

Síndrome de Guillain-Barré e Zika Vírus: uma revisão integrativa sobre a correlação de incidência

Ana Beatriz Batista Cabral¹; Brenda Linhares Martins¹; Diogo Marques Paulino¹; Maria Júlia Travassos¹; Pedro Carvalho Campos Faria¹; Pedro Rodrigo Medeiros Barros da Cunha¹; Andréia Moreira da Silva Santos².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença caracterizada por distúrbios neuromotores como paralisia aguda que podem ocorrer após uma infecção viral. As principais origens da SGB estão pautadas na *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus e influenza A, no entanto, pode ser ocasionada também pelo vírus da Dengue e da Zika. Objetivou-se nesta mini revisão dissertar acerca da possível relação do aumento entre os casos de infecção pelo vírus da Zika com o aumento da incidência da SGB no mundo, uma vez que são poucos os estudos realizados na população brasileira. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual utilizou-se os descritores: Zika Vírus, SGB e Incidência, por meio das plataformas SciELO e BVS, além de 12 artigos em português e inglês de 2017 a 2020. No que tange à relação Zika-Guillain-Barré várias pesquisas concluíram que os surtos de infecção pela Zika causaram surtos de SGB em sete países latino-americanos. No entanto, por causa dos vieses e da forma de diagnóstico, bem como a análise temporal, ainda não ficou estabelecido a associação entre as duas doenças. Faz-se necessária a realização de mais estudos para se estabelecer, de forma segura, se esta correlação existe. A associação Zika-Guillain-Barré, mesmo possuindo uma baixa prevalência de aproximadamente 1,23% devido limitações como poucos dados em relação aos vírus, não deve ser negligenciada, pois os casos ainda estão presentes nos indivíduos e a SGB é uma condição grave. Os estudos apresentados corroboram para a hipótese de que a SGB é associada à infecção por vírus Zika, contudo ainda é um assunto pouco estudado e urge-se a necessidade de mais estudos que abordem essa temática, visto que essa mini-revisão é limitada pelo número de artigos tomados como referências.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré. Zika vírus. Estudos de incidência.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença caracterizada por distúrbios neuromotores como paralisia aguda que podem ocorrer após uma infecção viral. O paciente geralmente sente fraqueza nos músculos, diminuição dos reflexos tendíneos, problemas respiratório, febre, conjuntivite e dores de cabeça. As principais origens da SGB estão pautadas na *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus e influenza A, no entanto, pode ser ocasionada também pelo vírus da Dengue e da Zika (ANGELO et al, 2020).

Ademais, é uma doença progressiva que se manifesta até 28 dias depois, tendo picos inflamatórios. A epidemiologia mostra que durante os surtos de Zika vírus de 2013 a 2016, com picos em 2015, os números de doenças polineuropáticas, bem como de SGB aumentaram consideravelmente, e além disso, houve registros de aumento do número de internações por SGB no SUS, principalmente em Pernambuco e Bahia (DA SILVA et al, 2017).

O diagnóstico é em sua maioria clínico-epidemiológico, sempre focando na história do paciente, em antecedentes pessoais e familiares, bem como nos hábitos de vida. Entretanto, a análise diferencial citológica a partir de líquido cefalorraquidiano pode ajudar no diagnóstico da SGB. Dessa forma, necessita-se de mais estudos e investigações para que seja possível implementar decisões e planejar políticas públicas de saúde que sejam efetivas no controle e combate da doença. O tratamento se constrói na recuperação e redução das complicações bem como das dificuldades neurológicas, associadas a plasmaférese intravenosa ou imunoglobulina (MALTA; RAMALGO, 2020).

Nesse contexto essa mini revisão tem por base as perguntas norteadoras: há de fato uma relação entre a SGB e o vírus da Zika? Até que ponto essas doenças estão correlacionadas e se interagem em níveis clínico-epidemiológicos-sociais?

Logo, é de fundamental importância um estudo que analise o perfil epidemiológico da doença visando o mapeamento da SGB para possíveis ações preventivas, pois as características demográficas e clínicas da SGB são variáveis de acordo com a população acometida e uma vez que são poucos os estudos realizados na população brasileira (JOOB ;WIWANITKIT, 2018), essa mini revisão pode ser de grande valia para levantar dados acerca da doença

Nesse sentido, o objetivo desta mini revisão é avaliar os artigos acerca da possível relação de aumento entre os casos de infecção pelo vírus da Zika com o aumento da incidência da SGB no mundo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Buscou-se analisar e comparar as publicações mais atuais acerca do tema escolhido, na tentativa de compreender se existem ou não diferenças relevantes quanto à incidência de casos da SGB antes e depois do aumento de casos de infecção por Zika Vírus. Foram utilizadas as seguintes bases de dados para busca dos artigos: Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se os descritores: Zika Vírus, Síndrome de Guillain-Barré e Incidência. Os operadores booleanos utilizados foram: “AND” entre os descritores, filtrando estudos realizados nos últimos cinco anos, tanto em Português quanto em Inglês, e “NOT” para excluir de artigos de revisão. Foram localizados dezoito artigos pertinentes ao tema, dentre eles, foram selecionados os doze artigos necessários para a realização desta mini revisão, em línguas portuguesa e

inglesa, nos anos de 2017 a 2020. apresentaram maior exatidão científica e que correlacionaram HIV, PrEP e a população de risco.

RESULTADOS

Dos estudos analisados todos estão compreendidos entre os anos de 2017 e 2020, 3 são estudos observacionais e 3 são estudos experimentais. Os desfechos principais de cada artigo estão descritos no quadro 1.

Quadro 1. Síntese das informações coletadas dos artigos selecionados, acerca da correlação entre a Síndrome de Guillain-Barré e o vírus da Zika.

Referência	Abrangência (País; Região; Estado)	Número de pessoas estudadas	Período de tempo avaliado (meses; anos)	Existe relação significativa entre Casos de ZIKV => Casos de SGB ?
(ANGELO <i>et al</i> , 2020)	Estado do Rio de Janeiro, Brasil.	50 casos de polineuropatia.	2015 – 2017.	SIM Aumento de 16 para 37 casos de GBS/mês durante a epidemia de ZIKV (2016-2017)
(ROMERO <i>et al</i> , 2018)	11 locais (Polinésia Francesa, Yap – Micronésia, Estado da Bahia - Brasil, Colômbia, República Dominicana, El Salvador, Honduras, Porto Rico, Suriname, Cidade de Salvador – Bahia/Brasil e Venezuela.	2230 casos ZIKV reportados ao todo.	2015 e 2017.	SIM 2 casos de Síndrome de Guillain-Barré após infecção por Zika Vírus para cada 10.000 infecções. Risco de 111 casos de Síndrome de Guillain-Barré para cada 10.000 casos clínicos de Zika Vírus.
(WALTERO <i>et al</i> , 2019)	Barranquilla, Colômbia.	34 pacientes com Síndrome de Guillain-Barré e um pequeno grupo de comparação sem a síndrome (número não informado).	Estudo iniciado em 2017. Média de 17 meses de acompanhamento dos pacientes após o início de sintomas neurológicos.	SIM 17 pacientes do sexo masculino acometidos com Síndrome de Guillain-Barré. Manifestação aguda da doença se deu em pessoas com 49 anos de idade. Tempo médio de 7 dias entre a manifestação da doença e o início de sintomas clínicos de neuropatia.
(DA SILVA <i>et al</i> , 2017)	Estado do Rio de Janeiro, Brasil.	40 pacientes (15 mulheres e 25 homens).	Entre 15 de dezembro de 2015 e 10 de maio de 2016.	SIM 88% dos pacientes (35 deles) positivaram para Zika Vírus.
(MALTA e RAMALGO, 2020)	Todas as regiões brasileiras: Norte,	Total de casos de Zika Vírus no Brasil por região:	2008-2017	SIM 15.512 internações por Síndrome de Guillain-Barré;

	Nordeste, Sul, Sudeste, Centro-Oeste.	Sudeste: 463.807 casos; Nordeste: 158.235 casos; Centro-Oeste: 94.672 casos; Sul: 57.282 casos; Norte: 28.433 casos.		média de 1.344 internações por ano, entre 2008 a 2014; 1.953 internações em 2015 (aumento de 45% em relação à média dos anos anteriores).
(JOOB e WIWANITKIT, 2018)	Tailândia	1417 pacientes com ZIKV	2014-2017	NÃO 2 (0,14%)pacientes dos 1417 apresentaram GBS relacionado ao ZIKV (Pouco Significativo)

Na análise espaço-temporal por exemplo, na região Sudeste, as internações causadas pela SGB estiveram presentes em nível epidêmico de setembro de 2015 a junho de 2016, assim como no primeiro trimestre de 2017. Dados fornecidos pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) mostram que a região Sudeste registrou o maior número de casos prováveis de Zika Vírus no período. Assim sendo, ao relacionar a incidência de casos de infecção pelo vírus da Zika com o número de internações por SGB, percebe-se que o número de casos de Zika precede a taxa de internações pela Síndrome (MALTA ; RAMALGO, 2020; JOOB et al, 2018 ; DA SILVA et al, 2019; ROMERO et al, 2018).

As regiões com os maiores números de casos de Zika Vírus também tiveram os maiores números de casos de SGB, no mesmo período. Ademais, analisou, também, a incidência de infecção específica de cada lugar, bem como o número de suspeitas de SGB por infecção viral, concluindo que os locais com maiores suspeitas de Zika Vírus também relataram maior número de suspeitas de SGB (ROMERO, L. et al, 2018).

O aumento de casos de SGB está numericamente ligado a maior incidência de surtos e epidemias virais, o que comprova-se também por variação sazonal de SGB com 15% a menos casos durante o inverno. Além disso, a incidência de SGB aumentou consideravelmente, tendo seu ápice em 2017, juntamente com a epidemia de vírus Zika em 2015 a 2016 (MALTA; RAMALGO, 2020).

A revisão de prontuários dos pacientes admitidos de cidades como o Rio de Janeiro mostrou que de 97 admitidos, 80 haviam dado entrada com queixas de polineuropatias inflamatórias, sendo que em sua maioria foram causadas por antecedentes de arboviroses (dengue, zika, Chikungunya). Ademais, mais de 80% das polineuropatias descritas eram SGB clássica, nas quais a presença dos arbovírus como a Zika foi detectada e diagnosticada por sinais clínicos de febre, erupção cutânea, conjuntivite, juntamente

com exames por Transcriptase reversa por polimerase de reação em cadeia. A Zika é comumente confundida com dengue, febre amarela e Chikungunya devido o Brasil ser um país com transmissão simultânea das 4 arboviroses, além de que todas causam complicações neurológicas e neuromusculares (ÂNGELO JR et al, 2020).

Uma vez que há uma dificuldade clínica na diferenciação de sinais e sintomas da Dengue e Zika, a fim de conectar a SGB à Zika requer ajuda da epidemiologia. Dessa forma, as epidemias de dengue não estão acompanhadas por SGB ,principalmente na de 2015-2016. Logo, é preciso que haja uma maior investigação e vigilância acerca da associação dessa Síndrome com Arboviroses, para que se tenha um diagnóstico mais preciso , além de uma prevenção mais eficaz no que tange a essas polineuropatias inflamatórias causadas pelas infecções virais (ÂNGELO JR et al, 2020; DA SILVA et al, 2019; WALTERO et al, 2019).

No que tange à relação Zika-Guillain-Barré várias pesquisas concluíram que os surtos de infecção pela Zika causaram surtos de SGB em sete países latino-americanos. No entanto, por causa dos vieses e da forma de diagnóstico, bem como a análise temporal, têm-se dúvidas quanto a associação entre as duas doenças. Faz-se necessária a realização de mais estudos para selecionar grupos casos e controle para evitar falhas nesses estudos, bem como uma mudança nos programas governamentais e recomendações por vigilância por meio das instituições de saúde , para evitar novos surtos e epidemias dessas doenças. Isso porque, os estudos são muitas vezes limitados e podem gerar diagnósticos errados, administração errada de pacientes com polineuropatias, dentre outros problemas (BAUTISTA, 2019).

A associação Zika-Guillain Barré, mesmo possuindo uma baixa prevalência de aproximadamente 1,23% devido limitações como poucos dados em relação aos vírus, não deve ser negligenciada, pois os casos ainda estão presentes nos indivíduos e a SGB é uma condição grave (BARBI, 2018).

DISCUSSÃO

As pesquisas relatam que o aumento de casos de SGB está ligado a sazonalidade, principalmente no verão, contudo, não existe variação sazonal na ocorrência da síndrome (MALTA ; RAMALGO, 2020). Somado a isso, apesar de a SGB se apresentar, na maioria dos casos, como uma doença com sintomas leves e até assintomática, pode ser considerada como negligenciada e subnotificada. Isso, por consequência, compromete os dados epidemiológicos e o diagnóstico preciso, uma vez que pode-se desencadear outros sintomas mais graves como insuficiência respiratória, disautomia e até morte (PEREZ-CABEZAS et al, 2019).

Além disso, a subnotificação dos casos da Zika e da SGB prejudicam também o mapeamento das principais áreas, pois ainda que o maior número esteja presente na região Sudeste, estados nordestinos como Bahia, Pernambuco e outros também possuem altos índices ainda não categorizados na classificação de risco (NASCIMENTO; DA SILVA, 2017).

Outro ponto importante a ser discutido é o de que o Zika vírus pode contribuir para doenças auto-imunes, como a SGB. Assim, refuta-se os discursos que colocam as causas da SGB unicamente como fatores ambientais, a partir da infecção viral, uma vez que os fatores genéticos e hormonais também influenciam nessa síndrome. Logo, os hábitos de vida, o DNA e as exposições concomitantemente contribuem para os resultados positivos da SGB (KATZ et al, 2019).

Dessa forma, deve ser enfatizado que não há uma quantidade de dados necessários para indicar que o Zika vírus é um fator primordial para que a SGB se desenvolva. Logo, é preciso que se avalie a exposição ao vírus e investigue o potencial para infectar pacientes com SGB (CAPASSO et al, 2019; BAUTISTA, 2019).

O principal mecanismo que correlaciona a SGB-Zika pauta-se no mimetismo molecular, o qual é baseado na perda da autotolerância e anticorpos, bem como processos infecciosos. Entretanto, alguns estudos evidenciaram que a prevalência da SGB-Zika ainda é baixa, porém com um alto custo de quase 5 milhões de dólares por ano no Brasil (CAPASSO et al, 2019; BAUTISTA, 2019; NASCIMENTO, 2017; DA SILVA, 2017).

CONCLUSÃO

A literatura corrobora para a hipótese de que a SGB está associada à infecção por vírus Zika, contudo ainda é um assunto pouco estudado e urge-se a necessidade de mais estudos que abordem essa temática, visto que essa mini-revisão é limitada pelo número de artigos tomados como referências bibliográficas. A fim de evitar as subnotificações, a negligência na saúde pública e nos planos governamentais, é primordial que se faça a identificação dos indivíduos com alto risco de desenvolver SGB e que o diagnóstico seja feito precocemente a fim de evitar as complicações da doença. Logo, acerca das perspectivas futuras, tem-se que os estudos tendem a avançar e aprofundar na questão genética, social, ambiental, dentre outros, para que se alcance um maior nível de conhecimento das doenças e a sua correlação no meio científico, além do mais produzir novos medicamentos inovadores com tratamentos cada vez mais eficazes, é sempre o grande desafio para novas patologias.

REFERÊNCIAS

ÂNGELO J.R., et al. Neurological complications associated with emerging viruses in Brazil. *Int J Gynecol Obstet.* v. 148, n.2, p. 70-75, 2020.

BARBI L. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Brazil J. Infect. Dis.* v.22, n.2, p. 137-141, 2018.

BAUTISTA L.E. Zika virus infection and risk of Guillain-Barré syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences.* v.403, p. 99-105, 2019.

CAPASSO A. et al. Incidence of Guillain Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, v.13, n.8, 2019.

DA SILVA, I.R.F. et al. Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults. *JAMA Neurol.* 2017.

JOOB, B; WIWANITKIT, V. Incidence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a report from Thailand. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 76, n. 1, p. 63, 2018.

KATZ I. et al. Zika autoimmunity and Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Rheumatol.*, v. 31, n.5, p. 484-487, 2019.

MALTA J.M.A.S; RAMALGO W.M. Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: estudo ecológico. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB). 2020.

NASCIMENTO O.J.M. ; DA SILVA I.R.F. Guillain-Barré syndrome and Zika virus outbreaks. *Curr Opin Neurol.*, v. 30, n.5, p. 500-507, 2017.

PEREZ-CABEZAS V. et al. Guillain-Barré syndrome and Zika infection: identifying leading producers, countries relative specialization and collaboration. *FEMS Microbiol Lett.*, v. 366, n.5, 2019.

ROMERO L. et al. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika vírus: a multi-country assessment. *BMC Medicine.* 2018.

WALTEROS D.M. et al. Long-term outcomes of Guillain-Barré syndrome possibly associated with Zika virus infection. *PLoS ONE*, v.14, n.8, 2019. e0220049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220049>