

Síndrome de Guillain-Barré

Portaria SAS/MS nº 497, de 23 de dezembro de 2009.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para síndrome de Guillain-Barré atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis e selecionados metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos, publicados até 01/10/2009.

Na base Medline/Pubmed: *“Intravenous Immunoglobulins”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome” [Mesh]; “Intravenous Immune Globulin”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome” [Mesh]; “Immunoglobulins, IV”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh].*

Limitadas a: *“Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”*

Na base Ovid: *Intravenous Immunoglobulins AND Guillain Barre Syndrome AND Clinical Trial [Publication Type]; Plasmapheresis AND Guillain Barre Syndrome AND Clinical Trial [Publication Type].*

Na base Cochrane: *“Intravenous Immunoglobulins”; “Plasmapheresis”; “Guillain Barre Syndrome”.*

2 INTRODUÇÃO

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo^{1,2}, com incidência anual de 1-4 por 100.000 habitantes¹ e pico entre 20-40 anos de idade. Não existem dados epidemiológicos específicos para o Brasil. Trata-se de uma doença de caráter autoimune que acomete primordialmente a mielina da porção proximal dos nervos periféricos de forma aguda/subaguda.

Aproximadamente 60%-70% dos pacientes com SGB apresentam alguma doença aguda precedente (1-3 semanas antes)^{3,4}, sendo a infecção por *Campylobacter jejuni* a mais frequente delas (32%), seguida por citomegalovírus (13%), vírus Epstein Barr (10%) e outras infecções virais, tais como hepatites por vírus tipo A, B e C, influenza e HIV^{1,5}. Outros fatores precipitantes de menor importância são cirurgia, imunização e gravidez^{6,7}.

A maioria dos pacientes percebe inicialmente a doença através de sensação de parestesias nas extremidades distais dos membros inferiores e, em seguida, superiores. Dor neuropática lombar ou nas pernas pode ser vista em pelo menos 50% dos casos². Fraqueza progressiva é o sinal mais perceptível ao paciente, ocorrendo geralmente nesta ordem: membros inferiores, braços, tronco, cabeça e pescoço. A intensidade pode variar desde fraqueza leve, que sequer motiva a busca por atendimento médico em nível primário⁸, até tetraplegia completa com necessidade de ventilação mecânica (VM) por paralisia da musculatura respiratória acessória. Fraqueza facial ocorre na metade dos pacientes ao longo do curso da doença. Cerca de 5%-15% dos pacientes desenvolvem oftalmoparesia e ptose. A função esfinteriana é, na maioria das vezes, preservada, enquanto a perda dos reflexos miotáticos pode preceder os sintomas sensitivos até mesmo em músculos pouco afetados. Instabilidade autonômica é um achado comum, causando eventualmente arritmias importantes^{1,5}, mas que raramente persistem após 2 semanas⁷.

A doença usualmente progride por 2-4 semanas. Pelo menos 50%-75% dos pacientes atingem seu nadir na segunda semana, 80%-92% até a terceira semana e 90%-94% até a quarta^{5,9}. Insuficiência respiratória

Consultores: Pedro Schestatsky, Vitor Félix Torres, Leila Beltrami Moreira, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

com necessidade de VM ocorre em até 30% dos pacientes nesta fase¹⁰. Progressão de sinais e sintomas por mais de 8 semanas exclui o diagnóstico de SGB, sugerindo então polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Passada a fase da progressão, a doença entra num platô por vários dias ou semanas com subsequente recuperação gradual da função motora ao longo de vários meses. Entretanto, apenas 15% dos pacientes ficarão sem nenhum *deficit* residual após 2 anos do início da doença e 5%-10% permanecerão com sintomas motores ou sensitivos incapacitantes. Pacientes com SGB apresentam taxas de mortalidade de aproximadamente 5%-7%, geralmente resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar^{5,10}.

Os fatores de risco para mau prognóstico funcional são idade acima dos 50 anos, diarreia precedente, início abrupto de fraqueza grave (menos de 7 dias), necessidade de VM e amplitude do potencial da neurocondução motora inferior a 20% do limite normal^{5,11-13}. O prognóstico motor é melhor nas crianças, pois necessitam menos de suporte ventilatório e recuperam-se com maior rapidez⁵. Recorrência do episódio pode ser observada em até 3% dos casos, não havendo relação com a forma de tratamento utilizada na fase aguda, como se acreditava¹⁴.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G61.0 Síndrome de Guillain-Barré

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SGB é primariamente clínico. No entanto, exames complementares são necessários para confirmar a impressão clínica e excluir outras causas de paraparesia flácida.

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os pacientes com SGB devem obrigatoriamente apresentar graus inequívocos de fraqueza em mais de um segmento apendicular de forma simétrica, incluindo musculatura craniana. Os reflexos miotáticos distais não podem estar normais. A progressão dos sinais e sintomas é de suma importância, não podendo ultrapassar 8 semanas; a recuperação ocorre em 2-4 semanas após a fase de platô. Febre e disfunção sensitiva são achados pouco frequentes, devendo levantar suspeita de uma etiologia alternativa, de causa provavelmente infecciosa.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Análise do líquido cefalorraquidiano

Elevação da proteinorraquia acompanhada por poucas células mononucleares é o achado laboratorial característico, evidente em até 80% dos pacientes após a segunda semana. Entretanto, na primeira semana, a proteinorraquia pode ser normal em até 1/3 dos pacientes. Caso o número de linfócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) exceda 10 células/mm³, deve-se suspeitar de outras causas de polineuropatia, tais como sarcoidose, doença de Lyme ou infecção pelo vírus HIV².

Diagnóstico eletrofisiológico

SGB é um processo dinâmico com taxa de progressão variável². O ideal seria examinar o paciente após a primeira semana do início dos sintomas quando as alterações eletrofisiológicas são mais evidentes e melhor estabelecidas. É importante salientar que a ausência de achados eletrofisiológicos neste período não exclui a hipótese de SGB. No entanto, a exploração eletrofisiológica faz-se necessária para a exclusão de outras doenças neuromusculares causadoras de paraparesia flácida aguda.

Na neurocondução motora, os marcos eletrofisiológicos de desmielinização incluem latências distais prolongadas, lentificação de velocidade de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da onda-F prolongadas, todos estes parâmetros geralmente simétricos e multifocais. Há controvérsias a respeito da precocidade dos achados eletrofisiológicos. Alguns autores sugerem que o bloqueio de condução seja a alteração mais precoce¹⁵, enquanto outros relatam que as latências motoras distais prolongadas e o prolongamento ou ausência da onda-F e da onda-H são os achados mais precoces^{16,17}.

Na neurocondução sensitiva, cerca de 40%-60% dos pacientes demonstrarão anormalidades tanto na velocidade de condução quanto na amplitude (mais frequente) de vários potenciais de neurocondução sensitiva;

tais achados podem estar ausentes durante as primeiras semanas da doença¹⁸. Podem se passar até 4-6 semanas para que alterações destes potenciais sejam facilmente detectadas¹⁹.

4.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS¹¹

Existem vários critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB, sendo exigidas todas as condições abaixo:

- presença de 2 critérios essenciais;
- presença de pelo menos 3 critérios clínicos sugestivos de SGB;
- não apresentar mais de 1 situação que reduza a possibilidade de SGB;
- não apresentar nenhuma situação que exclua o diagnóstico de SGB;
- caso apresente 1 achado que reduza a possibilidade de SGB, deve ter LCR e estudo neurofisiológico compatíveis com a doença e investigação adicional criteriosa com intuito de afastar outras etiologias. Nestas situações, o paciente deve ser avaliado por consultor médico especialista em doenças neuromusculares.

Abaixo, estão indicados critérios essenciais, que sugerem, reduzem ou excluem o diagnóstico da SGB, bem como uma escala de gravidade.

Críticos essenciais para o diagnóstico da SGB

- Fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos cranianos de graus variáveis, desde paresia leve até plegia
- Hiporreflexia e arreflexia distal com graus variáveis de hiporreflexia proximal

Críticos sugestivos para o diagnóstico da SGB

Clínicos

- Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas
- Demonstração de relativa simetria da paresia de membros
- Sinais sensitivos leves a moderados
- Envolvimento de nervos cranianos, especialmente fraqueza bilateral dos músculos faciais
- Dor
- Disfunção autonômica
- Ausência de febre no início do quadro

Análise do líquido

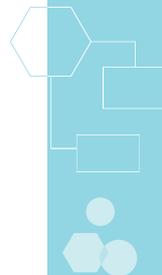
- Alta concentração de proteína
- Presença de menos de 10 células/mm³

*Estudo eletrofisiológico típico^{5,11} (São necessários 3 dos 4 critérios abaixo)**

- Redução da velocidade de condução motora em 2 ou mais nervos
- Bloqueio de condução do potencial na neurocondução motora ou dispersão temporal anormal em 1 ou mais nervos
- Prolongamento da latência motora distal em 2 ou mais nervos
- Prolongamento de latência da onda-F ou ausência da mesma
(*Geralmente ausentes antes de 5-7 dias, podendo não revelar anormalidades em até 15%-20% dos casos após este período.)

Críticos que reduzem a possibilidade da SGB

- Fraqueza assimétrica
- Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro
- Ausência de resolução de sintomas intestinais/urinários
- Presença de mais de 50 células/mm³ na análise do líquido cefalorraquidiano
- Presença de células polimorfonucleares no LCR
- Nível sensitivo bem demarcado



Critérios que excluem a possibilidade da SGB

- História de exposição a hexacarbono, presente em solventes, tintas, pesticidas ou metais pesados
- Achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina
- História recente de difteria
- Suspeita clínica de intoxicação por chumbo (ou outros metais pesados)
- Síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores)
- Diagnóstico de botulismo, miastenia *gravis*, poliomielite, neuropatia tóxica, paralisia conversiva

4.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL⁹

SGB é uma das causas mais frequentes de polineuropatia aguda vista nos hospitais gerais, entretanto várias outras condições neurológicas devem ser distinguidas da SGB. O dilema imediato é diferenciar SGB de uma doença medular aguda (“segundo *versus* primeiro neurônio”). Confusão pode ocorrer nas lesões medulares agudas em que os reflexos são inicialmente abolidos (choque espinhal). Nestas situações, outros sinais devem ser buscados. Ausência de nível sensitivo bem definido ao exame físico neurológico, envolvimento da musculatura facial e respiratória acessória e padrão parestésico em bota e luva relatado espontaneamente pelo paciente, com relativa preservação da sensibilidade distal, falam a favor da SGB. Perda do controle esfinteriano, disfunção autonômica e dor lombar podem ocorrer em ambos os casos, embora predominem nas mielopatias. Paralisia predominantemente motora é também característica da poliomielite ou de outras mielites infecciosas. Febre, sinais meníngeos, pleocitose líquórica e distribuição assimétrica da fraqueza costumam coexistir nestes casos.

Outras causas importantes de polineuropatia aguda que devem sempre ser incluídas no diagnóstico diferencial da SGB são: infecciosas (HIV, doença de Lyme, difteria), paraneoplásicas (principalmente carcinoma brônquico de pulmão), autoimunes (doenças do colágeno, vasculites primárias), tóxicas (história exposicional a amiodarona, cloroquina, organofosforados e metais pesados, entre outros agentes) e metabólicas (porfiria). A polineuropatia deve ser diferenciada da SGB por seu tempo de progressão motora superior a 8 semanas.

Ptose e fraqueza oculomotora podem causar confusão com miastenia *gravis*. No entanto, nesta situação, não há padrão ascendente de perda de força e os reflexos miotáticos são usualmente preservados.

Por fim, nos pacientes criticamente enfermos, uma variedade de distúrbios neuromusculares (polineuromiopia) pode existir e eles devem ser distinguidos da SGB. Dentre eles incluem-se polineuropatia ou miopatia do paciente crítico, neuropatia rapidamente progressiva em pacientes com insuficiência renal em diálise peritoneal, hipofosfatemia aguda induzida por hiperalimentação, miopatia por glicocorticoide e efeitos prolongados de bloqueadores musculares. Nestes casos, o estudo eletrofisiológico e do LCR é de grande auxílio na definição de doença desmielinizante.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que:

- preencherem os critérios diagnósticos, incluindo as formas variantes da SGB, avaliados por médico especialista em Neurologia através de laudo detalhado;
- apresentarem doença moderada-grave (Escala de Incapacidade) e menos de 4 semanas de evolução.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com mais de 30 dias de evolução da doença, com insuficiência renal ou que apresentarem contraindicações ou efeitos adversos não toleráveis à imunoglobulina intravenosa, tais como presença de níveis altos de IgA e infecção ativa.

7 CASOS ESPECIAIS**7.1 SGB EM CRIANÇAS**

Os achados clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos em crianças com SGB são similares aos encontrados em adultos. No entanto, na população pediátrica, a prevalência de infecção precedente é de 75% e a queixa principal mais frequente é dor. A maioria das crianças com SGB tem recuperação satisfatória, mesmo com redução significativa da amplitude do potencial de neurocondução motora²⁰. Embora a posologia mais usada da imunoglobulina intravenosa (IGIV) seja de 0,4 g/kg por 5 dias, em um estudo envolvendo 50 crianças, não foi observada diferença de desfechos quando a IGIV foi aplicada por 2 dias em comparação com 5 dias²¹. Desta forma, o tempo de uso da IGIV em crianças não deve ultrapassar 2 dias.

7.2 NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO-MOTORA AGUDA (NASMA)

Primeiramente descrita como uma variante axonal da SGB², do ponto de vista clínico e eletrofisiológico inicial é indistinguível da SGB. Da mesma forma que a SGB, a doença inicia com anormalidades sensitivas subjetivas nas extremidades e evolução mais rápida (poucos dias) da fraqueza generalizada, sendo necessária VM para a maioria dos pacientes. O prognóstico da NASMA é pior do que o da SGB e a maioria dos casos exibe recuperação motora lenta e incompleta²². Em adição ao padrão liquórico usual de hiperproteinorraquia sem pleocitose, também visto em pacientes com SGB, há evidência de infecção recente por *Campylobacter jejuni* e presença de anticorpos antigangliosídeos, particularmente anti-GM1. Embora não existam ensaios clínicos randomizados e controlados específicos para esta variante, e devido à impossibilidade de diferenciação clínica (e eletrofisiológica, pelo menos na fase inicial) entre NASMA e SGB, ambas as situações são tratadas de forma semelhante⁹.

7.3 NEUROPATIA AXONAL MOTORA AGUDA (NAMA)

É outra variante axonal da SGB, caracterizada por início abrupto de fraqueza generalizada, com músculos distais mais gravemente afetados do que os proximais. *Deficit* de nervos cranianos e insuficiência respiratória exigindo VM estão presentes em 33% dos casos. Ao contrário da SGB e da NASMA, sintomas sensitivos estão ausentes, e os reflexos tendinosos podem ser normais. Anticorpos anti-GM1 e anti-GD1 são comumente detectados, em geral associados com infecção recente por *Campylobacter jejuni*^{23,24}. Os pacientes com NAMA costumam apresentar boa recuperação dentro do primeiro ano, mas fraqueza distal residual é comum. Não existem ensaios clínicos específicos avaliando a eficácia da imunoglobulina ou da plasmaférese para NAMA. No entanto, é provável que esta entidade esteja incluída em alguns ensaios para SGB comparando estas duas modalidades terapêuticas, como evidenciado posteriormente na análise criteriosa dos pacientes selecionados para o estudo do *Dutch GBS Trial*²⁵. No estudo, 18% dos pacientes inicialmente identificados como portadores de SGB apresentavam na realidade NAMA, havendo recuperação mais rápida com a administração de imunoglobulina isolada, sendo, portanto, uma prática justificada nestes casos.

7.4 SÍNDROME DE MILLER-FISHER

É uma variante da SGB, caracterizada pela tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia. Diplopia é a queixa inicial mais frequente (39%-78%), seguida por ataxia (21%-34%) de etiologia provavelmente sensitiva. Paresia de outros nervos cranianos, especialmente do sétimo, pode ocorrer. Fraqueza apendicular proximal pode ser demonstrada ao longo do curso da doença em aproximadamente 1/3 dos casos, podendo haver progressão para fraqueza generalizada mais grave de forma semelhante à vista na SGB². Em termos de achados eletrofisiológicos, diferentemente das outras variantes da SGB, a anormalidade mais frequente é a redução das amplitudes do potencial de neurocondução sensitiva fora de proporção ao prolongamento das latências distais ou lentificação das velocidades de condução sensitiva²⁶. A recuperação em geral se dá após 2 semanas do início dos sintomas, com evolução favorável após 3-5 meses. Da mesma forma que nas outras variantes da SGB, há evidência sorológica de infecção recente por *Campylobacter jejuni*, bem como presença de anticorpos antigangliosídeos, particularmente anti-GQ1b²⁷. Não existem ensaios clínicos randomizados e controlados de pacientes com esta síndrome. Embora a síndrome de Miller-Fisher seja autolimitada²⁷, alguns pacientes podem evoluir para insuficiência respiratória²⁸. Assim, parece prudente tratar os pacientes com imunoglobulina ou plasmaférese² desde que respeitadas as condições previstas no item Critérios de Inclusão.

7.5 DETERIORAÇÃO PROGRESSIVA APESAR DO TRATAMENTO IMUNOMODULADOR

Alguns pacientes com SGB continuam piorando depois do tratamento com IGIV ou plasmaférese²⁹. Nestes casos, não se sabe qual a melhor opção: esperar ou iniciar tratamento adicional. Um estudo de série de casos investigou o efeito de um segundo curso de IGIV em pacientes com SGB grave e refratária, sugerindo benefício nestes casos³⁰. Assim, o presente protocolo recomenda uma segunda realização de IGIV nos casos inicialmente refratários.



8 TRATAMENTO

Existem dois tipos de tratamento para SGB: (1) antecipação e manejo das comorbidades associadas; (2) tratamento da progressão dos sinais e sintomas visando menor tempo de recuperação e minimização de *deficit* motor. Não há necessidade de tratamento de manutenção fora da fase aguda da doença.

Assim, pacientes com SGB necessitam ser inicialmente admitidos no hospital para observação rigorosa. Melhores cuidados são obtidos em centros terciários, com facilidades de cuidados intensivos e uma equipe de profissionais que estejam familiarizados com as necessidades especiais destes pacientes¹⁰. Vigilância estrita e antecipação das potenciais complicações são necessárias para a otimização das chances de um desfecho favorável. Áreas de atenção incluem prevenção de fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliações seriadas de reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção de vias aéreas, manejo apropriado da função intestinal e da dor, nutrição e suporte psicológico adequados. A fisioterapia motora deve ser iniciada nesta fase com intuito de auxiliar na mobilização precoce³¹. Desde a introdução dos tratamentos imunomoduladores não houve mudança na taxa de mortalidade⁷.

O tratamento específico da SGB visa primordialmente acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e os *deficit* neurológicos residuais a longo prazo⁶. Para a correta indicação do tratamento, faz-se necessária a determinação da gravidade clínica proposta por Hughes e cols.³², sendo considerada doença leve de 0-2 e moderada-grave de 3-6:

0 - Saudável

1 - Sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais

2 - Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais

3 - Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte

4 - Confinado a cama ou cadeira de rodas

5 - Necessita de ventilação assistida

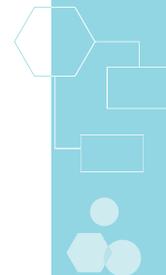
6 - Morte

Glicocorticoides

Não está indicado uso de glicocorticoides. Apenas dois ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo avaliaram adequadamente desfechos de interesse nos pacientes com SGB, tais como melhora no grau de incapacidade, tempo de recuperação, mortalidade e efeitos adversos^{32,33}. Nestes estudos, não foi encontrada superioridade estatisticamente significativa da metilprednisolona intravenosa ou da prednisolona oral sobre o placebo, discordando de alguns achados anteriormente demonstrados em modelos animais³⁴. Assim, baseado na literatura disponível até o momento, o uso de glicocorticoide no tratamento da SGB não pode ser recomendado³⁵.

Imunoglobulina humana

A imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países, apesar de o mecanismo de ação ser pouco compreendido³¹. Sua eficácia a curto e longo prazos é similar à da plasmaférese, evitando complicações inerentes à segunda modalidade (hipotensão, necessidade de cateter venoso, trombofilia). Existem três grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia da IGIV em comparação com plasmaférese, sob vários desfechos clínicos^{12,25,36}. Na análise global dos mesmos, observou-se que ambas as modalidades apresentaram eficácia similar na aceleração da recuperação motora em pacientes com SGB grave (escala 3-6) quando utilizadas nas primeiras 2 semanas após o início dos sintomas. Não existem evidências de que a IGIV seja benéfica nos casos de SGB de grau leve (0-2) e após a quarta semana^{6,7}. Também não há evidência de benefício com associação de plasmaférese e IGIV¹², achado corroborado por 2 outras revisões^{8,37}. Em função da falta de padronização de parâmetros de administração da plasmaférese, a incidência de efeitos adversos não pode ser adequadamente aferida, embora pareça ser mais frequente no grupo da plasmaférese. A facilidade de uso foi significativamente superior nos grupos da IGIV em função da via de administração e da necessidade de equipamento e profissionais devidamente habilitados para realização de plasmaférese³⁷. Desta forma, o uso de IGIV é recomendado para todos os pacientes com critérios diagnósticos estabelecidos de SGB em estágio moderado-grave no período de 2-3 semanas após o início dos sintomas, sendo sua administração efetiva dependente da disponibilidade do fármaco e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido.



Plasmaférese

Quatro ensaios clínicos randomizados e comparados com tratamento de suporte demonstraram benefícios inequívocos da plasmaférese em pacientes com SGB (moderada-grave de 3-6), particularmente se realizada dentro de 7 dias após o início dos sintomas. A recuperação da capacidade de deambular com ou sem ajuda após 4 semanas foi o principal desfecho avaliado³⁸⁻⁴¹, sendo que 2 estudos evidenciaram benefícios sustentados após 12 meses^{38,42}. Adicionalmente, a combinação de achados de todos estes estudos (totalizando 604 pacientes) demonstrou que a plasmaférese também diminuiu tempo de VM, risco de infecções graves, instabilidade cardiovascular e arritmias cardíacas em relação a tratamento de suporte⁶. O papel da plasmaférese em crianças com menos de 12 anos de idade e após 30 dias do início dos sintomas permanece incerto^{6,21}. Em adultos o uso da plasmaférese dependerá da disponibilidade do método e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido. O esquema de utilização prevê, para casos leves, 2 sessões; para casos moderado-graves (escala de 3-6)^{6,40,41}, o volume de plasma removido por sessão deve ser de 200-250 ml/kg a cada 48 horas^{25,36}.

Outras modalidades terapêuticas

Foram testados através de ensaios clínicos randomizados poliglicosídeo *versus* dexametasona⁴³, filtração do líquido *versus* plasmaférese⁴⁴ e outros tratamentos adjuvantes à IGIV, tais como fator neurotrófico cerebral⁴⁵ ou betainterferon⁴⁶, comparados com placebo. Nenhum dos ensaios foi suficientemente grande para detectar mínimos efeitos benéficos.

8.1 FÁRMACO

Imunoglobulina humana: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Imunoglobulina humana: 0,4 g/kg/dia, por via intravenosa

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A imunoglobulina humana deve ser administrada por 5 dias e interrompida caso haja qualquer evidência de perda da função renal e anafilaxia.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda
- Diminuição do número de pacientes com complicações associadas que necessitam de VM
- Diminuição do tempo de VM
- Aumento na porcentagem de pacientes com recuperação total da força muscular em 1 ano e diminuição da mortalidade em 1 ano

9 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados avaliação prévia da função renal, especialmente em pacientes diabéticos, hidratação prévia, controle de sinais clínicos para anafilaxia e efeitos adversos, tais como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náuseas e vômitos, calafrios, febre, mal-estar, fadiga, sensação de fraqueza ou leve tontura, cefaleia, urticária, eritema, tensão do tórax e dispneia.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados 1 semana e 1 ano após a administração do tratamento, através da Escala de Gravidade Clínica na SGB.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Alerta-se ao gestor para organizar-se no sentido de evitar o fornecimento concomitante da imunoglobulina humana pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH/SIH) e Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC/SIA).



12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kieseier BC, Hartung HP. Therapeutic strategies in the Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2003;23(2):159-68.
2. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci.* 2009;16(6):733-41. Epub 2009 Apr 7.
3. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1130-6.
4. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176 (Suppl 2):S92-8.
5. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1998;352(9128):635-41.
6. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001798.
7. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366(9497):1653-66.
8. Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(Suppl 2):9-14.
9. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-50.
10. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1194-8.
11. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27(Suppl):S21-4.
12. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet.* 1997;349(9047):22530.
13. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meché FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology.* 1999;53(3):598-604.
14. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B, et al. Relapses in the Guillain-Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve.* 1998;21(10):1327-30.
15. Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain.* 1984;107(Pt 1):21939.
16. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2329-35.
17. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):913-7.
18. Olney RK, Aminoff MJ. Electrodiagnostic features of Guillain-Barré syndrome: the relative sensitivity of different techniques. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):471-5.
19. Albers JW, Donofrio PD, McGonable TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 1985;8(6):528-39.
20. Bradshaw DY, Jones HR Jr. Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve.* 1992;15(4):500-6.
21. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116 (1):8-14.
22. Miller RG, Peterson GW, Daube JR, Albers JW. Prognostic value of electrodiagnostic in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1988;11(7):769-74.
23. Yuki N, Yamada M, Sato S, Ohama E, Kawase Y, Ikuta F, et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1993;16(6):642-7.
24. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol.* 1998;44(5):780-8.
25. Van der Meché FGA, Scmidt PIM. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillan-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
26. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller-Fischer syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology.* 1987;37(9):1493-8.
27. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2001;56(8):1104-6.
28. Blau I, Casson I, Lieberman A, Weiss E. The not-so-benign Miller Fisher syndrome:

- a variant of the Guillain Barré syndrome. *Arch Neurol.* 1980;37(6):384-5.
29. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain.* 2007;130(Pt 9):2245-57. Epub 2007 Mar 2.
 30. Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;350(9093):1747.
 31. Hughes RA, van der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001446.
 32. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet.* 1978;2(8093):750-3.
 33. Doubleblind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet.* 1993;341(8845):586-90.
 34. Hughes RA, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1981;9(Suppl):S125-33.
 35. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9404):192-6.
 36. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1996;46(1):100-3.
 37. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. 2004;(1):CD002063.
 38. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sidén A, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet.* 1984;2(8415):1296-9.
 39. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome study group. *Neurology.* 1985;35(8):1096-104.
 40. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1987;22(6):753-61.
 41. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann of Neurol.* 1997;41(3):287-8.
 42. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1992;32(1):94-7.43. Zhang X, Xia J, Ye H. [Effect of tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barré syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2000;20(5):332-4. Chinese.
 44. Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Bössenecker W, Huber-Hartmann KH, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2001;57(5):774-80.
 45. Bensa S, Hadden RD, Hahn A, Hughes RA, Willison HJ. Randomised controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2000;7(4):423-6.
 46. Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, Lecky BR, Sutton IJ, Swan AV, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2003;61(9):1282-4.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Imunoglobulina Humana

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **imunoglobulina humana**, indicada para o tratamento da **síndrome de Guillain-Barré**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição do tempo de recuperação motora (maior rapidez do início da capacidade de caminhar com ou sem auxílio);
- diminuição de complicações associadas, incluindo necessidade de ventilação mecânica;
- diminuição do tempo de ventilação mecânica, caso esta seja necessária;
- aumento da força muscular em 1 ano;
- diminuição da mortalidade em 1 ano.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos – dor de cabeça, calafrios, febre e reações no local de aplicação da injeção, que incluem dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais também já foram relatados (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao medicamento;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

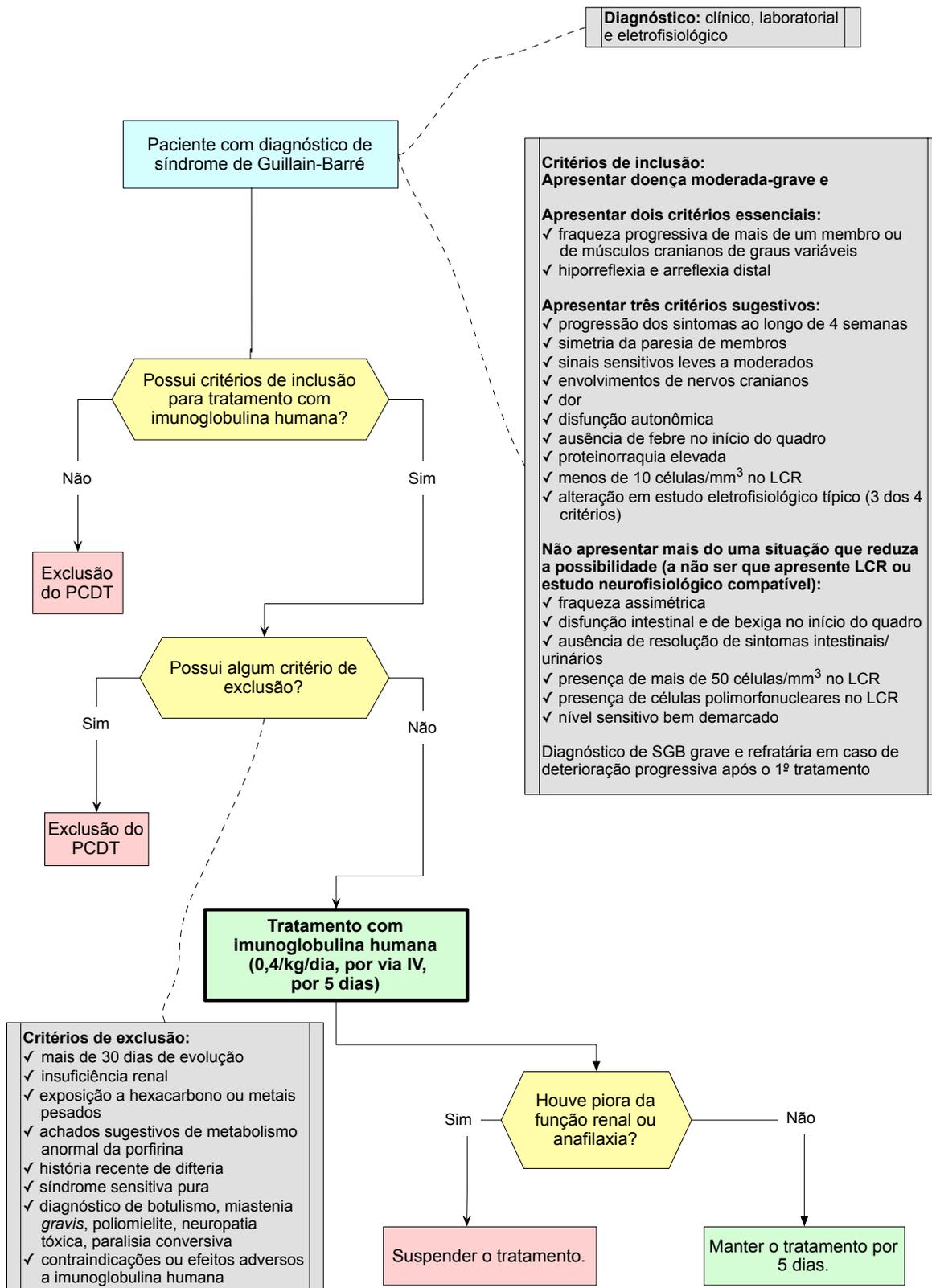
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

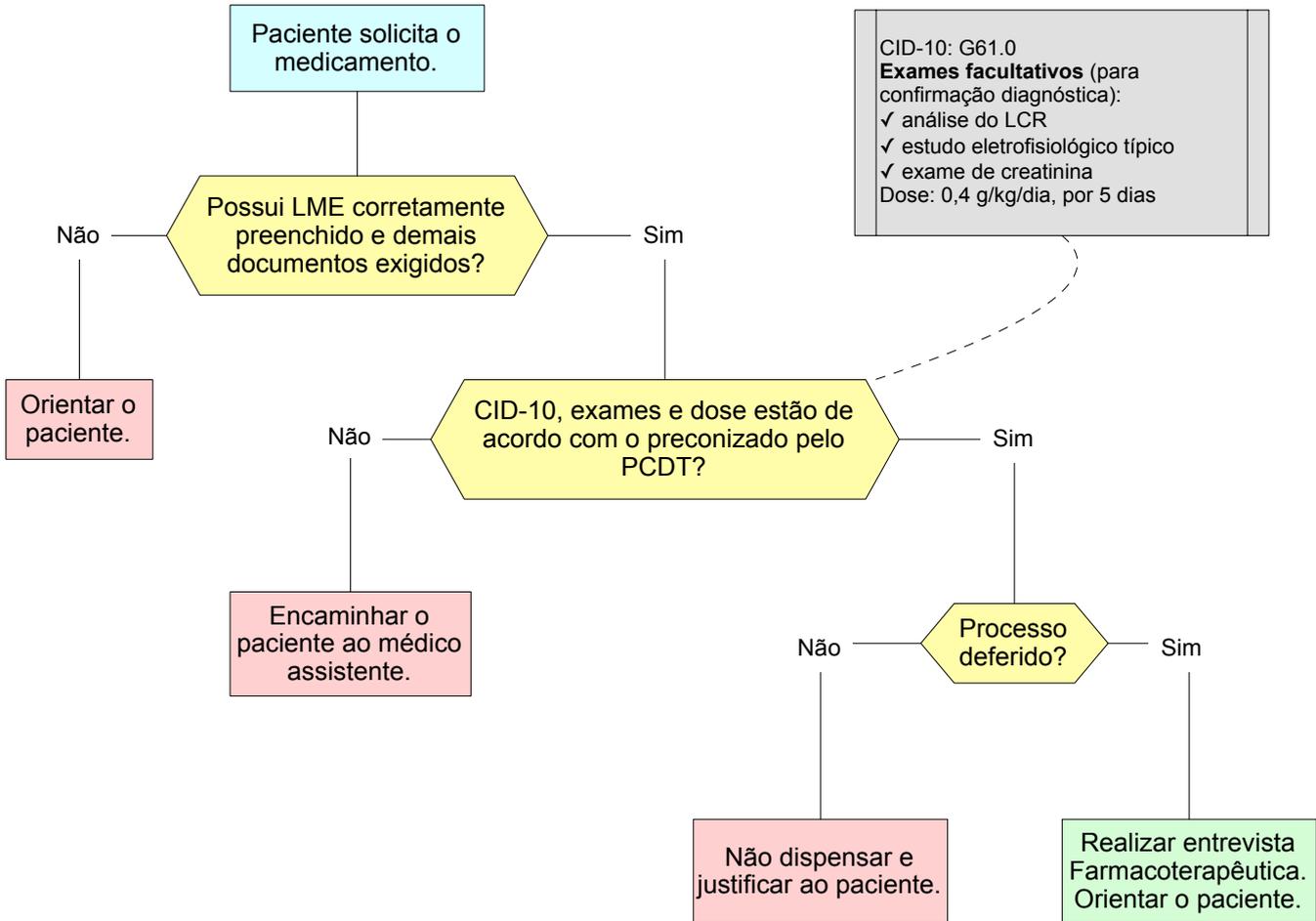
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Síndrome de Guillain-Barré



Fluxograma de Dispensação de Imunoglobulina Humana Síndrome de Guillain-Barré



Ficha Farmacoterapêutica Síndrome de Guillain-Barré

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

(se insuficiência renal → critério de exclusão para uso de imunoglobulina: reavaliar solicitação do medicamento)

2.2 Está grávida ou amamentando? não sim → avaliar risco-benefício: solicitar laudo de liberação do tratamento ao médico assistente.

2.3 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1ª dispensação	2ª dispensação	3ª dispensação
Data			
Nome comercial			
Lote/Validade			
Quantidade dispensada			
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)			
Farmacêutico/CRF			
Observações			

	4ª dispensação	5ª dispensação	6ª dispensação
Data			
Nome comercial			
Lote/Validade			
Quantidade dispensada			
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)			
Farmacêutico/CRF			
Observações			

Guia de Orientação ao Paciente Imunoglobulina Humana

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**.

1 MEDICAMENTO

- Este medicamento visa melhorar os sintomas de fraqueza e reduzir a gravidade da doença.

2 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento na geladeira, sem necessidade de congelá-lo.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

3 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado em ambiente hospitalar.

4 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis principalmente durante a infusão, tais como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náuseas, vômitos, calafrios, febre, mal-estar, cansaço, fraqueza, tonturas, dor de cabeça e vermelhidão.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, avise a equipe de enfermagem.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo seu médico.

5 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à sua saúde.

6 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.



9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde