



Síndrome de Guillain-Barré na pediatria: revisão de literatura

Guillain-Barré syndrome in pediatrics: literature review

Maria Eduarda Turczyn de Lucca¹, Jhulia Farinha Maffini¹, Mariana Guerrini Grassi¹, Marcelo Stadler-Junior¹, Vinícius Neves Bezerra², Paulo Ramos David João²

Palavras-chave:

Síndrome de Guillain-Barré,
Neuropatia Autoimune Aguda,
Polineurite Infecciosa Aguda.

Resumo

Objetivo: Sendo a síndrome de Guillain-Barré (SGB) a causa mais comum de paralisia flácida aguda após a poliomielite ter sido erradicada em alguns países, esta revisão tem como objetivo abordar a apresentação clínica, causas mais comuns e efetividade de tratamentos da SGB devido à sua importância médica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, desenvolvida com 15 artigos encontrados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e LILACS, entre 2010 e 2020. Os critérios foram idioma (inglês, português e espanhol), artigos de revisão de literatura, revisão sistemática e metanálise e idade de até 18 anos entre os estudados nos trabalhos. **Resultados:** A anatomia patológica varia de acordo com o subtipo clínico da síndrome, tendo variações do quadro clínico. O diagnóstico é clínico, mas pode haver necessidade de exames devido à complexidade do caso e pelos diversos diagnósticos diferenciais. O tratamento visa acelerar a recuperação, diminuir complicações e diminuir o déficit neurológico residual a longo prazo. Imunoglobulina endovenosa é considerada a modalidade de tratamento mais eficaz. A plasmafereze também é considerada mais benéfica quando iniciada precocemente e é consideravelmente mais barata. Mesmo em países desenvolvidos, 5% dos pacientes com SGB morrem de complicações médicas. **Conclusão:** A SGB é atualmente a principal causa de paralisia flácida aguda e apesar de existirem opções terapêuticas eficazes, a taxa de óbito é significativa, assim como são suas sequelas decorrentes de recuperação incompleta. A pesquisa acerca desta síndrome é necessária, pois aprimorar o conhecimento e manejo acarretaria em redução da morbimortalidade.

Keywords:

Guillain-Barré Syndrome,
Acute Autoimmune Neuropathy,
Acute Infectious Polyneuritis.

Abstract

Objective: The Guillain-Barré syndrome (GBS) is the most common cause of acute flaccid paralysis after polio was eradicated from some countries. This review discusses clinical presentation, the most common causes and treatment effectiveness due to GBS medical importance. **Methods:** This article is a review of literature developed among 15 articles found in the database MEDLINE, Cochrane and LILACS, between 2010 to 2020. The criteria were language (English, Portuguese, and Spanish), literature review articles, systematic reviews and metanalysis and 18 years old patients or younger. **Results:** The pathologic anatomy varies according to the clinical subtype of the syndrome, presenting a variety of clinical presentations. The diagnosis is based on clinical data, but exams can be needed due to case complexity and the variety of differential diagnoses. The treatment aims to accelerate patient recovery, decrease complications and avoid long-term neurological deficit. Intravenous immunoglobulin is the most effective treatment. Plasmapheresis is also beneficial when initiated early, also its a cheaper technique. Even in developed countries, 5% of patients with GBS die due to medical complications. **Conclusion:** The GBS is the first cause of acute flaccid paralysis, although there are therapeutic options, the death rate is significant, as well as the sequelae. Research about this syndrome is necessary, since the improvement on the knowledge and management would result in reduced morbidity and mortality.

¹ Universidade Positivo, Medicina - Curitiba - Paraná - Brasil.

² Hospital Pequeno Príncipe, Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda Turczyn De-Lucca.

Universidade Positivo. R. Prefeito Faria Lima, 400, Jardim Maringá - Londrina/PR - Brasil. CEP: 86061-450. E-mail: mariatdelucca@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré é uma doença imunomediada dos nervos periféricos e raízes nervosas, de início agudo, caracterizada por paralisia ascendente simétrica progressiva, diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos, disautonomia e déficits sensoriais. Em 50% dos casos, nervos cranianos também são afetados, juntamente com ramos que inervam musculatura respiratória, o que pode, em alguns casos, evoluir para insuficiência respiratória aguda. Alguns pacientes podem iniciar o quadro com dor e dormência de membros associado com dificuldade para caminhar ou subir escadas. A fraqueza de membros é rapidamente progressiva, bilateral e simétrica, começando em membros inferiores e ascendendo aos membros superiores dentro de um período que varia de dias a semanas. Raramente, pode resultar em morte¹⁻⁴.

A síndrome apresenta diferentes variantes clínicas, sendo a mais comum a polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP). Outros subtipos incluem neuropatia axonal motora aguda, neuropatia axonal motora e sensorial aguda, síndrome de Miller-Fisher, disautonomia generalizada aguda, fraqueza faríngeo-cervical-braquial, sensitiva pura e polineurite cranial^{2,9}.

Os principais tratamentos estudados são a imunoglobulina endovenosa e a plasmaférese, que são usados isoladamente, de acordo com a disponibilidade do serviço. Apesar do seu efeito positivo, cerca de 20% dos pacientes permanecem com déficits para deambulação após 6 meses da instalação do quadro agudo^{4,7}.

MÉTODOS

A presente revisão de literatura foi desenvolvida através de artigos encontrados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e LILACS, entre os anos de 2010 e 2020. Os refinamentos de pesquisa foram: idioma (inglês, português e espanhol), artigos de revisão de literatura, revisão sistemática e metanálises, e idade de até 18 anos entre os pacientes estudados nos trabalhos. Foram encontrados 15 artigos. Além desses, outros 6 artigos foram empregados para fins de embasamento histórico da doença e dos seus critérios diagnósticos.

DISCUSSÃO

Epidemiologia, etiologia e fisiopatogenia

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi descrita há quase um século, quando os neurologistas franceses Guillain, Barré e Strohl relataram a história de dois soldados que desenvolveram uma paralisia aguda com arreflexia e se recuperaram espontaneamente. Em ambos os casos, foi identificada a combinação de aumento dos níveis proteicos no líquido cefalorraquidiano (LCR) com contagem normal de células - a dissociação albuminocitológica -, que diferenciou a condição observada da poliomielite⁴.

A doença se caracteriza por um distúrbio de nervos periféricos, manifestado como paralisia flácida aguda e diminuição ou abolição de reflexos osteotendinosos, com evolução rapidamente progressiva e ascendente e atinge o pico de sintomas dentro de 4 semanas após o início das manifestações, as quais são frequentemente desencadeadas por um processo infeccioso e podem afetar indivíduos de todas as faixas etárias, predominando em adultos entre 30 e 50 anos de idade. Ademais, ela é a causa mais comum de paralisia flácida aguda infantil após a erradicação da poliomielite em países desenvolvidos, mesmo sendo rara em indivíduos menores de 2 anos de idade. A incidência da doença é variável conforme a região, girando em torno de 0,89 a 1,89 casos a cada 100.000 pessoas por ano, predominando no sexo masculino^{2-8,13}. Em 50-70% dos casos, a doença pode ocorrer dentro de 2 a 4 semanas após um gatilho infeccioso, sendo na maior parte dos casos infecções bacterianas causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e, mais comumente, *Campylobacter jejuni*, responsável por 20 a 30% dos casos nos EUA e na Europa. Os agentes virais envolvidos são: citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, influenza, HIV e, recentemente, há relatos de alguns casos relacionados ao SARS-CoV-2^{3,4}. Após o pico dos sintomas, tem-se a estabilização da evolução da doença, com duração de dias a meses, sendo seguida pela fase de recuperação, também com duração variável.

Apesar de raros, gatilhos por vacinação, cirurgia, trauma, transplante, linfoma e lúpus eritematoso sistêmico já foram descritos. Na maior parte das vezes, o gatilho infeccioso se dá no trato gastrointestinal ou nas vias respiratórias e a doença se manifesta em torno de 4 semanas depois^{3,4,6,9-12}.

Sobre a relação de causa entre SGB e vacinas, esta foi descrita inicialmente em 1976, relacionando o desenvolvimento da doença após vacinação contra o vírus influenza H1N1. Posteriormente, outros estudos continuaram a surgir contestando essa informação, enquanto outros a reafirmavam. Recentemente, em 2011, o Instituto de Medicina declarou que não há evidências adequadas para que se possa rejeitar ou aceitar a esta vacina como uma das causas da SGB. Mesmo assim, continua sendo aceito o desenvolvimento de SGB como um efeito após a vacinação, este que acomete de 1 a 6 pessoas a mais se comparados o número de acometidos vacinados e não vacinados¹. O risco de desenvolver a doença pela infecção com o próprio vírus é de 4 a 7 vezes maior, portanto, o benefício da vacinação ainda é superior ao seu risco^{3,11,13}.

Além disso, não há confirmação do aumento da incidência de SGB em relação à sazonalidade¹³. Mesmo assim, alguns trabalhos comentam sobre a variabilidade da incidência, atribuindo esta a fatores como temperatura, que afeta distribuições de outras doenças que podem ser desencadeantes da SGB, e também infecções virais respiratórias circulantes¹.

Seu mecanismo de dano aos nervos periféricos é pouco explicado, mas acredita-se que o gatilho imunomediado seja capaz de acometer os componentes neurais por mimetismo molecular^{4,6-8}.

As particularidades da associação entre infecção por Zika vírus durante a gestação e o desenvolvimento de SGB não é de consenso, principalmente tendo em vista a heterogeneidade dos estudos acerca deste assunto. O vírus já foi indicado, entretanto, como causa de alterações congênitas e Guillain-Barré pela OMS, mas sem maiores especificações¹⁴.

O primeiro estudo que notou relação entre infecção por Zika vírus (ZIKV) e SGB foi de caso-controle, publicado em 2016, na Revista Lancet, após um surto na Polinésia Francesa, de outubro de 2013 a abril de 2014. Os grupos de controle foram pacientes diagnosticados com SGB durante o surto (n=98) e pacientes com infecção aguda pelo Zika vírus, mas sem manifestação neurológica (n=70). Em 93% dos pacientes com SGB, o ZIKV IgM foi positivo e 88% tiveram sintomas transitórios desta infecção em média 6 dias antes de iniciarem os sintomas neurológicos. Estima-se que a incidência de casos de SGB seja de 0,24 a cada 1.000 casos de infecção pelo Zika vírus¹⁴⁻¹⁶.

Manifestações clínicas e variantes clínicas

A SGB é composta por subtipos, de acordo com os grupamentos neuronais envolvidos. São eles: a polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), que afeta segmentos da bainha de mielina; a neuropatia axonal motora aguda (AMAN); a neuropatia axonal motora e sensorial aguda (AMSAN); a síndrome de Miller-Fisher (SMF) - caracterizada pela tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia, com flacidez mínima ou até mesmo ausente - e a disautonomia generalizada aguda^{2,3,6,7,9,10,12}.

Nos casos mais clássicos da doença, ela se manifesta através de dor - presente em cerca de 89% dos pacientes, e que normalmente é de difícil localização - e que em um terço dos pacientes, no momento do diagnóstico apresenta dor severa ou muito severa¹¹, parestesia ou dormência e fraqueza dos membros. A dor tem como principal mecanismo a inflamação e a compressão das raízes nervosas, e a desmielinização e degeneração dos nervos sensitivos. Além da dor radicular e neuropática, a dor musculoesquelética e visceral também pode ocorrer. A fraqueza costuma progredir rapidamente, em ambos os membros, de forma relativamente simétrica - geralmente resultando em incapacidade de deambulação -, podendo ou não envolver músculos inervados por ramos respiratórios ou pares cranianos. A fraqueza dos músculos faciais ocorre em mais de 50% dos pacientes. A disautonomia também pode estar presente em cerca de 70% dos casos, se manifestando com taquicardia sinusal, bradicardia, hipertensão ou hipotensão, diaforese, entre outros sintomas, e sua presença se associa diretamente à morte súbita. A fraqueza é observada nas primeiras quatro semanas do quadro, mas a maior parte dos pacientes alcança o pico do sintoma nas primeiras 2 semanas. Em 30% dos pacientes, o curso da doença pode ser fulminante, com a progressão tornando necessário o suporte ventilatório por afetar os músculos do sistema respiratório.

A maioria dos casos tem progressão do quadro respiratório de forma lenta, e acompanhando o grau de fraqueza dos membros, porém há alguns casos raros nos quais a criança apresenta insuficiência respiratória aguda, podendo ser fatal. O quadro, em geral, caracteriza-se por ser monofásico: depois de atingir o pico, os indivíduos apresentam um platô, que pode durar dias ou até meses, o quadro é seguido pela fase de recuperação, com durabilidade variada^{2-4,7-11,13}. Apesar da recuperação da mobilidade normal, na maior parte dos casos, a dor esteve presente em até um terço dos pacientes após 2 anos de instalação da síndrome¹⁰.

A AIDP é o subtipo mais comum de SGB, responsável por 95 a 90% dos casos na América do Norte, Europa e na maioria dos países desenvolvidos. Sua incidência na população infantil é de cerca de 1,34 a cada 100.000 crianças menores de 15 anos, com predomínio discreto no sexo masculino. Nesse subtipo, são frequentes as parestesias - dormência e formigamento - seguidas de fraqueza e hipo ou arreflexia simétrica distal das extremidades inferiores, que ascendem em horas a dias, comprometendo os membros superiores e, em alguns casos, a musculatura respiratória. A maioria dos pacientes desenvolve alguma alteração e marcha - ou até ficam impedidos de deambular - e refere dor neuropática. A paralisia facial bilateral constitui a neuropatia craniana mais frequente e está presente principalmente em crianças. O curso da doença costuma ser monofásico e tipicamente não há recorrência. Além disso, cerca de 50% dos pacientes vão apresentar clínica autonômica, em especial com taquicardia - mas podendo ocorrer também bradicardia, variabilidade de pressão arterial, retenção urinária e sintomas gastrointestinais. A clínica pode inicialmente ser confundida com fadiga ou dor de crescimento^{3,9,13}.

A SGB pode ainda se apresentar com diferentes padrões de doença, formando o que denominamos variantes clínicas, que podem gerar uma maior dificuldade no momento do diagnóstico, visto que podem ser muito semelhantes a outras causas de neuropatias periféricas adquiridas. Uma das variantes axonais, a AMSAN, com espectro sensitivo associado, é uma forma mais grave, que causa degeneração axonal com consequentes déficits motores e sensitivos, havendo nula ou mínima desmielinização. Já a AMAN, sem componente sensitivo, associa-se com maior frequência à infecção pelo *Campylobacter jejuni* e a gravidade depende da extensão da lesão neuronal. Essas variantes com padrão axonal estão sujeitas a maior risco de falência respiratória, no geral. Enquanto isso, a SMF é responsável por 3 a 5% dos casos de SGB, em alguns países - com relatos de locais em que é responsável por 10-25% dos casos -, e associa ataxia, oftalmoplegia e arreflexia, tríade que se apresenta no decorrer de uma semana. A oftalmoplegia externa tem início dos músculos retos superiores e finaliza nos retos inferiores. O fenômeno de Bell é observado com frequência. A evolução da SMF é mais favorável e não é acompanhada de insuficiência respiratória nem de paresia severa das extremidades^{9,13}. Os casos caracterizados por encefalopatia e hiperreflexia - podendo em alguns casos haver ausência de ataxia ou oftalmoplegia - são consistentes com encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff, representando cerca de 10% dos casos de Miller-Fisher⁹.

Além das formas classicamente conhecidas, existem formas mais localizadas que são caracterizadas pelo envolvimento de certos grupamentos nervosos. São elas: polineuropatia cranial múltipla - com paralisia de múltiplos pares cranianos e alteração sensitiva periférica severa -, paralisia faringocervicobraquial (PFCB), combinação de SMF e PFCB, paraparesia, sensitiva pura - fraqueza mínima ou ausente -, ptose palpebral sem oftalmoplegia, oftalmoplegia sem ataxia e paresia do VI par com parestesias^{9,13}. As formas com plegia ou paralisia tendem a serem mais semelhantes à clássica AIDP, apesar de apresentarem distribuição anatômica incompleta ou variabilidade no grau de miscelânea dos sintomas motores, sensoriais e autonômicos. As variantes clínicas da SGB, apesar das diferenças observadas, também tendem a apresentarem-se como quadro monofásico e respondem bem, em geral, à imunomodulação⁹.

A anatomia patológica varia de acordo com o subtipo clínico da síndrome. Na AIDP, observa-se o comprometimento das fibras nervosas motoras e sensitivas, com predomínio na porção motora. Existe uma marcada desmielinização segmentar, com infiltração mononuclear em todos os níveis do sistema nervoso periférico, incluindo cadeias e gânglios simpáticos e nervos cranianos. Secundariamente, tem-se a proliferação de células de Schwann como mecanismo reparador. Na síndrome de Miller Fischer, os achados são similares à SGB clássica. Nas formas axonais não há alterações inflamatórias e a lesão primária se observa a nível dos nódulos de Ranvier, que só produzem degeneração axonal. A diferenciação das formas clínicas pode apresentar alguma dificuldade, mas é possível utilizar-se de estudo neurofisiológicos para esta distinção^{7,13}.

Raramente, algumas crianças com quadro severo de SGB apresentam síndrome de encarceramento, com quadriparesia, arreflexia e falência respiratória. Nesses casos, os nervos periféricos mostram-se inexcitáveis, e o prognóstico de tais casos é ruim³.

Diagnóstico

O diagnóstico da SGB é clínico e não costuma ser difícil, principalmente quando as manifestações são precedidas de um quadro infeccioso com tempo de incubação compatível, que fica em torno de 1 a 3 semanas, na grande maioria dos casos. Os critérios necessários para a definição diagnóstica são a fraqueza progressiva ascendente em ambos os braços e pernas e a arreflexia. A fraqueza costuma progredir por um período de 12 horas até 28 dias, podendo atingir a musculatura respiratória.

Algumas condições sugerem fortemente o diagnóstico, como a progressão dos sintomas variando de dias até 4 semanas, em sentido distal para proximal, a simetria relativa da fraqueza e arreflexia, início doloroso, sintomas ou sinais sensoriais leves, envolvimento de nervos cranianos, início da recuperação ou estabilização em 2 a 4 semanas após o início do quadro, disfunção autonômica, ausência de febre inicial, alta concentração de proteína no LCR, com celularidade normal (inferior a 100 células/L) e características eletromiográficas típicas.

Além disso, algumas características excluem a possibilidade da SGB, como o diagnóstico de botulismo, miastenia, poliomielite e neuropatia tóxica, metabolismo anormal da porfirina, difteria recente e síndrome puramente sensorial^{4,6,12,13}.

Em alguns casos, o diagnóstico torna-se mais complexo quando a dor precede a fraqueza ou quando a fraqueza se manifesta inicialmente apenas em membros inferiores. Além disso, algumas condições devem levantar dúvida, como marcada assimetria, disfunção urinária ou intestinal (na instalação ou persistente), disfunção pulmonar grave (com fraqueza muscular limitada na instalação ou persistente), nível sensorial definido (podendo ser indicativo de mielopatia), sintomas de síndrome do neurônio motor superior (hiperreflexia, espasticidade, ataxia cerebelar), fraqueza mais proximal (sugestiva de miopatia) e aumento do número de células mononucleares ou polimorfonucleares no líquido. Vale ressaltar também que uma alteração sensitiva severa pode causar ataxia sensitiva, que pode ser confundida por fraqueza^{4,9}.

Os testes diagnósticos mais utilizados são os estudos do líquido, a eletroneuromiografia (EMG) e a ressonância magnética (RM). Os achados clássicos e essenciais do LCR para diferenciação entre outros possíveis diagnósticos revelam aumento dos níveis proteicos, com celularidade normal e predomínio linfocitário, condição chamada de dissociação albuminocitológica. Apesar dessa característica particular, 50% dos pacientes com SGB ainda possuem nível proteico normal na primeira semana do quadro, portanto isso não exclui o diagnóstico. A dissociação se apresenta quase que invariavelmente na segunda semana de doença, sendo encontrada em 75% dos quadros na 3ª semana após o início dos sintomas. Vale ressaltar que em pacientes portadores de HIV a SGB pode se apresentar com pleocitose. A EMG pode mostrar anormalidades de condução, dependendo do subtipo de SGB, diferenciando subtipos axonais, desmielinizantes e mistos, através do achado de bloqueio da condução ou aumento da latência distal e da velocidade de condução nervosa diminuída. A RM pode revelar preenchimento por gadolínio nas raízes nervosas espinhais, mostrando um padrão de desmielinização, sendo um exame mais sensível que específico, indicado em casos de dúvida diagnóstica^{3,4,6,9}. Outros exames importantes na investigação diagnóstica da paralisia flácida são: eletrólitos plasmáticos, creatinofosfoquinase, hemograma, radiografia de tórax, eletrocardiograma, eletroencefalograma, estudos sorológicos e painel toxicológico¹³.

Os anticorpos antigangliosídeos, como monômeros ou como complexos, podem ser isolados em uma proporção de pacientes com a síndrome, e são especialmente identificados nos pacientes com AMAN, em que se tem o IgG anti-GM1, e com síndrome de Miller-Fisher, com o anti-GQ1b, além de GD3 e GT1a. A AMAN e a AMSAN também podem apresentar os anticorpos GM1b, GD1a e GalNac-GD1a. A AIDP apresenta anticorpos desconhecidos. A busca pelos anticorpos pode levar dias a semanas, o que os torna pouco úteis na prática médica^{4,9}.

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial da doença é extenso. As condições similares que devem ser excluídas são variáveis, conforme a localização. Dentre as doenças intracranianas e de medula espinhal temos a encefalite, meningite carcinomatosa, linfomatose, mielite transversa e compressão espinhal. Doenças do corno anterior da medula são a poliomielite e a doença causada pelo vírus do Nilo Ocidental. Alterações de nervos periféricos são a neuropatia induzida por drogas, a porfiria intermitente aguda, a polineuropatia do doente crítico, a neuropatia da vasculite, difteria, deficiência de vitamina B1, intoxicações por metais pesados, paralisia transmitida por carrapato e distúrbios metabólicos. Doenças da junção neuromuscular incluem a miastenia gravis, o botulismo e a intoxicação por organofosforados. Alterações musculares envolvem a polimiosite, a dermatomiosite e a rabdomiólise aguda. Nesses contextos, a análise do líquido é especialmente útil na diferenciação, assim como a eletroneuromiografia e a RM^{6,9,13}.

Dessa maneira, em casos de sintomas refratários à terapia imunomodulatória, devem ser pesquisadas causas alternativas que expliquem o quadro, podendo ser de etiologia neurológica ou não. Devem também ser consideradas as formas não clássicas da SGB, neuropatias crônicas adquiridas e neuropatias periféricas hereditárias. Cerca de 5% dos casos diagnosticado inicialmente como Guillain-Barré posteriormente são identificados como polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica de início agudo (CIDP), geralmente quando há sintomas persistentes após 2 meses do início do quadro⁹.

De modo geral, os quadros de etiologia genética se apresentam com desenvolvimento insidioso, com clínica crônica e persistente, além de presença de sintomas sistêmicos que os identificam como um caso hereditário. Em algumas situações, entretanto, pode ocorrer início mais agudo e sintomas sistêmicos discretos, de modo que podem mimetizar uma SGB - a dificuldade diagnóstica se dá principalmente quando o caso é caracteristicamente episódico ou recorrente-remitente, com períodos assintomáticos que atrasam a percepção das crises como parte de um único quadro clínico. Sinais sugestivos que podem ajudar no diagnóstico são aqueles que indicam uma neuropatia mais crônica, como por exemplo atrofia muscular que não seja coerente com a duração dos sintomas e deformidades de membros secundárias à fraqueza muscular. Estudos genéticos não são realizados, tendo em vista a variedade de neuropatias hereditárias e o padrão de múltiplos genes que apresentam⁹.

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a forma hereditária mais comum e representa um espectro de neuropatias motoras-sensitivas com diversos subtipos clínicos. A forma desmielinizante é a mais comum, se apresentando geralmente com clínica, análise laboratorial de líquido e estudos de eletromiografia semelhantes ao que se encontra na AIDP, na SMF e na CIDP de início agudo, mas com sintomas refratários ao tratamento imunomodulatório. A clínica normalmente é composta por fraqueza e parestesia precedidas por quadro respiratório ou gastrointestinal, e a distribuição da fraqueza em alguns casos pode seguir padrão de mononeuropatia⁹.

Outras formas genéticas são as neuropatias periféricas secundárias a doenças mitocondriais, casos nos quais geralmente há sintomas sistêmicos associados, e infecções podem piorar um quadro preexistente, exacerbação que pode ser então confundida com a AIDP. Aqui duas patologias valem ser mencionadas: a encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) e as desordens do espectro POLG. A primeira geralmente se apresenta com sintomas gastrointestinais (dismotilidade, pseudo-obstrução, crescimento inadequado) e neurológicos (oftalmoplegia, ptose, leucoencefalopatia, neuropatia periférica), sendo que 10% dos pacientes abrem o quadro com um episódio de neuropatia periférica. Já a segunda apresenta-se geralmente com ptose, oftalmoplegia, episódios similares a AVE, epilepsia e ataxia, sendo bem variável em termos de severidade⁹.

Tratamento

O manejo inicial do paciente envolve a monitorização das funções motora, autonômica e respiratória. O tratamento deve ser utilizado visando acelerar a recuperação, diminuir complicações da SGB, e diminuir o déficit neurológico residual a longo prazo⁵. A imunoterapia através da imunoglobulina endovenosa é considerada a modalidade de tratamento mais eficaz, mas é reservada para casos severos da doença, com fraqueza muscular que progride mais rapidamente do que o esperado, comprometimento respiratório, sintomas bulbares e incapacidade de deambular sem assistência. A dose total para crianças deve ser de 2g/kg, com 1g/kg por 2 dias ou 400g/kg por 5 dias, em apenas um curso de tratamento. O mecanismo de ação da imunoterapia é a supressão das respostas inflamatórias e imunomediadas. Quanto aos casos leves, a conduta é controversa: algumas pesquisas indicam a possibilidade de tratamento suportivo isoladamente, enquanto outros defendem a terapia específica para todos os pacientes. Diante do quadro estabilizado, os cuidados multidisciplinares para recuperação e reabilitação das funções devem ser iniciados. A cinesioterapia respiratória é importante para evitar atelectasia e a motora para reduzir a atrofia muscular pela paralisia prolongada. As pesquisas indicam que um melhor prognóstico é obtido entre os pacientes que tem o tratamento iniciado nas primeiras 2 semanas de doença^{4,6,13}.

Além da imunoglobulina, outra técnica de imunoterapia utilizada é a plasmáfereze, também considerada mais benéfica quando iniciada precocemente e consideravelmente mais barata. Os primeiros usos deste tratamento datam de 1978 a 1981, e desde então tem sido considerado benéfico. Atualmente, o regime usual de troca de plasma é de uma sessão a cada 2 dias, somando no total 5 sessões. Um estudo francês mostrou que duas sessões de plasmáfereze foram mais eficazes do que o tratamento suportivo isolado nos casos leves da doença, enquanto isso outro estudo recomendou quatro sessões para casos graves de SGB. Outro estudo mostrou que este tratamento isolado consegue sustentar os resultados após 12 meses de tratamento, e outros dois recomendaram uso da plasmáfereze em casos moderados e graves da SGB.

A plasmaférese, segundo um destes estudos, foi responsável por reduzir o tempo de suporte ventilatório e risco de arritmia cardíaca destas crianças durante suas estadias em hospitais. Foi observado também que, apesar de ser mais benéfico se usado nas 2 primeiras semanas do início do quadro - mesmo o tratamento podendo ser feito até 4 semanas - há mais benefício de uso da plasmaférese mesmo se já decorridos de 7 a 30 dias do início do quadro da síndrome do que se não for ofertado esse tratamento. Devem ser enfatizadas medidas como profilaxia de trombose venosa profunda e manejo da dor^{4,5,13,17}. Os analgésicos mais comumente empregados são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e opioides, mas as evidências sugerem que anticonvulsivantes, como a gabapentina e a carbamazepina, e antidepressivos são mais eficazes do que os analgésicos tradicionais no tratamento da dor neuropática¹⁰.

Uma pesquisa conduzida em 1992 mostrou eficácia semelhante do uso de imunoglobulinas, quando comparada à plasmaférese, e a combinação das estratégias não foi significativamente superior do que uma ou outra de forma^{4,7,8,11,18}. Dessa maneira, os estudos revelam não haver diferença comprovada entre a administração de imunoglobulina ou plasmaférese, a maioria dos serviços geralmente prefere a primeira, pela facilidade de administração e disponibilidade^{4,6,13}. Em se tratando especificamente da SMF, não existe um ensaio clínico randomizado capaz de determinar o efeito da plasmaférese ou da imunoterapia, mesmo quando comparado ao efeito do tratamento suportivo⁴.

Em teoria, o uso de corticosteroides seria benéfico no tratamento da SGB, devido à sua capacidade de redução da resposta inflamatória. Apesar de estudos em animais mostrarem aceleração da recuperação com o uso desse medicamento em doses altas, entretanto, os resultados observados em pesquisas na terapia de pacientes acometidos com SGB não parecem ir de acordo com o que seria esperado. Relata-se que o uso de corticosteroides não traz benefício à recuperação de pacientes com Guillain-Barré, considerando fatores como mortalidade, necessidade de UTI, tempo necessário de ventilação mecânica, condição clínica na alta hospitalar e alterações residuais a longo prazo^{7,8}. Um estudo indica ainda que corticoterapia oral possa retardar a resolução da doença neurológica; outro, entretanto, indica que a corticoterapia endovenosa, se associada à terapia com imunoglobulina, pode diminuir o tempo necessário para resolução da doença, quando se compara com o tratamento com imunoglobulina isolada⁸. Outros estudos já indicam que a corticoterapia não traz benefício no tratamento da síndrome de Guillain-Barré não devendo ser incluída seu manejo^{19,20}.

Além disso, é importante ter em mente que a terapia com corticosteroides eleva o risco de processos infecciosos, exigindo análise de risco-benefício de acordo com as particularidades de cada caso. De acordo com a pesquisa realizada, efeitos adversos graves foram raros, e a alteração mais observada foi o aumento da concentração de glicose sérica nos pacientes que receberam corticoterapia endovenosa, achado este que foi de acordo com o esperado.

Outro aspecto, entretanto, foi contrário ao que seria esperado: os pacientes que receberam corticoide apresentaram taxas menores de hipertensão, indicando que talvez o medicamento tenha desempenhado efeito renal protetivo, tendo em vista a associação relatada entre SGB e glomerulonefrite⁸.

À parte das terapias já estabelecidas com imunoglobulina endovenosa e plasmaférese, algumas opções alternativas têm sido estudadas. Análises com interferon beta-1a (IFNβ-1a), embora tenham apresentado benefício em estudos com animais, não mostraram melhora significativa no quadro da doença, assim como os estudos acerca da terapia com eculizumab (anticorpo anti-C5), com micofenolato mofetil e com a técnica de CSF (remoção, filtração e reinfusão do líquido cefalorraquidiano), todos sem diferenças significativas no resultado quando comparados ao grupo controle. Outra opção alternativa é o Tripterygium poliglicosídeo, utilizado como anti-inflamatório na medicina chinesa tradicional, e que possivelmente possa promover melhora do quadro de SGB. O BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) gera efeito neuroprotetivo e apresentou efeito benéfico no manejo da SGB quando comparado ao placebo. Por último, estudos com SDD (descontaminação seletiva do trato digestivo) mostraram resultados discordantes, alguns indicando que reduz o tempo em ventilação mecânica e outro indicando não trazer benefício significativo. As pesquisas existentes, entretanto, são de baixa evidência científica (devido ao desenho dos estudos e ao tamanho e heterogeneidade das amostras), de maneira que estudos posteriores são necessários antes de estabelecer consenso científico acerca das terapias alternativas no tratamento da SGB⁷.

Prognóstico

Alguns pacientes podem deteriorar mesmo após o tratamento adequado, com um ataque imune severo e duradouro que resulta em degeneração axonal. A razão e a conduta para tais condições não são estabelecidas. Pode haver piora após a melhora inicial ou estabilização em 5 a 10% dos pacientes. O papel de um segundo curso de imunoglobulina não foi avaliado, mas ele é frequentemente realizado⁴. Um estudo indicou que 7% dos pacientes apresentam crises recorrentes nos anos seguintes ao quadro inicial de SGB e 16% dos pacientes apresentam quadro com flutuações clínicas, mesmo em tratamento imunomodulatório. Além disso, cerca de 20% dos pacientes permanecem com algum nível de alteração residual ao fim do quadro⁹.

Um dos estudos também cita um aumento pequeno, mas significativo, de relapso durante os primeiros 6 a 12 meses após início do quadro de SGB em pessoas que foram tratadas com plasmaférese, quando comparada as que não receberam esse tipo de tratamento⁵.

A mortalidade da doença em países desenvolvidos gira em torno de 2 a 3%, mas é maior em países em desenvolvimento. Sabe-se que a disfunção autonômica é uma importante causa de óbito entre os pacientes, assim como a falência respiratória. Além disso, mesmo em países desenvolvidos, 5% dos pacientes

com SGB morrem de complicações médicas, como sepse, embolia pulmonar e parada cardíaca inexplicada. Apesar da baixa mortalidade, 25% dos pacientes requerem ventilação artificial pelo acometimento da inervação da musculatura respiratória e aproximadamente 20% dos sobreviventes permanecem com dificuldades de deambulação após o fim do quadro agudo, e muitos ficam com fadiga persistente. Existem modelos prognósticos, como *Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Scale* (EGRIS) capazes de prever a possibilidade de que a ventilação venha a ser necessária, a partir de critérios admissionais. Isso pode ajudar a tomada de decisão a respeito da alocação do paciente nos setores do serviço. Pacientes com progressão acelerada da fraqueza e alteração da função pulmonar, necessidade de ventilação mecânica, incapacidade de engolir, com alta chance de desenvolver pneumonia por broncoaspiração, e disfunção autonômica severa, devem ser alocados na unidade de terapia intensiva^{2,4,7-9,13}. Não existem estudos controlados comparando os resultados de diferentes modos de ventilação mecânica, mas a técnica mais comum é a ventilação assistido-controlada, e outra possibilidade é a ventilação não invasiva¹³. As sequelas a longo prazo e seu impacto na vida cotidiana

ainda não são totalmente esclarecidos, mas a fraqueza e a fadiga, a perturbação sensorial e os efeitos psicossociais e na qualidade de vida podem ser duradouros. Um estudo conduzido por Forsberg et al. (2005)²¹ relatou que o impacto da SGB nas atividades de vida diária, sociais e de qualidade de vida ainda era considerável mesmo dois anos após a resolução da doença^{2,4,21}. A idade mais avançada é considerada um fator de mau prognóstico, assim como a severidade do quadro clínico. Portanto, as crianças geralmente se recuperam melhor do que os adultos: mais de 80% da população pediátrica afetada possui excelente recuperação a longo prazo, independentemente do subtipo da doença^{4,6,13}. O risco de recorrência da doença é estimado em 2 a 5%, com intervalo médio de 7 anos⁶. Mais de 90% dos casos de AIDP e a totalidade dos casos de SMF se recuperam totalmente. Os casos de AMAN têm mais sequelas motoras, e os de AMSAN, excepcionais em crianças, possuem um prognóstico mais reservado¹³.

As particularidades evidenciadas por cada artigo analisado podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Síndrome de Guillain-Barré na pediatria: revisão de literatura. Relação dos artigos revisados com destaque dos principais pontos analisados por cada um deles.

TÍTULO	AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	RESULTADOS
Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis	Salmon et al. ¹	2013	Não há conclusões definitivas sobre a relação entre vacina contra H1N1 e SGB, para determinar ou excluir a vacina como uma das causas da doença. Portanto, a SGB continua sendo aceita como efeito pós-vacinação. Atribui fatores como temperatura e infecções virais respiratórias para como causa de variabilidade da incidência.
Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome	Khan et al. ²	2010	Há necessidade de suporte ventilatório pela SGB afetar os músculos do sistema respiratório. Alguns modelos prognósticos são capazes de prever a possibilidade de que a ventilação venha a ser necessária, o que pode auxiliar a tomada de decisão a respeito da alocação do paciente nos setores do serviço.
Pediatric Guillain-Barré syndrome	Ryan ³	2013	A SGB é uma queixa comum de paralisia flácida aguda em crianças. Existem alguns sintomas comuns a doença como parestesia, fraqueza e dor em membros, e que a maior parte dos casos o quadro respiratório tem progressão lenta – raramente, pode ser fatal. O quadro severo da SGB pode cursar com síndrome de encarceramento. Cita também que há benefício superior ao risco da vacinação contra H1N1.
Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS)	Van Doorn ⁴	2013	A SGB é um distúrbio pós-infeccioso, e o <i>Campylobacter jejuni</i> , citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e <i>Mycoplasma pneumoniae</i> são causas principais nesse quesito. A doença tem algumas características sugestivas de diagnóstico, como simetria de sintomas e fraqueza de músculos faciais, progressão dos sintomas variando de dias até 4 semanas - de distal para proximal -, com início da recuperação/estabilização em 2 a 4 semanas após o início do quadro. O diagnóstico pode ser complexo se dor precede fraqueza, ou se esta se manifesta primeiro em membros inferiores. Expõe também condições que levam a dúvida de diagnóstico, como assimetria, disfunção urinária ou intestinal, nível sensorial definido. Escreve sobre pesquisa de anticorpos no diagnóstico, e como anticorpos antigangliosídeos são especialmente identificados nos pacientes com AMAN e com síndrome de Miller-Fisher. Cita que um melhor prognóstico é obtido se o tratamento da doença for iniciado nas primeiras 2 semanas de doença. Os estudos aqui analisados demonstraram eficácia semelhante do uso de imunoglobulinas comparada à plasmaférese.
Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome	Chevret et al. ⁵	2017	No manejo inicial da SGB, deve-se monitorizar das funções motora, autonômica e respiratória, e que o tratamento deve visar a recuperação, diminuir complicações e déficit neurológico residual a longo prazo.

Continuação **Tabela 1.**

TÍTULO	AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	RESULTADOS
Guillain-Barré syndrome	Chung e Deimling ⁶	2018	A SGB é um distúrbio de nervos periféricos de evolução rapidamente progressiva e ascendente. O mecanismo de dano aos nervos periféricos é pouco explicado, mas acredita-se que o gatilho imunomediado atue por mimetismo molecular. Seu diagnóstico é feito clinicamente. A simetria relativa da fraqueza e arreflexia, início doloroso, envolvimento de nervos cranianos, entre outros sintomas, indicam fortemente diagnóstico de SGB. O exame de líquor, a eletroneuromiografia e a ressonância magnética também são capazes de auxiliar no diagnóstico.
Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome	Doets et al. ⁷	2020	O mecanismo de dano aos nervos periféricos tem relação com o sistema autoimune. Terapias alternativas como o interferon beta-1a (IFNβ-1a), o eculizumab (anticorpo anti-C5), o micofenolato mofetil e a técnica de CSF (remoção, filtração e reinfusão do LCR) não mostraram benefício significativa ao quadro da doença. Já BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) apresentou efeito benéfico no manejo da SGB.
Differentiating familial neuropathies from Guillain-Barré syndrome	Bordini e Monrad ⁹	2017	São variantes clínicas da SGB: AIDP, AMAN, AMSAN, SMF – sendo 10% destes encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff. Algumas condições levantam dúvida no diagnóstico da SGB, como sintomas de síndrome do neurônio motor superior, fraqueza proximal, clínica crônica ou persistente, sintomas sistêmicos, bem como casos de sintomas refratários à terapia imunomodulatória. Em casos de sintomas refratários à terapia imunomodulatória, devem ser pesquisadas causas alternativas que expliquem o quadro, assim como formas não clássicas da SGB e neuropatias hereditárias ou crônicas adquiridas
Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome	Liu et al. ¹⁰	2015	A vacinação e cirurgias podem ser gatilho da SGB. A dor tem como principal mecanismo a inflamação e a compressão das raízes nervosas, e a desmielinização e degeneração dos nervos sensitivos. Pode ocorrer na forma radicular, neuropática, musculoesquelética e visceral. A analgesia mais comumente utilizada aqui é feita com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e opioides, mas as evidências sugerem que anticonvulsivantes, como a gabapentina e a carbamazepina, e antidepressivos, são mais eficazes do que os analgésicos no tratamento da dor neuropática.
Acute polyradiculoneuritis: Guillain-Barré syndrome	Korinthenberg ¹¹	2013	Nos casos mais clássicos da doença, esta se manifesta através de dor, e que normalmente é de difícil localização. A SGB se manifesta inicialmente por fraqueza, ataxia e parestesia, podendo evoluir para insuficiência respiratória. O quadro é geralmente progressivo até atingir o pico, seguido por um platô, e depois pela fase de recuperação. O tratamento deve ser realizado com imunoglobulina ou plasmáfereze.
Guillain-Barre syndrome	Rosen ¹²	2012	A incidência da SGB é de 0,5-1,5/100.000 por ano. A progressão ocorre do distal para proximal, levando até 4 semanas, alta concentração de proteína e celularidade normal no LCR e características eletromiográficas típicas são fortemente sugestivas de SGB. Excluem a possibilidade de SGB o diagnóstico de botulismo, miastenia, poliomielite, neuropatia tóxica, porfirias ou difteria.
Síndrome de Gullain-Barré	João ¹³	2014	O risco de desenvolver a SGB pela infecção com o próprio vírus H1N1 é maior que o risco de desenvolver com a vacina. Não há conclusão acerca do aumento da incidência de SGB em relação à sazonalidade. A fraqueza é um sintoma que costuma progredir rapidamente, em ambos os membros, de forma simétrica. Apresenta subtipos: AIDP, AMSAN, AMAN; e SMF. A SGB é a etiologia mais comum de paralisia flácida aguda em crianças, com incidência girando em torno de 0,89 a 1,89 casos a cada 100.000 pessoas por ano. A paralisia facial bilateral constitui a neuropatia craniana mais frequente. A imunoterapia através da imunoglobulina endovenosa é considerada a modalidade de tratamento mais eficaz, sendo a dose total ideal para crianças 2g/kg - 1g/kg por 2 dias ou 400g/kg por 5 dias. Nos casos de insuficiência respiratória, a técnica mais comum é a ventilação assistido-controlada, embora não existam estudos comparando os resultados de diferentes modos de ventilação mecânica. O prognóstico dos casos de AIDP e de SMF é bom, com recuperação total na maioria dos casos.
Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: a living systematic review	Counotte et al. ¹⁴	2019	As particularidades da associação entre infecção por Zika vírus durante a gestação e o desenvolvimento de SGB não é consenso geral. Entretanto, cita que o vírus já foi indicado como causa da síndrome pela OMS.
Zika virus- associated Guillain-Barré syndrome: a warning for critical care physicians	Thiery et al. ¹⁶	2016	Em 93% dos pacientes com SGB, o ZIKV IgM foi positivo e 88% tiveram sintomas transitórios desta infecção em média 6 dias antes de iniciarem os sintomas neurológicos.
Ineffectiveness of high-dose intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome	Hughes ²⁰	1991	A terapia com corticoides em pacientes com SGB não apresenta os resultados esperados, não trazendo benefício à recuperação dos pacientes. Alguns pacientes apresentaram menores taxas de hipertensão, sugerindo efeito protetivo renal. Deve ser analisado risco-benefício em cada caso.

CONCLUSÃO

A síndrome de Guillain-Barré é atualmente a principal causa de paralisia flácida aguda, e, apesar das opções terapêuticas disponíveis serem consideradas eficazes no seu manejo, a taxa de óbitos decorrentes da doença é ainda significativa, assim como as sequelas decorrentes de uma recuperação incompleta de grande parte dos pacientes.

Tendo esses fatos em vista, a pesquisa acerca desta patologia é ainda necessária, com o objetivo de aprimorar cada vez mais o conhecimento prático desta condição, de modo a permitir, futuramente, um manejo ainda melhor, com menor morbimortalidade e maior qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet*. 2013 Abr;381(9876):1461-8.
2. Khan F, Ng L, Amatya B, Brand C, Turner-Stokes L. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Out;(10):CD008505.
3. Ryan MM. Pediatric Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Dez;25(6):689-93.
4. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med*. 2013 Jun;42(6 Pt 2):e193-e201.
5. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Fev;(2):CD001798.
6. Chung A, Deimling M. Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev*. 2018 Jan;39(1):53-4.
7. Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan;2020(1):CD008630.
8. Hughes R, Swan A, Van Doorn P. 2010. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Abr;(2):CD001446.
9. Bordini BJ, Monrad P. Differentiating familial neuropathies from Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Fev;64(1):231-52.
10. Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Abr;2015(4):CD009950.
11. Korinthenberg R. Acute polyradiculoneuritis: Guillain-Barré syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1157-62.
12. Rosen BA. Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev*. 2012 Abr;33(4):164-71.
13. João P. Síndrome de Gullain-Barré. *PROTIPED (Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica)*. 2014;1:9-56.
14. Counotte MJ, Meili KW, Taghavi K, Calvet G, Sejvar J, Low N. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: a living systematic review. *F1000Res*. 2019 Ago;8:1433.
15. Cao-Lormeau V, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016 Abr;387(10027):1531-9.
16. Thiery G, Valentino R, Meddhaoui H. Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome: a warning for critical care physicians. *Intensive Care Med*. 2016 Set;42(9):1485-6.
17. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1997 Mar;41(3):298-306.
18. Van der Meché F, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992 Abr;326(17):1123-9.
19. Korinthenberg R, Mönting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. *Arch Dis Child*. 1996 Abr;74(4):281-7.
20. Hughes RA. Ineffectiveness of high-dose intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1991 Nov;338(8775):1142.
21. Forsberg A, Press R, Einarsson U, Pedro-Cuesta J, Holmqvist LW. Disability and health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset: a prospective study. *Clin Rehabil*. 2005 Dez;19(8):900-9.