



## DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ASSOCIADA À COVID-19

LAURA BEATRIZ BORIM DA SILVA; CAROLINE RODRIGUES DE JESUS; INGRID MIRANDA FERRAZ; HECTOR SEBASTIAN BAPTISTA

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a principal, mais grave e mais comum doença neurológica causadora de paralisia em seres humanos. Sabe-se que a SGB é uma condição patológica onde o sistema imunológico danifica os nervos resultando em diversos danos na vida da pessoa acometida, entre eles a diminuição da força, dor, fadiga e até mesmo a incapacidade física do indivíduo. Atualmente, com a pandemia da COVID-19, cujo agente infeccioso é o SARS-CoV-2, foi indicada uma possível relação entre a infecção por esse vírus e o desencadeamento da SGB. **Objetivo:** Descrever o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré à infecção pela COVID-19, utilizando a revisão de literatura. **Materiais e métodos:** Este estudo constituiu-se em uma revisão de literatura sobre o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré e COVID-19, durante o período de novembro a março de 2023. Foi feito um levantamento bibliográfico de artigos científicos selecionados a partir de bancos de dados eletrônicos do PubMed, LILACS-SciELO, Google Acadêmico, utilizando-se as seguintes palavras-chave: ‘SARS-CoV-2’, ‘Complicações neurológicas’, ‘Síndrome de Guillain-Barré’, de modo isolado e associado, em português, inglês e espanhol. Também foram realizadas consultas a periódicos presentes na biblioteca do Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP), Avaré-SP. **Resultados:** O resultado total da coleta foi de 34 artigos. Após a finalização da triagem, 25 publicações foram aprovadas para compor os resultados da pesquisa durante a leitura. As Manifestações neurológicas devido a COVID-19 foram relatadas em 40% dos pacientes, incluindo cefaleia, encefalopatia aguda, consciência alterada, ataxia ou envolvimento do sistema nervoso periférico. Diversos relatos / séries de casos foram publicados que sugerem uma possível associação entre infecção por SARS-CoV-2 e síndrome de Guillain-Barré (SGB). Estudos observacionais multicêntricos na Itália relataram um aumento de 2,6-5,4 vezes na incidência de SGB durante a pandemia. **Conclusão:** A Síndrome de Guillain-Barré é uma possível complicação neurológica observada em pacientes com COVID-19, ainda sem esclarecimentos dos mecanismos dessa relação. Portanto, apesar dos casos já relatados em todo o mundo e intensa associação fisiopatológica do COVID-19 e da Síndrome de Guillain-Barré. Atualmente não é possível confirmar sua total relação, portanto, são necessários mais estudos e investigações acerca da relação entre a Síndrome de Guillain-Barré e a COVID-19.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Neurologia; Doença-autoimune; Infecção; Pandemia

### 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi detectada a presença de um novo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo este o responsável pela disseminação da pandemia de COVID-19, a qual resultou em grave crise sanitária mundial. Devido à sua alta

transmissibilidade, rapidamente houve a disseminação da virose, iniciando pelo continente asiático e alastrando-se por todo o planeta. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e, posteriormente, em 11 de março de 2020, foi decretado o status de pandemia (AHMAD; RATHORE, 2020; AQUINO et al., 2020; WHO, 2020).

O SARS-CoV-2 pertence à família  $\beta$ -coronavírus, uma grande classe de vírus predominantes na natureza, possui alta transmissibilidade e infectividade, e uma baixa taxa de mortalidade (LIU et al., 2020). A infecção por SARS - CoV-2 é desencadeada através da ligação da proteína *Spike* do vírus à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), a qual é expressada, principalmente, nos pulmões e no coração (GOMES et al., 2020). O vírus tem afinidade sobretudo pelas células epiteliais alveolares, entretanto, pode acometer outras células do corpo também. O cérebro humano expressa receptores de ECA-2, os quais foram detectados em neurônios e células da glia. Esses achados, em associação com os mecanismos de ruptura da barreira hematoencefálica, são essenciais para a compreensão do Sistema Nervoso Central (SNC) como alvo do vírus, na hipótese de que a afinidade de ligação à ECA-2 é o principal determinante da infectividade por SARS- CoV-2 (ARCCORSI et al., 2020).

A COVID-19 apresenta amplo risco clínico, que pode provocar desde efeitos primários no sistema respiratório e cardíaco, além de estar relacionado, em nível secundário, ao desenvolvimento de sintomas neurológicos que podem promover complicações neurais, tendo como principais sinais e sintomas neurológicos a tontura, cefaleia, neuralgia e hipogenesia cerebral (AHMAD; RATHORE, 2020; MAO et al., 2020).

Os sintomas mais comuns no início da doença são a febre, fadiga, dor de garganta, tosse seca, congestão nasal, mialgia e diarreia (MORALES et al., 2020; GUAN et al., 2020). Em relatórios recentes foram observados que anosmia, ageusia, convulsões e ataxia podem ser sintomas e sinais prévios em pacientes infectados por SARS-CoV-2, sugerindo que esse vírus também podem ser neurotrópicos (BAIG, 2020). Em um estudo de uma série de casos de pacientes com COVID-19, foi avaliado que 36,4% pacientes apresentaram a presença de sintomas neurológicos (MAO et al., 2020),

As manifestações neurológicas foram classificadas em 3 categorias: a) manifestações do sistema nervoso central (SNC) (cefaleia, tontura, alteração da consciência, convulsão, ataxia e doença cerebrovascular aguda), b) manifestações do sistema nervoso periférico (SNP) (alteração do olfato, alteração do paladar, alteração da visão e dor nervosa), c) manifestações de lesão muscular esquelética (MAO et al., 2020).

Há relatos da ocorrência de doenças neuromusculares em pacientes com COVID-19 que estão relacionadas ao sistema motor somático, o qual consiste em neurônios que controlam os músculos para a realização dos movimentos (LOBATO et al., 2022). O sistema motor somático difere-se em central e periférico, no qual o controle motor periférico é coordenado pelas vias de informações do nível central, através dos tratos descendentes da medula espinhal, cujas as vias laterais são responsáveis pelo controle da musculatura distal e as vias ventromediais são responsáveis pelos músculos posturais (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). Nesse cenário, observou-se a síndrome de Guillain-Barré como a mais prevalente nesses casos, a qual é definida como uma patologia que afeta os nervos cranianos e periféricos por um quadro inflamatório agudo que leva a debilidade dos membros (BENETI; SILVA, 2006).

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a principal, mais comum e mais grave doença neurológica causadora de paralisia em seres humanos (WILLISSON; JACOBS; VAN DOORN, 2016). Sabe-se que a SGB é uma condição patológica onde o sistema imunológico danifica os nervos (FRANK, et al., 2021), resultando em diversos danos na saúde da pessoa acometida, entre eles a diminuição da força, dor, fadiga e até mesmo a incapacidade física do indivíduo (CRÉANGE, 2016).

A síndrome de Guillain-Barré envolve uma predisposição do paciente a um fator de

exposição, seja viral, fúngico, bacteriano ou genético, o qual se desenvolve por um gatilho, visto que a síndrome é uma polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante que se realizará por uma resposta autoimune aos nervos periféricos uma vez desencadeada (ASSINI et al., 2020; UNCINI et al., 2020). Atualmente, com a pandemia mundial da COVID-19, cujo agente infeccioso é o SARS-CoV-2, foi sugerida uma possível relação entre a infecção por esse vírus e o desencadeamento da SGB (YACHOU et al., 2020).

O objetivo desse trabalho foi descrever o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré associado à infecção pela COVID-19, utilizando a revisão de literatura.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constituiu-se em uma revisão de literatura sobre o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré e COVID-19, durante o período de novembro a março de 2023. Foi feito um levantamento bibliográfico de artigos científicos selecionados a partir de bancos de dados eletrônicos do PubMed, LILACS-SciELO, Google Acadêmico, utilizando-se as seguintes palavras-chave: ‘SARS-CoV-2’, ‘Complicações neurológicas’, ‘Síndrome de Guillain-Barré’, de modo isolado e associado, em português, inglês e espanhol. Também foram realizadas consultas a periódicos presentes na biblioteca do Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP), Avaré-SP.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os coronavírus foram descritos pela primeira vez na década de 1960. São os maiores vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, esféricos, encapsulados e cercados por uma camada de proteína (WANG et al., 2020). São o maior grupo de vírus que provocam infecções respiratórias e gastrointestinais. Nos últimos 18 anos foram responsáveis por três pandemias: o SARS em 2002/2003, a síndrome respiratória do Oriente médio (MERS) em 2012, e atualmente a COVID-19 (FELICE et al., 2020). O SARS-CoV-2 gera principalmente sintomas respiratórios leves a graves, entretanto, diversas manifestações sistêmicas também foram relatadas (ZITO et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 inicia-se através da proteína *Spike* (S) que está presente na superfície do vírus. Essa proteína permite a ligação com um receptor de superfície celular humana chamado de ECA-2 (enzima conversora de angiotensina 2). Esse receptor está presente em vários tecidos do corpo, incluindo o tecido nervoso. Por meio de um processo de fusão de membranas e endocitose, o conteúdo da partícula viral é depositado no citoplasma da célula. (ACCORSI et al., 2020; ALMEIDA et al., 2020).

Manifestações neurológicas devido a COVID-19 foram relatadas em 40% dos pacientes, incluindo cefaleia, encefalopatia aguda, consciência alterada, ataxia ou envolvimento do sistema nervoso periférico. Numerosos relatos / séries de casos foram publicados que sugerem uma possível associação entre infecção por SARS-CoV-2 e síndrome de Guillain-Barré (SGB). Estudos observacionais multicêntricos na Itália relataram um aumento de 2,6-5,4 vezes na incidência de SGB durante a pandemia (PAPRI et al., 2021)

A COVID-19 estimula a células inflamatórias e induz a produção de várias citocinas inflamatórias criando assim processos imunomediados representando um risco para todo o Sistema Nervoso sendo a síndrome de Guillain-Barré (SGB) um exemplo desses distúrbios ocasionados pelo COVID 19 no cérebro. A SGB é um distúrbio imunomediado, e o mimetismo molecular, como mecanismo de distúrbio autoimune, desempenha um papel importante em sua criação. A SGB é uma patologia a qual ocorre devido a uma resposta imune aberrante causada pela infecção, como explicado anteriormente, resultando em lesão do nervo. Uma associação entre SGB e COVID-19 foi mostrada em um estudo com 9 casos de SGB onde 8 pacientes

desenvolveram a doença após 5 a 10 dias de febre e sintomas respiratórios causados pela infecção do COVID-19, enquanto apenas um caso apresentou febre contínua e SGB concomitante (GOMES, 2020).

No processo pós infecção pelo SARS-COV-2, o paciente desenvolve um processo de infecção, ocorrendo a geração de uma resposta imune que buscará combatê-lo, criando anticorpos que liberarão citocinas inflamatórias e recrutamento de outras células imunes. Todavia, a forte reação gerada ocasiona uma reação cruzada, a qual lesa o nervo periférico, suas raízes nervosas e a bainha de mielina. Esse processo é decorrente da interação linfocitária às paredes dos vasos e posterior migração para a fibra nervosa, local ao qual será alvo inflamatório, mantendo inicialmente o axônio e gerando perda ou diminuição da sensibilidade e da força, juntamente com parestesia e paralisia (PAYUS et al., 2020; SEDAGHAT et al., 2020), observadas nesse estudo.

O diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré inicia quando o paciente apresenta quadro sugestivo da doença, os quais seguem critérios padronizados classificados como essenciais para a SGB, sugestivos, que diminuem o que excluem a possibilidade da SGB. Os critérios essenciais para o diagnóstico são: paralisia flácida ascendente, como apresentado no estudo de Sedaghat et al. (2020), no qual se apresenta em mais de um segmento apendicular de forma simétrica, com fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos craniais de graus variáveis, desde paresia leve até plegias, hiporreflexia ou arreflexia distal, descritas nos estudos de Chan et al. (2020), Paybast et al. (2020) e Camdessanche et al. 2020.

Ainda dos fatores que podem excluir o diagnóstico diferencial para SGB, a história recente de difteria, suspeita clínica de intoxicação por chumbo e outros metais pesados, assim como diagnóstico de botulismo e miastenia gravis devem ser investigados, dado que os sintomas são semelhantes nessas patologias (WANG et al., 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

A Síndrome de Guillain-Barré é uma possível complicação neurológica observada em pacientes com COVID-19, ainda sem esclarecimentos dos mecanismos dessa relação. Portanto, apesar dos casos já relatados em todo o mundo e intensa associação fisiopatológica do COVID-19 e da Síndrome de Guillain-Barré. Atualmente não é possível confirmar sua total relação, portanto, são necessários mais estudos e investigações acerca da relação entre a Síndrome de Guillain-Barré e a COVID-19.

#### REFERÊNCIAS

ACCORSI, D. X. et al. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. Edição especial. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020.

AHMAD, I.; RATHORE, F. A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A Literature Review. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 77, p. 8-12, 2020.

ALMEIDA, Y. H. S. et al. Síndrome de Guillain Barré em consequência da COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 15, n. 2, p. 39-42, 2020.

AQUINO, E. M. L. et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 25, n. 1, p. 2423-2446, 2020.

ASSINI, A. et al. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barrè syndrome

highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 7, p. 1657-1658, 2020.

BAIG, A. M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 26, n. 5, p. 499-501, 2020.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências - desvendando o sistema nervoso**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.

BENETI, G. M.; SILVA, D. L. D. Síndrome de Guillain-Barré. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 27, n. 1, p. 57-69, 2006. doi: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2006v27n1p57>.

CAMDESSANCHE, J. P. et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. **Revue neurologique**, v. 176, n. 6, p. 516–518, 2020.

CHAN, J. L.; EBADI, H.; SARNA, J. R. Guillain-Barré Syndrome with Facial Diplegia Related to SARS-CoV-2 Infection. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 47, n. 6, p. 852–854, 2020.

CRÉANGE, A. Guillain-Barré syndrome: 100 years on. **Revue Neurologique**, v. 172, n. 12, p. 770–774, 2016.

FRANK, C. H. M. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 67, n. 3, 2021.

FELICE, F. G. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. **Trends in neurosciences**, v. 43, n. 6, p. 355-357, 2020.

GOMES, A. S. et al. Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 88950–88961, 2020.

GUAN, W. J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

LIU, Y. et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n.2, 2020.

LOBATO, M. Y. F. et al. Complicações neuromusculares pela COVID-19: uma revisão sistemática de literatura. **Revista de Medicina**, v. 101, n. 1, p. e-192193, 2022. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/192193>. Acesso em: 31 jan. 2023.

MAO, L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.

MORALES, A. J. R. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, 2020.

PAYBAST, S.; GORJI, R.; MAVANDADI, S. Guillain-Barré Syndrome as a Neurological Complication of Novel COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature.

**The neurologist**, v. 25, n. 4, p. 101–103, 2020.

PAYUS, A. O. et al. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19). **Bosnian journal of basic medical sciences**, v. 20, n. 3, p. 283-292, 2020.

SEDAGHAT, Z.; KARIMI, N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. **Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 76, p. 233-235, 2020.

UNCINI, A. et al. Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 91, v. 3, p. 278-284, 2020.

WANG, L. et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **Journal of neurology**, v. 267, n. 10, p. 2777-2789, 2020.

WANG, L. et al. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 6, 2020.

WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. Guillain-Barré syndrome. **The Lancet**, v. 388, n. 10045, p. 717-727, 2016.

YACHOU, Y. et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. **Neurological Sciences**, v. 41, p. 2657-2669, 2020.

ZITO, A. et al. COVID-19 and Guillain–Barré Syndrome: A Case Report and Review of Literature. **Frontiers in neurology**, v. 11, n. 909, 2020.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019- nCoV). **Geneva**: World Health Organization; 2020.