

Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015

doi: 10.5123/S1679-49742018000200016

Outbreak of Guillain-Barré syndrome possibly related to prior Zika virus infection, Metropolitan Region of Recife, Pernambuco, Brazil, 2015

Brote de síndrome de Guillain-Barré potencialmente relacionado con la infección anterior por el virus Zika, en la Región Metropolitana de Recife, Pernambuco, Brasil, 2015

Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega¹ –  orcid.org/0000-0003-4615-2280

Emerson Luiz de Lima Araújo¹

Marcelo Yoshito Wada¹

Priscila Leal e Leite²

George Santiago Dimech³

Jadher Pércio¹

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa de Treinamento em Epidemiologia de Campo Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde, Brasília, DF, Brasil

²Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral dos Programas de Controle da Malária e das Doenças Transmitidas pelo *Aedes*, Brasília, DF, Brasil

³Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde, Diretoria-Geral de Controle de Doenças e Agravos, Recife, PE, Brasil

Resumo

Objetivo: investigar a ocorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) na Região Metropolitana do Recife, Brasil, 2015.

Métodos: estudo descritivo com dados do Sistema de Informações Hospitalares, Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica e entrevistas; os casos de SGB foram classificados segundo os critérios de Brighton, e a infecção prévia, segundo critérios laboratoriais e clínicos. **Resultados:** em 2015, houve três vezes mais internações por SGB que em 2014; investigaram-se 44 casos confirmados ou prováveis de SGB, dos quais 18 apresentaram sintomas de infecção por Zika até 35 dias antes da ocorrência da SGB, principalmente exantema; houve um caso confirmado laboratorialmente para Zika e um óbito.

Conclusão: os achados reforçam possível relação da SGB com infecção por Zika, por ausência de aumento da ocorrência da SGB em anos epidêmicos de dengue, ausência de registro de transmissão de chikungunya, presença de manifestações clínicas compatíveis com infecção por Zika e uma confirmação laboratorial.

Palavras-chave: Epidemiologia Descritiva; Surtos de Doenças; Síndrome de Guillain-Barré; Zika vírus; Brasil.

Endereço para correspondência:

Martha Brasil da Nóbrega – Centro de Informações Estratégicas e Resposta em Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará. Tv. Padre Eutíquio, nº1.300, Bairro Batista Campos, CEP 66.013-090, Belém – PA.
E-mail: nobrega.mb@gmail.com; martha.nobrega@sespa.pa.gov.br



Introdução

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia inflamatória monofásica de caráter autoimune, caracterizada por rápida evolução ascendente de fraqueza de membros, quase sempre simétrica, hipo ou arreflexia e dissociação celulo-proteica no líquido cefalorraquidiano (LCR). A doença pode chegar à máxima severidade em até quatro semanas, com o desenvolvimento de insuficiência respiratória em aproximadamente 25% dos casos. Destes, a maioria tem completa recuperação. Entretanto, podem ocorrer sequelas graves e óbitos em até 20% e 5% dos casos, respectivamente.¹⁻⁶

Após a eliminação da poliomielite, a SGB tornou-se a maior causa de paralisia flácida no mundo, representando um grave problema de Saúde Pública cuja incidência pode variar de 0,4 a 4 casos/100 mil habitantes em diferentes regiões do mundo.^{4,6-9}

O diagnóstico da SGB é feito de acordo com a apresentação clínica, resultados de eletroneuromiografia e características do líquido cefalorraquidiano.¹ Além do suporte clínico, o tratamento se baseia em imunoterapia por imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou plasmaférese.^{3,6}

Após a eliminação da poliomielite, a SGB tornou-se a maior causa de paralisia flácida no mundo, representando um grave problema de Saúde Pública.

Frequentemente, a SGB é precedida por uma infecção. Há também relatos de SGB após vacinação ou trauma, como cirurgias, embora ambas as situações sejam consideradas raras e discutíveis.^{5,10} O agente mais comumente associado à infecção anterior é a bactéria *Campylobacter jejuni*, seguida de infecções por citomegalovírus, vírus Epstein-Barr (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, vírus da influenza A, hepatite B e E, e vírus da imunodeficiência humana (HIV).^{3,6} Atualmente, também há registros de casos de SGB associados a infecções pelos vírus da dengue, chikungunya e Zika.¹²⁻¹⁴

No Brasil, mesmo com a ocorrência de epidemias de dengue em diferentes períodos e regiões do país desde 1984, e a introdução do vírus chikungunya em 2014, não se havia percebido aumento significativo de

internações por SGB. Até que, no primeiro semestre de 2015, com a confirmação da circulação do vírus Zika e da epidemia, principalmente na região Nordeste, o Ministério da Saúde foi notificado sobre o aumento de internações por manifestações neurológicas no estado de Pernambuco, incluindo encefalites, neurite óptica, mielites, encefalomiélites e SGB; esta última representava mais de 80% dos casos.

Dada a característica inusitada desse evento, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) solicitou o apoio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde na investigação dos casos de SGB em residentes da Região Metropolitana do Recife (RMR), capital do estado, onde se concentrava a maioria dos casos.

O estudo procurou investigar a ocorrência SGB na RMR em 2015, e sua possível relação com infecção prévia por dengue, chikungunya ou Zika.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, incluindo registros de internações por SGB e casos prováveis (confirmados e em investigação) de dengue e/ou Zika em Pernambuco nos anos de 2010 a 2015, assim como os casos de SGB em residentes e hospitalizados na Região Metropolitana do Recife (RMR) entre janeiro e junho de 2015. Este período de estudo – janeiro-junho/2015 – foi selecionado considerando-se que em maio iniciaram-se os rumores sobre o aumento de casos de SGB em Pernambuco.

A RMR é composta por 14 municípios e um distrito estadual, o Arquipélago de Fernando de Noronha, possui extensão territorial de 2.703,064 km² e população de 3.890.145 habitantes.¹⁵

Para captação dos casos, realizou-se busca retrospectiva a partir da revisão das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) registradas no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) sob o código G.61.0 da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), referente à SGB; e pelo rastreamento de indivíduos registrados no Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Hórus), que utilizaram IgIV para tratamento de SGB dispensada pela Farmácia Central da SES/PE.

Foram revisados os prontuários dos casos captados. Conforme as informações registradas, eles foram

incluídos – ou não – no estudo de acordo com a classificação de Brighton, que define cinco níveis de certeza do diagnóstico de SGB: nos níveis 1 a 3, os casos confirmados; no nível 4, os casos suspeitos por não apresentarem nos prontuários os dados clínicos necessários para classificação; e no nível 5, por apresentarem diagnóstico alternativo à síndrome, os casos descartados.¹

No presente estudo, os casos foram classificados com base nas seguintes definições:

a) Caso suspeito de SGB – indivíduos hospitalizados e residentes na RMR, com CID-10 G.61.0 registrado na hipótese diagnóstica da AIH e/ou que recebeu IgIV para tratamento de SGB.

b) Caso provável de SGB – suspeito de SGB com nível 4 de certeza na classificação de Brighton.

Estes casos foram considerados prováveis porque, apesar da falta de informações nos prontuários, ficaram hospitalizados em unidade de referência em neurologia e/ou foram acompanhados por médicos especializados, sendo considerado suficiente o diagnóstico clínico registrado.

c) Caso confirmado de SGB – suspeito de SGB com nível de certeza 1, 2 ou 3 na classificação de Brighton.

d) Caso descartado de SGB – suspeito de SGB descartado pelo médico assistente por ter diagnóstico alternativo para a manifestação neurológica, correspondente ao nível 5 de certeza na classificação de Brighton.

Para investigação da possível infecção prévia, a partir de dados registrados em prontuários ou de resultados laboratoriais e relatos das entrevistas, os casos confirmados e os prováveis de SGB foram assim classificados:

a) Caso de SGB com histórico de provável infecção prévia por dengue, chikungunya ou Zika (DCZ) – caso confirmado ou provável de SGB com história clínica de febre ou exantema até 60 dias antes da manifestação neurológica ou com resultado de sorologia de imunoglobulina M (IgM) reagente para dengue ou chikungunya ou não reagente para ambas ou que não coletou exames específicos em período oportuno –;

b) Caso de SGB com histórico de infecção confirmada por DCZ – caso confirmado ou provável de SGB com confirmação laboratorial para dengue, chikungunya ou Zika por isolamento viral ou reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); e

c) Caso SGB descartado para infecção por DCZ – caso confirmado ou provável de SGB sem relato ou registro de infecção anterior ou descartado para DCZ por isolamento viral e/ou RT-PCR ou confirmado laboratorialmente para outras causas, tais como vírus Epstein-Barr, herpes vírus, citomagalovírus, *Campylobacter jejuni*, hepatites e HIV.

Foram considerados perdidos os indivíduos que receberam IgIV e para os quais, contudo, não se achou a AIH, aqueles cujos prontuários não foram encontrados e os que não estavam em casa ou não atenderam ao telefone após três tentativas de contato em horários alternados.

Para diagnóstico da infecção viral anterior à manifestação neurológica, foi realizada busca de amostras de soro, sangue, LCR, urina e fezes dos indivíduos estudados, que ainda estivessem armazenadas no Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco (Lacen/PE) ou nos laboratórios das unidades onde esses pacientes estiveram hospitalizados. Além disso, aqueles que estivessem dentro do intervalo de tempo oportuno para a coleta de amostras, na data da entrevista, seriam submetidos à nova coleta de sangue, urina e fezes. As pesquisas etiológicas a realizar seriam:

a) sorologia de IgM para dengue e chikungunya, realizada pelo Lacen/PE em amostras de sangue ou soro coletadas entre o sétimo e o sexagésimo dia após a data de início dos sintomas da infecção viral;

b) isolamento viral ou RT-PCR para DCZ, realizado pelo Instituto Evandro Chagas, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (IEC/SVS/MS), laboratório de referência nacional para o diagnóstico de arboviroses, em amostras de sangue, LCR e/ou urina coletadas até o quinto dia após o início dos sintomas da infecção anterior; e

c) pesquisa de poliovírus, realizada pela Fundação Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro (Fiocruz/RJ) em amostra de fezes coletada de menores de 5 anos de idade, até 14 dias após o início da manifestação neurológica.

Em todas as etapas, foi utilizado como ferramenta para coleta dos dados um questionário semiestruturado, aplicado utilizando-se *tablets*, contemplando dados de identificação dos indivíduos, antecedentes clínicos e epidemiológicos, laboratoriais, de internamento, do quadro neurológico e de infecções prévias. Quanto à vacinação, os dados foram coletados de relatos dos entrevistados, não sendo necessária a apresentação do registro em carteira de vacinação.

As variáveis estudadas foram:

- a) Identificação do paciente: idade (em anos); sexo (masculino; feminino); e município de residência.
- b) Antecedentes epidemiológicos: histórico de intervenção cirúrgica e gestação até 60 dias antes dos sintomas neurológicos, vacinação em até 90 dias antes, e comorbidades.
- c) Dados clínicos: sinais e sintomas da infecção (febre, exantema, mialgia, prurido, cefaleia, lombalgia, dor retro-orbital, artralgia, náuseas, vômito, conjuntivite, edema articular, outros conforme relato dos participantes); sinais e sintomas da SGB (deficiência motora, fraqueza muscular, parestesia, paresia, paralisia, perda de sensibilidade, espasticidade, comprometimento da musculatura respiratória, comprometimento de músculos da face, arreflexia, hiporreflexia, hiperreflexia, comprometimento de esfíncteres, diminuição ou perda de consciência, disfagia, outros conforme relato dos participantes); e período entre sinais e sintomas da infecção e a SGB (em dias).
- d) Internação: local de internação; período de internação (em dias); e ventilação mecânica (sim; não).
- e) Análise de LCR: características do LCR (nº de células e dosagem de proteínas); período entre SGB e coleta do LCR; resultado de sorologia para dengue ou chikungunya; resultado de RT-PCR para DCZ.
- f) Eletroneuromiografia: resultado compatível ou não.
- g) Recebeu tratamento para SGB; se sim, qual.

Foram utilizadas como fonte de dados para os casos prováveis de dengue e Zika as bases com dados agregados, sem identificação dos sujeitos, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan Net e Online), fornecidas pela SES/PE. Considere-se que, naquele momento, a SES/PE optou por orientar que os casos suspeitos de Zika fossem notificados nas fichas de notificação de dengue.

A análise foi realizada com o auxílio dos programas Epi Info™, versão 7.1.5.2, e Microsoft Office Excel 2010®, por meio de estatística descritiva e com os resultados apresentados na forma de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão, taxas de incidência e de prevalência.

Para o cálculo das taxas de incidência de SGB, foi utilizada como fonte a estimativa de população para 1º de julho de 2015, e para as taxas de incidência por faixa etária e sexo, a projeção intercensitária de 2012, ambas disponibilizadas pelo Departamento de Informática do SUS (Datusus).¹⁵

As taxas de incidência de SGB foram calculadas a partir da razão entre o número de casos confirmados e prováveis de SGB e a população residente na RMR (por 100 mil habitantes). A estimativa de prevalência de SGB com infecção viral prévia foi calculada pela razão entre os casos de SGB com indícios de infecção e o número de casos confirmados e prováveis de SGB no período estudado, em percentuais.

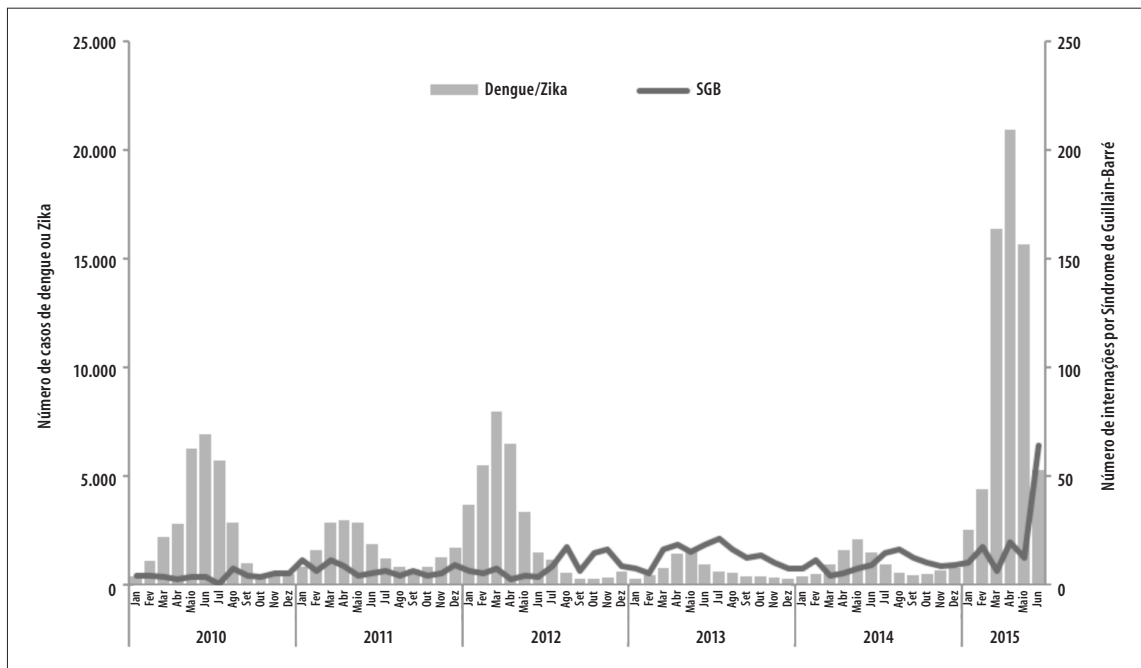
Antes das entrevistas domiciliares, os participantes foram informados, verbalmente, sobre o objetivo e os métodos da investigação, que sua participação tinha caráter voluntário e se garantia o sigilo das informações. A entrevista foi realizada após o consentimento verbal de cada participante.

O presente estudo foi executado no âmbito das ações de vigilância em saúde, buscando esclarecer uma situação inusitada, considerada potencial emergência em Saúde Pública. Portanto, dispensou-se a apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, com base na Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016.

Resultados

Pernambuco registrou 31.395 casos prováveis de dengue em 2012, ano epidêmico da doença no estado, e 96 hospitalizações por síndrome de Guillain-Barré. Entre janeiro e junho de 2015, foram registrados 66.488 casos prováveis de dengue e Zika e 128 internações por SGB, três vezes mais em relação a 2014 (N=43). Não havia, até o fim desta investigação, casos autóctones de chikungunya registrados, sinalizando a ausência de circulação desse vírus na Região Metropolitana do Recife (Figura 1).

Para o estudo descritivo, a investigação na RMR partiu de 56 casos de SGB hospitalizados entre 1º de janeiro e 30 de junho de 2015. Com base na classificação de Brighton, 12 casos foram descartados, nove tidos como prováveis e 35 confirmados. Considerados os 44 casos confirmados ou prováveis, chegou-se a uma incidência de 1,2/100 mil habitantes na RMR, igual entre os sexos. As incidências foram maiores em indivíduos de 60 a 69 anos (3,2/100 mil hab.) e residentes em Cabo de Santo Agostinho (2,1/100 mil hab.), município localizado a 14 km da capital, Recife (Tabela 1).



Fonte: Dengue/Zika – Sinan Net e Sinan Online; e SGB – SIH/SUS, SES/PE (dados atualizados em 29/07/2015).

Figura 1 – Distribuição dos casos de dengue ou Zika e internações por síndrome de Guillain-Barré, segundo mês e ano de ocorrência, Pernambuco, 2010-2015

Na etapa de entrevistas, houve 4 perdas, resultando em 40 casos investigados, notificados de 23/12/2014 a 19/06/2015, com pico na semana epidemiológica (SE) 14 (Figura 2). Dezesete deles foram classificados como casos de SGB com provável infecção prévia por DCZ e um foi confirmado, o que correspondeu a uma prevalência estimada de 45%. Desses 18 casos, dez se encontravam na faixa etária de 40 a 59 anos, com mediana de idade de 44 anos (intervalo de 14 a 62 anos) e igual distribuição entre os sexos (Tabela 2).

O sintoma da doença infecciosa anterior à SGB mais relatado pelos indivíduos foi o exantema (15/18). Nenhum deles relatou episódio de diarreia no período estudado. A mediana de tempo entre a infecção viral prévia e o início dos sintomas neurológicos foi de oito dias (intervalo de 0 a 35 dias). Entre os sinais e sintomas neurológicos mais relatados, destacou-se fraqueza muscular (17/18), seguida de parestesia (16/18), hipo e/ou arreflexia (15/18), de evolução ascendente (Figura 3).

Quanto ao diagnóstico, 16/18 casos tinham registro do resultado de análise de LCR e apresentaram

mediana de 127mg de proteínas/dL (intervalo de 35 a 245 mg/dL) e duas células/mm³ (intervalo de 0 a 17 células/mm³), com mediana de tempo de coleta de oito dias (intervalo de 3 a 39 dias) após o início dos sintomas neurológicos.

Tinham registro de exame de imagem e/ou eletro-neurofisiológico 13/18 casos, dos quais 12/13 casos foram submetidos a tomografia computadorizada e 9/13 encaminhados para ressonância magnética, com resultados normais e descarte de lesão neurológica. Apenas 4/13 casos foram submetidos à eletroneuromiografia. Todos apresentaram resultado compatível com SGB, segundo registro clínico nos prontuários.

A mediana do tempo de internação foi de 15 dias (intervalo de 4 a 39 dias), 3/18 casos necessitaram ser submetidos à ventilação mecânica, e 14/18 foram tratados com IgIV com mediana de 30 frascos (intervalo de 15 a 40) por caso.

Quanto à evolução dos 18 casos de SGB com provável infecção prévia por DCZ, 1 deles evoluiu a óbito, 9 apresentaram melhora clínica com sequelas, reversíveis ou irreversíveis, e 8 evoluíram para melhora total até a alta hospitalar.

Tabela 1 – Casos confirmados e prováveis e incidência de síndrome de Guillain-Barré, segundo sexo, faixa etária e município de residência, Pernambuco, 2015

Variáveis	N	Incidência (por 100 mil hab.)
Sexo		
Feminino	23	1,2
Masculino	21	1,2
Faixa etária (em anos)		
10-19	3	0,5
20-29	6	0,9
30-39	9	1,3
40-49	11	2,1
50-59	6	1,6
60-69	7	3,2
70-79	2	1,7
≥80 +	1	1,8
Município de residência^a		
Cabo de Santo Agostinho	4	2,1
Jaboatão dos Guararapes	11	1,7
Ipojuca	1	1,2
Recife	19	1,2
Abreu e Lima	1	1,0
Igarassu	1	1,0
Paulista	3	1,0
Olinda	3	0,8
Camaragibe	1	0,7

a) Os municípios da Região Metropolitana do Recife não elencados nesta tabela não registraram casos de síndrome de Guillain-Barré no período estudado.

No período de 90 dias anteriores aos sintomas neurológicos, apenas 3 dos 18 casos relataram ter-se vacinado para: influenza (1/3); HPV (1/3), e difteria e tétano, tríplice viral e hepatite B (1/3). Quanto a outras possíveis etiologias, foram encontrados registros em dois prontuários de resultados não reagentes para citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e HIV. Feita a busca por diagnósticos realizados em fase aguda, verificou-se que apenas 2/18 casos tiveram amostras coletadas para pesquisa viral em tempo oportuno: (i) um apresentou resultado de sorologia IgM não reagente para dengue, (ii) e o outro resultado positivo em RT-PCR para vírus Zika, segundo análise realizada pela Fundação Instituto Oswaldo Cruz de Pernambuco (Fiocruz/PE) em amostra de LCR colhida quatro dias após o início da fraqueza muscular e 23 dias após o início dos sintomas da infecção (Tabela 2).

Discussão

O estudo confirmou a ocorrência de surto de SGB em Pernambuco no primeiro semestre de 2015, concomitante à introdução do vírus Zika nos estados do Nordeste brasileiro. A maior parte dos casos entrevistados na RMR apresentou indícios de provável infecção por dengue ou Zika. Até o fim da investigação, não havia registros de transmissão autóctone de chikungunya naquele estado.

A incidência de SGB, de 1,2 casos por 100 mil hab., permaneceu dentro do intervalo da incidência global registrada, segundo estudos realizados na Europa e na América do Norte,^{6,7,16} principalmente, e também em países árabes,⁸ na Ásia,¹⁷ Caribe e Índia,³ desde a década de 1960, embora maior que a incidência encontrada por um estudo realizado em São Paulo, entre 1995 e 2002.⁹

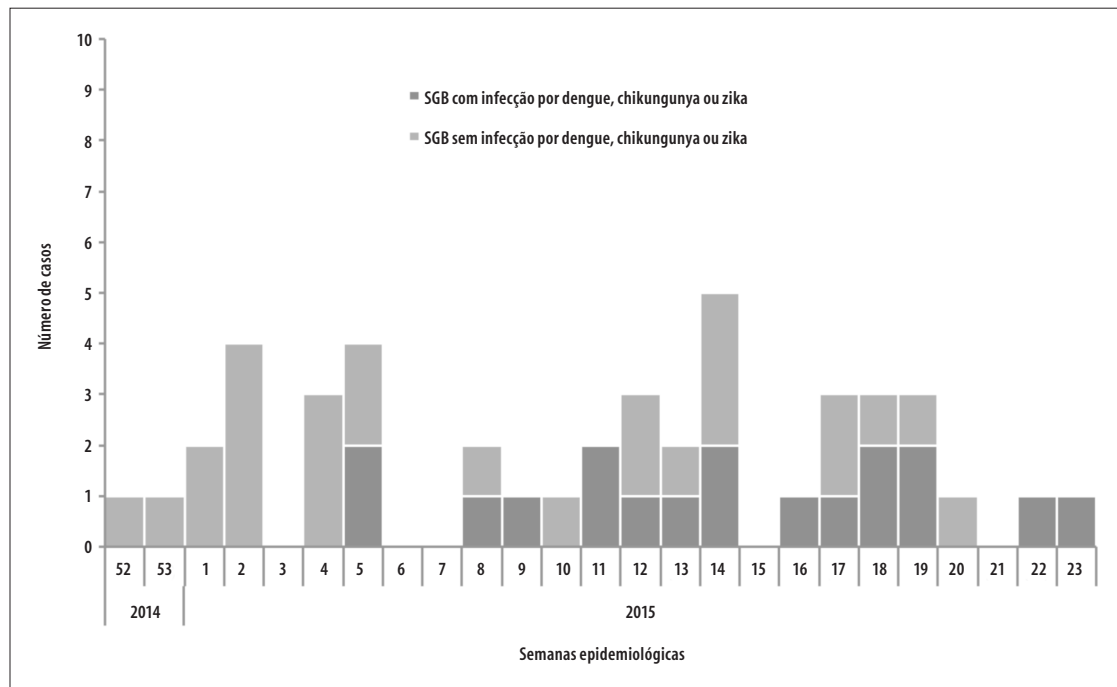


Figura 2 – Casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e de SGB com infecção prévia por dengue, chikungunya ou Zika, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas neurológicos, Região Metropolitana do Recife, 2015

Não houve diferença entre a incidência de SGB segundo sexo, apesar de ser ligeiramente mais comum em homens.⁷ Quanto à idade, a incidência aumentou nas faixas etárias mais avançadas, o que é esperado devido ao risco de exposição ao agente infeccioso ser maior conforme avança a idade.^{1,4,7} As incidências variaram bastante, entre os diferentes municípios, fato possivelmente relacionado a maiores graus de exposição aos agentes infecciosos.^{3,6}

Cerca de dois terços dos casos de SGB são associados a uma infecção anterior; porém, o agente específico da infecção é desconhecido em aproximadamente 60% desses casos, mostrando a dificuldade na identificação do organismo possivelmente envolvido.^{4,8,18} A prevalência de infecção viral anterior encontrada no presente estudo foi de 45%, corroborando o presente relato, principalmente ao se considerar o caráter oligo e assintomático de infecções por dengue e Zika.¹⁹

De janeiro a junho de 2015, a SGB com infecção anterior por DCZ, provável ou confirmada, afetou igualmente homens e mulheres; e faixas etárias mais elevadas, semelhantemente às incidências encontradas entre as hospitalizações por SGB na RMR, já citadas aqui. Os casos apresentaram a sintomatologia ca-

racterística da SGB, o que pode estar relacionado às definições de caso utilizadas.

Da mesma forma que o estudo conduzido em hospital de São Paulo, entre 1995 a 2002, observou-se que 20% dos casos necessitaram de ventilação mecânica, enquanto outras pesquisas referem que em torno de 25% dos indivíduos com SGB desenvolvem insuficiência respiratória.^{1,9,18} Os óbitos chegaram a 6% dos casos, proporção compatível com a letalidade esperada: entre 5 e 25% dos casos. No presente estudo, a proporção de óbitos encontrada manteve-se próxima ao limite inferior do intervalo esperado, possivelmente em decorrência do fato de a maioria dos casos ter sido internada em hospital de referência em neurologia e recebido tratamento com IgIV.^{6,20}

O quadro clínico infeccioso apresentado coincidiu com os sinais e sintomas mais frequentes em infecções por DCZ, reforçando a hipótese da participação dessas doenças como fatores desencadeadores da SGB.²¹

Quanto às demais etiologias investigadas, todos os indivíduos estudados que receberam vacinas apresentaram sinais e sintomas de uma possível infecção anterior por dengue ou Zika. Associações causais entre vacina e SGB podem ser sugeridas em

Tabela 2 – Casos confirmados e prováveis de síndrome de Guillain-Barré com infecção prévia por Zika (N=18), segundo características sociodemográficas e possíveis etiologias, Região Metropolitana do Recife, 2015

Variáveis	N
Sexo	
Masculino	9
Feminino	9
Faixa etária (em anos)	
10-19	2
20-29	3
30-39	2
40-49	5
50-59	5
60-69	1
Município de residência	
Recife	10
Jaboatão dos Guararapes	4
Abreu e Lima	1
Ipojuca	1
Olinda	1
Paulista	1
Vacina	
Influenza (campanha)	1
Vírus do papiloma humano (campanha)	1
Difteria e tétano, tríplice viral e hepatite B	1
Cirurgia	
	-
Resultados negativos para outras etiologias	
Citomegalovírus	2
Vírus Epstein-Barr	2
Resultados para dengue, chikungunya ou Zika	
Dengue: sorologia IgM não reagente	1
Zika: RT-PCR ^a detectável	1

a) RT-PCR: *reverse transcription polymerase chain reaction*, ou reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase.

casos individuais, por meio de relação temporal, porém na ausência de infecções anteriores.^{6,7,22}

A associação mais forte já encontrada entre SGB e infecção anterior é com a *C. jejuni*, bactéria encontrada entre 25 e 50% dos indivíduos adultos e com maior frequência nos países asiáticos, seguida de citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e *M. pneumoniae*, de acordo com estudos realizados na Europa, Taiwan e Bangladesh entre os anos 1990 e 2000. O fato de ambos os indivíduos testados para citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e HIV terem resultados negativos descartou a hipótese dessas

infecções prévias. Não foram encontrados registros de pesquisa de *C. jejuni* em nenhum dos indivíduos. Outrossim, nenhum deles fez referência a episódios de diarreia anteriores à manifestação neurológica.^{17,23,24}

Desde a década de 1960, há registros de manifestações neurológicas secundárias a infecções por dengue em regiões epidêmicas, como Ásia, Índia e América Latina, com apresentação de diversos quadros neurológicos, entre eles a SGB.^{14,25,26} Entretanto, não foi detectado aumento nas internações por SGB em Pernambuco nos anos epidêmicos de dengue anteriores ao período estudado.

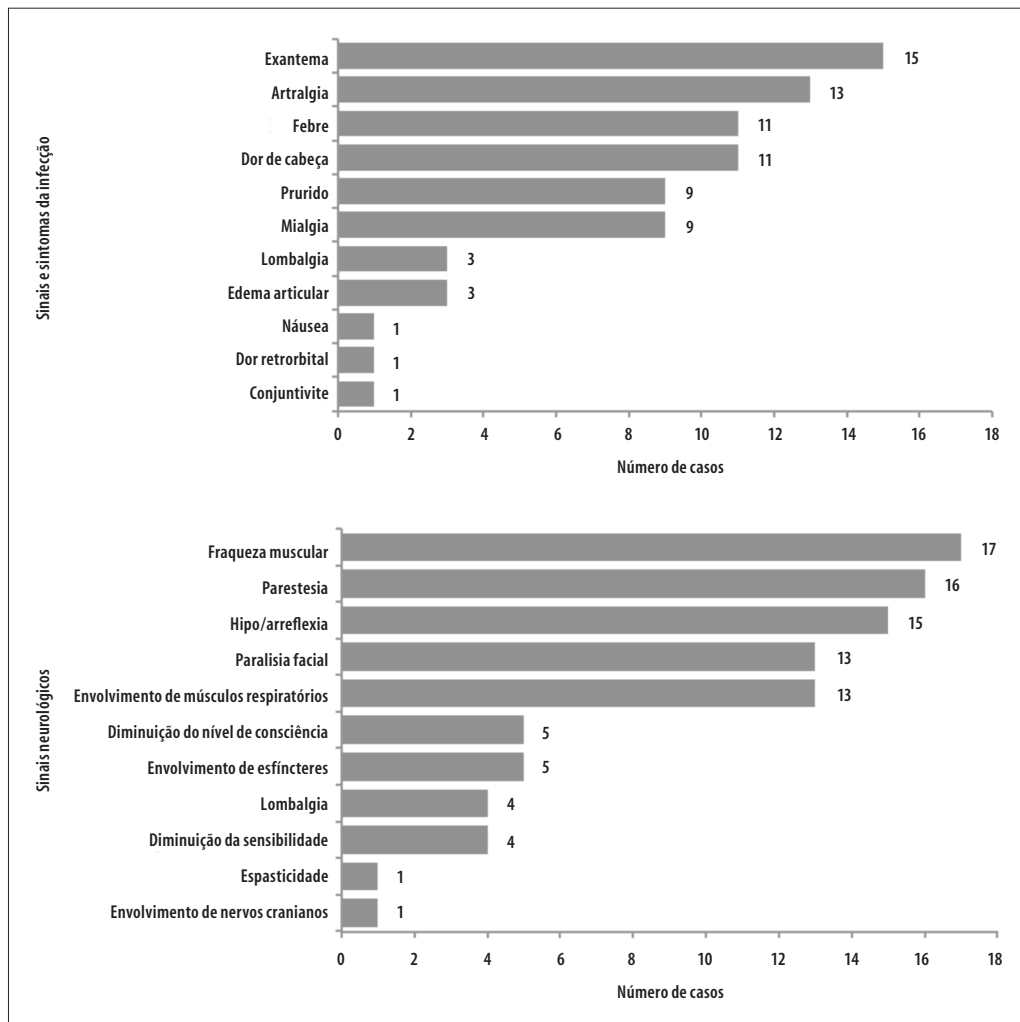


Figura 3 – Casos confirmados e prováveis de síndrome de Guillain-Barré com infecção por Zika (N=18), segundo sinais e sintomas da infecção e sinais neurológicos, respectivamente, Região Metropolitana do Recife, 2015

Na literatura, os primeiros casos de SGB associados a infecções por Zika foram registrados na Polinésia Francesa em 2013, e em Porto Rico no ano de 2016. Em ambos os locais, foi confirmada – por exames laboratoriais – a infecção anterior por vírus Zika, cujo sintoma mais relatado pelos pacientes foi o exantema em 81% e 53% deles, respectivamente; a mediana de tempo entre a infecção e os sintomas neurológicos nos dois eventos referidos foi de seis dias (amplitude: 4-10 dias) e cinco dias (amplitude: 0-17 dias), respectivamente.^{13,27} Esses resultados principais muito se assemelham às características clínicas descritas para os indivíduos da RMR, onde foi encontrado exantema em 83% dos pacientes e mediana de oito dias entre infecção e sintomas de SGB.

Como limitações do estudo em tela, destaca-se a subestimação dos casos. O SIH/SUS é um sistema de informações em saúde utilizado apenas por serviços de saúde públicos ou conveniados ao Sistema Único de Saúde, além do fato de que outros pacientes de SGB podem ter sido hospitalizados sob outro código da CID-10, e diagnosticados posteriormente. O Hórus não mantém registro do hospital, endereço ou telefone residencial do caso registrado nesse sistema, dificultando sua localização. A incompletude de prontuários pode ter dificultado a descrição mais acurada da síndrome neurológica e das infecções prévias à SGB.

Quanto ao diagnóstico etiológico, não houve oportunidade para coletar amostras e encaminhá-las para os testes laboratoriais previstos, tampouco

foram encontradas amostras coletadas previamente e armazenadas que pudessem ser utilizadas para diagnóstico da infecção prévia. Na maioria dos casos, não foram encontrados resultados de diagnósticos anteriores.

Após esta, e outra investigação no Brasil,²⁸ foi estabelecido um protocolo nacional para investigação de casos de SGB seguidos de infecções por DCZ, como também foi desenvolvido um estudo analítico com o objetivo de investigar possíveis fatores associados à ocorrência de SGB em Pernambuco.

Recomendou-se à SES/PE incluir sorologias para DCZ na pesquisa etiológica de casos de SGB, conforme protocolo definido pelo Ministério da Saúde, e estabelecer um fluxo estadual de referência para eletroneuromiografia, para confirmação dos casos de SGB.²⁹

O presente estudo advém de uma série de investigações realizadas pelo Ministério da Saúde em apoio às Secretarias de Estado e Municipais, com o propósito de esclarecer as consequências de infecções pelo vírus Zika. Após a confirmação da ocorrência do surto de SGB em Pernambuco, entre janeiro e junho de 2015, a descrição dos casos investigados na RMR demonstrou ser uma hipótese plausível que esses casos descritos, assim como o aumento da incidência da SGB, estive-

ram associados a infecções prévias por Zika: (i) não houve registros de aumento da incidência de SGB em outros anos epidêmicos de dengue observados em Pernambuco; (ii) não houve registro de transmissão por chikungunya na RMR, até o fim desta investigação; (iii) o sinal mais relatado entre os casos com indício de infecção por DCZ, o exantema, é compatível com a doença pelo vírus Zika e semelhante ao que se encontrou na Polinésia Francesa e em Porto Rico;^{13,27} e (iv) a confirmação laboratorial de Zika em um caso de síndrome de Guillain-Barré na Região Metropolitana do Recife.

Contribuição dos autores

Nóbrega MEB, Pércio J, Araújo ELL, Wada MY, Leite PL e Dimech GS participaram da concepção e delineamento do estudo e coleta dos dados. Nóbrega MEB, Pércio J, Araújo ELL participaram da análise e interpretação dos dados. Nóbrega MEB, Pércio J, Araújo ELL e Leite PL escreveram a versão preliminar do manuscrito. Wada MY colaborou na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final e declaram-se responsáveis pelo conteúdo integral do artigo, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

1. 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*. 2011 Jan;29(3):599-612.
2. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):491-510.
3. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):469-82.
4. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1149-55.
5. Eldar AH, Chapman J. Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):525-30.
6. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug;388(10045):717-27.
7. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-33.
8. Benamer HT, Bredan A. Guillain-Barré syndrome in Arab countries: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2014 Aug;343(1-2):221-3.
9. Rocha MSG, Brucki SMD, Carvalho AAS, Lima UWP. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2004 Mar;62(1):33-7.
10. Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: a century of progress. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):723-31.
11. Lim JY, Lim Y-H, Choi E-H. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in

- hantavirus and hepatitis B virus coinfection. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5580.
12. Oehler E, Fournier E, Leparç-Goffart I, Larre P, Cubizolle S, Sookhareea C, et al. Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. *Euro Surveill*. 2015 Dec;20(48):30079.
 13. 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 Apr;387(10027):1531-9.
 14. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):906-19.
 15. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – Datasus. Informações de Saúde – TABNET. Projeção populacional intercensitária, 2012 [Internet]. 2015 [citado 2016 fev 15]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>
 16. Webb AJS, Brain SAE, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Nov;86(11):1196-201.
 17. Huang WC, Lu CL, Chen SC. A 15-Year nationwide epidemiological analysis of Guillain-Barré Syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2015 Jun;44(4):249-54.
 18. Hardy TA, Blum S, McCombe PA, Reddel SW. Guillain-Barré Syndrome: Modern Theories of Etiology. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Jun;11(3):197-204.
 19. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman, D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan;65(2):30-3.
 20. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci*. 2009 Jun;16(6):733-41.
 21. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2018 mar 12]. 773 p. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6385405/4170293/GUIADEV2016.pdf>
 22. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré Syndrome – a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):121-30.
 23. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FGA, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1110-5.
 24. Islam Z, Jacobs BC, van Belkum A, Mohammad QD, Islam MB, Herbrink P, et al. Axonal variant of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infection in Bangladesh. *Neurology*. 2010 Feb;74(7):581-7.
 25. Gonçalves E. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) following dengue fever. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011 Jul-Aug;53(4):223-5.
 26. Chaudhary SC, Mohanty D, Sonkar SK, Gupta DK, Gupta A. Unusual manifestation of dengue fever. *BMJ Case Rep*. 2011 Jun;2011.
 27. Dirlikov E, Major CG, Mayshack M, Medina N, Matos D, Ryff KR, et al. Guillain-Barré Syndrome During Ongoing Zika Virus Transmission – Puerto Rico, January 1 – July 31, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Sep;65(34):910-4.
 28. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho GE, Ferraro AHA, et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017 jan-mar;26(1):9-18.
 29. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2017 set 14]. 9 p. Disponível em: <http://production.latec.ufms.br/modulos/zika/res/u4/protocolo-vigilancia-manifestacoes-neurolgicas-zika-virus.pdf>

Abstract

Objective: to investigate the occurrence of GBS in the Metropolitan Region of Recife, PE, Brazil, 2015.

Methods: this was a descriptive study using data from the Hospital Information System, National Pharmaceutical Services Management System and interviews; GBS cases were classified according to Brighton criteria and prior infection according to laboratory and clinical criteria.

Results: in 2015, the number of GBS hospitalizations had a threefold increase in comparison to 2014. We investigated 44 confirmed or probable GBS cases, of which 18 had symptoms of Zika infection up to 35 days before the occurrence of GBS, mainly rash; one case was laboratory-confirmed for Zika virus infection and one death was registered. **Conclusion:** the findings reinforce a possible relationship between GBS and Zika infection, given the absence of increased GBS occurrence in previous dengue epidemic years, absence of chikungunya transmission records, presence of clinical manifestations compatible with infection and a laboratory confirmation.

Keywords: Epidemiology, Descriptive; Disease Outbreaks; Guillain-Barre Syndrome; Zika virus; Brazil.

Resumen

Objetivo: investigar la ocurrencia de SGB en la Región Metropolitana de Recife, Brasil, 2015. **Métodos:** estudio descriptivo utilizando datos del Sistema de Información Hospitalaria, Sistema Nacional de Gestión de Atención Farmacéutica y entrevistas; los casos de SGB fueron clasificados de acuerdo con criterios de Brighton y la infección anterior segundo criterios laboratoriales y clínicos. **Resultados:** en 2015, hubo tres veces más internaciones por SGB que 2014; se investigaron 44 casos confirmados o probables de SGB, donde 18 tenían síntomas de infección por Zika hasta 35 días antes de la SGB, especialmente erupción; hubo una confirmación laboratorial de Zika y una muerte. **Conclusión:** los hallazgos refuerzan la posible relación de SGB con infección por Zika, frente la ausencia de aumento de la ocurrencia de SGB en años epidémicos de dengue, ausencia de registro de transmisión de chikungunya, presencia de manifestaciones clínicas compatibles con infección previa por Zika y una confirmación laboratorial.

Palabras-clave: Epidemiología Descriptiva; Brotes de Enfermedades; Síndrome de Guillain-Barré; Virus Zika; Brasil.

Recebido em 25/04/2017
Aprovado em 19/02/2018