de RT-PCR. Aproximadamente um terço da população foi infectado pelo ZIKV nesse período. Não houve mortes ou hospitalizações associadas à doença (Lessler et al, 2016, Lormeau et al, 2016).

O segundo surto da ZIKV foi na Polinésia Francesa entre outubro de 2013 e Abril de 2014 com aproximadamente 30.000 infectados (11%) da população do país. Outros surtos no pacífico ocorreram nas Ilhas Cook e Nova Caledônia com mais de 900 e 1.400 casos, respectivamente. Depois de 2013, casos importados foram relatados na Alemanha, Canadá, Itália, Japão, Estados Unidos e Austrália. Em 2014, a presença do ZIKV foi descrito na Ilha de Pascoa no Chile e em Abril de 2015 a circulação do vírus foi confirmada pela primeira vez no Brasil pelos pesquisadores da Universidade Federal da Bahia (Nunes et al, 2016).

A epidemia no Brasil teve início ao fim de 2014, meses após a copa do mundo, quando houve casos da doença exantemática aguda nas áreas urbanas na Região do nordeste. A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério de Saúde (SVS, MS) começou o monitoramento dos casos nessa região. Os pacientes apresentavam exantema maculopapular, prurido, febre baixa, hiperemia conjuntival, dores articulares e edema. A faixa etária mais acometida foi a de 20 a 40 anos. O início das investigações foi em março de 2015 pelo MS para investigar se a causa dos sintomas era dengue, rubéola ou chikungunya e essas possibilidades foram descartadas. No mesmo mês, o ZIKV foi isolado em Natal, Rio Grande do Norte com oito casos confirmados, dos quais sete eram mulheres com a idade média de 39 anos. Depois houve mais casos na cidade de Camaçari na Bahia (Heukelbach, 2016).

Em maio de 2015, o MS reconheceu os casos autóctones da transmissão do ZIKV. Em junho de 2015 os casos neurológicos associados com a doença exantemática foram identificados na região onde o ZIKV, dengue e/ou chikungunya estavam presentes e no fim do mesmo mês, o MS exigiu a notificação imediata das síndromes neurológicas. Os casos de síndrome de Guillain-Barré foram registrados nos estados da Bahia e Pernambuco. No fim de setembro de 2015, houve registro de casos de microcefalia em Pernambuco e até outubro havia 29 casos registrados desde agosto do mesmo ano, bem superiores à incidência de microcefalia, em comparação aos anos anteriores, o que levou o MS a notificar a OMS (Heukelbach, 2016).

No dia 12 de novembro, o MS declarou estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Ainda em novembro, o ZIKV foi identificado em amostra de sangue de um neonato e depois no cordão umbilical de um recém-nascido, o que levou o MS a declarar a relação entre a infecção pelo ZIKV e os casos de microcefalia (Heukelbach, 2016).

A OMS declarou emergência de saúde pública de preocupação internacional no dia 1º de fevereiro de 2016 por causa do aumento do número das infecções por ZIKV. A relação com acometimentos neurológicos e anomalias congênitas vem aumentando no Brasil e a investigação continua em andamento (Heukelbach, 2016). No dia 11 de maio de 2017, o Ministério de Saúde do Brasil declarou o fim da epidemia no país. Houve queda de aproximadamente 95% nos

primeiros meses do ano em comparação com o mesmo período em 2016 (MS,2017).

Até a 51^o semana epidemiológica de 2017, 48 países e territórios nas Américas tinham confirmado casos autóctones de transmissão pelo vetor desde 2015 (PAHO, 2017). Até a 1^o semana epidemiológica de 2018, houve 223,477 casos confirmados de infecção pelo ZIKV com mais da metade desses casos confirmada no Brasil. A incidência dos países relatados na página da Pan American Health Organization (PAHO) foi de 80,41 por 10000 habitantes. Houve também 3,720 casos de síndrome congênita associada com a infecção pelo ZIKV e a maioria, no Brasil (PAHO, 2018).

1.7.6 ZIKV e suas complicações neurológicas

As consequências neurológicas importantes da infecção pelo ZIKV são; síndrome congênita da infecção pelo ZIKV que engloba a microcefalia congênita e outras manifestações neurológicas, a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), meningoencefalite e mielite (Russo et al, 2016).

1.7.6.1 Microcefalia e a Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika

A síndrome congênita pelo ZIKV é constituída por uma gama de manifestações neurológicas como a microcefalia, lisencefalia, hidrocefalia, polimicrogiria, agyria, ventriculomegalia, holoprosencefalia e calcificações cranianas. Outras anomalias características dessa síndrome incluem as anomalias músculo esqueléticas como artrogripose, escoliose, deslocamento do quadril, anomalias oculares como as desordens da retina e outras deformidades como a desproporção craniofacial, problemas do sistema genitourinário, pulmonar e déficit de desenvolvimento (Russo et al, 2016).

A microcefalia congênita é uma complicação neurológica presente durante o nascimento que é caracterizada pela circunferência encefálica de pelo menos dois desvios padrões abaixo do normal para a idade, sexo e etnia. Pode ocorrer isoladamente ou junto com outras anormalidades (Cauchemez, 2013). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a microcefalia como a redução no perímetro cefálico, com a medida do occipital frontal de um recém-nascido na

idade gestacional de 37 semanas, igual ou menor que 31,9 centímetros para o meninos e 31,5 para as meninas. As causas comuns da microcefalia são distúrbios genéticos, mal nutrição grave durante a gestação e infecções intrauterinas como a sífilis e toxoplasmose (Araujo et al, 2016, Russo et al, 2016).

A microcefalia é uma condição rara e não é uma doença mas uma manifestação ou déficit do crescimento cerebral (Araujo et al, 2016 & Eickmann et al, 2016). A sua incidência no Brasil foi de 0,6 por 10.000 em 2010, segundo os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Em estudo de coorte retrospectiva feito no nordeste do Brasil entre 2012 e 2015 em 21 maternidades, a prevalência identificada foi de 6.4 por 10.000 nascidos vivos no Estado da Paraíba (Araujo et al, 2016).

1.7.6.2 Síndrome de Guillain-Barré

Na epidemia de ZIKV na Polinésia Francesa, pelo menos 74 pacientes apresentaram síndromes neurológicas ou imunomediadas depois de terem sido infectados pelo ZIKV. Quarenta e dois casos de SGB foram relatados, dos quais 37 tinham apresentado uma infecção viral nos dias anteriores. A incidência de SGB foi 20 vezes maior do que esperado para a população da Polinésia Francesa (Francisco et al, 2016).

Outra relação causal entre a infecção pelo ZIKV e a Síndrome de Guillain-Barré foi observada na Colômbia, corroborando os resultados do estudo feito na Polinésia Francesa. Durante o surto de Zika na Colômbia, foi feito um estudo prospectivo com pacientes em seis centros universitários de referência entre Janeiro e Março de 2016. Durante o período de estudo, foram identificadas 2.603 infecções pelo ZIKV confirmadas laboratorialmente e 401 pacientes com síndrome neurológica que tinham história de infecção pelo ZIKV dos quais 270 tinham o SGB (Lessler, 2016).

A identificação do genoma de ZIKV nos 17 pacientes com a SGB e a presença das respostas imunológicas para os flavivirus (IgG, IgM ou ambos) no líquido cefalorraquidiano na maioria dos pacientes testados apoia o envolvimento da ZIKV nesses casos de SGB durante o surto na Colômbia. Esse envolvimento do ZIKV também ganhou força com as manifestações clínicas de ZIKV e ausência dos sorotipos de dengue pelos testes laboratoriais. Esse estudo

assemelha-se ao estudo conduzido na Polinésia Francesa sobre a SGB durante o surto ocorrido entre 2013 e 2014. As características descritas do estudo na PF sobre a SGB são similares aos achados no estudo da Colômbia (Lessler, 2016).

Com a epidemia de Zika no Brasil, a notificação inicial do aumento de casos de SGB foi no estado do Rio Grande do Norte no Nordeste do Brasil pelo neurologista Mario Emilio. Ele relatou sete casos com sintomas precedentes semelhantes àqueles causados pela infecção do ZIKV. Em julho do mesmo ano, mais seis casos de complicações neurológicas associados ao Zika foram descritos no estado de Pernambuco que incluíram quatro casos de SGB e dois casos de encefalomielite disseminada aguda. O número de casos e o número de internações de SGB no país mostrou um incremento com a epidemia de Zika mas ainda não está muito esclarecido até que ponto essa associação é devida à infecção pelo vírus visto que a etiologia de SGB pode ser uma consequência de uma infecção pelos outros agentes infecciosos ou reações imunes assim como infecção por outros arbovírus circulantes no país (Osvaldo et al, 2016).

Diante desse panorama e a situação epidemiológica brasileira, o objetivo desse estudo é descrever a distribuição temporal e geográfica das publicações científicas nacionais e internacionais entre 2007 e 2017 com intuito de descrever estudos etiológicos do período. Os resultados podem servir de base para melhor descrever as relações entre os eventos de saúde e levantar hipóteses para novas investigações.

1.8 Estudos epidemiológicos considerados na revisão

Os estudos de coorte são ideais para estudar causalidade visto que a sequência temporal entre a exposição e a ocorrência do desfecho de interesse é clara. Esse desenho de estudo é adequado para investigar desfechos múltiplos que podem ocorrer depois de uma exposição e é recomendável no estudo das exposições raras. Apesar das vantagens desse desenho de estudo, o risco de viés pode ser alto, devido à seleção inadequada dos expostos e não expostos e a perda de seguimento (Grimes & Schulz, 2002). Nos estudos de coorte prospectivos, o tempo de seguimento pode ser longo enquanto se aguarda o desfecho ocorrer e nesse aspecto, não podem ser utilizados para estudar doenças com longo período de latência; também o desenho tem a limitação de

perda de seguimento. Nas coortes retrospectivas, o pesquisador não tem controle da coleta dos dados existentes e que podem ser incompletos ou inconsistentes entre os expostos e não expostos (Song & Chung, 2010).

Os estudos de caso-controle são úteis para estudo de etiologia das doenças. Comparado com estudos de coorte, requer um curto período de execução, poucos sujeitos, os resultados podem ser obtidos em pouco tempo, são de baixo custo de execução e permitem estudar múltiplas exposições ou fatores de risco para um desfecho. São eficientes na investigação de doenças raras ou que tenha um longo período de latência. Porém estão mais suscetíveis aos vieses, quando comparados aos estudos de coorte (Schulz & Grimes, 2002; Song & Chung, 2010)

O estudo de série de casos autocontrolados (*Self controlled case series*, SCCS) é um tipo de desenho metodológico que investiga a associação entre uma exposição transitória com período de risco claramente definido e seu desfecho. Esse desenho de estudo é uma alternativa para os estudos de coorte ou de caso-controle para investigar a associação entre uma exposição que varia com o tempo e um desfecho (Petersen et al, 2016, Whitaker et al, 2005). Quando o estudo foi introduzido em 1995, foi utilizado para estudar a associação entre vacinas e efeitos adversos ao longo do tempo, e atualmente também tem sido utilizado em outras áreas de pesquisa como a fármaco-epidemiologia (Whitaker et al, 2009; Whitaker et al, 2005).

Utiliza os próprios casos como controles e assim, automaticamente, controla por qualquer fator ou característica que é constante no período de estudo como um risco subjacente ou fatores como sexo e raça entre outros. Nesse sentido, o desenho é descrito como autocontrolado. A sua metodologia assemelha-se aos princípios dos estudos de coorte. Tem seguimento dos casos ao longo do tempo, a história de exposição é fixa e os eventos são aleatórios. Ao contrário dos estudos de coorte, no SCCS o tempo entre a exposição e a ocorrência do desfecho é fixo na forma de período de risco predeterminado e o seguimento não encerra após o aparecimento do desfecho. O método estima um risco relativo (*Risk Incidence*) que compara a incidência dos desfechos dentro do período de risco especificado e a incidência, entre os mesmos indivíduos, em um período de controle (Petersen et al, 2016).

O estudo de *Self controlled risk interval* (SCRI) baseia-se em um desenho semelhante ao SCCS; faz autocontrole dos fatores de confundimento que são fixos ao longo do tempo e compara a incidência do desfecho de interesse entre os expostos no período de risco e no período de controle. Cada caso tem dois períodos de controle, antes da exposição e depois da exposição. Apesar de incluir todos os vacinados, a estimativa de risco na análise é feita somente com os casos vacinados assim reduz vieses devido aos fatores não mensurados que os não vacinados podem ter comparado com os vacinados, em caso de estudos com vacinas (Baker et al, 2015).

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o registro em número crescente de casos de Síndrome de Guillain-Barré no país e no mundo, em regiões que coincidem com a epidemia de infecção pelo vírus Zika, esse estudo justifica-se pela importância de analisar as evidências científicas relacionadas à SGB, produzidas antes, durante e depois da epidemia, com intuito de descrever e analisar as publicações segundo os fatores associados à ocorrência da SGB e a sua etiologia especificamente na relação causal com o vírus Zika, com vacinas e outras infecções; o conjunto das informações gerado pelo estudo contribuirá, de forma importante, para o conhecimento da situação epidemiológica da síndrome, quanto aos principais agentes etiológicos estudados, subsidiando políticas e tomadores de decisão na saúde e levantando questões que possam orientar futuras perguntas de pesquisa em um momento em que o Brasil debruça-se nos estudos para acompanhamento da infecção por Zika vírus e suas complicações.

3.OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os fatores associados ao desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré por meio de revisão da literatura científica e descrever as publicações com enfoque epidemiológico relacionadas à Síndrome de Guillain-Barré antes, durante e depois da epidemia do vírus Zika no Brasil e no mundo, com foco na sua etiologia.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Descrever e discutir a etiologia da Síndrome de Guillain-Barré;

Descrever a associação da infecção por vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré a partir dos dados publicados;

Descrever a associação da Síndrome de Guillain-Barré e outros fatores de risco, a partir dos dados publicados;

Descrever as características e a qualidade das publicações selecionadas.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática (RS) de estudos epidemiológicos a respeito da Síndrome de Guillain-Barré publicados no período de 2007 a 2017, antes, durante e depois da epidemia de vírus Zika.

A RS é uma metodologia rigorosa de análise de literatura científica que utiliza os estudos primários como fonte de dados. Emprega uma estrutura explícita e sistematizada de busca dos estudos e para a análise crítica dos mesmos. Ajuda na compreensão global de um assunto que pode ser limitada pelas conclusões obtidas a partir de leitura de alguns estudos primários quando esses foram selecionados aleatoriamente. A RS é feita por pelo menos dois pesquisadores que fazem avaliação metodológica de cada estudo selecionado de uma forma independente. Exige elaboração de um protocolo que engloba todas as etapas da sua elaboração. Os passos utilizados são: a) elaboração da pergunta de pesquisa, b) busca de evidências, c) revisão e seleção dos estudos, d) extração dos dados, e) avaliação de qualidade dos estudos; e f) redação e apresentação dos resultados (Sampaio et al, 2007; Galvão et al, 2014).

Assim, no presente estudo, as etapas da RS foram realizadas por dois pesquisadores (W.K.V; P.H.M) e as possíveis divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (O.M.R), conforme o protocolo previamente definido e registrado no PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*), número de registro: CRD42017077212.

4.2 Pergunta norteadora da revisão sistemática

A pergunta de pesquisa utilizada para atingir o objetivo do estudo foi desenhada por meio da estratégia PECOS: população; exposição; comparação desfecho e tipos de estudos. A pergunta norteadora utilizada no estudo foi: Quais são os principais fatores associados à Síndrome de Guillain-Barré? Os seus componentes segundo a estratégia PECOS estão descritos a seguir.

Quadro 3: Estrutura da pergunta de pesquisa, segundo o acrônimo PECOS. Brasília, 2017.

Iniciais	Descrição	Análise
P	Problema	Indivíduo diagnosticado com síndrome de Guillain-Barre
E	Exposição	Infecção pelo vírus Zika e outros agentes infecciosos Agentes não infecciosos, vacinas entre outros
C	Comparação	Indivíduos sem a Síndrome de Guillain-Barré
O	Desfecho	A Síndrome de Guillain-Barre
S	Delineamento de estudo	Caso-controle Estudo de coorte Serie de caso autocontrolado (<i>self controlled cases</i>) / <i>Self controlled Risk Interval Design</i>)

4.3 Fontes para a coleta dos dados

Para a seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: *EBSCOhost Reseach Databases* (EBSCO); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

4.4 Estratégia de busca

A busca da literatura foi feita nas bases de dados já descritas com base nas diretrizes propostas. A sintaxe utilizada foi baseada no *Medical Subject*

Heading ([MeSH] e outros termos escolhidos pelos pesquisadores envolvidos. A base para os sintaxe utilizada em cada base de dados foi: ((*Guillain-Barré Syndrome*) OR (*Acute Autoimmune Neuropathy*) OR (*Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) OR (*Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*) OR (*Acute Inflammatory Polyneuropathy* OR (*Demyelinating Polyradiculoneuropathy*) OR (*Epidemiology Guillain-Barré Syndrome*) OR (*Zika Guillain-Barré Syndrome*)) AND (((*infection* OR (*Zika Virus Infection*) OR (*Campylobacter jejuni*) OR (*Mycoplasma pneumonia*) OR (*enterovirus D* OR *Hepatite*)) OR (*Immunization* OR *vaccine* AND *Influenza*))) AND ((*Case-control studies*) OR (*Cohort studies*)). A sintaxe para cada base de dado está descrita no Apêndice 1.

Foi realizada busca de estudos na literatura cinzenta sobre a relação entre o ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré, por ter sido o agente etiológico que foi o marco dessa pesquisa. No entanto, nenhum dos estudos achados se enquadraram nos critérios de inclusão. Não foi realizada a busca na literatura cinzenta dos demais agentes etiológicos devido ao tempo curto da realização da revisão sistemática.

4.5 Critérios de Elegibilidade

Para constituir a amostra dos estudos analisados foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade:

- Estudos epidemiológicos que tenham sido publicados nos últimos 10 anos entre 01 de Janeiro de 2007 e 31 de Junho de 2017;
- Estudos epidemiológicos que abordam a etiologia, do tipo: caso-controle, coorte analítica, série de caso autocontrolado (*self controlled case series* e *Self Controlled Risk Interval*);
- Publicações nos seguintes idiomas: Português, Inglês, Francês e Espanhol.

4.6 Seleção dos artigos e extração dos dados

Os resumos e os artigos foram avaliados de forma pareada, por dois pesquisadores (W.K.V; P.M.H). Foram lidos e avaliados os resumos, aplicando-se os critérios de elegibilidade e selecionados os artigos para leitura completa. Durante a leitura completa foram novamente submetidos aos mesmos critérios de elegibilidade.

Após a seleção final, foram extraídos os dados de interesse: a) ano, b) autores, c) país de estudo, d) agente etiológico, e) população estudada, f) desenho do estudo, g) número de casos, h) número de controles, i) medida de associação bruta e j) medida de associação ajustada.

4.7 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade das evidências dos estudos incluídos foi realizada por meio do instrumento Newcastle Ottawa Scale (NOS). O NOS foi proposta por Wells e colaboradores para avaliar a qualidade de estudos não randomizados (Shea et al, 2014). É um instrumento adequado para avaliação de qualidade dos estudos observacionais incluídos em revisões sistemáticas devido a sua fácil aplicabilidade e a sua recomendação pelo Cochrane Collaboration (Jong-myon, 2016). Pode ser utilizado como uma lista de verificação ou uma escala. Existem escalas separadas para estudos de coorte e caso-controle e cada uma tem dimensões e critérios diferentes quanto à avaliação da qualidade.

O presente estudo utilizou três instrumentos; os dois primeiros avaliaram os estudos de coorte e de caso-controle. O terceiro instrumento foi adaptado pelos autores da presente revisão a partir do instrumento proposto para avaliar os estudos de coorte, a fim de subsidiar a avaliação da qualidade dos estudos que utilizaram a metodologia *Self Controlled Case Series* ou *Self controled risk interval*. Os instrumentos foram utilizados em inglês, que é o idioma original da publicação, para evitar possíveis erros decorrentes da tradução direta.

4.7.1 Avaliação da qualidade dos artigos de coorte

O instrumento de avaliação de qualidade dos artigos de coorte conforme o *Newcastle Ottawa Scale* está apresentado a seguir.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: COHORT STUDIES

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

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *

b) Somewhat representative of the average _____ in the community*

c) Selected group of users eg nurses, volunteers

d) No description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

a) Drawn from the same community as the exposed cohort*

b) Drawn from a different source

c) No description of the derivation of the non-exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) Secure record (eg surgical records)*

b) Structured interview*

c) Written self-report

d) No description

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

a) Yes*

b) No

Comparability

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

a) Study controls for _____ (select the most important factor)*

b) Study controls for any additional factor (This criteria could be modified to

indicate specific control for a second important factor.)*

Outcome

1) Assessment of outcome

a) Independent blind assessment*

b) Record linkage *

c) Self-report

d) No description

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

a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*

b) No

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) Complete follow up - all subjects accounted for*

b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)*

c) Follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost

d) No statement

Fonte: Wells et al, 2014

De acordo com o manual dessa escala, para as categorias Seleção (*Selection*) e Desfecho (*Outcome*), uma estrela pode ser alocada para cada critério enumerado e na categoria de Comparabilidade (*Comparability*), duas estrelas podem ser alocadas. No total, um estudo que atende todos os critérios deve ganhar nove estrelas.

Na categoria *Selection*, o estudo ganha estrela se: a) os expostos ao fator de risco foram representativos da população da qual foram retirados; b) os não expostos foram selecionados na mesma comunidade dos expostos; c) a exposição foi comprovada por meio de um registro seguro; e d) o desfecho de interesse (SGB) não estava presente no início do estudo.

Na categoria *Comparability*, o estudo ganha estrela se: a) controlou para um fator importante de confundimento; b) controlou para outros fatores de confundimento.

Na categoria *Outcome*, o estudo ganha estrela se: a) a avaliação do desfecho

foi realizada de forma independente ou por meio de relacionamento de bancos de dados; b) o tempo de seguimento foi longo o suficiente para o desfecho ocorrer; c) o tempo de seguimento foi adequado para todos os sujeitos contabilizados ou se as perdas não causaram a não comparabilidade dos grupos avaliados.

4.7.2 Avaliação de qualidade dos artigos de caso-controle

A avaliação da qualidade das evidências oriundas dos estudos de caso-controle foi baseada no instrumento *Newcastle Ottawa Scale*, proposto para este tipo de estudo. O referido instrumento está apresentado a seguir.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: CASE CONTROL STUDIES

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

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) Yes, with independent validation*
- b) Yes, eg record linkage or based on self-reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

- a) Consecutive or obviously representative series of cases*
- b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) Community controls*
- b) Hospital controls
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) No history of disease (endpoint)*
- b) No description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) Study controls for _____ (Select the most important factor.)*
- b) Study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)*

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (eg surgical records)*
- b) Structured interview where blind to case/control status*
- c) Interview not blinded to case/control status
- d) Written self-report or medical record only
- e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) Yes*
- b) No

3) Non-Response rate

- a) Same rate for both groups *
- b) Non respondents described
- c) Rate different and no designation

Fonte: Wells et al, 2014

De acordo com o manual dessa escala, para as categorias Seleção (*Selection*) e Exposição (*Exposure*), uma estrela pode ser alocada para cada item enumerado e na categoria de Comparabilidade (*Comparability*), duas estrelas podem ser alocadas para cada item. No total, um artigo que atende todos os critérios deve ganhar nove estrelas.

Na categoria *Selection*, o estudo ganha estrela se a definição de caso foi adequada baseada nos seguintes critérios: a) definição de caso feita de forma independente por mais de uma pessoa ou obtida de um registro ou se referia uma fonte primária como registros médicos ou outros registros hospitalares; b)

os casos foram representativos da população do qual foram retirados; c) controles foram selecionados na mesma comunidade que os casos e somente considerados controles comunitários; d) controles não tinham o desfecho de interesse - síndrome de Guillain-Barré - no início do estudo.

Na categoria *Comparability*, o estudo ganhava estrela: a) Se controlava para um fator importante de confundimento; e b) se controlava para outros fatores de confundimento.

Na categoria *Exposure*, o estudo ganhava estrela se: a) A exposição foi comprovada por meio de um registro seguro. Esse item foi adaptado para considerar a exposição com resultados laboratoriais com ou sem mascaramento do examinador para os casos e os controles; b) a exposição foi definida por meio de uma entrevista estruturada com examinador mascarado para ambos os casos e controles; c) o mesmo método para determinar a exposição foi utilizado para os casos e os controles; d) a proporção de perda em ambos os grupos não resultou na não comparabilidade dos dois grupos do estudo.

4.7.3 Avaliação de qualidade dos artigos *Self Controlled Case Series* e *Self controlled Risk Interval*

Para avaliar os estudos com desenho de *Self Controlled Case Series* (SCCS) e *Self Controlled Risk Interval* (SCRI), foi utilizada a escala de *Newcastle Ottawa Scale* do desenho de estudo de coorte com adaptações baseadas nas principais características e riscos de vieses desses desenhos de estudo. O instrumento adaptado está apresentado a seguir.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE SELF CONTROLLED CASE SERIES STUDIES/SELF CONTROLLED RISK INTERVAL DESIGN

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

Selection

1) Representativeness of the exposed cases

a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *

b) Somewhat representative of the average _____ in the community*

c) Selected group of users eg nurses, volunteers

d) No description of the derivation of the cohort

2) Ascertainment of exposure

a) Secure record (eg surgical records)*

b) Structured interview *

c) Written self-report

d) No description

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

a) Yes*

b) No

Comparability

1) Comparability of cases-on the basis of the design or analysis

a) Study controls for _____ (select the most important factor that varies over time; seasonality)*

b) Study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor that varies over time)*

Outcome

1) Assessment of outcome

a) Independent blind assessment*

b) Record linkage*

c) Self-report

d) No description

2) Risk period stated

Yes*

No

3) Control period stated

Yes*

No

4) Risk period and control period long enough for outcomes to occur

a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*

b) No

5) Adequacy of follow up of cases

a) Complete follow up - all subjects accounted for *

b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) Follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost

d) No statement

Fonte: Wells et al, 2014.

Foi utilizado o manual do instrumento de avaliação dos estudos de coorte com algumas adaptações para guiar a avaliação de qualidade dos estudos de SCCS/SCRI. Para as categorias de Seleção (Selection) e Desfecho (Outcome), uma estrela foi alocada para cada critério considerado adequado. Na categoria de Comparabilidade (Comparability), duas estrelas poderiam ser alocadas.

Na categoria *Selection*, o artigo ganhava estrela se: a) Os casos expostos ao fator de risco foram representativos da população da qual foram retirados; b) a exposição foi comprovada por meio de um registro seguro; c), o desfecho de interesse - síndrome de Guillain-Barré - não estava presente no início do estudo.

Na categoria *Comparability*, o artigo ganhava estrela se: a) Controlou para um importante fator de confundimento que varia ao longo do tempo; b) controlou para outros fatores de confundimento variáveis ao longo do tempo.

Na categoria *Outcome*, estudo ganhava estrela se: a) A avaliação do desfecho foi feita de forma independente ou foi feita por meio do relacionamento de bancos de dados; b) o período de risco/Intervalo de risco foi especificado; c) o período de controle foi especificado; d) os períodos de risco e controle foram longos o suficiente para o desfecho ocorrer; e) o seguimento dos casos foi adequado e as perdas não prejudicaram a avaliação do desfecho.

4.8 Questões Éticas

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

Essa revisão sistemática seguiu os passos indicados do instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* utilizado para relato das revisões sistemáticas e metanálises (Liberati et al, 2009).

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos artigos

Um total de 224 artigos foi identificado após a busca nas bases de dados especificadas. Após a análise de duplicidade, 188 artigos foram considerados para a leitura dos resumos. Após leitura dos títulos e dos resumos, foram excluídos 162 estudos. Em seguida, os 62 estudos que atendiam os critérios de elegibilidade foram selecionados para a leitura completa e novamente avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Após a leitura completa, 34 artigos foram selecionados e constituíram a síntese qualitativa da presente revisão (Figura 1). Os estudos incluídos foram todos publicados em inglês.

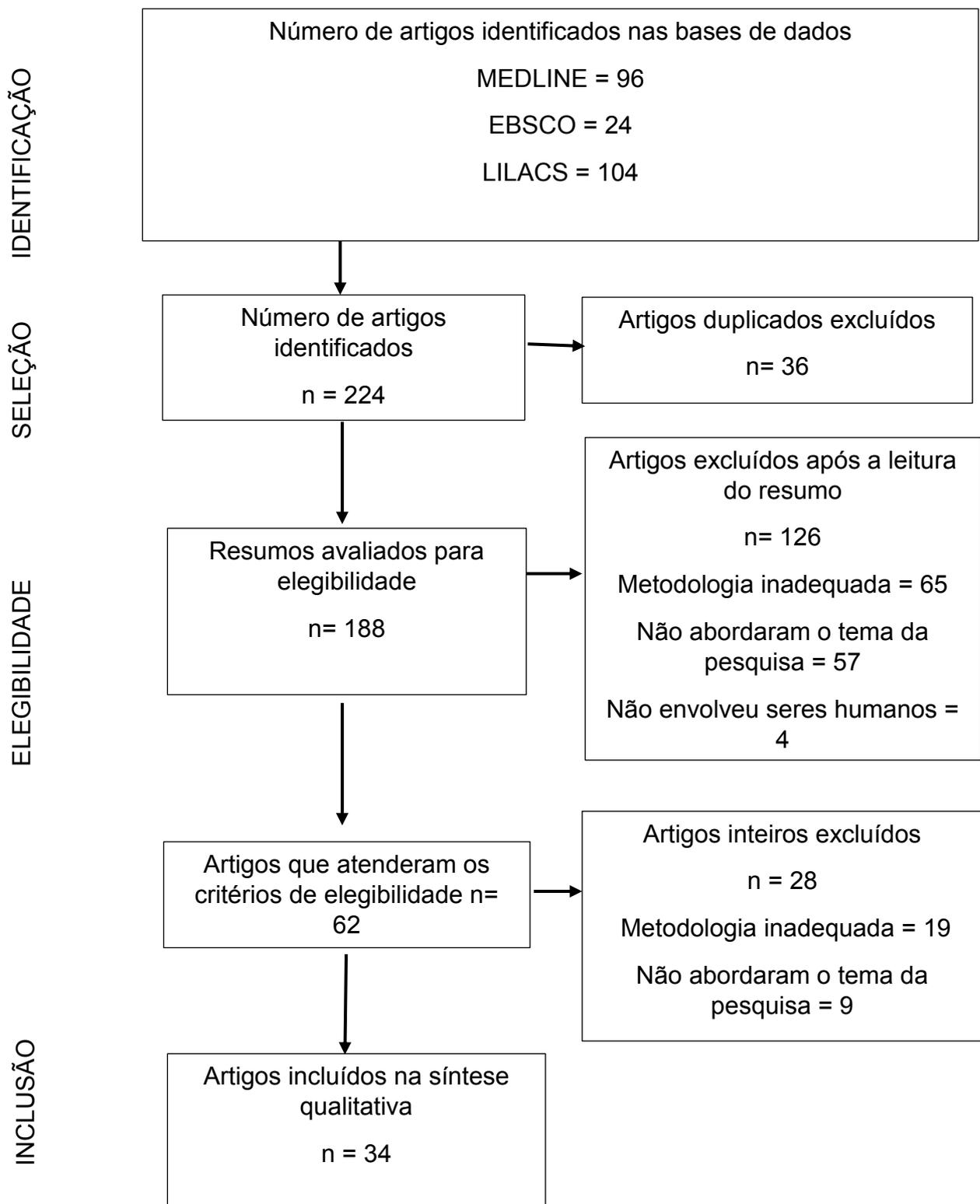


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção das evidências nas diferentes fases da revisão sobre a etiologia da Síndrome de Guillain-Barré.

A Figura 2 apresenta a distribuição das publicações nos últimos 10 anos. No período estudado, foram observados dois eventos de importância na saúde pública, o primeiro caracterizado pela pandemia de H1N1 em 2009 e o segundo pela epidemia do ZIKV nas Américas a partir de 2015. O ano de 2013 foi o ano com maior número de publicações, seguido dos anos de 2011 e 2014, com seis e cinco publicações respectivamente.

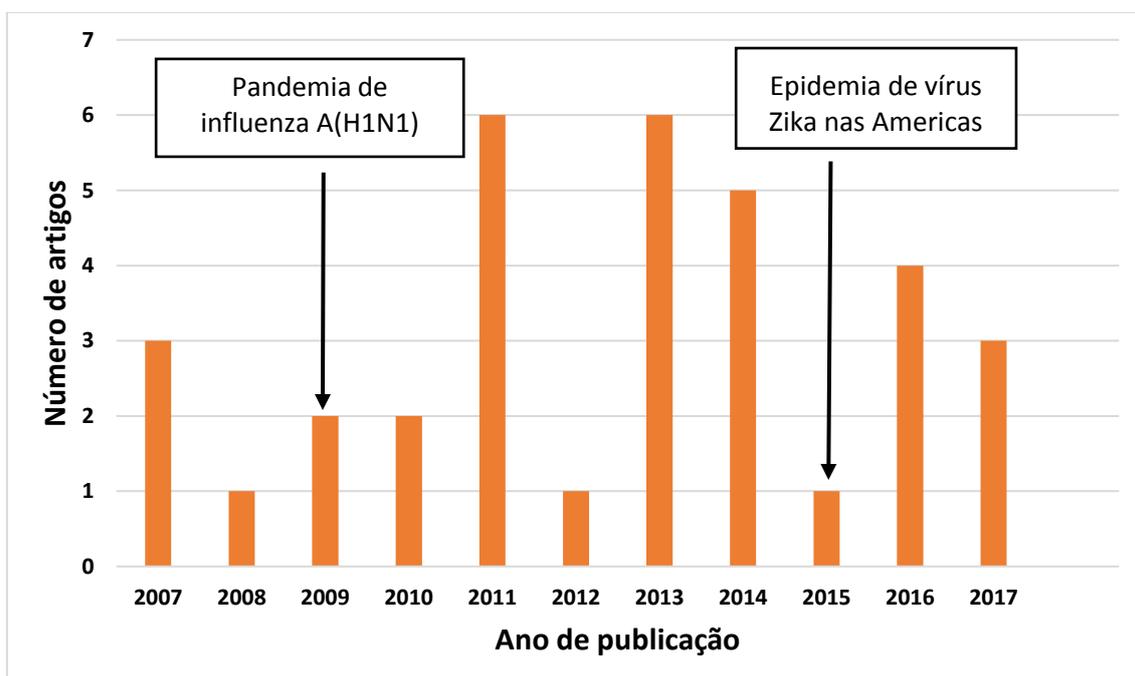


Figura 2: Distribuição dos artigos de etiologia da Síndrome de Guillain-Barré, segundo ano de publicação, 2007 a 2017.

Quanto ao desenho de estudo, 17 estudos foram de caso-controle, oito de coorte, cinco de serie de caso autocontrolado (*Self Controlled Case Series*), dois de *Self Controlled Risk Interval* e dois utilizaram desenhos múltiplos.

Tabela 1: Distribuição dos artigos selecionados segundo o desenho metodológico, 2007 a 2017.

Desenho do Estudo	Quantidade de artigos
Caso-controle	17
Coorte	8
Serie de caso autocontrolado	5
<i>Self Controlled Risk Interval</i>	2
Desenhos múltiplos	2 - caso controle e serie de caso autocontrolado
TOTAL	34

Os estudos selecionados para análise abordaram a associação da SGB com vários agentes etiológicos tais como, bactérias, vírus, vacinas, etc. Na análise dos estudos de acordo com o agente etiológico abordado, a vacina da influenza esteve presente em 22 relatos, seguida pela bactéria *Campylobacter jejuni* com sete relatos enquanto os sintomas/doenças semelhantes à influenza e a infecção do trato respiratório, estiveram com quatro e cinco relatos respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos artigos selecionados segundo agentes etiológicos, 2007 a 2017.

Classificação	Agente etiológico	Número de relatos
Vírus	Zika	Lormeau et al, 2016
	Dengue	Lormeau et al, 2016, Anaya et al, 2017
	Chikungunya	Anaya et al, 2017
	Infecção recente por flavivírus	Pastula et al, 2016
	Infecção previa por flavivírus	Pastula et al, 2016
	Epstein Barr	Tam et al, 2007
	Citomegalovírus	Sinha et al, 2007, Steininger et al, 2016, Nafissi et al, 2013
	Hepatite	Berg et al, 2014, Anaya et al, 2017
	Herpes Zoster	Kang et al, 2010
	Influenza	Bensouda et al, 2011, Ghaderi et al, 2016, Kang et al, 2010
Bactéria	Doença semelhante a influenza	Stowe et al, 2008, Galeotti et al, 2013, Tam et al, 2007, Bensouda et al, 2011
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Karla et al, 2009, Islam et al, 2010, Jackson et al, 2013, Sharma et al, 2011 , Tam et al, 2007, Sinha et al, 2007, Taylor et al, 2007
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sinha et al, 2007, Anaya et al, 2017

	<i>Haemophilus influenzae</i>	Nafissi et al, 2013
	<i>Helicobacter pylori</i>	Ghabaeea et al, 2009
	<i>Leptospira</i> spp	Pastula et al, 2016
Infecções	Intestinal	Tam et al, 2007, Galeotti et al, 2013, Kang et al, 2010
	Respiratória	Anaya et al, 2017, Tam et al, 2007, Nafissi et al, 2013, Galeotti et al, 2013, Kang et al, 2010
	Trato urinário	Kang et al, 2010
	Pneumonia	Anaya et al, 2017, Kang et al, 2010
Vacina	Influenza H1N1	Andrews et al, 2011, Stowe et al, 2008, Huang et al, 2013, Sipila & Soiluhaninen, 2014, Yih et al, 2012, Baxter et al, 2017, Prestel et al, 2014, Ghaderi et al, 2016, Bardage et al, 2011, Nordin et al, 2014, Lee et al, 2011, McCarthy et al, 2013, Dieleman et al, 2011, Bensouda et al, 2011, Tam et al, 2007, Moro et al, 2013

	Influenza; sazonal	Galeotti et al, 2013, Sipila & Soiluhanninen, 2014, Lee et al, 2011, Bensouda et al, 2011, Anaya et al, 2017, Nordin et al, 2013,
	Papiloma vírus humano quadrivalente	Geier & Geier 2015, Geier & Geier 2017
	Vacina da pólio	Tam et al, 2007
	Vacina pneumocócica	Stowe et al, 2008
	Vacina da febre amarela	Anaya et al, 2017
Outros	Cirurgia	Sipila & Soiluhanninen, 2014, Kang et al, 2010
TOTAL		72

Ao analisar os agentes etiológicos ao longo de dez anos, a vacina da influenza predominou nas publicações, e a maioria desses estudos foi publicada nos anos de 2011, 2013 e 2014. A bactéria *Campylobacter jejuni* foi o agente etiológico mais descrito em duas publicações do ano de 2007. A distribuição dos demais agentes etiológicos pode ser observada na Figura 2.

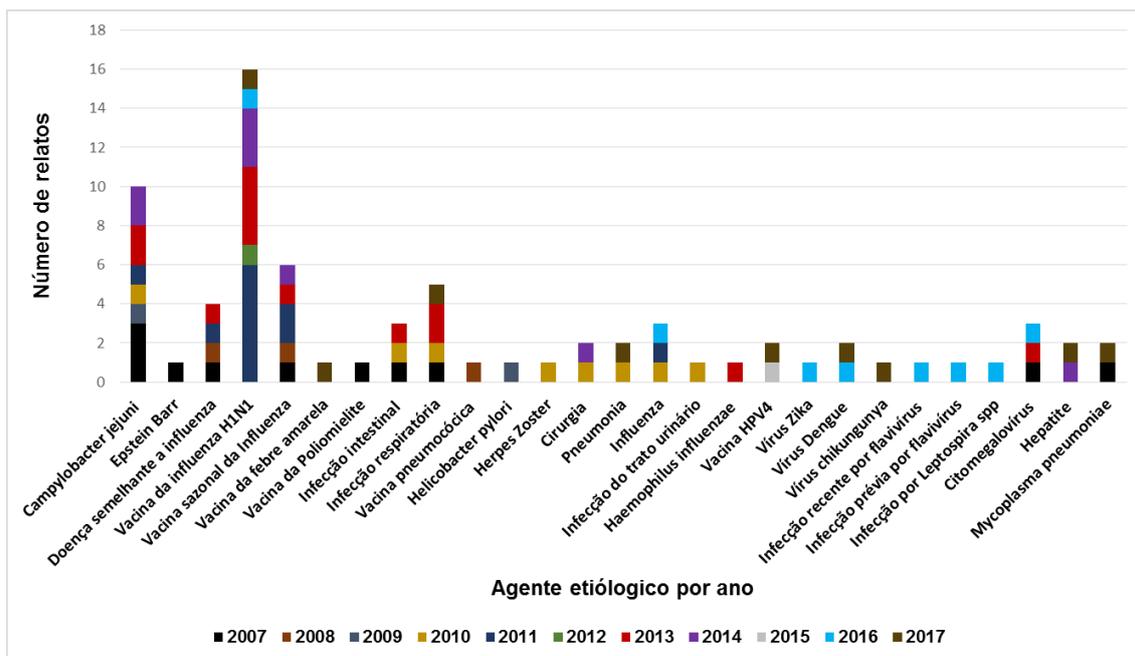


Figura 3: Distribuição dos artigos selecionados segundo agentes etiológicos e ano de publicação, 2007 a 2017.

Foi utilizada a classificação das regiões do mundo, conforme a Organização Mundial de Saúde para classificar os estudos segundo o local onde foram realizados. A região das Américas foi analisada separadamente. Dos 34 estudos analisados, 14 foram feitos na região Europeia seguida pela América do Norte, com nove; e a região do Pacífico Ocidental com cinco estudos (Quadro 3 e Figura 4). No período estudado não foram encontrados estudos realizados no Brasil.

Quadro 4: Distribuição dos artigos selecionados segundo região de estudo, 2007 a 2017.

Região	País	Estudos	Agentes etiológicos
Europa	Itália, Reino Unido, Dinamarca, França, Holanda, Suíça, Suécia, Áustria, Noruega, Alemanha, Finlândia	Moro et al, 2013, Tam et al, 2007, Bensouda et al, 2011, Dieleman et al, 2011, Berg et al, 2014, Bardage et al, 2011, Steininger et al, 2016, Ghaderi et al, 2016, Prestel et al, 2014, Sipila & SoiluHannien, 2012, Galeotti et al, 2013, Stowe et al, 2008, Andrews et al, 2011	Infecção do trato respiratório, infecção gastro intestinal, vacina da influenza, <i>citomegalovírus</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , Epstein Barr, Doença semelhante a influenza, vacina da pólio, influenza ou sintomas semelhantes a influenza, infecção aguda de hepatite E, influenza, cirurgia, Vacina pneumocócica
América do Norte	Estados Unidos, México	Yih et al, 2012, Baxter et al, 2017, Geier & Geier, 2015, Geier & Geier, 2017, Nordin et al, 2013, Nordin et al, 2014, Lee et al, 2011, McCarthy et al, 2013, Jackson et al, 2013,	Vacina da influenza, HPV4, hepatite A e B; vacina papiloma vírus humano, <i>Campylobacter jejuni</i> ,

Pacífico Ocidental	Austrália, Fiji, Polinésia Francesa, Taiwan	Pastula et al, 2016, Taylor et al, 2007, Huang et al, 2013, Lormeau et al, 2016	Vírus Zika, Infecções recentes: infecção respiratória aguda, pneumonia e influenza, infecção do trato urinário, infecção intestinal, vírus de dengue, Herpes Zoster, cirurgia, Infecção por flavivírus, Infecção por <i>Leptospira spp</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> ,
Sudeste Asiático	Índia, Bangladesh	Karla et al, 2009, Islam et al, 2010, Sharma et al, 2011, Sinha et al, 2007,	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , anticorpos anti gangliosídeos, citomegalovírus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Epstein Barr, Herpes simples
América do Sul	Colômbia	Anaya et al, 2017	Vírus Zika, infecção respiratória, pneumonia, hepatite, Dengue vírus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Leste do Mediterrâneo	Irã	Nafissi et al, 2013, Ghabaeaa et al, 2009	Infecção respiratória, Helicobacter pylori
-----------------------	-----	--	---

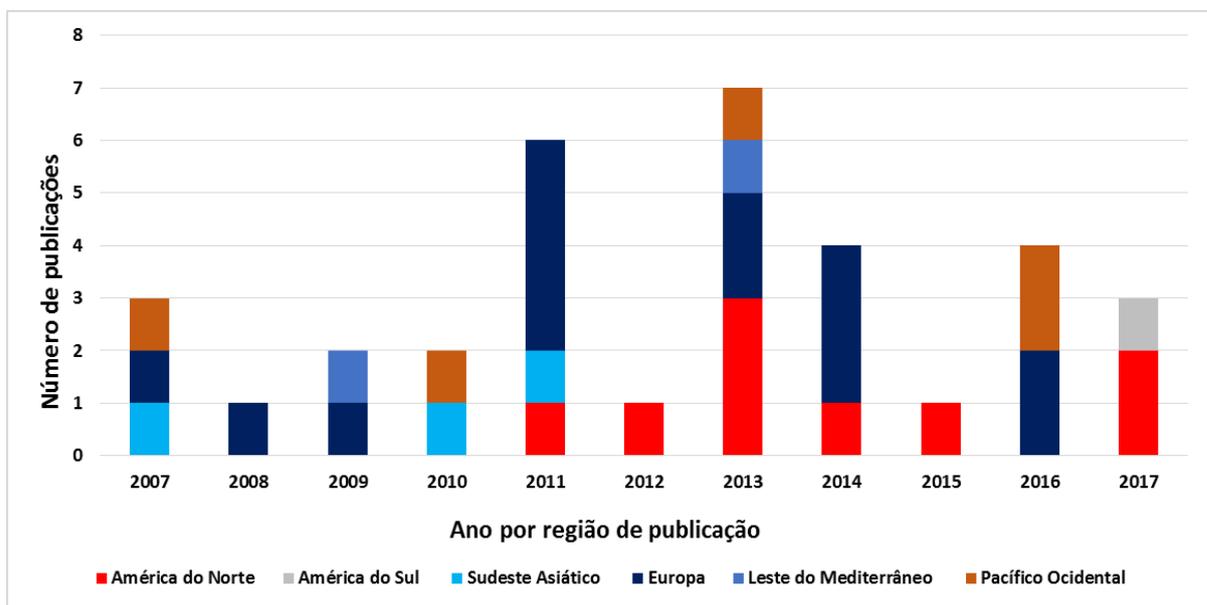


Figura 4: Distribuição dos artigos selecionados segundo local de estudo e ano de publicação, 2007 a 2017

As tabelas 3, 4 e 5 mostram a descrição das publicações segundo o desenho de estudo, o ano da publicação, o país de estudo, o agente etiológico abordado, a população estudada, e as medidas de associação brutas e ajustadas. Foi possível extrair todas as variáveis planejadas no protocolo de estudo.

Tabela 3: Principais características e medidas de associação dos estudos de coorte selecionados, 2007 a 2017.

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA
Moro et al, 2013	Itália	2009 A/H1N1; MF59- adjuvanted, monovalent H1N1 (Focetria)	Sujeitos vacinados e não vacinados *casos e controles	103.642	103.642	OR= 1,0 (0,1 - 7,1)
Kang et al, 2010	Taiwan	Herpes Zoster	Expostos foram pacientes adultos tratados ambulatoriamente para Herpes Zoster identificados em banco de dados de pesquisa de seguro nacional de saúde, os não expostos foram obtidos no mesmo banco	78	624	HR = 16,72 (9,47–29,53)
Kang et al, 2010	Taiwan	Infecções recentes: respiratória aguda, pneumonia, influenza, infecção do trato urinário e intestinal	Mesma população informada no item anterior	315.595	946.785	
Kang et al, 2010	Taiwan	Cirurgia recente	Mesma população informada no item anterior	315.595	946.785	
Nordin et al, 2013	Estados Unidos	Vacina da influenza; TIV	Gestantes entre 14 e 49 anos vacinados e não vacinados com a vacina TIV	75.906	147.992	RR = 0 P valor = 0,34
Nordin et al, 2013	Estados Unidos	Vacina da influenza:MIV	Casos foram gestantes entre 14 e 49 anos vacinados e não vacinados com a vacina MIV	9.349	17.491	RR = 0

(CONTINUA...)

Tabela 3: Principais características e medidas de associação dos estudos de coorte selecionados, 2007 a 2017. (CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA
Bardage et al, 2011	Suécia	Vacina da influenza; H1N1 (Pandemrix)	Todos os indivíduos vacinados e não vacinados registrados no município de Stockholm	1.024.019	921.005	HR: 1,27 (0,79 - 2,06); ≤ 45 dias 1,40 (0,81 -2,42) > 45 dias HR: 1,13 (0,61 - 2,09)
Ghaderi et al, 2016	Noruega	Vacina da Influenza: A(H1N1) pdm09 (Pandemrix)	Toda população Noruega vacinados e não vacinados	1.896.455	410	HR: 1,07 (0,49 - 2,35)
Ghaderi et al, 2016	Noruega	Infecção por Influenza	Mesma população informada no item anterior	1.896.455	119.291	HR: 4,22 (1,01 - 17,59)
Baxter et al, 2017	Estados Unidos	Vacina da influenza; Q/LAIV	Expostos foram indivíduos vacinados com Q/LAIV entre 2 a 49 anos e membros do plano de saúde Kaiser Permanente Northern California e os controles foram indivíduos vacinados influenza inativado e outro grupo com os não vacinados	62.040	57.185 * controles IIV; 61.803 * controles não vacinados	HR= 0
Sipila, Hanninen, 2014	Finlândia	Cirurgia	Casos foram pacientes com SGB acima de 16 anos de idade registrados no hospital escola e controles da população geral	69	380.000	RR: 6,25 (4,15 - 9,47)
Sipila, Hanninen, 2014	Finlândia	Vacina sazonal da influenza	Mesma população informada no item anterior	69	380.000	RR= 1,3
Sipila, Hanninen, 2014	Finlândia	Vacina da influenza: H1N1 (Pandemrix)	Mesma população informada no item anterior	69	380.000	RR: 2,85 (1,27 - 6,38)

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017.
CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Anaya et al, 2017	Colômbia	Infecção do trato respiratório superior	Pacientes com infecção previa pelo vírus Zika (caso provável) associado à uma síndrome neurológica registrado no Sistema Nacional de Vigilância de Saúde Pública (SIVIGILA) como casos e os controles foram pacientes com infecção I previa pelo vírus Zika (caso provável) que não desenvolveram a SGB ou outra síndrome neurológica	29	74	OR = 0,52 (0,16 - 3,12)	

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados , 2007 a 2017.
(CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Anaya et al, 2017	Colômbia	Pneumonia	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR= 0,48 (0,12 - 5,05)	
Anaya et al,2017	Colômbia	Hepatite	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR = 1,27 (0,40 - 6,85)	
Anaya et al, 2017	Colômbia	Dengue	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR = 0,37 (0,11 - 2,11)	
Anaya et al,2017	Colômbia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR = 3,95 (1,44 - 13,01)	
Anaya et al ,2017	Colômbia	Chikungunya	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR = 1,43 (0,59 - 3,64)	
Anaya et al,2017	Colômbia	Vacina de influenza	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR = 0,80 (0,29 - 3,18)	
Anaya et al,2017	Colômbia	Vacina de febre amarela	Mesma população referida no item anterior	29	74	OR = 2,19 (0,84 - 5,65)	
Geier & Geier , 2015	Estados Unidos	Vacina quadrivalente de Papilomavírus Humano HPV4 (Gardasil)	Mulheres entre 18 e 39 *casos e controles	97	21.914	OR = 0,75 (0,42 – 1,3),	
Kalra et al,2009	Índia	<i>Campylobacter jejuni</i>	Crianças atendida numa ala pediátrica *controles hospitalares e neurológicos	54	43 controles neurologicos; 42 controles hospitalares	OR= 16,15 (2,0 - 128,1) OR= 15,75 (1,9 - 125,1)	

(CONTINUA...)

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017.
(CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Islam et al, 2010	Bangladesh	<i>Campylobacter jejuni</i>	Pacientes com SGB internados em três hospitais * controles neurológicos e familiares	97	97 controles neurológicos 97 controles familiares	OR: 41,0 (11,4–174,7) :OR=14,6 (6,0–36,5)	
Jackson et al. 2013	Mexico/Estados Unidos	<i>Campylobacter jejuni</i>	Casos de SGB e controles da comunidade	22	74		mOR 3,5, 95% CI 1,1–13,2
Sharma et al, 2011	Índia	<i>Campylobacter jejuni</i>	Pacientes em um hospital terciário na Índia e os controles?	50	40	OR = 5,29 (1,4 - 19,8)*IgG e IgM OR = 5,8 (1,6 - 21,7) *IgG OR= 2,2 (0,9 - 5,2)*IgM ^a	
Ghabaeaeet al, 2009	Irã	<i>Helicobacter pylori</i>	Pacientes com SGB e controles com outra manifestação neurológica	15	15	Testes sorológicos*IgG OR = 5,69 (0,9 - 34,4) ; CSF OR= 16 (2,7 - 95,8) ^a	
Tam et al, 2007	Reino Unido	<i>Campylobacter jejuni</i>	Casos e controles obtidos nos registros de pacientes na base de dados da atenção primária à saúde	553	5.445		mOR: 38,38 (4,29 - 343,54)
Tam et al, 2007	Reino Unido	Epstein Barr	Mesma população descrita no item anterior	553	5.445		mOR: 20,0 (1,81 - 220,56)
Tam et al, 2007	Reino Unido	Doença semelhante a influenza	Mesma população descrita no item anterior	553	5.445		mOR: 18,64 (7,49 - 46, 37)

(CONTINUA...)

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017. (CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Tam et al, 2007	Reino Unido	Vacina da influenza	Mesma população descrita no item anterior	553	5.445		mOR: = 0,16 (0,02 - 1,25)
Tam et al, 2007	Reino Unido	Vacina da Poliomielite	Mesma população descrita no item anterior	553	5.445	NE	
Tam et al, 2007	Reino Unido	Doença infecciosa intestinal	Mesma população descrita no item anterior	553	5.445		mOR: 7,26 (3,52 - 14,99)
Tam et al, 2007	Reino Unido	Infecção respiratoria aguda	Mesma população descrita no item anterior	553	5.445		mOR: 5,15 (3,51 - 7, 58)
Bensouda et al, 2011	França	Vaccina da HIN1 e vacinas sazonais	Casos incidentes da SGB depois da vacina da influenza em 25 centros de neurologia na França *ambos os casos e controles	145	1.080	mOR: 1,16 (0,43 - 3,15)*	mOR ajustado: 1, 22 (0,45 - 3, 32)
Bensouda et al, 2011	França	Influenza ou sintomas semelhantes a influenza	Mesma população descrita no item anterior	145	1.080	mOR:2,33 (0,66 - 8,19)	mOR ajustado: 2,11 (0,57 - 7,73)
Dieleman et al,2011	Dinamarca, França, Holanda, Suíça, Reino Unido	Vacina da HIN1: Pandemrix e Focetria	Pessoas registradas nos sistema de informação sobre eventos adversos	104	1.198	OR: 2,8 (1,3 - 6,0)	OR: 1,0 (0,3 - 2,7)
Berg et al,2014	Holanda	Infecção aguda de Hepatite E	Pacientes com mais de 12 anos e sem comorbidades	201	201	OR: 10,5 (1,3–82,6) *IgM OR: 1,4 (0,9 - 2,0) *IgG	OR: 9,7 (1,2 - 77,0) *IgM OR+ 1,4 (0,9 -2,1) *IgG

(CONTINUA...)

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017. (CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Lormeau et al, 2016	Polinésia Francesa	Vírus Zika	Pacientes com SGB diagnosticados em um hospitais e os controles atendidos no mesmo hospital sem doença febril	42	98*	OR = 59,7 CI 10,4– +∞]; *IgM e IgG ; OR = 34,1 (5.8–+∞)	
Lormeau et al, 2016	Polinésia Francesa	Vírus de Dengue	Mesma população descrita no item anterior	42	98	OR: 2,0 (0,4 - 19,9)	
Pastula et al, 2016	Fiji	Infecção recente por flavivírus	Casos de SGB informados ao ministério de saúde e controles selecionados na mesma área geográfica dos casos	9	28	mOR: 3,0 (0,2 – 47,9)	
Pastula et al, 2016	Fiji	Infecção prévia por flavivírus	Mesma população informada no item anterior	9	28	mOR: 1,3 (0,2 - 9,6)	
Pastula et al, 2016	Fiji	Infecção prévia por Leptospira spp	Mesma população informada no item anterior	9	28	mOR: 2,1 (0,4 - 11,1)	
Sinha et al, 2007	Índia	<i>Campylobacter jejuni</i>	Pacientes com SGB internados numa ala de pacientes com problemas neurológicos e controles saudáveis e com manifestações neurológicas	80	80 controles saudáveis 45 com manifestações neurológicas	OR= 6,7 (2,2 - 20,7) OR=7,7 (1,7 -34,4)	
Sinha et al, 2007	Índia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Mesma população informada no item anterior	80	80 controles saudáveis 45 com manifestações neurológicas	OR= 13,9 (1,8 - 109,9) OR= 7,8 (0,98 - 61.84) *	

(CONTINUA)

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017. (CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Sinha et al, 2007	Índia	<i>Citomegalovírus</i>	Mesma população informada no item anterior	80	80 controles saudáveis 45 com manifestações neurológicas	OR= 5,3 (0,6 - 46,1) OR=2,9 (0,3 - 25,9)	
Steininger et al, 2016	Noruega	<i>Citomegalovírus</i>	Os casos foram pacientes com SGB e controles saudáveis e com outras manifestações neurológicas	74	46 *manifestação neurológica 45* indivíduos saudáveis	OR = 683 (8,9 – 523,2)	
Geier & Geier, 2017	Estados Unidos	Vacina quadrivalente de Papilomavírus Humano HPV4 (Gardasil)	Casos com SGB do sexo feminino registrados na base de dados de eventos adversos e os controles retirados da mesma base de dados	194	48658	OR: 0,839 (0,601 - 1,145)	
Nafissi et al, 2013	Irã	Infecção respiratória	Casos foram pacientes com SGB em três hospitais e os controles foram pacientes internados no mesmo hospital com outras manifestações neurológicas	35	35	OR: 4,57 (1,55 - 13,4)	
Nafissi et al, 2013	Irã	<i>Haemophilus influenzae</i>	Mesma população informada no item anterior	35	35	OR = 4,4 (0,4 - 41,4)	
Nafissi et al, 2013	Irã	<i>Citomegalovírus</i>	Mesma população informada no item anterior	35	35	OR = 3,41 (0,6 - 18,2)	

(CONTINUA...)

Tabela 4: Principais características e medidas de associação dos estudos de caso-controle selecionados, 2007 a 2017.
(CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS	CONTROLES	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Taylor et al, 2007	Austrália	<i>Campylobacter jejuni</i>	Casos foram pacientes com SGB diagnosticados num hospital na região de Tasmania e controles foram doadores de sangue e pacientes com outras manifestações neurológicas	18	420 doadores de sangue 34 com outras manifestações neurológicas	OR = 12,09 *IgG (4,2 - 34,35) * doadores de sangue OR=10,18 (1,8 - 56,5) IgM*outras manifestações neurológicas	
Galeotti et al, 2013	Itália	Infecções gastrointestinais	Mesma população informada no item anterior	140	308	OR: 12,3 (4,7 - 32,2)	OR: 23,8 (7,3 - 77,6)
Galeotti et al, 2013	Itália	Doença semelhante a influenza ou infecção do trato respiratório superior	Mesma população informada no item anterior	140	308	–	OR: 11,5 (5,6 - 23,5)

Tabela 5: Principais características e medidas de associação dos estudos denominados *Self Controlled Case Series* e *Self Controlled Risk Interval*, 2007 a 2017.

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS:INTERVALO DE RISCO	CASOS:INTERVALO DE CONTROLE	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Mccarthy et al, 2013	Estados Unidos	Vacina de influenza: H1N1	Indivíduos com mais de 6 anos de idade registrados num plano de saúde pelo menos 6 meses antes de receber a vacina de influenza	538.257 (6)	538.257 (3)	IRR: 2,0 (0,50 - 8,00)	
Mccarthy et al, 2013	Estados Unidos	Vacina de H1N1; TIV - 2009 - 2010	Indivíduos com mais de 6 anos de idade registrados num plano de saúde pelo menos 6 meses antes de receber a vacina de influenza	430.879 (3)	430.879 (1)	IRR: 1,57 (0,61 - 4,05)	
Mccarthy et al, 2013	Estados Unidos	Vacina de H1N1; TIV - 2010- 2011	Indivíduos com mais de 6 anos de idade registrados num plano de saúde pelo menos 6 meses antes de receber a vacina de influenza	1.158.932 (14)	1.158.932 (14)	IRR: 1,0 (0,45 - 2,23)	

(CONTINUA...)

Tabela 5: Principais características e medidas de associação dos estudos denominados *Self Controlled Case Series* e *Self Controlled Risk Interval*, 2007 a 2017

(CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS:INTERVALO DE RISCO	CASOS:INTERVALO DE CONTROLE	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Lee et al, 2011	Estados Unidos	Vacina da influenza: H1N1 MIV	Pacientes com registros no Vaccine Safety Datalink Project	1.345.663 (15)	1.345.663 (9)	LLR: 2,2134 p valor = >0,001	
Lee et al, 2011	Estados Unidos	Vacina sazonal da influenza: TIV	Pacientes com registros no Vaccine Safety Datalink Project	2.741.150 (23)	2.741.150 (NE)	LLR: 0,02271	
Lee et al, 2011	Estados Unidos	Vacina da influenza: H1N1 LAMV	Pacientes com registros no Vaccine Safety Datalink Project	267.715 (1)	267.715 (NE)	LLR: 0,1407	
Ghaderi et al, 2016	Noruega	Infecção da Infuenza	Toda população Noruega vacinados e não vacinados	1.900.000 (2)	1.900.000 (8)	IRR: 8,45 (1,79 - 39,77)	
Ghaderi et al, 2016	Noruega	Vaccina da influenza:A(H1N1) pdm09 (Pandemrix)	Toda população Noruega vacinados e não vacinados	1.900.000 (2)	1.900.000(8)	IRR (1,31 (0,65 - 2, 66)	
Prestel, et al, 2014	Alemanha	Vacina da influenza (Pandemrix)	Casos de síndrome de Guillain-Barré relatados pelo 351 hospitais	676 (19)	676 (11)	RI: 4,44 (2,09 - 9,46)	RI = 2,85 (1,03 - 7,90)*

(CONTINUA...)

Tabela 5: Principais características e medidas de associação dos estudos denominados *Self Controlled Case Series* e *Self Controlled Risk Interval*, 2007 a 2017

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS:INTERVALO DE RISCO	CASOS:INTERVALO DE CONTROLE	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Yih et al, 2012	Estados Unidos	Vacina da influenza: H1N1; MIV	Recipientes da vacina 2009H1N1 ou vacina sazonal da influenza e clientes de um dos cinco planos de saúde participantes no estudo	3	2	RR: 2,50 (0,42 - 15,0)	
Galeotti et al, 2013	Itália	Vacina sazonal da influenza (A/H1N1, AH3N2, B	Casos de SGB acima de 18 anos de idade em 86 centros neurológicos em sete regiões da Itália	176 (24)	176 (24)	RR = 2,1 (1,1 - 3,9)	
Galeotti et al, 2013	Itália	Doença semelhante a influenza ou infecção do trato respiratório superior	Casos de SGB acima de 18 anos de idade em 86 centros neurológicos em sete regiões da Itália	176	176	RR: 15,6 (7,1 - 41,9)	

(CONTINUA...)

Tabela 5: Principais características e medidas de associação dos estudos denominados *Self Controlled Case Series* e *Self Controlled Risk Interval*, 2007 a 2017 (CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS:INTERVALO DE RISCO	CASOS:INTERVALO DE CONTROLE	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Galeotti et al, 2013	Itália	Infecções gastrointestinais	Casos de SGB acima de 18 anos de idade em 86 centros nerológicos em sete regiões da Itália	176	176	RR: 41,4 (9,0 - 90,8)	
Huang et al, 2013	Taiwan	Vacina da influenza: H1N1 2009 monovalente sem adjuvante	Casos de síndrome de Guillain-Barré registrados no banco de dados que capta os efeitos adversos de vacinas em Taiwan Casos de síndrome de Guillain-Barré registrados na base de dados de pesquisa de prática geral no Reino Unido	327 (9)	327	RI: 1,23 (0,57 - 2,14) ^a	
Stowe et al, 2008	Reino Unido	Vacina da influenza	Casos de síndrome de Guillain-Barré registrados na base de dados de pesquisa de prática geral no Reino Unido	690 (5)	690 (7)	RI: 0,76 (0,41 - 1,40);	

(CONTINUA...)

Tabela de extração de dados dos artigos de *Self Controlled Case Series/ Self Controlled Risk Interval*
(CONTINUAÇÃO)

AUTORES/ ANO	PAÍS DO ESTUDO	AGENTE ETIOLÓGICO	POPULAÇÃO ESTUDADA	CASOS:INTERVALO DE RISCO	CASOS:INTERVALO DE CONTROLE	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO BRUTA	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO AJUSTADA
Stowe et al, 2008	Reino Unido	Doença semelhante a influenza	Casos de síndrome de Guillain-Barré registrados na base de dados de pesquisa de prática geral no Reino Unido	690 (19)	690 (0)	RI: 7,35 (4,36 - 12,38) 0,58 (0,18 - 1,86) *90 days	
Stowe et al, 2008	Reino Unido	Vacina pneumocócica	Casos de síndrome de Guillain-Barré registrados na base de dados de pesquisa de prática geral no Reino Unido	690 (1)	690(1)	RI: 0,61 (0,08 - 4,42); 16,64 (9,37 - 29,54) *90 dias	
Andrews et al, 2011	Reino Unido	Vacina da influenza: 2009 H1N1 (Pandemrix)	Casos de síndrome de Guillain-Barré no sistema de relatório eletrônico	5 (3.510.461 doses)	1 (3.510.461 doses)	IRR: 3,81 (0,43 - 33,85)	

^{1 1} OR:odds ratio, mOR: matched odds ratio, IRR: Incidence Risk Ratio, LLR: Log Likelihood ratio, HR: Hazard Ratio, RR: Risk Relative, RI: Risk Incidence
Intervalo de Confiança 95%
a: OR e Intervalo de confiança não apresentado no artigo e calculado pelos pesquisadores

Quanto à avaliação da qualidade dos estudos incluídos nessa revisão, oito estudos de coorte foram avaliados utilizando a escala de *Newcastle Ottawa Scale* específico para esse desenho. As estrelas foram alocadas se o estudo atendeu adequadamente os critérios preconizados no instrumento. A Tabela 6 mostra a avaliação de cada estudo de coorte para cada categoria da escala e seus subitens.

Tabela 6: Avaliação de qualidade dos estudos de coorte conforme as categorias e os critérios do *Newcastle Ottawa Scale*, 2017

Autor, Ano	Seleção				Comparabilidade		Desfecho		
	S1 ^a	S2 ^b	S3 ^c	S4 ^d	C1 ^e	C2 ^f	D1 ^g	D2 ^h	D3 ⁱ
Moro et al, 2013	*	*	*	—	*	*	*	*	*
Nordin et al, 2013	*	*	*	—	*	*	*	*	*
Nordin et al, 2014	*	*	*	—	*	*	*	*	*
Bardage et al, 2011	*	*	*	—	*	*	*	*	*
Ghaderi et al, 2016	*	*	*	—	*	*	*	*	*
Baxter et al, 2017	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Sipila & Soilu- Hanninen, 2014	*	*	*	—	—	—	*	*	*
Kang et al, 2010	*	*	*	—	*	*	*	*	*

S1^a representatividade da coorte exposta ao fator de risco; **S2^b** seleção da coorte não exposta ao fator de risco; **S3^c** verificação da exposição; **S4^d** demonstração da ausência do desfecho no início do estudo; **C1^e** controla para um fator de confundimento importante; **C2^f** controla para outros fatores de confundimento; **D1^g** verificação do desfecho; **D2^h** seguimento suficiente para o desfecho ocorrer; **D3ⁱ** seguimento adequado nos dois grupos.

A Tabela 7 consolida as informações relacionadas à avaliação de qualidade discutida na Tabela 6. Na categoria seleção, os estudos atenderam todos os itens, exceto o último que diz respeito a demonstrar a ausência do desfecho no início do estudo, onde apenas um estudo cumpriu o critério. Conforme o instrumento, nesse item, o estudo deve informar claramente que o desfecho estava ausente no início do estudo em ambos os grupos. Na categoria que avalia a comparabilidade entre expostos e não expostos, sete (88%)

controlaram para mais de um fator de confundimento. As demais categorias receberam o máximo de estrelas por terem atendido os critérios de avaliação.

Tabela 7: Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de coorte, de acordo com as categorias e os critérios preconizados pelo *Newcastle Ottawa Scale*, 2017.

Variável	N° de estudos com estrela, bem qualificados nos itens.
Seleção	N
Representatividade da coorte exposta ao fator de risco	8
Seleção da coorte não exposta ao fator de risco	8
Verificação da exposição	8
Demonstração da ausência do desfecho no início do estudo	1
Comparabilidade	
Controla para um fator de confundimento considerado importante	7
Controle para outros fatores de confundimento	7
Desfecho	
Verificação da exposição	8
Seguimento suficiente para o desfecho ocorrer	8
Seguimento adequado nos dois grupos	8

Foram avaliados 19 (somando dois estudos mistos) estudos de caso-controle. Na avaliação de qualidade dos estudos de caso-controle, as estrelas foram alocadas de acordo com o cumprimento adequadamente dos critérios de cada categoria do instrumento. A Tabela 8 mostra a avaliação de cada estudo de caso-controle para cada categoria da escala e seus subitens.

Tabela 8: Avaliação de qualidade dos artigos de caso-controle conforme as categorias e os critérios do *Newcastle Ottawa Scale*, 2017

Autor, Ano	Seleção				Comparabilidade		Exposição		
	S1 ^a	S2 ^b	S3 ^c	S4 ^d	C1 ^e	C2 ^f	E1 ^g	E2 ^h	E3 ⁱ
Anaya et al, 2017	*	*	*	—	*	*	—	*	—
Geier & Geier, 2015	—	*	*	—	—	—	—	*	—
Karla et al, 2009	*	*	—	*	—	—	*	*	*
Islam et al, 2010	*	*	—	—	*	—	*	*	—
Jackson et al, 2013	*	—	*	—	*	*	*	*	—
Sharma et al, 2011	*	*	*	—	*	*	*	*	—
Ghabee et al, 2009	*	—	—	—	—	—	*	*	—
Tam et al,2007	-	*	*	—	*	*	—	*	*
Bensouda et al, 2011	*	*	*	—	*	*	*	*	*
Dieleman et al,2011	*	*	*	—	*	*	*	*	—
Berg et al, 2014	*	—	—	—	*	—	*	*	*
Cao lormeau et al, 2016	*	*	—	—	*	*	*	*	—
Pastula et al, 2016	*	*	*	—	*	*	*	*	—
Sinhá et al, 2007	—	*	—	—	—	—	*	—	—
Geier & Geier, 2017	—	*	*	—	—	—	*	*	—
Nafissi et al, 2013	*	—	—	—	—	—	*	*	—
Taylor et al, 2007	—	—	—	—	*	—	*	*	—
Galeotti et al, 2013	*	*	—	—	*	*	—	*	—
Steininger et al, 2016	*	*	*	*	*	—	*	*	—

S1^adefinição de caso adequada; **S2^b** representatividade dos casos; **S3^c** seleção dos controles na mesma população dos casos; **S4^d** controles sem desfecho no início do estudo; **C1^e** controla para um fator de confundimento importante; **C2^f** controla para outros fatores de confundimento; **E1^g** exposição verificada; **E2^h** mesmo método de verificação da exposição em ambos os casos e controles; **E3ⁱ** proporção de perdas contabilizadas e semelhantes em ambos os grupos.

Ao avaliar a alocação das estrelas nos estudos conforme o cumprimento dos requisitos necessários para cada item do instrumento, para a categoria de seleção (engloba os critérios da seleção dos casos e dos controles), chama atenção o quarto critério que julga se o artigo explicita se o desfecho de interesse estava ausente no início de estudo. Esse critério não foi atendido por 17 (89%) dos estudos avaliados. Não houve descrição se o desfecho estava ocorrendo pela primeira vez nos sujeitos avaliados assim como nos controles. Apesar dos estudos focarem nos casos novos dentro do período de estudo, o instrumento requer que seja definido explicitamente que os controles não têm histórico do desfecho e se nos casos, o desfecho estava ocorrendo pela primeira vez. No item que define os critérios de seleção dos controles, somente 10 (53%) estudos tiveram seus controles selecionados na mesma comunidade dos casos. Muitos desses estudos tiveram controles hospitalares, alguns não descreviam onde os controles foram selecionados e outros tinham ambos os controles comunitários e hospitalares. Na categoria de comparabilidade, seis (32%) dos estudos não controlaram para confundidores. Na categoria que avaliou os critérios de exposição, o terceiro item não foi cumprido por 15 (79%) dos estudos, os estudos não indicaram a ocorrência ou não de perdas (Tabela 9).

Tabela 9: Qualidade das evidências baseadas no conjunto de artigos de caso-controle, de acordo com as categorias preconizadas pelo *Newcastle Ottawa Scale*, 2017

Variável	Número de estudos com estrelas, bem qualificados nos itens	
	N	%
Seleção		
Definição de caso adequada	14	74
Representatividade dos casos	14	74
Seleção dos controles na mesma população que os casos	10	53
Definição de controles; sem desfecho no início do estudo	2	11
Comparabilidade		
Controla para um fator de confundimento importante	13	68
Controla para outros fatores de confundimento	9	47
Exposição		
Verificação da exposição	15	79
Mesmo método de verificação da exposição em ambos os casos e controles	18	95
Proporção de perdas contabilizadas é semelhante em ambos os grupos	4	21

Foram avaliados nove estudos (somando dois estudos mistos) na avaliação dos estudos com desenho de *Self Controlled Case series* e *Self Controlled Risk Interval*, as estrelas foram alocadas se o estudo cumpriu adequadamente os critérios conforme o instrumento de avaliação de qualidade. A Tabela 10 mostra a avaliação de cada estudo de *SCCS/SCRI* para cada categoria da escala e seus subitens.

Tabela 10: Avaliação de qualidade dos estudos de *Self Controlled Case Series/ Self Controlled Risk Interval* conforme as categorias e os critérios adaptados a partir do instrumento de avaliação dos estudos de coorte.

Autor, Ano	Seleção			Compara- bilidade		Desfecho				
	S1 ^a	S2 ^b	S3 ^c	C1 ^e	C2 ^f	D1 ^g	D2 ^h	D3 ⁱ	D4 ^j	D5 ^k
McCarthy et al, 2013	*	*	—	—	—	*	*	*	*	*
Lee et al, 2011	*	*	—	*	—	*	*	—	—	*
Ghaderi et al, 2016	*	*	—	—	—	*	*	—	—	*
Prestel et al, 2014	*	*	-	*	—	*	*	*	*	*
Yih et al, 2012	*	*	—	—	—	*	*	*	*	*
Galeotti et al, 2013	*	*	—	*	—	*	*	*	*	*
Huang et al, 2013	*	—	—	*	—	*	*	*	—	*
Stowe et al, 2008	*	*	—	*	—	*	*	*	*	*
Andrews et al, 2011	*	*	—	—	—	*	*	*	—	*

S1^arepresentatividade dos casos expostos **S2^b**: verificação da exposição **S3^c** controles sem desfecho no início do estudo **C1^e** controla para um fator de confundimento importante que não varia ao longo do tempo **C2^f** controla para outros fatores de confundimento que não variam ao longo do tempo **D1^g** desfecho verificada **D2^h** período/intervalo de risco especificado **D3ⁱ** período de controle especificado **D3^j** período/intervalo de risco e controle suficiente para o desfecho ocorrer **D3^k** Seguimento dos casos adequado.

A Tabela 11 descreve a avaliação de qualidade dos estudos de SCCS e SCRI, considerando o conjunto de evidências reunidas. Na categoria de seleção, nenhum estudo cumpriu o terceiro critério que se refere à informação relacionada à ausência do desfecho no início do estudo. Na categoria comparabilidade, cinco estudos (56%) controlam para sazonalidade que é um fator de confundimento que varia ao longo do tempo, nenhum dos estudos controlou para outros confundidores passíveis de variação ao longo do tempo. Na categoria desfecho, cinco estudos (56%) atenderam o quarto critério que avaliou se o período/intervalo de risco e período de controle foi suficiente para ocorrência do desfecho. Apesar de todos os estudos especificarem o período de risco e sete especificarem o período de controle, esse item recebeu uma avaliação baixa, pois alguns estudos somente mencionarem o tempo correspondente ao período de risco deixando dúvidas se o período de controle foi longo o suficiente.

Tabela 11: Qualidade das evidências baseadas no conjunto de estudos de *Self Controlled Case Series/Self Controlled Risk Interval*, de acordo com as categorias preconizadas pelo *Newcastle Ottawa Scale*, 2017

Variável	Estudos alocado estrelas
Seleção	N
Representatividade dos casos expostos ao fator de risco	9
Verificação da exposição	8
Demonstração da ausência do desfecho no início do estudo	0
Comparabilidade	
Controlar por um fator considerado importante que não varia ao longo do tempo	5
Controlar por outros fatores que variam ao longo do tempo	0
Desfecho	
Verificação do desfecho	9
Período de risco definido	9
Período de controle definido	7
Período de risco e controle suficiente para ocorrência do desfecho	5
Seguimento adequado dos casos	9

5.2 Principais achados dos estudos, segundo agentes etiológicos selecionados: Zika, Dengue, *Campylobacter jejuni* e Vacinação

Serão comentados alguns estudos com *Campylobacter jejuni*, dada a frequência desses estudos, e com Zika, dengue, Vacina Influenza e outras vacinas, dada a atualidade desses temas e relevância para o controle de doenças.

5.2.1 Zika e dengue

O estudo de caso-controle (Lormeau et al, 2016) da Polinésia Francesa em 2013 foi bem qualificado, com seis estrelas; mostrou que houve associação do ZIKV com SGB com (OR = 59,7 IC 95% 10,4–+∞). O estudo teve 42 casos comparados com 98 controles sem doença febril. O mesmo estudo avaliou a associação com a dengue utilizando 70 controles com RT-PCR confirmado para Zika, mas que não desenvolveram a síndrome de Guillain-Barré e não houve uma associação significativa (OR = 2,0 IC 95% 0,4 – 19,9).

Outro estudo de caso-controle (Anaya et al, 2017) realizado na Colômbia com 29 casos com infecção prévia provável pelo ZIKV associada à uma síndrome neurológica e comparado com 74 pacientes que não desenvolveram nenhuma síndrome neurológica, não achou uma associação significativa (OR = 0,37 IC 95% 0,11 – 2,11). Este estudo teve qualificação de seis estrelas.

5.2.3 *Campylobacter jejuni*

Um estudo de caso-controle qualificado com duas estrelas feito na Índia avaliou a associação entre SGB *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*). O estudo teve 80 casos de pacientes com SGB internados num hospital, 80 controles saudáveis e 45 com outras manifestações neurológicas além da SGB. Houve associação entre os controles saudáveis (OR = 6,7 IC 95% 2,2-20,7) e entre os controles com outras manifestações neurológicas (OR = 7,7 IC 95% 1,7 – 34,4) (Sinha et al, 2007).

Outro estudo de caso-controle feito na Índia em hospital pediátrico (Karla e colaboradores, 2009), com qualificação considerada boa, seis estrelas, avaliou também a associação entre *C. jejuni* e a SGB. O estudo teve 54 casos, 42 controles hospitalares sem doença neurológica e 43 controles com doença neurológica. Em ambos, houve associação entre o *C. jejuni* e SGB, OR = 15,75 (IC 95% 1,9 – 125,1) e OR = 16,15 (IC 95% 2,0 – 128,1) respectivamente. Resultados semelhantes foram achados em estudo de caso-controle no mesmo país elaborado (Sharma e colaboradores, 2011) e bem qualificado, com sete estrelas. O estudo teve 50 casos de pacientes com SGB em hospital terciário e 40 controles (OR = 5,29 IC 95% 1,4 – 19,8). Em Bangladesh, estudo com

desenho de caso-controle com qualificação de seis estrelas analisou a relação entre *C. jejuni* e a SGB na população adulta com 97 casos de SGB em três hospitais e teve 97 controles com outras manifestações neurológicas além da SGB e 97 controles dos membros da família e achou uma associação significativa em ambas as análises entre a bactéria e o desenvolvimento da SGB (OR = 41,0 IC 95% 11,4 – 174,7) e (OR = 14,6 IC 95% (6,0 – 36,5) respectivamente (Islam, 2010).

Estudo de caso-controle (Tam e colaboradores 2007) qualificado com seis estrelas utilizou registros de pacientes da atenção primária do Reino Unido e analisou a associação entre *C. jejuni* e SGB. Teve 553 casos de SGB e 5,445 controles. Houve uma associação significativa entre *C. jejuni* e a SGB com (OR ajustado = 38,8 IC95% (4,29 – 343,54).

Na Austrália, um estudo de caso-controle (Taylor e colaboradores 2007), qualificado com três estrelas avaliou a associação entre *C. jejuni* e a SGB na população geral com 18 casos de SGB diagnosticados na região de Tasmânia, 420 doadores de sangue saudáveis, 34 controles com outras manifestações neurológicas. Entre os controles que eram doadores de sangue a associação foi significativa (OR= 12,09 IC 95% 4,2 – 34,4). Entre os controles com outras manifestações neurológicas a associação também foi significativa, com OR = 10,18 (IC 95% 1,8 – 56,5).

Outro estudo de caso-controle (Jackson e colaboradores,2013) nos Estados Unidos (EU) e México avaliou a associação com *C. jejuni* entre 22 casos com SGB e 74 controles (mOR = 3,5 IC 95% 1,1 – 13,2) (Jackson et al, 2013). Na avaliação de qualidade o estudo recebeu seis estrelas.

5.2.4 Vacina Influenza

Em relação às vacinas, a vacina da influenza pandêmica da H1N1 foi relatada em 16 artigos; somente houve associação entre a vacina e a SGB em três estudos.

Em um estudo de coorte (Sipila et al,2014) na Finlândia, com qualificação de seis estrelas, foi avaliada a associação entre a vacina da influenza H1N1 (Pandemrix) e a SGB em pacientes de um hospital escola. Entre os 69 indivíduos expostos a um fator de risco no estudo, somente um recebeu a vacina em

questão e mais um recebeu vacina sazonal da influenza seis semanas antes do desenvolvimento da SGB; foi estimada a *Incidence risk ratio* com a população geral por falta de dados por faixa etária da incidência da síndrome no país. Houve associação entre a vacina e SGB (RR = 2,85 IC 95% 1,27 – 6,38).

Estudo de caso-controle realizado na Europa incluindo cinco países: Dinamarca, França, Holanda, Suíça e Reino Unido e bem qualificado com sete estrelas, baseou-se nas informações de banco de dados dos eventos adversos pós-vacinação e avaliou a associação das vacinas Pandemrix e Focetria e a SGB. O risco relativo não ajustado para todos os países foi de RR = 2,8 (IC 95% 1,3 – 6,0) e após a estimativa ser ajustada para doença semelhante à influenza, infecção do trato respiratório e as vacinas sazonais, não houve associação entre a vacina pandêmica da influenza e SGB (RR = 1,0 IC 95% 0,3 – 2,7) (Dieleman, 2011).

Outro estudo feito na Alemanha em 2014 com desenho de *Self Controlled Case Series* e bem qualificado com oito estrelas, avaliou a associação da vacina de H1N1 (Pandemrix) com a SGB. No período de risco que variou entre o primeiro dia em que a vacina foi aplicada até 42 dias depois, houve 19 casos da SGB e no período de controle que variou entre 43 dias após a vacinação e até 150 dias depois, houve 11 casos da SGB. Os resultados indicaram uma associação entre a vacina e a SGB (RI 4,44 IC 95% 2,09 – 9,46) (Prestel, 2014).

A vacina sazonal da influenza teve seis relatos nos estudos avaliados, mas houve associação entre este tipo de vacina da influenza e a SGB em um estudo feito na Itália com abrangência de sete regiões no país. O estudo teve o desenho de *Self Controlled Case Series* e caso-controle. No SCCS, 24 casos ocorreram no período de risco que variou entre o primeiro dia da vacina até 42 dias; e 29 casos ocorreram fora do período de risco. No desenho de caso-controle foram estudados 176 casos e 308 controles e recebeu cinco estrelas na avaliação de qualidade dos estudos. O desenho de SCCS teve melhor qualificação, com oito estrelas. A vacina estudada foi vacina sazonal da influenza com subtipos A/H1N1, A/H3N2, B. Em ambos os desenhos metodológicos houve associação entre a vacina sazonal da influenza e a SGB OR = 3,9 (IC 95% 1,6 – 9,9), no desenho de caso controle e RR = 2,1 (IC 95% 1,1 – 3,9), no desenho de SCCS (Galeotti et al, 2013).

5.2.5 Outras vacinas

A vacina pneumocócica foi relatada em estudo (Stowe e colaboradores 2008), no Reino Unido com desenho de *Self Controlled Case Series* e teve uma boa qualificação de oito estrelas. No período de estudo 69 pessoas receberam pelo menos uma dose da vacina e no período entre a data de aplicação e até 90 dias depois, somente uma pessoa desenvolveu a SGB (RI 0,61 IC 95% 0,08 – 4,42).

A vacina de febre amarela foi relatada no estudo de caso-controle feito na Colômbia (Anaya e colaboradores 2017) com 29 pacientes com infecção provável previa por ZIKV associada com uma síndrome neurológica comparando com 74 pacientes que não desenvolveram síndrome neurológica. Entre os pacientes com SGB, 11 tinham sido vacinados comparado com 16 no grupo controle. O estudo não identificou uma associação entre este tipo de vacina e a SGB (OR = 2,19 IC 95% 0,84 – 5,65).

Nos Estados Unidos, estudo de caso-controle (Geier e Geier, 2015), qualificado com três estrelas somente, estudou a associação da vacina quadrivalente da Papilomavírus Humano (HPV4; Gardasil). Os casos (97 pacientes com SGB) e controles (21.914 recipientes da vacina), mulheres entre 18 e 39 anos e não gestantes, foram retirados da base de dados de eventos adversos pós-vacina. O estudo não achou uma associação entre a vacina e SGB (OR = 0,75 IC 95% 0,42 – 1,3). Os mesmos autores elaboraram outro estudo de caso-controle, qualificado com quatro estrelas, estudando a mesma vacina em 2017. Os casos (194 pacientes com SGB) e controles (48.658 recipientes da vacina) todos do sexo feminino, foram também retirados da base de dados de eventos adversos pós-vacina. O estudo não achou uma associação entre a vacina e a SGB (OR = 0,8 IC 95% 0,6 – 1,1) (Geier e Geier 2017)

5.2.6 Outros agentes infecciosos

Houve também associação de outros agentes infecciosos com a SGB como a *Mycoplasma pneumoniae* (OR = 3,95 IC 95% 1,44- 13,01), Epstein Barr (mOR 20,0 IC 95% 1,81 – 220,56), infecção aguda de hepatite E (OR = 10,5 (IC

95% 1,3 – 82,6), herpes zoster (Hazard ratio (HR) = 16,72 IC 95% 9,47 – 29,53, influenza (IRR = 8,45 (IC 95% 1,79 – 39,77), infecção gastrointestinal (RR = 41,4 IC 95% 9,0 – 90,8), doença semelhante a influenza (RI = 7,35 IC 95% 4,36 – 12,38), infecção respiratória (OR = 4,57 IC 95% 1,55 – 13,4) (Anaya et al, 2017; Tam et al, 2007; Berg et al, 2014; Kang et al, 2010; Ghaderi et al, 2016; Galeotti et al, 2013; Stowe et al, 2008).

Além dos estudos acima, foi encontrada associação de SGB em pacientes que submeteram a cirurgia num estudo elaborado na Finlândia pelo Sipila & Hanninen, 2014 (RR = 6,28 IC 95% 4,15 – 9,47).

6. DISCUSSÃO

Nos 11 anos estudados nessa revisão sistemática não houve aumento importante no número anual de estudos que atenderam aos critérios de inclusão. O número de publicações no tema manteve-se com pouca variação, com publicação de um a sete estudos por ano.

No período de estudo, houve dois eventos de grande impacto na saúde coletiva: a pandemia do vírus da Influenza H1N1 em 2009; e a epidemia de ZIKV a partir de 2015 nas Américas e ambos, por evidências conhecidas e com relações geotemporais, são desencadeadores da SGB (CDC, 2009; CDC, 2017).

Os anos que tiveram maior número de publicações foram 2011 e 2013, com seis e sete artigos, respectivamente. A maioria dos estudos publicados nesses dois anos foi sobre a vacina contra a influenza H1N1 e as vacinas sazonais de influenza. Somente em um estudo, nesses dois anos, realizado na Itália, publicado em 2013, que avaliou a associação entre a vacina sazonal da influenza (subtipos A/H1N1, AH3N2, B), houve uma associação estatisticamente significativa entre a vacina e a ocorrência da SGB (Galeotti, 2013).

Em relação ao ZIKV, houve somente um estudo publicado em 2016 na Polinésia Francesa, que indicou associação entre o vírus e a SGB. O estudo avaliou 42 casos de pacientes com SGB diagnosticado em um hospital de referência para casos suspeitos de SGB na Polinésia Francesa. Como controles, 98 pacientes que consultaram o hospital para doença não febril foram recrutados e pareados para idade, sexo e ilha de residência com os pacientes com SGB. Entre os casos, 41 (98%) tinham anticorpos IgM e IgG para Zika indicando uma infecção previa pelo vírus enquanto nos controles, 35 (36%) tinham resultados de infecção previa por ZIKV (Lormeua et al, 2016). Em correspondência para os editores, em resposta ao artigo, Silva (2016) fez algumas críticas: 1) a seleção dos controles que não tinham uma doença febril assim diminuindo a comparabilidade com os casos que tinham uma infecção recente por ZIKV; 2) acessibilidade ao hospital de referência pelos controles que segundo Silva (2016) somente pessoas com nível sócioeconômico mais elevado teriam acesso ao hospital; e mesmo assim essa população tem condições de prevenir-se contra a exposição a mosquitos e, conseqüentemente, diminuindo a probabilidade de terem sido infectados pelo ZIKV; 3) especificidade limitada do critério diagnóstico

pode ter resultado em casos de SGB falsos positivos; 4) somente um caso tinha teste positivo de IgM para infecção recente de Zika; e 5) amostras de sangue para o teste de ZIKV foram colhidas três meses depois do diagnóstico da SGB. Na resposta a correspondência, os autores (Lormeau et al 2016b), afirmaram a certeza de diagnóstico pelas manifestações típicas da SGB entre os pacientes. Em relação à infecção prévia por ZIKV, ressaltaram que 93% dos pacientes com SGB tinham IgM positivo para Zika e tinham histórico compatível com uma síndrome viral seis dias antes do desenvolvimento das manifestações neurológicas. No caso da seleção dos controles, responderam que febre é rara nas infecções por ZIKV e que foi improvável ter reduzido a proporção dos controles com infecção prévia pelo ZIKV mesmo escolhendo controles sem doença febril. Apesar das controvérsias, esse foi o primeiro estudo epidemiológico com rigor metodológico que avaliou a relação entre o ZIKV e a SGB, tendo sido um marco nas pesquisas com esse tema.

Na Colômbia, um estudo semelhante foi feito com pacientes de seis centros universitários de referência, realizado entre Janeiro e Março de 2016. Durante o período de estudo, havia 2.603 infecções pelo ZIKV confirmadas laboratorialmente e 401 pacientes com síndrome neurológica que tinham história de infecção pelo ZIKV, dos quais 270 tinham o SGB (Parra et al, 2016). No Brasil, um estudo descritivo foi realizado no Estado da Bahia entre março a agosto de 2015, identificou 46 casos de SGB entre 138 casos suspeitos de manifestações neurológicas associadas aos vírus dengue, chikungunya e Zika. Dos 46 casos de SGB, 25 foram associados à infecção prévia por ZIKV (Malta et al, 2017). Outro estudo de coorte foi feito num hospital escola de referência para doenças neuromusculares e neuroinfecciosas do Estado do Rio de Janeiro entre dezembro de 2015 e maio de 2016. Quarenta pacientes com síndromes neurológicas foram recrutados para o estudo, dos quais 29 tinham SGB e entre estes, 27 tinham IgM positivo no soro e/ou no LCR (Rocha et al, 2017).

Podemos concluir que até a data limite do período de inclusão das publicações, que corresponde ao meio do ano de 2017, a epidemia de ZIKV não tinha impactado as publicações sobre a etiologia da SGB. É esperado, contudo, que daqui a alguns anos, haja mais estudos a respeito da SGB e o Zika, semelhantemente aos estudos que avaliaram associação entre o H1N1 e a SGB

que apresentou um maior número de publicações no período de dois a três anos após a pandemia, conforme os achados dessa pesquisa.

Destaca-se que foi a primeira vez e com ocorrência na primeira epidemia mundial que o ZIKV foi associado com a SGB, havendo expectativa de que o assunto vá instigar mais pesquisas da mesma forma como ocorreu quando a vacina de influenza foi relacionada com o desenvolvimento da SGB pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1978 (Schonberger, 1979).

Os agentes etiológicos da SGB encontrados nos estudos analisados são, na maioria, os mesmos relatados na literatura antes do período desse estudo, porém a relação com cirurgias, vírus de chikungunya, ZIKV e a vacina quadrivalente do papilomavírus humano nas meninas (HPV 4 Gardasil) destacam-se como novidades na lista dos diversas possíveis agentes desencadeadores da SGB relatados no período estudado. Desses novos agentes etiológicos, houve associação estatisticamente significativa entre a cirurgia e a SGB em estudo feito na Finlândia em 2014 e o ZIKV na Polinésia Francesa como descrito anteriormente (Lormeau et al, 2016; Sipila & Hanninen, 2014).

Apesar da presente revisão não ter identificado associação entre o vírus chikungunya e o desenvolvimento da SGB, evidências provenientes de estudos com desenhos não considerados na revisão, têm levantado essa hipótese. Um estudo que avaliou a incidência da SGB nas Ilhas Reunião durante o surto de CHIKV em 2006, demonstrou uma elevação do número de casos. Um estudo de serie de casos também realizado nas Ilhas Reunião, mostrou IgM elevado para o CHIKV nos pacientes com SGB na ausência de outras etiologias (Brizzi et al, 2017).

O sobre a cirurgia teve o desenho de coorte retrospectiva e avaliou a exposição de 69 pacientes com SGB para vários agentes desencadeadores da síndrome em período de seis meses antes do início do estudo. Foi feito em hospital universitário - o único hospital que fornece cuidados neurológicos na região sudoeste da Finlândia - que atende cerca de 380.000 habitantes. No período de estudo foram realizadas 320.000 cirurgias, das quais cerca de 14% eram do sistema musculoesquelético, 13% do trato gastrointestinal, 14% oftalmológicos e 7% do sistema nervoso. Dos casos que desenvolveram a SGB,

quatro tinham feito procedimentos cirúrgicos, mas o estudo não especificou o tipo de procedimento cirúrgico que foi realizado (Sipila & Hanninen,2014).

Os mecanismos que associam a cirurgia e a SGB ainda são desconhecidos, mas existe a hipótese de que os procedimentos cirúrgicos podem alterar respostas imunes celulares e humorais que podem levar a produção de anticorpos anti-mielina. Também alguns estudos mostram que a cirurgia pode ativar processos latentes no organismo, que em seguida podem afetar o sistema imune (Pithadia et al, 2010).

As vacinas e agentes etiológicos de origem bacteriana foram os mais relatados nos estudos. Entre as vacinas, destacam-se as vacinas de influenza H1N1 com 16 relatos, e vacinas sazonais da influenza com seis. Os agentes bacterianos relatados com mais frequência incluem; *Campylobacter jejuni* com 10 relatos e *Mycoplasma pneumoniae* com dois (Tabela 2: Distribuição dos artigos selecionados segundo agentes etiológicos). Destaca-se que em quatro estudos foram encontradas associações com as vacinas Influenza sazonal ou pandêmica (Sipila et al,2014; Dieleman, 201; Prestel, 2014; Galeotti et al, 2013).

A região Europeia liderou com um total de 14 publicações, seguida pela América do Norte com nove. Na América do Sul, somente houve uma publicação na Colômbia, que além de estudar a associação do ZIKV e SGB, também estudou outros agentes etiológicos como, infecção do trato respiratório, pneumonia, hepatite, vírus de dengue, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus de chikungunya, vacina da influenza e vacina da febre amarela, sem resultados conclusivos (Anaya et al, 2017).

Quanto aos desenhos de estudos incluídos, o desenho de caso-controle predominou com um total de 17 (50%) do total dos artigos, seguido pela coorte com oito e estudos de serie de caso autocontrolado (*Self controlled case series* e *Self controlled Risk Interval*), com sete. A frequência maior dos estudos de caso-controle pode ser devida à facilidade da sua execução, mais baixo custo e menor tempo de execução em comparação aos de coorte. O desenho é eficiente na investigação de doenças menos frequentes para estudar múltiplas exposições (Schulz & Grimes, 2002). Estudos de caso-controle são ainda muito apropriados para investigação de surtos pela rápida resposta que fornecem (Lewallen, 1998). Já os estudos de coorte são ideais para estudar causalidade visto que a sequência temporal entre a exposição e a ocorrência do desfecho de

interesse é clara (Grimes & Schulz, 2002). Por serem estudos de mais complexa execução talvez tenham sido menos explorados para o estudo da associação estudada.

Na avaliação de qualidade dos estudos, todos os estudos tiveram uma boa avaliação, em geral. Em todos os desenhos de estudo, a avaliação do critério sobre ausência do desfecho no início do estudo recebeu uma baixa avaliação visto que a maioria dos estudos não indicou essa condição. É provável que os autores considerem uma informação irrelevante, no entanto, quando citada, indica o cuidado para esclarecer os leitores a respeito de todos os passos metodológicos dos desenhos epidemiológicos clássicos.

A categoria comparabilidade também recebeu avaliação baixa nos estudos de caso-controle e *SCCS* e *SCRI*. Nos estudos de caso-controle, 13 controlaram para um fator de confundimento e nove controlaram para mais de um fator de confundimento. Nos estudos de *SCCS* e *SCRI* cinco controlaram para um fator de confundimento que não varia ao longo do tempo e nenhum estudo controlou para outros fatores de confundimento considerados importantes e assim foram levantadas hipóteses, entre os pesquisadores, quanto ao viés de não comparabilidade entre os casos e controles dentro dos estudos. Já os estudos de coorte receberam uma boa avaliação nessa categoria.

Em relação à avaliação dos estudos de *SCCS* e *SCRI*, o instrumento utilizado foi adaptado a partir do instrumento existente de avaliação dos estudos de coorte por falta de um instrumento específico para estes desenhos metodológicos. Pode ser que essa adaptação seja limitada para os detalhes mais específicos desses desenhos metodológicos.

Quanto ao seguimento dos casos e a contabilização das perdas, os estudos de caso-controle receberam uma baixa avaliação, pois 15 (79%) dos estudos não especificaram a ocorrência ou não de perdas.

Em conclusão, os achados desse estudo responderam a questão da pesquisa. Vários agentes etiológicos foram estudados nos estudos incluídos.

Ao longo do período estudado, não houve aumento importante no número de publicações que abordaram a etiologia da síndrome de Guillain-Barré, especialmente na relação temporal com a epidemia por Zika vírus. Nesse período, nenhum estudo brasileiro atendeu aos critérios de inclusão. Com a epidemia de ZIKV no país e o aumento dos casos de microcefalia, vários estudos

publicados recentemente evidenciam a relação entre o vírus e suas manifestações neurológicas, no entanto, enfatizam a microcefalia em detrimento da SGB, apesar do aumento das internações em áreas com a circulação do vírus.

Destacam-se, pela importância para a saúde coletiva, os resultados em relação à Zika vírus, no estudo da Polinésia Francesa, e as associações com a vacina Influenza.

A expectativa é que mais estudos sejam publicados, no Brasil, nos próximos anos e que além de estudarem a etiologia da SGB em relação com o ZIKV, que é a etiologia da SGB que está se destacando no momento, possam ser estudados vários outros agentes etiológicos como outros vírus - principalmente dengue e chikungunya por ter circulação concomitante com a Zika no país -, bactérias, vacinas, principalmente a vacina sazonal da influenza e da HPV; e as infecções respiratórias e gastrointestinais. No momento da elaboração desse estudo, não havia dados nacionais que demonstrem a etiologia da SGB mesmo com o aumento das internações por essa síndrome desde o início da circulação do ZIKV no país, em 2015, o que tem chamado atenção da comunidade acadêmica, dos serviços de saúde, da comunidade e da imprensa.

Esta pesquisa terá continuidade, com a revisão de outros aspectos da SGB, em relação a frequência, diagnóstico, tratamento e prognóstico esperando-se colaborar para ampliar o conhecimento no tema.

7. CONCLUSÕES

No período estudado, o número de publicações sobre a etiologia da SGB não apresentou aumento importante e houve pouca variação ao longo dos anos estudados.

A epidemia de ZIKV a partir de 2015 nas Américas e o aumento dos casos da síndrome de Guillain-Barré nas áreas afetadas instigaram o interesse de saber se a epidemia impactou a frequência de estudos etiológicos sobre a síndrome, comparando o tempo antes, durante e depois da epidemia. No entanto, somente um estudo, nessa revisão sistemática, teve resultados que indicaram uma associação entre o ZIKV e a SGB.

Não houve estudos nacionais que atendessem os critérios de inclusão para compor essa revisão sistemática. A expectativa é que na continuação dessa pesquisa, haverá estudos de autoria brasileira que irão contribuir para o conhecimento dos agentes etiológicos da síndrome de Guillain-Barré no Brasil, visto que há várias pesquisas no país estudando a infecção pelo ZIKV e suas complicações.

Os principais agentes etiológicos estudados foram os vírus: Citomegalovírus, influenza, bactérias: *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, vacinas: vacina pandêmica da influenza H1N1, vacinas sazonais da influenza, vacina quadrivalente contra o papiloma vírus humano, infecções: intestinais, respiratórias e outros agentes, como cirurgias.

Houve 29 relatos de associação significativa entre SGB e o agente etiológico estudado em 18 artigos estudados. Os agentes etiológicos abordados nesses estudos incluem: *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, Epstein Barr, doença semelhante à influenza, infecção intestinal, infecção respiratória, vacina da H1N1 (pandemrix, focetria), vacina sazonal da influenza, infecção aguda de hepatite E, ZIKV, herpes Zoster, influenza e cirurgias.

Os resultados dessa revisão sistemática podem contribuir para o conhecimento dos principais agentes etiológicos envolvidos no desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré e subsidiar a tomada de decisões em saúde, assim como guiar futuras pesquisas especialmente no Brasil, no momento em que o aumento de casos da síndrome tem chamado atenção da comunidade acadêmica, dos serviços de saúde, da comunidade e da imprensa.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain-barré syndrome: Celebrating a century. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(8):600–3.
2. Pithadia B A, Nimisha K. Guillain-Barré Syndrome. *Pharmacological Reports.* 2010; (62):220 - 232
3. Asbury K. Guillain-Barré syndrome: Historical aspects. *Ann Neurol.*,1990;2-6
4. Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome. *Autoimmunity Reviews.*2017; (16); 96- 101.
5. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2010; 29:599–612. 84e.
6. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, united states, 1976-19771. *Am J Epidemiol.* 1979; 95(1):65–73.
7. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016; 375(16):1513–23.
8. Wakerley BR, Yuki N. Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(8):847–9.
9. Anil K. Jasti, Carlo Selmi, Juan C. Sarmiento-Monroy, Daniel A. Vega, Juan-Manuel Anaya & M. Eric Gershwin. Guillain-Barré syndrome: causes,

- immunopathogenic mechanisms and treatment, *Expert Review of Clinical Immunology*.2016; 12:11, 1175-1189.
10. Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Seminar Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(13):717–27.
 11. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017; 23 (5): 1295–309.
 12. Lunn MPT, Sheikh KA. Peripheral Neuropathies. In: *The Autoimmune Diseases*. Elsevier; 2014. p. 75776.
 13. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* . 2013;9(7):627–39.
 14. Dimachkie MM, Barohn RJ, Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin*.2013; 31(2): 491 – 510.
 15. Wakerley BR, Yuki N. Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Neurother* 2015;15(8):847–9.
 16. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, Attarian S, Barreira AA, Chan Y-C, et al. Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* . 2014;10(9):537–44.
 17. Poropatich KO, Walker CLF, Black RE. Quantifying the association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *J Health Popul Nutr* . 2010;28(6):545–52.
 18. Aparecida M, Ferrarini G, Ayres M, Scattolin A, Rodrigues MM, Helena M, et al. Síndrome de Guillain-Barré em associação temporal com a vacina

- influenza A Guillain-Barré syndrome in temporal association with influenza A vaccine. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(4):685–8.
19. Chio A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R. Guillain-Barre syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology.* 2003;60(7):1146–50.
20. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36:123–33.
21. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré; Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016; 387(10027):1531–9.
22. Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. [Zika Virus: A Review to Clinicians]. *Acta médica Port.* 2015;28(6):760–5.
23. Sampathkumar P, Sanchez JL. Zika Virus in the Americas: A Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2016 ;91(4):514–21.
24. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection.* 2016; 44:695-705.
25. Sakkas, H, Economou V, Papadopoulou C. Zika virus infection: Past and present of another emerging vector-borne diseases. *J Vector Borne Dis.* 2016 (53): 305-311.
26. Musso D, Mai Cao-Lormeau V, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet.* 2015; 386:243–4.

27. Brisola Marcondes C, de Fátima Freire de Melo Ximenes M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016; 49(1):4–10.
28. Malone RW, Homan J, Callahan M V, Glasspool-Malone J, Damodaran L, Schneider ADB, et al. Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges. Kading RC, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(3):e0004530.
29. Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications. 2016 [citado 19 de maio de 2017]; Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28405/978927511894_8_eng.pdf?sequ-ence=1&isAllowed=y.
30. Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, Bi Q, Grantz K, Salje H, et al. Assessing the global threat from Zika virus. *Science.* 2016;46(24):601–4.
31. Roehrig JT, Hombach J, Barrett AD: Guidelines for plaque-reduction neutralization testing of human antibodies to dengue viruses. *Viol Immunol* 2008, 21:123–132.
32. OMS | Doença do vírus Zika. WHO. 2016;
33. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Neto FK, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(3):230–40.
34. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, de Góes Cavalcanti LP. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10(2):116–20.
35. MS, (2017) Ministério da Saúde declara fim da emergência nacional para zika. Disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/05/ministerio-da-zika>.

saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika. Acesso em 8 setembro, 2017.

- 36.30.PAHO. PAHO WHO Countries and Territories in the Americas with confirmed autochthonous cases of Zika virus (vector-borne transmission), 2015-2017. Data as of 21 December 2017. Disponível em: http://ais.paho.org/phis/viz/ed_zika_countrymap.asp.
- 37.PAHO. PAHO WHO | Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015 – 2018 Cumulative cases Data as of 04 January 2018 2:00 PM EST. Disponível em : http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12390&Itemid=42090&lang=en.
- 38.Russo FB, Jungmann P, Beltrão-braga PCB. Zika infection and the development of neurological defects. Cellular Microbiology. 2017; 19:e12744.
- 39.Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. Lancet. 2016; 387:2125–32.
- 40.Sousa J, De Araújo S, Regis CT, Grigório R, Gomes S, Tavares TR, et al. Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. Bull World Heal Organ. 2016; 94:835–40.
- 41.Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MÂW, Linden V van der, Silva PFS da. [Zika virus congenital syndrome]. Cad Saude Publica. 2016;32(7).
- 42.Carod-Artal FJ. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. Rev Neurol. 2016;62(7):317–28.

43. Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, Bi Q, Grantz K, Salje H, et al. Assessing the global threat from Zika virus. *Science*. 2016;46(24):601–4.
44. Araujo LM, Ferreira MLB, Nascimento OJ. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(3):253–5.
45. Sampaio RF, Mancini M C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007; 11(1):83–9.
46. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23(1):183–4.
47. Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(6): 2234–2242.
48. Schulz KF, Grimes DA, Torrey EF, Rawlings R, Yolken R, Silverman D, et al. Case-control studies: research in reverse. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9304):431–4.
49. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: Marching towards outcomes. *Lancet*. 2002; 359(9303):341–5.
50. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self-controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *bmj BMJ BMJ* . 2016; 354354:4515–4515.
51. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. TUTORIAL IN BIOSTATISTICS: The self-controlled case series method. *Stat Med Stat Med* . 2005:1–31.

52. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res.* 2009; 18(1):7–26.
53. Baker MA, Lieu TA, Li L, Hua W, Qiang Y, Kawai AT, et al. Practice of Epidemiology A Vaccine Study Design Selection Framework for the Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring Program. 2015; 181(8): 608-618.
54. Bae J-M. *Epidemiology and Health* A suggestion for quality assessment in systematic reviews of observational studies in nutritional epidemiology. *Epidemiol Health.* 2016;38:e2016014.
55. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos PT. Newcalle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2014. Disponivel em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
56. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Ioannidis JP a, Clarke M, et al. *Annals of Internal Medicine* Academia and Clinic The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : *Ann Intern Med.* 2009;151(4):W65–94.
57. Anaya J-M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, González-Bravo D, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimune.* 2017 77:123–38.
58. Sinha S, Prasad KN, Jain D, Pandey CM, Jha S, Pradhan S. Preceding infections and anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain–Barré syndrome: a single centre prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(3):334–7.

59. Lal V, Vaishnavi C, Sharma A, Modi M, Prabhakar S. Campylobacter jejuni infection in Guillain-Barré syndrome: A prospective case control study in a tertiary care hospital. *Neurol India*. 2011 [;59(5):717.
60. Islam Z, Jacobs BC, van Belkum A, Mohammad QD, Islam MB, Herbrink P, et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh. *Neurology*. 2010; 74(7):581–7.
61. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One*. 2007;2(4):e344.
62. Taylor B V, Williamson J, Jones D, Coleman D, Luck J, McGregor A. Utility of serum Campylobacter specific antibodies in determining prior Campylobacter infection in neurological disease. *J Clin Neurosci*. 2007;14(2):116–21.
63. Jackson BR, Zegarra JA, López-Gatell H, Sejvar J, Arzate F, Waterman S, et al. Binational outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with Campylobacter jejuni infection, Mexico and USA, 2011. *Epidemiol Infect*. 2014; 142(5):1089–99.
64. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M. The incidence and triggers of adult-onset Guillain-Barré syndrome in southwestern Finland 2004-2013. *Eur J Neurol* . 2015; 22(2):292–8.
65. Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ*. 2011; 343(jul12 2):d3908–d3908.
66. Prestel J, Volkers P, Mentzer D, Lehmann HC, Hartung H-P, Keller-Stanislawski B, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following pandemic

- influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(11):1192–204.
67. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010–2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(5):433–44.
68. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barré Syndrome With Influenza Vaccine and Influenza-like Illness Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* a Author. 2008;169(3).
69. Geier DA, Geier MR. A case–control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(7):1225–31.
70. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res.* 2017; 65(1):46–54.
71. CDC, (2017) Zika Virus Transmission — Region of the Americas, May 15, 2015–December 15, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6612a4.htm>. Acesso em 8 de janeiro, 2018.
72. CDC, (2009) The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009–April 2010. Disponível em <https://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm>. Acesso em 8 de janeiro, 2018.

73. Malta JM, Vargas A, Leal Leite P, Percio J, Evelim Coelho G, Helena Argolo Ferraro A, et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015 Artigo original Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo ZIKV em municípios da Bahia, 2015. Epidemiol. Serv. Saude, Brasília. 2017 26(1):9-18.
74. da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento OJM do. Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults. JAMA Neurol. 2017; 1–9.
75. Brizzi K. Neurologic Manifestation of Chikungunya Virus. Curr Infect Dis Rep 2017;19: 6
76. Avelino-Silva VI, Martin JN. Association between Guillain-Barré syndrome and Zika virus infection. Lancet. 2016;387(10038):2599.
77. Bautista LE, Sethi AK. Considering the uncertainty of Guillain-Barré syndrome case status and the scarcity of evidence of an association, decision makers might want to reassess the recommendation to implement surveillance and prepare for a Guillain-Barré syndrome epidemic. www.thelancet.com 2016; 387.

9. APÊNDICES

9.1 APÊNDICE 1: Estratégia de busca nos bases de dados

MEDLINE

((("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("guillain"[All Fields] AND "barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain barre syndrome"[All Fields]) OR ("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "autoimmune"[All Fields] AND "neuropathy"[All Fields]) OR "acute autoimmune neuropathy"[All Fields]) OR ("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "inflammatory"[All Fields] AND "demyelinating"[All Fields] AND "polyneuropathy"[All Fields]) OR "acute inflammatory demyelinating polyneuropathy"[All Fields]) OR ("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "inflammatory"[All Fields] AND "demyelinating"[All Fields] AND "polyradiculoneuropathy"[All Fields]) OR "acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy"[All Fields]) OR (("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "inflammatory"[All Fields] AND "polyneuropathy"[All Fields]) OR "acute inflammatory polyneuropathy"[All Fields]) OR (Demyelinating[All Fields] AND ("polyradiculoneuropathy"[MeSH Terms] OR "polyradiculoneuropathy"[All Fields]))) OR (("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND ("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("guillain"[All Fields] AND "barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain barre syndrome"[All Fields])) OR (("zika virus"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "zika virus"[All Fields] OR "zika"[All Fields] OR "zika virus infection"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "zika

virus infection"[All Fields]) AND ("guillain-barre syndrome"[MeSH Terms] OR ("guillain-barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain-barre syndrome"[All Fields] OR ("guillain"[All Fields] AND "barre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "guillain barre syndrome"[All Fields])) AND (((("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields]) OR ("zika virus infection"[MeSH Terms] OR ("zika"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "zika virus infection"[All Fields]) OR ("campylobacter jejuni"[MeSH Terms] OR ("campylobacter"[All Fields] AND "jejuni"[All Fields]) OR "campylobacter jejuni"[All Fields]) OR ("pneumonia, mycoplasma"[MeSH Terms] OR ("pneumonia"[All Fields] AND "mycoplasma"[All Fields]) OR "mycoplasma pneumonia"[All Fields] OR ("mycoplasma"[All Fields] AND "pneumonia"[All Fields])) OR (("enterovirus d, human"[MeSH Terms] OR "human enterovirus d"[All Fields] OR "enterovirus d"[All Fields]) OR Hepatite[All Fields])) OR ((("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) AND ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields])))) AND ((("case-control studies"[MeSH Terms] OR ("case-control"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "case-control studies"[All Fields] OR ("case"[All Fields] AND "control"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "case control studies"[All Fields]) OR ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields])) AND (("2007/01/01"[PDAT] : "2017/06/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))).

EBSCO

"((Guillain-Barré Syndrome) OR (Acute Autoimmune Neuropathy) OR (Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) OR (Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy) OR (Acute Inflammatory Polyneuropathy OR Demyelinating Polyradiculoneuropathy) OR (Epidemiology Guillain-Barré Syndrome) OR (Zika Guillain-Barré Syndrome)) AND (((infection OR (Zika Virus Infection) OR (Campylobacter jejuni) OR (Mycoplasma pneumonia) OR

(enterovirus D OR Hepatite)) OR (Immunization OR vaccine AND Influenza)))
AND ((Case-control studies) OR (Cohort studies)) Published Date: 20070101-
20170631.

LILACS

(tw:(((guillain-barré syndrome) OR (acute autoimmune neuropathy) OR (acute
inflammatory demyelinating polyneuropathy) OR (acute inflammatory
demyelinating polyradiculoneuropathy) OR (acute inflammatory polyneuropathy
OR demyelinating polyradiculoneuropathy) OR (epidemiology Guillain-Barré
syndrome) OR (zika Guillain-Barré syndrome)) AND (((infection OR (zika virus
infection) OR (campylobacter jejuni) OR (mycoplasma pneumonia) OR
(enterovirus d OR hepatitis)) OR (immunization OR vaccine AND influenza)))
AND ((case-control studies) OR (cohort studies)))) AND (instance:"regional")
AND (la:("en" OR "es" OR "pt")) AND (instance:"regional") AND (la:("en" OR
"es" OR "pt")) AND year_cluster:("2011" OR "2010" OR "2014" OR "2016" OR
"2017" OR "2009" OR "2007" OR "2008" OR "2013" OR "2012" OR "2015"))

9.2 APÊNDICE 2: Artigos incluídos e excluídos da Revisão Sistemática.

Artigos incluídos na Revisão Sistemática

1. Anaya J-M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, Gonz Alez-Bravo D, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimmun* [Internet]. 2017; 77:123–38.
2. Bardage CP. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011; 343
3. Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H, Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2 – 49 years. Elsevier. 2017; 35:1254 – 1258
4. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016; 387: 1531 - 1539
5. Dieleman J, Romio S. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ*. 2011; 343.
6. Galeotti F, Massari M, Beghi E, Adriano et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010–2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol* .2013; 28:433-444.
7. Geier DA, Geier MR. A case–control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2014; 34: 1225 – 1231.

8. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res* .2017; 65:46-54.
9. Ghabaee M, Ghanbarian D, Brujeni GN, Bokaei S, Siavoshi F, Gharibzadeh S. Could *Helicobacter pylori* play an important role in axonal type of Guillain-Barré Syndrome pathogenesis? *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(3):193-198.
10. Ghaderi S, Gunnes N, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Risk of Guillain-Barré Syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *Eur J Epidemiol* . 2016; 31(1):67–72.
11. Grimaldi-Bensouda L, Alpe A, Besson GR, Vial C, Cuisset J-M, Papeix C, et al. Guillain-Barré Syndrome, Influenza like Illnesses, and Influenza Vaccination during Seasons With and Without Circulating A/H1N1 Viruses. *Am J Epidemiol*. 2011; 174 (3):326-335.
12. Huang W-T, Yang H-W, Liao T-L, Wu W-J, Yang S-E, Chih Y-C, et al. Safety of Pandemic (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines in Taiwan: A Self-Controlled Case Series Study. *PLoS One*. 2013; 8(3).
13. Islam Z, Jacobs BC, van Belkum A, Mohammad QD, Islam MB, Herbrink P, et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection in Bangladesh. *Neurology*. 2010 74(7):581–7.
14. Jackson BR, Zegarra JA, López-Gatell H, Sejvar J, Arzate F, Waterman S, et al. Binational outbreak of Guillain–Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection, Mexico and USA, 2011. *Epidemiology and Infection*. 142(5); 1089-1099.
15. Kalra V, Chaudhry R, Dua T, Dhawan B, Sahu JK, Mridula B. Association of *Campylobacter jejuni* Infection With Childhood Guillain-Barré Syndrome: A Case-Control Study. *Journal of Child Neurology*. 2009;24(6): 664-668.

16. Kang J-H, Sheu J-J, Lin H-C. Increased Risk of Guillain-Barré Syndrome following Recent Herpes Zoster: A Population-Based Study across Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*.2010; 51(5):525-530.

17. Lal V, Vaishnavi C, Sharma A, Modi M, Prabhakar S. *Campylobacter jejuni* infection in Guillain-Barré syndrome: A prospective case control study in a tertiary care hospital. *Neurol India*. 2011;59(5):717.

18. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, Baggs J, Kulldorff M, Fireman BH, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med*.2011; 41(2):121–8.

19. Maria M L, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, et al. A population based cohort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria ® in Emilia-Romagna region, Italy—Part two. *Vaccine*. 2013; 31:1438–46.

20. Mccarthy NL, Gee J, Lin ND, Thyagarajan V, Pan Y, Su S, et al. Evaluating the safety of influenza vaccine using a claims-based health system. *Vaccine*. 2013; 31:5975–82.

21. Microbiology C, Sinha S, Prasad KN, Jain D, Pandey CM, Jha S, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain–Barré syndrome: a single centre prospective case-control study. *Clinical Microbiology and Infection*.2007; 13(3):334–7.

22. Nafissi S, Vahabi Z, Sadeghi Ghahar M, Amirzargar AA, Naderi S. The role of cytomegalovirus, *Haemophilus influenzae* and Epstein Barr virus in Guillain Barre Syndrome. *Acta Med Iran*. 2013; 51(6):372–6.

23. Nick Andrews , Stowe J, Al-Shahi Salman R, Miller E. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03

adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series. *Vaccine*. Elsevier. 2011; 29:7878–82.

24. Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, Nichol K, Lipkind H, Naleway A, et al. Maternal Safety of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(3):519–25.

25. Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Lee GM, Naleway AL. Monovalent H1N1 influenza vaccine safety in pregnant women, risks for acute adverse events. *Vaccine*. 2014; 32:4985–92.

26. Pastula DM, Sahu Khan A, Sharp TM, Biaukula VL, Naivalu TK, Rafai E, et al. Investigation of a Guillain-Barré syndrome cluster in the Republic of Fiji. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 372:350-355.

27. Prestel J, Volkens P, Mentzer D, Lehmann HC, Hartung H-P, Keller-Stanislawski B. Risk of Guillain–Barré syndrome following pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014; 23: 1192-1204.

28. Sipila JOT, Soilu-Hanninen M. The incidence and triggers of adult-onset Guillain-Barré syndrome in southwestern Finland 2004-2013. *Eur J Neurol*. 2015; 22(2):292–8.

29. Steininger C, Seiser A, Gueler N, Puchhammer-Stöckl E, Aberle SW, Stanek G, et al. Primary cytomegalovirus infection in patients with Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 183(1, 2): 214-219.

30. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barré Syndrome With Influenza Vaccine and Influenza-like Illness Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2008; 169(3).

31. Tam CC, O'brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré Syndrome and Preceding Infection with Campylobacter, Influenza and Epstein - Barr virus in the General Practice Research Database. PLoS One. 2007; 2(4).
32. Taylor B V, Williamson J, Jones D, Coleman D, Luck J, McGregor A. Utility of serum Campylobacter specific antibodies in determining prior Campylobacter infection in neurological disease. Journal of Neuroimmunology.2007; 14(2): 116-121.
33. Van Den Berg B, Van Der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology. 2014; 82(6):491–7.
34. Yih WK, Lee GM, Lieu TA, Ball R, Kuldorff M, Rett M, et al. Surveillance for adverse events following receipt of pandemic 2009 H1N1 vaccine in the post-licensure rapid immunization safety monitoring (PRISM) system, 2009-2010. Am J Epidemiol. 2012; 175(11):1120–8.

Artigos excluídos da Revisão Sistemática e motivo da exclusão

1. Hwang K-P, Hsu Y-L, Hsieh T-H, Lin H-C, Yen T-Y, Wei H-M, et al. Immunogenicity and safety of a trivalent inactivated 2010–2011 influenza vaccine in Taiwan infants aged 6–12 months. *Vaccine*. 2014; 2014 (32): 2469 – 2473. Metodologia inadequada.

2. Harvala H, Rosendal T, Lahti E, Engvall EO, Brytting M, Wallensten A, et al. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in Sweden, November 2011–October 2012: is the severity of infection associated with *C. jejuni* sequence type? *Infection Ecology & Epidemiology*, 6:1, 31079. Metodologia inadequada.

3. Zautner AE, Johann C, Strubel A, Busse C, Tareen AM, Masanta WO, et al. Seroprevalence of campylobacteriosis and relevant post-infectious sequelae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):1019–27. Não abordou o tema da pesquisa.

4. Verity C, Stelitano L, Winstone AM, Stowe J, Andrews N, Miller E. Pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccination, preceding infections and clinical findings in UK children with Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child*. 2014.; 99(6):532–8. Metodologia inadequada. Metodologia inadequada.

5. Science M, MacGregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central Nervous System Complications of Varicella-Zoster Virus. *J Pediatr*. 2014; 165(4):779–85. Metodologia inadequada.

6. Tsuboi H, Sugeno N, Tateyama M, Nakashima I, Hasegawa T, Kuroda H, et al. Retrospective analysis of Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome after the Great East Japan Earthquake. *Brain Behav*. 2014;4(4):595–7. Metodologia inadequada. Metodologia inadequada

7. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* . 2014;40(11–12):1282–91. Metodologia inadequada.

8. Yang B, Lian Y, Liu Y, Wu B-Y, Duan R-S. A retrospective analysis of possible triggers of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 2016; 293:17–21. Metodologia inadequada.

9. Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García López FJ, Ara-Callizo JR, Avellanal F, Casasnovas C, et al. Guillain-Barré syndrome following the 2009 pandemic monovalent and seasonal trivalent influenza vaccination campaigns in Spain from 2009 to 2011: outcomes from active surveillance by a neurologist network, and records from a country-wide hospital discharg. *BMC Neurol.* 2016; 16(1):75. Metodologia inadequada.

10. Watrin L, Ghawché F, Larre P, Neau J-P, Mathis S, Fournier E. Guillain–Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(14):e3257. Metodologia inadequada.

11. Schirmer L, Worthington V, Solloch U, Loleit V, Grummel V, Lakdawala N, et al. Higher frequencies of HLA DQB1*05:01 and anti-glycosphingolipid antibodies in a cluster of severe Guillain–Barré syndrome. *J Neurol.* 2016; 263(10):2105–13. Não aborda o tema da pesquisa.

12. Stevens O, Claeys KG, Poesen K, Saegeman V, Van Damme P. Diagnostic Challenges and Clinical Characteristics of Hepatitis E Virus–Associated Guillain-Barré Syndrome. *JAMA Neurol.* 2017; 74(1):26. Não aborda o tema da pesquisa.

13. Barzegar M, Alizadeh A, Toopchizadeh V, Dastgiri S, Majidi J. Association of *Campylobacter jejuni* infection and GuillainBarré syndrome: a cohort study in the northwest of Iran. *Turk J Pediatr;* 50(5):443–8. Metodologia inadequada.

14. Choe YJ, Cho H, Bae G-R, Lee J-K. Guillain–Barré syndrome following receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in Korea with an emphasis on Brighton Collaboration case definition. *Vaccine.* 2011;29(11):2066–70. Metodologia inadequada.

15.Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quincampoix J-C, Raphaël J-C, Durand M-C, et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):837–44. Metodologia inadequada.

16.Nyati KK, Prasad KN, Verma A, Singh AK, Rizwan A, Sinha S, et al. Association of TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with Guillain-Barré syndrome in Northern Indian population. *J Neuroimmunol*. 2010; 218(1–2):116–9. Não aborda o tema da pesquisa.

17.Halawa EF, Ahmed D, Nada MAF. Guillain-Barré syndrome as a prominent cause of childhood acute flaccid paralysis in post-polio eradication era in Egypt. *Eur J Paediatr Neurol* . 2011; 15(3):241–6. Metodologia inadequada

18.Drenthen J, Yuki N, Meulstee J, Maathuis EM, van Doorn PA, Visser GH, et al. Guillain-Barré syndrome subtypes related to Campylobacter infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(3):300–5. Metodologia inadequada.

19.Esack A, Teelucksingh S. The Guillain-Barré Syndrome at Two Hospitals in Trinidad, West Indies A Review of 26 Patients. *West Indian Med J*. 2010; 59(5). Metodologia inadequada.

20.Gardner TJ, Fitzgerald C, Xavier C, Klein R, Pruckler J, Stroika S, et al. Outbreak of Campylobacteriosis Associated With Consumption of Raw Peas. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(1):26–32. Não aborda o tema da pesquisa.

21.Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP, CISA Network. Recurrent Guillain-Barre Syndrome Following Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(6):800–4.

22.Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, Takada K, Hirano M, Mitsui Y, et al. Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody. *J Neurol Sci* . 2014; 337(1–2):55–60. Metodologia inadequada.

23.Schessl J, Koga M, Funakoshi K, Kirschner J, Muellges W, Weishaupt A, et al. Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child*. 2007; 92(1):48–52. Não aborda o tema da pesquisa.

24.Doorduyn Y, Lt PE, Siezen CLE, Van Der Horst F, Uy ND, Ho N, et al. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases.*Epidemiol. Infect*. 2008;136: 1225–1234. Não aborda o tema da pesquisa.

25.Su Z, Chen Z, Xiang Y, Wang B, Huang Y, Yang D, et al. Low serum levels of uric acid and albumin in patients with Guillain-Barre syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr; 96(15). Não aborda o tema da pesquisa.

26. Geurts van Kessel C, Islam Z, Jacobs B, Kamga S, Reusken C, Mogling R, et al. Guillain-Barré syndrome during an outbreak of Zika virus in Bangladesh: A case-control study. *Int J Infect Dis*. 2016; 53:13. Artigo inteiro não foi encontrado.

27.De Wals P, Deceuninck G, Boucher R-M, Ouakki M. Risk of Guillain-Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(8):75-7. Metodologia inadequada.

28.FJ. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. *Rev Neurol*. 2016; 62(7):317–28. Metodologia inadequada