



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1171, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Guillain-Barré.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a síndrome de Guillain-Barré no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta síndrome;

Considerando que os protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Síndrome de Guillain-Barré.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da síndrome de Guillain-Barré, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a síndrome em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 497/SAS/MS, de 24 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 246, de 24 de dezembro de 2009, seção 1, páginas 220-225.

ALBERTO BELTRAME

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para síndrome de Guillain-Barré (SGB) atualmente registrados na ANVISA e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionadas para avaliação, incluindo meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 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".

Em 26/11/14, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, por meio da estratégia de busca ("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]. Filters activated: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Spanish, Portuguese", foram localizadas 21 referências. Destas, oito foram selecionadas para avaliação na íntegra.

Na base Embase, com a estratégia "guillain barre syndrome/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py", foram localizados 73 estudos. Foram selecionados nove estudos.

Na Biblioteca Cochrane, com a estratégia "'Guillain-Barre Syndrome" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 to 2014 in Cochrane Reviews", foram localizadas sete revisões sistemáticas. Destas, cinco foram selecionadas.

Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos, estudos com graves problemas metodológicos, bem como estudos avaliando terapias alternativas ou não disponíveis no Brasil. A base eletrônica *UpToDate*[®] versão 19.3 também foi consultada, sendo incluídos artigos de conhecimento do autor. A atualização da busca resultou na inclusão de oito novas referências.

Ao todo, incluem 53 referências neste Protocolo.

2. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo(1,2), com incidência anual de 1–4 casos por 100.000 habitantes e pico entre 20 e 40 anos de idade. Inexistem dados epidemiológicos específicos para o Brasil, apenas a distribuição dos subtipos da doença(3). A SGB é uma doença de caráter autoimune que acomete primordialmente a mielina da porção proximal dos nervos periféricos de forma aguda ou subaguda.

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com SGB apresentam alguma doença aguda precedente (1 a 3 semanas antes)(4,5), sendo a infecção por *Campylobacter jejuni* a mais frequente (32%), seguida por citomegalovírus (13%), vírus Epstein Barr (10%) e outras infecções virais, tais como hepatite por vírus tipo A, B e C, influenza e vírus da imunodeficiência humana (HIV)(1,6). Outros fatores precipitantes de menor importância são intervenção cirúrgica, imunização e gravidez(7,8).

A maioria dos pacientes percebe inicialmente a doença pela sensação de parestesia nas extremidades distais dos membros inferiores e, em seguida, superiores. Dor neuropática lombar ou nas pernas pode ser vista em pelo menos 50% dos casos(2). 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 na atenção básica(9), até ocorrência de tetraplegia completa com necessidade de ventilação mecânica (VM) por paralisia de musculatura respiratória acessória. Fraqueza facial ocorre na metade dos casos ao longo do curso da doença. Entre 5%-15% dos pacientes desenvolvem paresia oftálmica 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 relevantes(1, 6), mas que raramente persistem após duas semanas(8).

A doença usualmente progride por 2 a 4 semanas. Pelo menos 50% a 75% dos pacientes atingem seu nadir na segunda semana, 80% a 92% até a terceira semana e 90% a 94% até a quarta semana(6,10). Insuficiência respiratória com necessidade de VM ocorre em até 30% dos pacientes nessa fase. 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 SGB 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 déficit residual após dois anos do início da doença, e 5% a 10% permanecerão com sintomas motores ou sensitivos incapacitantes. A mortalidade nos pacientes com SGB é de aproximadamente 5% a 7%, geralmente resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar(6,11).

Os fatores de risco para um 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 de condução neural motora menor que 20% do limite normal(6,12-14). O prognóstico motor é melhor nas crianças, pois necessitam menos de suporte ventilatório e recuperam-se com maior rapidez(6). Recorrência do episódio pode ocorrer em até 3% dos casos, não havendo relação com a forma de tratamento utilizada na fase aguda, conforme se acreditava(15).

O tratamento específico da SGB visa primordialmente a acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e reduzindo os déficits neurológicos residuais em longo prazo (7) e inclui o uso de plasmaférese e imunoglobulina humana intravenosa (IgIV).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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 hipótese diagnóstica 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 e com recuperação 2-4 semanas após 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 (líquor): Elevação da proteína no líquido 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 proteína no líquido pode ser normal em até 1/3 dos pacientes. Caso o número de linfócitos no líquido exceda 10 células/mm³, deve-se suspeitar de outras causas de polineuropatia, tais como sarcoidose, doença de Lyme ou infecção pelo HIV(2).

Diagnóstico eletrofisiológico: A SGB é um processo dinâmico com taxa de progressão variável(2). O ideal seria reexaminar o paciente após a primeira semana do início dos sintomas, quando as alterações eletrofisiológicas são mais evidentes e mais bem estabelecidas. É importante salientar que a ausência de

achados eletrofisiológicos dentro desse 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 condução neural motora, os marcos eletrofisiológicos de desmielinização incluem latências distais prolongadas, lentificação de velocidades de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da Onda-F prolongadas, todos esses 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 precoce(16), enquanto outros autores relatam que as latências motoras distais prolongadas e o prolongamento ou a ausência da Onda-F e da Onda-H são os achados mais precoces(17,18).

Na condução neural sensitiva, de 40% a 60% dos pacientes demonstrarão anormalidades tanto na velocidade de condução quanto na amplitude (mais frequente) de vários potenciais desse tipo de condução; tais achados podem estar ausentes durante as primeiras semanas da doença(19). Pode levar até 4 a 6 semanas para que alterações desses potenciais sejam facilmente detectadas(20).

4.3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Existem vários critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB, sendo exigidos todos os especificados abaixo(12):

- Presença de dois critérios essenciais (conforme a seguir);
- presença de pelo menos três critérios clínicos sugestivos (conforme a seguir);
- ausência de mais de uma situação que reduza a possibilidade de SGB;
- ausência de situação que exclua o diagnóstico de SGB; e
- análise do líquido e estudo neurofisiológico compatíveis com a doença e investigação adicional criteriosa com intuito de afastar outras etiologias. Nessas situações, deve ser avaliado por consultor médico especialista em doenças neuromusculares.

A seguir estão indicados os critérios essenciais que sugerem, reduzem ou excluem o diagnóstico da SGB, bem como (conforme o Quadro 1, no item 5 Tratamento) uma escala de gravidade da SGB(10).

Critérios 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.

Critérios sugestivos da SGB

Clínicos:

- Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas.
- Demonstração de relativa simetria da paresia de membros.
- Sinais sensitivos leves a moderados.
- Envolvimentos 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(6,12):

São necessários três dos quatro critérios abaixo (geralmente ausentes antes de 5-7 dias, podendo não revelar anormalidades em até 15%-20% dos casos após esse período).

- Redução da velocidade de condução motora em dois ou mais nervos.
- Bloqueio de condução do potencial na condução neural motora ou dispersão temporal anormal em um ou mais nervos.
- Prolongamento da latência motora distal em dois ou mais nervos.
- Prolongamento de latência da Onda-F ou ausência dessa onda.

Critérios que reduzem a possibilidade da SGB

- Fraqueza assimétrica.
- Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro.
- Ausência de resolução de sintomas intestinais ou urinários.
- Presença de mais de 50 células/mm³ na análise do líquido.
- Presença de células polimorfonucleares no líquido.
- 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 ou paralisia conversiva.

4.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL(10)

A 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). Nessas situações, outros sinais devem ser buscados. A ausência de nível sensitivo bem definido ao exame físico neurológico, o acometimento da musculatura facial e respiratória acessória e o 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 nesses 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 pelo seu tempo de progressão motora superior a 8 semanas.

Ptose e fraqueza motora ocular podem causar confusão com miastenia gravis. No entanto, nessa 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 (polineuropatia) podem existir e devem ser distinguidos da SGB. Estes incluem polineuropatia ou miopatia do paciente crítico, neuropatia rapidamente progressiva nos pacientes com insuficiência renal em diálise peritoneal, hipofosfatemia aguda induzida por hiperalimentação, miopatia por corticoide e efeitos prolongados de bloqueadores musculares. Nesses casos, o estudo eletrofisiológico e do líquido é de grande auxílio na definição de doença desmielinizante.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que:

- preencherem os critérios diagnósticos do item 4, incluindo as formas variantes da SGB (neuropatia axonal sensitivo-motora aguda, neuropatia axonal motora aguda e síndrome de Miller-Fisher), conforme laudo detalhado emitido por médico neurologista; e
- apresentarem doença moderada-grave (escala de gravidade clínica da SGB maior ou igual a 3, conforme o Quadro 1, no item 5 Tratamento) e com menos de 4 semanas de evolução.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo todos os pacientes com mais de 30 dias de evolução ou com insuficiência renal ou que apresentarem contraindicações ou efeitos adversos intoleráveis à imunoglobulina humana intravenosa (IgIV), tais como presença de níveis altos de IgA e infecção ativa.

7. CASOS ESPECIAIS

SGB em crianças: Os achados clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos nas crianças com SGB são similares aos encontrados nos adultos. No entanto, entre crianças a prevalência de infecção precedente é de 75% e a queixa principal mais frequente é a dor. A maioria das crianças com SGB tem recuperação satisfatória, mesmo com redução significativa da amplitude do potencial de condução neural motora(21). Embora a posologia mais frequente da 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 dias(22). Dessa forma, o tempo de uso da IgIV em crianças não deve ultrapassar 2 dias. El-Bayoumi et al. observaram superioridade da plasmaférese sobre a IgIV apenas com relação ao tempo de VM(23).

Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (NASMA): Primeiramente descrita como uma variante axonal da SGB(2), 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, a maioria necessitando de VM. O prognóstico da NASMA é pior que da SGB, e a maioria dos pacientes exibe recuperação motora lenta e incompleta(24). Em adição ao padrão líquórico usual de proteína aumentada sem pleocitose, também visto nos pacientes com SGB, há evidência de infecção recente por *Campilobacter jejuni* e presença de anticorpos antigangliosídeos, particularmente anti-GM1. Embora não existam ensaios clínicos randomizados e controlados específicos para essa 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 semelhante(10), desde que respeitadas as condições do item 5 Critérios de Inclusão.

Neuropatia axonal motora aguda (NAMA): Outra variante axonal da SGB, caracterizada por início abrupto de fraqueza generalizada, com músculos distais mais gravemente afetados que os proximais. Déficits de nervos cranianos e insuficiência respiratória com exigência de 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. Presença de anticorpos anti-GM1 e anti-GD1 são comumente detectados nesses pacientes, usualmente associados com infecção recente por *Campilobacter jejuni*(25,26). Os pacientes com NAMA geralmente apresentam boa recuperação, dentro do primeiro ano, mas fraqueza distal residual é comum. Inexistem ensaios clínicos específicos que avaliem a eficácia da imunoglobulina ou da plasmaférese para NAMA. No entanto, é provável que essa entidade esteja incluída em alguns ensaios para SGB que comparam essas duas modalidades terapêuticas, como evidenciado posteriormente na análise criteriosa dos pacientes selecionados para o estudo do *Dutch GBS Trial*(27). Nesse estudo, 18% dos pacientes inicialmente identificados como SGB apresentavam na realidade NAMA, observando-se recuperação mais rápida com a administração de imunoglobulina isolada na análise desse subgrupo, sendo, portanto uma prática justificada nesses casos, desde que respeitadas as condições do item 5 Critérios de Inclusão.

Síndrome de Miller-Fisher: É uma variante de SGB, caracterizada pela tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia. Diplopia é a queixa inicial mais frequente (39% a 78%), seguido por ataxia (21% a 34%) de etiologia provavelmente sensitiva. Paresia de outros nervos cranianos, especialmente do sétimo par (o facial), pode ocorrer. Fraqueza apendicular proximal pode ser demonstrada ao longo do curso da doença em aproximadamente um terço dos casos, podendo haver progressão para fraqueza generalizada mais grave de forma semelhante à SGB(2). Em termos de achados eletrofisiológicos, diferente das outras variantes da SGB, a anormalidade mais frequentemente encontrada é a redução das amplitudes do potencial de condução neural sensitiva fora de proporção ao prolongamento das latências distais ou lentificação das velocidades de condução sensitiva(28). A recuperação, em geral, ocorre após 2 semanas do início dos sintomas com evolução favorável após 3 a 5 meses. Da mesma forma que as outras variantes da SGB, há evidência sorológica de infecção recente por *Campilobacter jejuni*, bem como presença de anticorpos antigangliosídeo, particularmente antiGQ1b(29). Inexistem ensaios clínicos randomizados e controlados de pacientes com essa síndrome. Embora a síndrome de Miller-Fischer seja autolimitada(29), alguns pacientes podem evoluir para insuficiência respiratória(30). Assim, considera-se racional tratar esses pacientes com imunoglobulina ou plasmaférese, desde que respeitadas as condições do item 5 Critérios de Inclusão.

Deterioração progressiva apesar do tratamento imunomodulador: Alguns pacientes com SGB continuam se deteriorando depois do tratamento com IgIV ou plasmaférese(31). Nesses casos, a melhor opção é desconhecida: esperar ou iniciar tratamento adicional. Um estudo tipo série de casos investigou o efeito de um segundo curso de IgIV em pacientes com SGB grave e refratária, sugerindo benefício nesses casos(32). Assim, o presente Protocolo recomenda que seja repetida a administração de IgIV nos casos inicialmente refratários, após 3-4 semanas da última aplicação. Caso não haja resposta clínica à segunda tentativa com IgIV, a plasmaférese deve ser tentada 1-2 semanas após a IgIV.

8. TRATAMENTO

Existem dois tipos de tratamento na SGB: (1) a antecipação e o controle das comorbidades associadas; (2) tratamento da progressão dos sinais e sintomas visando a um menor tempo de recuperação e minimização de déficits motores. 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. O cuidado para eles é mais bem encontrado em centros terciários, com facilidades de cuidados intensivos e uma equipe de profissionais que esteja familiarizada com as necessidades especiais dos pacientes com SGB(11). Vigilância estrita e antecipação das potenciais complicações são necessárias para a otimização das chances de um desfecho favorável. As áreas de atenção incluem prevenção de fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliações seriadas de reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção de vias aéreas, manutenção da função intestinal, controle apropriado da dor e nutrição e suporte psicológico adequados. A fisioterapia motora deve ser iniciada nesta fase com o intuito de auxiliar na mobilização precoce(33). Desde a introdução dos tratamentos imunomoduladores, não houve mudança na taxa de mortalidade(8).

Para a correta indicação do tratamento, faz-se necessária a determinação da gravidade clínica proposta por Hughes et al.(34), sendo considerada doença leve de 0 a 2 e moderado-grave de 3 a 6 (Quadro 1).

QUADRO 1 - Escala de gravidade clínica proposta por Hughes et al.(34)

	Saudável.
	Com sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais.
	Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais.
	Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte.
	Confinado a cama ou cadeira de rodas.
	Necessita de ventilação assistida.
	Morte.

Imunoglobulina humana

A IgIV tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países, apesar de seu mecanismo de ação pouco compreendido(33). Sua eficácia em curto e longo prazos é similar à da plasmáfereze, evitando complicações inerentes a esta segunda modalidade terapêutica (hipotensão, necessidade de cateter venoso e trombofilia). Existem três grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia da IgIV em comparação com a plasmáfereze, sob vários desfechos clínicos(13,27,35). Na análise global desses estudos, observou-se que ambas as modalidades terapêuticas apresentaram eficácia similar na aceleração da recuperação motora em pacientes com SGB grave (graus 3-6 na escala de gravidade) quando utilizados nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas. Inexistem evidências de que a IgIV seja benéfica nos casos de SGB grau leve (graus 0-2 na escala de gravidade) e após a quarta semana(7,8). Também não há evidência de benefício com associação de plasmáfereze e IgIV(13), achado corroborado por duas outras revisões(9,36,37). Em função da falta de padronização de parâmetros de administração da plasmáfereze, a incidência de eventos adversos não pode ser adequadamente aferida, embora pareça ser mais frequente no grupo da plasmáfereze. 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 plasmáfereze(36). Dessa forma, o uso de IgIV é recomendado em todos aqueles pacientes com critérios diagnósticos estabelecidos de SGB em estágio moderado-grave, administrada o mais precocemente possível dentro do período de 2-3 semanas depois do início dos sintomas, uma vez que após esse período o benefício do tratamento é questionável.

Plasmáfereze

Quatro ensaios clínicos randomizados e comparados com tratamento de suporte demonstraram benefícios inequívocos da plasmáfereze em pacientes com SGB (moderada a grave, graus 3 a 6 na escala de gravidade), 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 avaliado(38-41), sendo que dois estudos evidenciaram benefícios sustentados após 12 meses(38,42). Uma revisão sistemática da Cochrane, que incluiu seis estudos controlados (totalizando 649 pacientes), concluiu que a plasmáfereze também diminuiu o tempo de VM, risco de infecções graves, instabilidade cardiovascular e arritmias cardíacas em relação ao tratamento de suporte(7,43).

O papel da plasmáfereze em crianças menores de 12 anos de idade e após 30 dias do início dos sintomas permanece incerto(7,22,23). Em adultos, a plasmáfereze é uma alternativa efetiva para o tratamento de SGB com até 4 semanas de evolução, e seu uso dependerá da disponibilidade do método e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido(43-45).

Para os casos leves em que não se observa melhora espontânea, podem ser realizadas duas sessões de plasmáfereze; casos moderado-graves (graus 3-6 na escala de gravidade), quatro a seis sessões(7,40,41). O volume de plasma removido por sessão deve ser de 200-250 mL/kg; o intervalo entre as sessões é de 48 horas(27,35).

Não há indicação de glicocorticoides no tratamento da SGB. 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 eventos adversos(34,46). Nesses estudos, a metilprednisolona intravenosa e a prednisolona oral não se mostraram superiores ao placebo(47). Assim, com base na literatura disponível, o uso de glicocorticoide no tratamento da SGB não pode ser recomendado(48,49).

Foram também estudados, por meio de ensaios clínicos, o poliglicosídeo *versus* a dexametasona(50), a filtração do líquido *versus* a plasmáfereze(51) e outros tratamentos adjuvantes à IgIV, tais como fator neurotrófico cerebral(52) ou betainterferona(53) comparados com placebo. Porém, nenhum desses estudos observou mínimos efeitos benéficos significativos com relação às práticas usuais.

8.1. FÁRMACO

Imunoglobulina humana: frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 5,0 g 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 de 2 a 5 dias e interrompida caso haja qualquer evidência de perda da função renal ou 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 necessitando de VM.
- Diminuição do tempo de VM.
- Aumento da porcentagem de pacientes com recuperação total da força muscular em 1 ano.
- Diminuição da mortalidade em 1 ano.

9. MONITORIZAÇÃO

Deve-se realizar avaliação prévia da função renal (especialmente em pacientes diabéticos), hidratação prévia e controle de sinais clínicos para anafilaxia e de eventos adversos, tais como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náusea 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 uma semana e um ano após a administração do tratamento, utilizando-se a Escala de gravidade clínica na SGB.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada e a adequação de uso do medicamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

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

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

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.
3. Dourado ME, Félix RH, da Silva WK, Queiroz JW, Jeronimo SM. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(1):47-53.
4. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1130-6.
5. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176 Suppl 2:S92-8.
6. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1998;352(9128):635-41.
7. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001798.
8. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366(9497):1653-66.
9. Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74 Suppl 2:ii9-ii14.
10. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-50.

11. 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.
12. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S21-4.
13. Randomised 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):225-30.
14. 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.
15. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B, et al. Relapses in the Guillain-Barré syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve.* 1998;21(10):1327-30.
16. Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain.* 1984;107(Pt 1):219-39.
17. 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.
18. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):913-7.
19. Olney RK, Aminoff MJ. Electrodiagnostic features of the Guillain-Barré syndrome: the relative sensitivity of different techniques. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):471-5.
20. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 1985;8(6):528-39.
21. Bradshaw DY, Jones HR Jr. Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve.* 1992;15(4):500-6.
22. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116(1):8-14.
23. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15(4):R164.
24. Miller RG, Peterson GW, Daube JR, Albers JW. Prognostic value of electrodiagnosis in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1988;11(7):769-74.
25. 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.
26. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol.* 1998;44(5):780-8.
27. van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
28. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology.* 1987;37(9):1493-8.
29. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2001;56(8):1104-6.
30. 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.
31. Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain.* 2007;130(Pt 9):2245-57.
32. 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.
33. Hughes RA, van Der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001446.
34. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet.* 1978;2(8093):750-3.
35. 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.
36. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD002063.
37. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD002063.
38. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sídén 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 Neurol.* 1997;41(3):298-306.
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. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001798.
44. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76(3):294-300.
45. Vriesendorp FJ. Treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome in adults [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 26/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-guillain-barre-syndrome-in-adults>.
46. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet.* 1993;341(8845):586-90.
47. Hughes RA, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1981;9 Suppl:125-33.
48. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9404):192-6.
49. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD001446.
50. Zhang X, Xia J, Ye H. [Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barre syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2000;20(5):332-4.
51. Wollinsky KH, Hülsler 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.
52. Bensa S, Hadden RD, Hahn A, Hughes RA, Willison HJ. Randomized controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2000;7(4):423-6.
53. Pritchard J, Gray IA, Idrisova 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), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento imunoglobulina humana, indicado para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas 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 benefícios:

- 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; e
- diminuição da mortalidade em 1 ano.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- os efeitos colaterais já relatados são: dor de cabeça, calafrios, febre, 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 e nefrose osmótica);

- medicamento contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;
- 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 assistido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

) Sim () Não

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, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

NOTA 1 – No CEAF, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde aos procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.04.31.001-3 Imunoglobulina humana 0,5 g injetável (por frasco), 06.04.31.002-1 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco), 06.04.31.003-0 Imunoglobulina humana 2,5 g injetável (por frasco), 06.04.31.004-8 Imunoglobulina humana 3,0 g injetável (por frasco), 06.04.31.005-6 Imunoglobulina humana 5,0 g injetável (por frasco) e 06.04.31.006-4 Imunoglobulina humana 6,0 g injetável (por frasco).

NOTA 2 – No âmbito hospitalar, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde ao seguinte procedimento especial da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.03.03.003-3 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco).