



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Síndrome de Guillain-Barré Atualização da fisiopatologia**

**Inês Sequeira Peixoto Araújo Carvalho**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez

**Covilhã, Abril de 2015**

*“Pedras no caminho?*

*Guardo todas, um dia vou construir um castelo.”*

Fernando Pessoa

# Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, irmã e família.

# Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez, por ter aceitado ajudar-me na realização deste trabalho, por toda a ajuda e apoio que me deu e por sempre me ter acompanhado com disponibilidade e dedicação.

A todos aqueles professores e tutores que me ajudaram a evoluir durante estes 6 anos, não só a nível profissional, mas principalmente a nível pessoal e humano.

À Alice Alves, Catarina Oliveira e Rita Oliveira, minhas amigas de sempre e para sempre. Porque mesmo a quilómetros de distância estão sempre comigo.

A todos os amigos que fiz na Covilhã e que me acompanharam durante estes 6 anos, principalmente aos meus “focas” por todo o apoio, diversão e momentos juntos. Um agradecimento especial à Rita, Carolina, Sara, Francisco, Tozé e Tiago por terem sido o meu pilar e a minha segunda família. Levo-vos comigo para a vida.

Por fim e acima de tudo, agradeço aos meus avós, tios/tias, primos/primas por todo o amor, motivação e apoio incondicional. Ao meu avô Carlos (Doutor nas horas vagas) por ser o maior guerreiro que conheço e por me ter ensinado a nunca desistir de nada na vida. Ao meu pai, à minha mãe e irmã porque são a razão do meu esforço e foi graças a vocês que consegui chegar até aqui.

# Resumo

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia desmielinizante aguda do Sistema Nervoso Periférico (SNP) mediada imunologicamente. Caracteriza-se pelo início agudo e rapidamente progressivo de uma tetraparésia ascendente, acompanhada frequentemente por arreflexia e, ocasionalmente, por anomalias sensoriais e do Sistema Nervoso Autônomo (SNA).

Esta doença divide-se em variantes clínicas, e, como tal, apresenta uma ampla diversidade de manifestações. Apesar destes subtipos diferirem na sua fisiopatologia, pensa-se que o “mimetismo molecular” possa constituir um dos mecanismos-chave envolvidos na patogénese desta doença. Através deste processo, os agentes agressores produzem autoanticorpos contra determinados componentes dos nervos periféricos do hospedeiro, levando à sua destruição e consequente aparecimento da clínica.

A resposta imune depende tanto de fatores do hospedeiro como de fatores relacionados com o agente agressor. Os eventos precedentes mais comuns são as infeções, principalmente as respiratórias e gastrointestinais. Atualmente investiga-se o papel de outros possíveis fatores menos comuns, como as imunizações e as cirurgias. No entanto, são ainda necessários mais estudos para comprovar totalmente estes fatores como causadores da doença. É ainda de realçar a existência de fatores genéticos que assumem um papel igualmente importante. Assim, há um conjunto de genes candidatos que têm vindo a ser estudados para a SGB.

Existem diversos mecanismos imunológicos subjacentes à SGB. A imunidade celular e a imunidade humoral, associadas respetivamente aos linfócitos T ativados e aos autoanticorpos, contribuem, em conjunto, para a doença. Como resultado final desta cascata inflamatória vamos ter, entre outros, desmielinização, lesão axonal e bloqueio da condução nervosa.

A SGB ainda é uma doença potencialmente fatal e que encerra um mau prognóstico em pelo menos 20% dos casos. Assim, é fundamental salientar a necessidade de melhores tratamentos para esta doença, com o objetivo de reduzir o número de pessoas que persistem com défices residuais. O conhecimento da sua fisiopatologia e dos processos imunes envolvidos assume repercussões terapêuticas relevantes, ao permitir a investigação de novos fármacos que vão atuar sobre as principais moléculas envolvidas na patogénese da SGB.

## Palavras-chave

Síndrome de Guillain-Barré; Sistema Nervoso Periférico; Fisiopatologia; Autoimunidade

# Abstract

The Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute demyelinating polyneuropathy of the Peripheral Nervous System (PNS) which is immunologically mediated. It is characterized by an acute and rapidly progressive onset of an upward tetraparesis, often accompanied by areflexia and occasionally by sensory and Autonomic Nervous System anomalies (ANS).

This disease can be divided into clinical variants, and as such, has a wide variety of manifestations. Although these subtypes differ in their pathophysiology, it is believed that the "molecular mimicry" may be one of the key mechanisms involved in the pathogenesis of this disease. Through this process, the aggressors produce autoantibodies against certain components of the peripheral nerves of the host, leading to its destruction and the consequent presentation of the clinic.

The immune response depends on both host factors as factors related to the offending agent. The most common previous events are infections, especially respiratory and gastrointestinal. The potential role of other less common factors, such as the immunizations or surgery is currently under investigation. However, more studies are still needed to fully verify these factors as causes of the disease. It is also worth noting the existence of genetic factors that assume an equally important role. Thus, there is a set of candidate genes that have been studied for GBS.

There are several immunological mechanisms underlying the GBS. The cellular immunity and humoral immunity, respectively associated with activated T lymphocytes and autoantibodies, contribute altogether to the disease. As an end result of the inflammatory cascade we have, among others, demyelination, axonal damage and blockage of nerve conduction.

GBS is still a life threatening condition and determines a poor prognosis by at least 20% of cases. Thus, it is essential to emphasize the need for better treatments for this disease, in order to reduce the number of people who persist with residual deficits. The knowledge of the pathophysiology and immune processes involved assumes relevant therapeutic effects, by allowing the development of new drugs which act on the key molecules involved in the pathogenesis of GBS.

## Keywords

Guillain-Barré Syndrome; Peripheral Nervous System; Pathophysiology; Autoimmunity

# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Capítulo 1: Síndrome de Guillain-Barré .....	4
1.1. Definição .....	4
1.2. Epidemiologia .....	4
1.3. Clínica .....	5
1.3.1. Manifestações Clínicas .....	5
1.3.2. Variantes Clínicas .....	6
1.3.3. Evolução Clínica .....	7
1.4. Diagnóstico .....	8
1.4.1. Exames Complementares .....	10
1.4.2. Diagnóstico Diferencial .....	12
1.5. Histopatologia .....	14
1.6. Terapêutica .....	16
1.7. Prognóstico .....	18
Capítulo 2: Fisiopatologia .....	20
2.1. O papel dos gangliosídeos .....	20
2.2. Mimetismo Molecular.....	21
2.3. Mecanismos Imunológicos na SGB.....	22
2.3.1. Resposta Imune Celular .....	22

2.3.2. Resposta Imune Humoral .....	23
2.4. Fatores de Risco .....	24
2.4.1. Fatores desencadeantes .....	24
2.4.2. Fatores genéticos .....	26
2.5. Fisiopatologia de cada variante: visão global .....	27
2.5.1. PDIA .....	28
2.5.2. NAMA e NAMSА .....	29
2.5.3. SMF .....	31
Conclusão e perspectivas futuras .....	32
Bibliografia.....	34

# Lista de Figuras

Figura 1 - Evolução clínica da SGB.....	8
Figura 2 - Fibra nervosa de paciente com PDIA .....	15
Figura 3 - Fibra nervosa de paciente com NAMA .....	16
Figura 4 - Fisiopatologia da PDIA.....	29
Figura 5 - Fisiopatologia da NAMA e NAMSA.....	30

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da SGB .....	9
Tabela 2 - Critérios diagnósticos neurofisiológicos da SGB.....	11
Tabela 3 - Principais anticorpos anti-glicolípidos implicados na SGB .....	12
Tabela 4 - Diagnósticos diferenciais da SGB e algumas das suas principais características ....	13
Tabela 5 - Escala de incapacidade da SGB, adaptada de Hughes <i>et al.</i> (1978).....	19

# Lista de Acrónimos

BSN - Barreira Sangue-Nervo

CMV - Citomegalovírus

ECN - Estudos de Condução Nervosa

EGOS (*Erasmus GBS Outcome Scale*) - Escala Erasmus de Prognóstico da SGB

EMG - Eletromiografia

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) - Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA (*Human Leukocyte Antigen*) - Antígeno Leucocitário Humano

IFN- $\gamma$  - Interferão  $\gamma$

IGOS (*The International GBS Outcome Study*) - Estudo Internacional do Prognóstico da SGB

IL - Interleucina

IVIg - Imunoglobulina Intravenosa

JNM - Junção Neuromuscular

LCR - Líquido Céfalorraquidiano

LIN - Limite Inferior da Normalidade

LOS - Lipooligossacarídeo

LSN - Limite Superior da Normalidade

MAC (*Membrane Attack Complex*) - Complexo de Ataque à Membrana

MBL (*Mannose-binding Lectin*) - Lectina Ligante de Manose

mEGOS - Escala de EGOS Modificada

MMP - Metaloproteinases da Matriz

NAMA - Neuropatia Axonal Motora Aguda

NAMSA - Neuropatia Axonal Motora e Sensorial Aguda

PAMC - Potenciais de Ação Musculares Compostos

PAMCd - Potenciais de Ação Muscular Compostos após estimulação distal

PAMCp - Potenciais de Ação Muscular Compostos após estimulação proximal

PANS - Potenciais de Ação Sensoriais

PDIA - Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda

PDIC - Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica

PL - Punção Lombar

SGB - Síndrome de Guillain-Barré

SMF - Síndrome de Miller Fisher

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNP - Sistema Nervoso Periférico

Th1 - Linfócitos T auxiliares do tipo 1

Th2 - Linfócitos T auxiliares do tipo 2

TNF- $\alpha$  (*Tumoral Necrosis Factor  $\alpha$* ) - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

VCN - Velocidade de Condução Nervosa

## Introdução

A SGB é uma polineuropatia desmielinizante aguda do SNP, ou seja, consiste numa doença inflamatória dos nervos periféricos. (1,2) Apesar de estar comprovado que esta é uma patologia de mediação imune, a sua causa exata ainda não foi totalmente esclarecida. (1,3-6) Os indivíduos afetados apresentam-se, geralmente, com uma tetraparésia ascendente súbita e progressiva, arreflexia e, ocasionalmente, por anomalias sensoriais e autonómicas. (1,3)

Embora seja uma doença rara, pode tornar-se ameaçadora à vida. A sua incidência é de 0,6-4 casos por 100.000 pessoas/ano, em todo o mundo. (1,4,6,7) Esta patologia pode aparecer em qualquer idade, no entanto, alguns estudos propuseram uma distribuição bimodal, com os picos na população dos adultos jovens e dos idosos. A incidência da SGB aumenta com a idade e é 1,5 vezes mais prevalente nos homens do que nas mulheres. (1,8) A probabilidade de um indivíduo adquirir esta doença durante toda a sua vida é de apenas 1 em 1000. (1,5)

A SGB subdivide-se nas seguintes variantes clínicas: a forma desmielinizante clássica (polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda- PDIA), as formas axonais (neuropatia axonal motora aguda- NAMA e a neuropatia axonal motora e sensorial aguda- NAMSA), e variantes menos frequentes (Síndrome de Miller Fisher- SMF). (9) Para além de apresentarem diferenças quanto à sua fisiopatologia, também se registam diferenças epidemiológicas e geográficas entre elas. (10)

Um dos mecanismos propostos para explicar a patogénese desta doença é o “mimetismo molecular”. Segundo esta hipótese, são produzidos anticorpos contra um agente agressor que é estruturalmente semelhante a certos componentes dos nervos periféricos, designados gangliosídeos. Assim, estes anticorpos vão acabar por atacar os próprios gangliosídeos do hospedeiro, conduzindo à desmielinização e degeneração axonal. (5)

Foram propostos inúmeros fatores desencadeantes da doença, nomeadamente: infeções, vacinação, cirurgias, trauma, entre outros. (1,4,6,11,12) Apesar de serem precisas mais investigações neste âmbito, as infeções são os eventos precedentes mais frequentes (75% dos casos). Dentro destas, as mais relevantes são as que afetam as vias respiratórias e o trato gastrointestinal, destacando-se neste sentido, a bactéria *Campylobacter jejuni*. (1,3-6,11) Por outro lado, a resposta imune também está dependente de fatores relacionados com o hospedeiro. Assim, os fatores genéticos parecem ser importantes e os investigadores têm-se debruçado sobre um conjunto de genes capazes de aumentar a suscetibilidade à doença ou de alterar a gravidade desta. (13)

Apesar do prognóstico da SGB ser globalmente favorável, alguns pacientes acabam por ficar com défices neurológicos residuais. (3) Desta forma, torna-se necessário o desenvolvimento

de terapêuticas mais eficazes que permitam melhorar a qualidade de vida e reduzir ainda mais a taxa de mortalidade desta doença. Para tal, é essencial ter a noção da sua fisiopatologia e, com o desenvolvimento científico, aprofundar o conhecimento sobre certos mecanismos imunológicos ainda não totalmente esclarecidos.

Esta revisão bibliográfica tem como principal objetivo descrever a fisiopatologia da SGB, explorando os mecanismos imunológicos subjacentes à doença. Pretende-se ainda avaliar o possível papel de fatores de risco genéticos, bem como analisar o impacto de certos fatores desencadeantes da doença, tendo como base as investigações e descobertas mais recentes nesta área da Neurologia.

# Metodologia

A revisão bibliográfica foi realizada em livros atualizados e em bases de dados biomédicas reconhecidas, como a Pubmed, Medline e Google Scholar.

As principais palavras-chave utilizadas nesta pesquisa foram:

1. “Guillain-Barré Syndrome”
2. “GBS pathophysiology”
3. “Molecular mimicry”
4. “GBS pathogenesis”
5. “GBS genetics”
6. “GBS treatment”

A pesquisa bibliográfica foi limitada a artigos de língua inglesa publicados nos últimos 15 anos (2000-2015).

# Capítulo 1- Síndrome de Guillain-Barré

## 1.1. Definição

A SGB é uma polineuropatia desmielinizante aguda do SNP mediada imunologicamente. (1,2) Atualmente é considerada a principal causa de paralisia flácida aguda no Mundo Ocidental (1,12,14), ultrapassando assim a poliomielite que se encontra praticamente erradicada em virtude do sucesso da vacinação. (5)

Esta doença inflamatória dos nervos periféricos caracteriza-se pelo início agudo e rapidamente progressivo de uma tetraparésia ascendente, acompanhada frequentemente por arreflexia e, ocasionalmente, por anomalias sensoriais e do SNA. (1,3)

A SGB subdivide-se em vários tipos: a forma desmielinizante clássica (PDIA), as formas axonais (NAMA e NAMS), bem como variantes menos frequentes (SMF). (12,14)

Apesar destas diferentes variantes clínicas diferirem na sua fisiopatologia, pensa-se que o “mimetismo molecular” possa constituir um dos mecanismos-chave envolvidos na patogénese desta doença. A clínica resulta do desenvolvimento de uma resposta autoimune que é desencadeada por determinados eventos precedentes, dentro dos quais se destacam as infeções, principalmente as respiratórias e gastrointestinais. No entanto, a causa exata desta doença ainda não foi totalmente esclarecida. (1,3-6)

## 1.2. Epidemiologia

A SGB, embora seja uma doença rara, pode tornar-se potencialmente ameaçadora à vida. A sua incidência é de 0,6-4 casos por 100.000 pessoas por ano, em todo o mundo. (1,5,7,8) Esta patologia pode ocorrer em indivíduos de todas as idades, no entanto, alguns estudos propuseram uma distribuição bimodal, com o maior número de casos ocorrendo em adultos jovens e em idosos. Pensa-se que a razão desta distribuição esteja relacionada com o aumento do risco de infeção, nestas faixas etárias, por Citomegalovírus (CMV) e *C. jejuni*, ambos possíveis fatores desencadeantes da doença. (1,5)

Está comprovado que a incidência da SGB aumenta com a idade e que esta é 1,5 vezes mais prevalente nos homens do que nas mulheres. (1,8) Por outro lado, a frequência desta doença em pessoas com menos de 18 anos é menor que em adultos, com uma incidência de

0,5-1,5 casos por 100.000 pessoas por ano. (3,10) A probabilidade de um indivíduo adquirir esta doença durante toda a sua vida é de apenas 1 em 1000. (1,5)

Existem também diferenças epidemiológicas e geográficas entre as diversas variantes clínicas da SGB. A PDIA é a forma mais frequente (60-95%) na Europa e América do Norte, sendo que as formas axonais, NAMA e NAMSA, são raras (cerca de 5%) nestes locais. Por outro lado, a NAMA e NAMSA são responsáveis por 30-60% dos casos na Ásia e América Central e do Sul. (3,10,15-17) A SMF é bem menos frequente, correspondendo a apenas 5% dos casos no Mundo Ocidental. (10) Esta diversidade regional pode ser atribuída às diferenças na exposição a certas infecções possivelmente em combinação com diferentes suscetibilidades genéticas. (3,5)

## 1.3. Clínica

### 1.3.1. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da SGB podem ser distintas entre indivíduos e também entre as variantes clínicas. Deve suspeitar-se desta doença num indivíduo que desenvolve uma tetraparésia ascendente de início súbito e rapidamente progressivo, acompanhada frequentemente por arreflexia e, eventualmente, por anomalias sensoriais e do SNA. (1,3,18)

Na maioria dos casos, a doença começa por se manifestar com sintomas sensitivos nos membros inferiores, tais como parestesias e entorpecimento. (7) Estes sintomas são seguidos por uma fraqueza motora distal simétrica rapidamente progressiva que tem um caráter ascendente. (7) Esta fraqueza é caracteristicamente de distribuição “piramidal”, com afetação precoce dos movimentos de dorsiflexão do tornozelo e flexão do joelho e anca. A nível dos membros superiores, a fraqueza destaca-se nos movimentos de abdução do ombro e extensão do cotovelo. (4) Em aproximadamente 10% dos casos a fraqueza pode ter início nos membros superiores (tipo descendente) e em 33% pode afetar os 4 membros simultaneamente. (6,7)

Outro dos sintomas cardinais desta doença é a hiporreflexia ou arreflexia. (19) Apesar disto, cerca de 10% dos pacientes com NAMA apresentam reflexos normais ou aumentados durante todo o curso da doença, enquanto em cerca de 5% os reflexos estão inicialmente preservados, tornando-se diminuídos apenas no pico máximo de intensidade da doença. (15)

Uma grande percentagem de pacientes (54-89%) apresenta dor, que se pode manifestar na forma de parestesias dolorosas, dor lombar e muscular ou meningismo. (3,12) Em cerca de um terço dos casos, estes sintomas podem preceder o início da fraqueza muscular. Esta

manifestação é de extrema importância e pode até atrasar o diagnóstico correto, especialmente em crianças. (19)

Grande parte dos doentes desenvolve défices dos pares cranianos (45-75%), especialmente paralisia facial bilateral (70%), disfagia (40%) e disfunção dos músculos extra-oculares (5%). (3,7,12) Ocasionalmente podem desenvolver mioquimia facial. (12)

Alterações a nível do SNA podem estar presentes em dois terços dos pacientes (3,12), mas a sua gravidade é altamente variável. Esta disfunção manifesta-se frequentemente como taquicardia sinusal, apesar de também poderem ocorrer hipertensão ou hipotensão, bradicardia, íleo paralítico, edema pulmonar neurogénico, alterações da sudorese e retenção urinária. (6,19) Esta disautonomia é mais frequente em pacientes com fraqueza muscular grave e insuficiência respiratória. (6) É essencial a monitorização destes parâmetros, já que cerca de 3-10% dos pacientes morrem por disfunção autonómica. (18)

### 1.3.2. Variantes Clínicas

Não obstante a apresentação clássica da SGB, existem muitas variantes que diferem na sua fisiopatologia e clínica, consoante o tipo de fibras nervosas envolvidas (motoras, sensoriais, motoras e sensoriais, cranianas ou autonómicas) e o tipo de lesão nervosa desencadeante (desmielinizante ou axonal). (7)

O subtipo mais frequente é a PDIA, que é considerada a forma desmielinizante clássica. A PDIA é uma forma sensório-motora da SGB, frequentemente acompanhada de défices dos pares cranianos, disfunção autonómica e dor. (3) Apenas em 5% dos pacientes se verificam reflexos normais ou exagerados. (15)

Dentro das polineuropatias axonais distinguem-se a NAMA e a NAMSA. A primeira afeta principalmente crianças e adultos jovens e corresponde a uma forma motora pura, sem envolvimento sensorial nem dos nervos cranianos. Geralmente, os pacientes apresentam-se com uma fraqueza proximal e distal simétrica, sem anormalidades sensoriais e com diminuição dos reflexos tendinosos. (7) De realçar que apesar de este ser o padrão típico da NAMA, 10% dos pacientes têm, de facto, sintomas sensoriais e outros 10% apresentam reflexos preservados ou exagerados durante toda a evolução clínica. (15) Neste subtipo também podem estar presentes a dor e, mais raramente, a disfunção do SNA. (15)

A NAMSA encontra-se intimamente relacionada com a NAMA, sendo considerada uma variante mais severa desta, atingindo o pico máximo em apenas 7 dias. (12) Neste subtipo, mais comum em adultos do que em crianças, para além do envolvimento das fibras nervosas motoras, também as fibras sensoriais estão afetadas, levando ao aparecimento de défices sensoriais. (3) Mais raramente, pode haver envolvimento autonómico. (15)

Entre as variantes incomuns da SGB está a SMF, que se caracteriza pela instalação aguda de uma tríade composta por ataxia, oftalmoplegia e arreflexia, sem fraqueza motora associada. (5,12) A disfunção autonómica é, no entanto, rara. A SMF é considerada uma doença benigna e auto-limitada, já que a maioria destes doentes apresenta uma rápida recuperação com bom prognóstico. No entanto, alguns deles acabam por desenvolver fraqueza dos membros e insuficiência respiratória, constituindo a síndrome de sobreposição SMF-SGB. (3)

Existem ainda alguns indivíduos que se podem apresentar com manifestações clínicas que não são características desta doença, sendo que atribuímos a designação de SGB atípico a estes casos. Por exemplo, cerca de 8% dos pacientes exibem uma paraparésia que pode dificultar o diagnóstico. Outros exemplos são aqueles doentes, especialmente do subtipo NAMA, que têm reflexos tendinosos preservados ou exagerados. (3)

Finalmente, há relatos de outras variantes da SGB ditas regionais, pelo facto de afetarem outras áreas específicas do corpo, como por exemplo, a variante faríngeo-cervico-braquial ou a pandisautonomia aguda. (12,20)

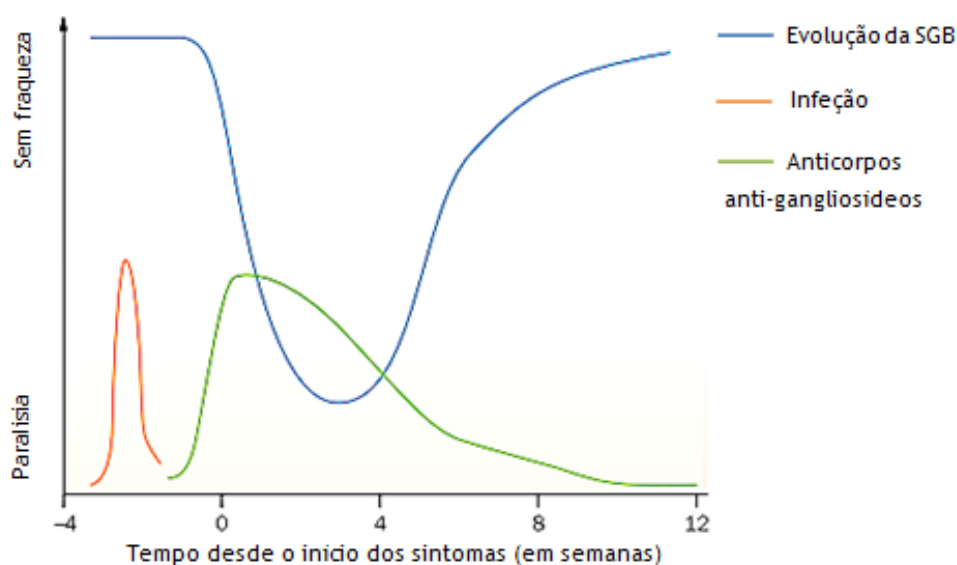
### 1.3.3. Evolução Clínica

A SGB é considerada uma doença monofásica que pode seguir uma evolução em 3 fases (Figura 1). A fase inicial começa com o início dos sintomas e atinge a sua máxima intensidade (“nadir”) em 4 semanas (90% dos casos) ou em 2 semanas (50% dos casos). (2) Se esta fase progressiva tiver uma duração superior a um mês deve suspeitar-se de outros diagnósticos, como a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Subaguda ou a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (PDIC). (7,21,22) Esta fase é seguida por uma fase “plateau” que pode durar entre 2 dias e 6 meses (com uma duração média de 7 dias). Por fim, segue-se a fase de recuperação que é bastante mais lenta, pode durar semanas, meses ou anos e pode até nunca chegar a ser completa. (2,4,6,10)

Registam-se diferenças entre as variantes quanto, por exemplo, à taxa de progressão da doença, ao tempo até ao aparecimento do nadir ou à taxa e extensão da recuperação. (23) Assim sendo, a PDIA apresenta-se com o curso típico supramencionado, ou seja, uma fase progressiva, passadas 2-4 semanas surge uma fase “plateau”, seguida de uma fase de recuperação em meses. Por outro lado, a NAMA, de uma maneira geral, progride mais rapidamente, de forma mais severa e com um pico mais precoce em comparação aos pacientes com PDIA. (3,7) Estes doentes têm 2 padrões de recuperação, um rápido e outro lento (15), e também parecem apresentar maior necessidade de ventilação mecânica em comparação com as outras variantes. (5,20) A NAMSA consiste numa tetraparésia severa progressiva com marcados défices sensoriais, com um curso menos favorável comparado com

a PDIA. (3) Pelo contrário, a SMF apresenta um curso mais favorável relativamente à PDIA, com a possibilidade de desenvolvimento da síndrome de sobreposição SMF-SGB. (3)

Durante toda a evolução da SGB podem surgir complicações que podem contribuir para a mortalidade ou morbidade desta doença. Cerca de 9-30% dos pacientes desenvolvem insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica artificial. (10,12) Dentro deste grupo, 20% morrem por complicações respiratórias. (10)



**Figura 1: Evolução clínica da SGB (Adaptada e traduzida de [3]).** A maioria dos pacientes com SGB relata uma infecção antes do início da fraqueza. Anticorpos anti-gangliosídeo são frequentemente detetados e os seus níveis diminuem com o tempo. Os diferentes tipos de anticorpos relacionam-se com a infecção precedente e a variante clínica da SGB. A fraqueza progressiva atinge um pico em 4 semanas (ou 2). A fase de recuperação pode durar semanas, meses ou anos.

## 1.4. Diagnóstico

Não há uma única prova capaz de diagnosticar a SGB. Deve suspeitar-se dela perante um doente com início agudo das manifestações clínicas típicas. Há duas características essenciais para o diagnóstico: fraqueza progressiva dos membros (inicialmente pode só afetar as pernas) e hipo ou arreflexia dos membros paréticos. A presença destes sintomas é suficiente para hospitalizar o paciente e realizar, se necessário, exames complementares de diagnóstico para confirmar a suspeita. (23)

Tabela 1: Critérios diagnósticos da SGB (Adaptado e traduzido de [3,18,24])

Características necessárias ao diagnóstico

- fraqueza progressiva dos braços e pernas (pode ter início apenas nas pernas)
- arreflexia ou hiporreflexia

Características sugestivas do diagnóstico

- Progressão dos sintomas de dias a semanas
- Relativa simetria dos sintomas
- Sintomas e sinais sensoriais ligeiros
- Envolvimento dos nervos cranianos, especialmente paralisia facial bilateral
- Início da recuperação em 2-4 semanas, após cessar a fase progressiva
- Disfunção autonómica
- Ausência de febre no início
- Alta concentração de proteínas no Líquido Céfalorraquidiano (LCR), com número de células inferior a 10 células mononucleares/mm<sup>3</sup>
- Características eletrofisiológicas típicas
- Dor (frequente)
- Doença gastrointestinal ou respiratória precedente

Características que reduzem a possibilidade do diagnóstico

- Fraqueza assimétrica persistente
- Disfunção urinária ou gastrointestinal no início da doença
- Disfunção urinária ou gastrointestinal persistente
- Nível sensorial definido
- Disfunção pulmonar severa com fraqueza limitada dos membros no início da doença
- Sintomas sensoriais severos com fraqueza limitada no início da doença
- Febre no início dos sintomas neurológicos
- Aumento das células mononucleares (>50/mm<sup>3</sup>) e das células polimorfonucleares no LCR
- Progressão lenta com fraqueza limitada e sem envolvimento respiratório

Características que excluem o diagnóstico

- Outro diagnóstico (botulismo, miastenia gravis, poliomielite ou neuropatia tóxica)
- Citologia do LCR anormal, sugerindo invasão carcinomatosa das raízes nervosas
- Metabolismo anormal das porfirinas
- Difteria recente
- Síndrome sensorial pura, sem fraqueza

### 1.4.1. Exames Complementares

#### a) Punção Lombar (PL)

A combinação de proteínas elevadas e contagem celular normal no LCR é designada de dissociação albuminocitológica. Esta situação é considerada uma das principais características diagnósticas da SGB, embora possa não se verificar logo na primeira semana da doença. (3,25) Assim, esta não é condição necessária para o diagnóstico, já que em 10-20% dos pacientes as proteínas do LCR permanecem normais durante todo o curso da doença. (12,26)

É consensual que o exame do LCR parece ser mais útil para excluir outras doenças que cursam com pleocitose do que propriamente para a confirmação do diagnóstico da SGB através do aumento da concentração de proteínas no líquido. (3)

#### b) Estudos de condução nervosa (ECN) e Eletromiografia (EMG)

Atualmente, não existem critérios eletrofisiológicos aprovados para o diagnóstico da SGB. Todos os critérios existentes baseiam-se na discriminação entre os subtipos axonais ou desmielinizantes desta doença. (3)

Se forem realizados na fase inicial da doença, os resultados ainda podem ser normais, dificultando o diagnóstico precoce. (27) As anormalidades da condução nervosa surgem mais frequentemente após a segunda semana de início da fraqueza. Geralmente, as primeiras anomalias detetadas por estes testes são ondas-F prolongadas ou ausentes. (28) Para aumentar a sensibilidade dos estudos devem ser analisados, pelo menos, 4 nervos motores, 3 nervos sensoriais e ondas-F. (3)

Os resultados obtidos dependem do subtipo da doença. Nos casos de PDIA, são encontrados achados compatíveis com desmielinização, incluindo: prolongamento dos potenciais de ação musculares compostos (PAMC); prolongamento das latências motoras distais; redução da velocidade de condução nervosa (VCN); prolongamento das latências das ondas-F; aumento da dispersão temporal e bloqueio da condução. Pelo contrário, na NAMA e NAMSA são encontradas características típicas de degeneração axonal, tais como: a ausência ou redução dos PAMC, sem evidências de desmielinização. (3,12) Pode ainda ser evidente a presença de potenciais de fibrilhação espontâneos, no EMG. Para diferenciar a NAMA da NAMSA podem ser úteis os estudos sensoriais, com achados de ausência ou redução das amplitudes dos potenciais sensoriais (PANS) na NAMSA, mas não na NAMA. Nesta variante axonal motora pura, os achados podem ser complexos, visto que alguns pacientes podem apresentar um fenômeno conhecido como bloqueio reversível da condução, isto é, uma falha transitória da condução que rapidamente volta ao normal dentro de 2 a 5 semanas. (3)

Relativamente à SMF, a única alteração presente em 75% dos pacientes é a ausência dos reflexos-H. (7)

Seria essencial que se desenvolvessem critérios eletrofisiológicos que pudessem ajudar no diagnóstico da SGB e que não servissem só para distinguir entre os subtipos, já que a nível de terapêutica, quer as variantes axonais quer as desmielinizantes são tratadas de igual forma, pelo menos inicialmente. (3,29)

**Tabela 2: Critérios diagnósticos neurofisiológicos da SGB (Adaptado e traduzido de [26])**  
(PAMCd - Amplitude dos Potenciais de Ação Muscular Compostos após Estimulação Distal; LIN - Limite Inferior da Normalidade; VCN - Velocidade de Condução Nervosa; LSN - Limite Superior da Normalidade; PAMCp - Amplitude dos Potenciais de Ação Muscular Compostos após Estimulação Proximal; PANS - Amplitudes dos Potenciais Sensoriais)

#### PDIA

Pelo menos uma das seguintes opções em pelo menos dois nervos, ou, pelo menos duas das seguintes opções em um nervo, se todos os outros forem inexcitáveis e a PAMCd for superior a 10% do LIN:

- VCN <90% do LIN, ou <85% se PAMCd <50% do LIN;
- latência motora distal >110% do LSN ou >120% se PAMCd <100% do LIN;
- razão entre a PAMCp e a PAMCd <0,5 e PAMCd >20% do LIN;
- latência das ondas F >120% do LSN.

#### NAMSA

- Nenhum dos critérios de PDIA (é permitida apenas uma característica desmielinizante num nervo se a PAMCd <10% do LIN);
- PANS <LIN.

#### NAMA

- Nenhum dos critérios de PDIA (é permitida apenas uma característica desmielinizante num nervo se a PAMCd <10% do LIN);
- PANS normal.

#### Inexcitável

- PAMCd ausente em todos os nervos ou presente em apenas um nervo com PAMCd <10% do LIN.

c) Teste para anticorpos anti-gangliosídeos

Apesar de estes anticorpos estarem envolvidos na fisiopatologia da doença, o seu papel no diagnóstico ainda não está bem definido. Globalmente, a frequência de cada anticorpo específico é baixa, originando um valor preditivo negativo também baixo. Assim, um teste negativo não exclui a existência de SGB. Por outro lado, estes anticorpos podem estar presentes noutras doenças. (3)

Tabela 3: Principais anticorpos anti-glicolípidos implicados na SGB (Adaptado e traduzido de [24])		
Apresentação clínica	Anticorpos Alvo	Isótipo mais comum
PDIA	Sem padrão claro GM1 mais frequente	IgG (policlonal)
NAMA	GD1a, GM1, GM1b, GalNac-GD1a (<50% para qualquer um)	IgG (policlonal)
SMF	GQ1b (>90%)	IgG (policlonal)

## 1.4.2. Diagnóstico diferencial

Não há características clínicas patognomónicas nem biomarcadores disponíveis que distingam com certeza a SGB de outros distúrbios que se assemelham a esta síndrome. (19,23,30) Por este motivo, as características clínicas são o principal marco para o diagnóstico da SGB. Existe uma lista extensa de doenças que podem ser clinicamente parecidas à SGB ou suas variantes e que podem, frequentemente, conduzir a um diagnóstico errado (Tabela 4). (23)

Em pacientes com a clínica típica de SGB o diagnóstico geralmente é fácil, enquanto em pacientes com manifestações atípicas o diagnóstico pode ser difícil. Assim, mesmo nos casos mais clássicos é recomendada a realização de PL para excluir outras doenças. O diagnóstico diferencial desta síndrome inclui doenças infecciosas, malignas e disfunções da junção neuromuscular (JNM). (3)

<p><b>Tabela 4: Diagnósticos diferenciais da SGB e algumas das suas principais características (Adaptado e traduzido de [20])</b> (LCR - Líquido Céfalorraquidiano; PAMC - Potenciais de Ação Musculares Compostos)</p>	
<p><b><u>Mielopatia aguda</u></b> <b><u>(mielite transversa, compressão medular, enfarte medular)</u></b></p>	<p>Hiperreflexia e sinal de Babinski presente; trauma; ausência de doença precedente. Exames eletrodiagnósticos normais.</p>
<p><b><u>Neuropatia vasculítica</u></b></p>	<p>Polineuropatia assimétrica ou mononeuropatias multifocais; sintomas sistêmicos dolorosos; envolvimento multi-orgânico; presença de marcadores serológicos; ausência de doença precedente. LCR normal. Exames eletrodiagnósticos demonstrando polineuropatia axonal.</p>
<p><b><u>Poliomielite</u></b></p>	<p>Áreas endêmicas; odinofagia, febre, náuseas, vômitos, cefaleias, neuropatia motora inferior de início agudo com mialgias e fasciculações. LCR com pleocitose. Exames eletrodiagnósticos demonstrando neuropatia motora inferior.</p>
<p><b><u>Miastenia Gravis</u></b></p>	<p>Fraqueza dos membros, ocular (diplopia) e bulbar (disartria) sem sintomas sensoriais; sintomas flutuantes; ausência de doença precedente. Padrão de fraqueza descendente. LCR normal. A estimulação nervosa repetitiva demonstra uma rápida redução dos PAMC.</p>
<p><b><u>Botulismo</u></b></p>	<p>Mais comum em crianças e adultos em risco. Náuseas, vômitos, obstipação, diplopia, oftalmoplegia, ptose, visão turva, disfagia, disartria e retenção urinária. Padrão de fraqueza descendente. LCR normal. A estimulação nervosa repetitiva demonstra uma rápida redução dos PAMC.</p>
<p><b><u>Metais pesados e outras toxinas</u></b></p>	<p>Exposição conhecida; neuropatia acompanhada por sintomas sistêmicos; ausência de doença precedente; predomina uma dor neuropática em queimadura; LCR sem grandes alterações. Exames eletrodiagnósticos demonstrando polineuropatia axonal.</p>
<p><b><u>Difteria</u></b></p>	<p>Mais comum em países em desenvolvimento; paciente com odinofagia recente, febre e neuropatias cranianas múltiplas (ex. diplopia, disartria, disfagia). LCR semelhante ao da SGB com dissociação albuminocitológica. Exames eletrodiagnósticos demonstrando polirradiculoneuropatia axonal.</p>
<p><b><u>Doença de Lyme</u></b></p>	<p>Áreas endêmicas durante a época das carraças; meningite, febre, mialgias, artralgias e paralisia facial. Local de picada de carraça e erupção cutânea. LCR com pleocitose. Exames eletrodiagnósticos demonstrando polirradiculoneuropatia axonal.</p>

<p><u>HIV</u></p>	<p>SGB é comum em pacientes com HIV, aparecendo durante a seroconversão. LCR com pleocitose. Exames eletrodiagnósticos demonstrando polirradiculoneuropatia desmielinizante.</p>
<p><u>CMV</u></p>	<p>Em pacientes com HIV em estágios tardios. Fraqueza rapidamente progressiva dos membros inferiores e dor (que poupa os membros superiores). LCR com pleocitose. Exames eletrodiagnósticos demonstrando polirradiculopatia axonal.</p>
<p><u>Miopatia ou polineuropatia do doente crítico</u></p>	<p>Tetraparésia em pacientes críticos. LCR sem grandes alterações. Exames eletrodiagnósticos demonstrando características neuropáticas axonais e miopáticas.</p>

## 1.5. Histopatologia

Na PDIA, o ataque às raízes nervosas e aos nervos periféricos é mediado por infiltração linfocitária multifocal e por uma desmielinização segmentar intensa associada aos macrófagos (Figura 2). (2,7,19) Foi proposta a hipótese de que a distribuição desta inflamação está correlacionada com a clínica, refletindo a disfunção da “barreira sangue-nervo” (BSN) nestes locais. A maioria das lesões ocorre nas raízes ventrais, nervos espinhais proximais e nervos cranianos inferiores. (12)

A imunidade humoral também parece ter um papel na patogênese, já que a ligação dos anticorpos às células de Schwann desencadeia a ativação do complemento, conduzindo ao recrutamento de macrófagos e destruição da mielina. (10)

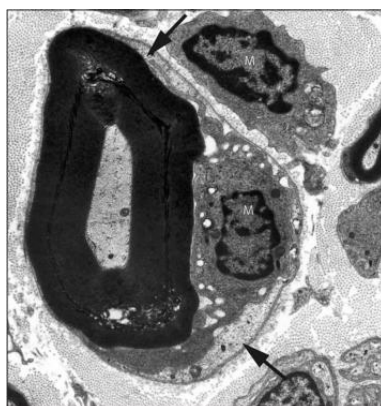
Estudos sugeriram a existência de 2 padrões de desmielinização. No primeiro, os macrófagos penetram na lâmina basal das células de Schwann aparentemente normais e “arrancam” as lamelas de mielina. O segundo padrão envolve uma “repartição vesicular da mielina”, fazendo com que as bainhas de mielina adquiram o aspeto de “bolas de sabão”. Nestes últimos casos, os macrófagos entram nas fibras lesadas com o objetivo de removerem a mielina. Este padrão pode correlacionar-se com a presença de imunoglobulinas e produtos do complemento no exterior das células de Schwann. (2)

Nos casos mais severos de PDIA, os mediadores e células inflamatórias podem induzir perda axonal, fenómeno designado por degeneração secundária. (10)

Na NAMA, ao contrário da PDIA, os macrófagos invadem o espaço entre as células de Schwann e os axónios, deixando as bainhas de mielina intactas, ou seja, há escassez de inflamação linfocítica e desmielinização (Figura 3). (2,7,10,12) As duas primeiras alterações a serem encontradas nestes casos são o alongamento do nódulo de Ranvier seguido do recrutamento de macrófagos para a região nodal. (7) Este alongamento do nódulo é um fenómeno reversível responsável pela disfunção da transmissão dos impulsos eléctricos. (7,31) Para além da deposição de IgG e complemento no axolema nodal e internodal, alguns axónios motores podem experimentar uma degeneração Walleriana em casos graves. (19,32) Este processo ocorre quando uma fibra nervosa é seccionada, ocorrendo uma subsequente degeneração do axónio distalmente à secção. (33)

A NAMSA partilha muitas características com a NAMA, diferindo uma da outra pela extensão do envolvimento sensorial. Na primeira, a degeneração das fibras sensoriais é mais extensa, sendo que o ataque resultante é mais severo e de maior duração, conduzindo a uma degeneração Walleriana mais intensa e difusa em axónios tanto motores como sensoriais. (7)

A patologia da SMF não está plenamente definida, já que esta doença na sua forma clássica raramente é fatal. Alguns pacientes que evoluem de ataxia e oftalmoparesia para paralisia demonstraram ter algumas características típicas de PDIA, incluindo evidências de desmielinização. No entanto, são necessários mais estudos nesta área. (2)



**Figura 2:** Fibra nervosa de paciente com PDIA (Adaptada e traduzida de [26]). Eletromicrografia mostra um macrófago (M) que atravessou a membrana basal da célula de Schwann e “arrancou” o citoplasma abaxonal desta célula (setas).

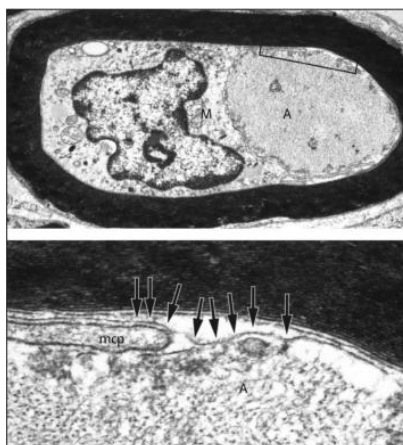


Figura 3: Fibra nervosa de paciente com NAMA (Adaptada e traduzida de [26]). O painel inferior é uma ampliação da caixa do painel superior. Eletromicrografia mostra um macrófago (M) que invadiu o espaço periaxonal e o axolema (setas) em redor do axônio (A). (mcp: processo macrofágico).

## 1.6. Terapêutica

O tratamento da SGB combina as medidas de suporte multidisciplinares e a imunoterapia, nomeadamente a plasmaferese e imunoglobulina intravenosa (IVIg). A terapia psicossocial também tem interesse para melhorar a qualidade de vida destes pacientes. (3,7,34)

### a) Medidas gerais de suporte

Sabendo que cerca de 25% dos pacientes evoluem para insuficiência respiratória, as medidas de suporte são um dos principais pontos-chave do tratamento. Estes cuidados envolvem a monitorização regular das funções respiratória, bulbar e autonómica. (3,7,19)

As causas mais comuns de morte nestes doentes são a infeção, o tromboembolismo e a instabilidade autonómica. Assim, é importante ter atenção às infeções pulmonares ou urinárias, já que 50% dos casos mais graves acabam por desenvolver uma ou outra. (12) Nos pacientes acamados está também recomendada a profilaxia para o tromboembolismo venoso com compressão mecânica e/ou anticoagulação subcutânea. Relativamente ao controlo autonómico é essencial evitar tratar de forma agressiva as flutuações na pressão arterial, assim como evitar o uso de anti-hipertensores de longa ação. (7)

### b) Plasmaferese

O papel da plasmaferese na SGB baseia-se na remoção direta da circulação sanguínea de fatores humorais que estão envolvidos na patogénese desta doença, nomeadamente os

autoanticorpos, complexos imunes, complemento, citocinas e outros mediadores inflamatórios inespecíficos. (5,7,35)

Certos estudos demonstraram que a plasmaferese realizada durante as duas primeiras semanas de início dos sintomas é capaz de reduzir o número de pacientes com necessidade de ventilação assistida, bem como de proporcionar um início mais precoce da recuperação motora, nomeadamente a deambulação independente. (7)

A plasmaferese envolve a remoção de cerca de 3-6L de plasma durante várias horas e a sua substituição por albumina, ou em certos casos, por plasma fresco congelado, num volume de 50 cc/kg efetuada por 5 vezes durante 5 a 10 dias até perfazer um total de 250 cc/kg. Está confirmado que a administração de maiores volumes não acrescenta benefício. Por outro lado, parece estar provado que os pacientes com SGB leve (capazes de andar ou de ficar em pé sem ajuda, mas incapazes de correr) têm mais benefício com apenas 2 ciclos de plasmaferese, enquanto os pacientes com SGB moderado (incapazes de ficar em pé sem ajuda) beneficiam mais de 4 ciclos. (7)

As principais complicações desta técnica são: pneumotórax, hipotensão, sépsis, embolia pulmonar, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia e alteração dos parâmetros da coagulação. Nos pacientes submetidos a plasmaferese é importante monitorizar o pulso, a pressão arterial e o balanço corporal de fluidos. (7)

#### c) Imunoglobulina Intravenosa (IVIg)

Foi proposto que a IVIg pode interferir com moléculas co-estimuladoras envolvidas na apresentação de antígenos, assim como parece estar envolvida na modulação de autoanticorpos, citocinas e produção de moléculas de adesão. Pode interferir com a proliferação de linfócitos T e suprimir a função das células NK. Consegue também impedir a ativação do complemento e a formação do complexo de ataque à membrana (MAC). (5,7)

A dose total recomendada de IVIg é de 0,4g/kg/dia ao longo de 2 a 5 dias, preferencialmente durante as primeiras duas semanas da doença. Os efeitos adversos consistem em cefaleias, mialgias, artralgias, febre, reações vasomotoras, e muito raramente, anafilaxia. Os efeitos mais leves são melhor tolerados com taxas de infusão mais lentas. (3,5,7,36)

#### d) Corticoesteróides

Os corticoesteróides não são úteis nem recomendados para o tratamento da SGB. Isto parece estar relacionado com o facto de os esteróides inibirem os macrófagos, que são agentes essenciais na limpeza das fibras nervosas lesadas e na regeneração nervosa. (3,7,16,37)

e) Plasmaferése “Versus” IVIg

Com base em alguns estudos, não ficaram demonstradas diferenças significativas na eficácia de cada uma delas, sendo ambas consideradas igualmente efetivas. (7,38) No entanto, está provado que nos casos de instabilidade hemodinâmica é preferível a IVIg, estando a plasmaferése contraindicada. (7) Em contrapartida, a plasmaferése é preferida em pacientes com hiperviscosidade, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica ou deficiência congênita de IgA. (12) Em muitos hospitais, a IVIg tem sido utilizada preferencialmente à plasmaferése pelos seus escassos efeitos adversos e fácil administração, apesar de ser mais dispendiosa. (3,7,12,39) No entanto, nos pacientes com doença mais grave que não melhoram após administração de IVIg ou plasmaferése, o tratamento torna-se complicado. Assim sendo, conclui-se que não há benefício em tratar com IVIg pacientes que já foram submetidos a plasmaferése. (3,7) Está também provado que a terapêutica combinada das duas modalidades não é mais efetiva do que cada uma isoladamente. (40)

Cerca de 10-20% dos pacientes com SGB que foram tratados com IVIg ou plasmaferése sofrem uma deterioração do estado após uma melhoria inicial. Pensa-se que isto seja o resultado de uma resposta autoimune prolongada com conseqüente necessidade de terapêutica de maior duração. Nestes casos de “flutuação relacionada com o tratamento” é aceitável tentar um novo ciclo de IVIg, mas ainda não está provado se esta nova tentativa será benéfica, principalmente naqueles que responderam apenas ligeiramente ao ciclo anterior. (12)

## 1.7. Prognóstico

De uma forma geral, o prognóstico pode ser considerado bom, já que cerca de 80% dos casos de SGB apresentam uma recuperação lenta mas completa, enquanto os restantes 20% acabam por ficar com défices neurológicos residuais e são incapazes de voltar a deambular sem ajuda nos 6 meses seguintes. Estas sequelas foram mais evidentes a nível dos membros inferiores e registaram-se casos de disautonomia persistente. (3,7,12)

A taxa de mortalidade ronda os 3-10% (3,4,7,20), frequentemente causada por alguma complicação da SGB, como infeção ou tromboembolismo. A taxa de recidiva é de cerca de 5-10% e geralmente ocorre nas primeiras 8 semanas. Nestes casos é importante considerar diagnósticos alternativos, nomeadamente a PDIC. (7,24)

Existem algumas escalas de pontuação prognóstica, entre as quais se destaca a “Erasmus GBS Outcome Scale” (EGOS). Esta escala permite prever a probabilidade de um paciente voltar a deambular de forma independente num prazo de 6 meses. Pode ser calculada a partir

da segunda semana de início dos sintomas, utilizando como variáveis: a idade, presença de diarreia precedente e a escala de incapacidade da SGB (Tabela 5). A EGOS, para além de ser usada para avaliar o prognóstico, pode também ser útil em ensaios clínicos com o objetivo de testar novos tratamentos direccionados para os pacientes com pior prognóstico. (36,41)

A mEGOS corresponde à escala de EGOS modificada e tem algumas vantagens sobre esta última, nomeadamente o facto de poder ser aplicada logo na primeira semana de sintomas coincidindo com o período em que o tratamento é mais eficaz, bem como permitir prever o deambular independente num prazo de apenas 4 semanas. Este modelo permite a identificação precoce de pacientes com mau prognóstico que possam participar em futuros estudos de terapêutica. (36)

Há vários fatores que se correlacionam com um mau prognóstico: idade avançada (>40-50 anos); rápido início da doença (<7 dias); dependência de ventilação mecânica; PAMC muito reduzidos (<20% LIN); infeção prévia por CMV ou *C. jejuni* e EGOS estimado na segunda semana  $\geq 5$ . (7,42)

Tabela 5: Escala de incapacidade da SGB, adaptada de Hughes <i>et al.</i> (1978) (Adaptado e traduzido de [23])	
0	O paciente está saudável
1	O paciente tem sinais ou sintomas menores e é capaz de correr
2	O paciente é capaz de andar 10 metros ou mais sem assistência mas é incapaz de correr
3	O paciente é capaz de andar 10 metros através de um espaço aberto com ajuda
4	O paciente está acamado ou confinado a cadeira de rodas
5	O paciente necessita de ventilação assistida pelo menos em parte do dia
6	Morte

## Capítulo 2- Fisiopatologia

### 2.1. O papel dos gangliosídeos

Os gangliosídeos são glicoesfingolípídeos que contêm um ou mais resíduos de ácido siálico. (24,43) Apesar de estarem presentes em vários tecidos e líquidos corporais, eles são encontrados predominantemente no sistema nervoso. Atualmente já foram identificados, em vertebrados, 188 gangliosídeos diferentes, facto que pode ser justificado pela diversidade na estrutura das suas cadeias de oligossacarídeos. (44)

Na superfície celular, os gangliosídeos fazem parte de microdomínios da membrana plasmática (jangadas lipídicas) juntamente com outras proteínas, esfingomiélin e colesterol. Aqui, eles são responsáveis pelo reconhecimento e adesão celulares, bem como pela transdução de sinal. Por outro lado, também participam na regulação de inúmeras funções celulares, tais como: modulação dos recetores de sinalização (como os fatores neurotróficos), neurotransmissão e interação com proteínas reguladoras do sistema nervoso. Para além de se localizarem nas membranas plasmáticas, os gangliosídeos podem ser encontrados em organelos intracelulares, como as membranas nucleares, e foi recentemente questionado o seu papel na homeostasia intranuclear e intracelular do cálcio. (44)

Durante o neurodesenvolvimento são observadas mudanças importantes na expressão dos gangliosídeos, que parecem ser motivadas pelas diferentes funções que cada um desempenha. De um modo geral, nos cérebros de vertebrados em estágios embrionários precoces predominam gangliosídeos mais simples, nomeadamente GM3 e GD3. Por outro lado, nos estágios mais tardios prevalecem GM1, GD1a, GD1b e GT1b, que são considerados gangliosídeos mais complexos. (44)

É importante realçar que algumas regiões do SNP são particularmente vulneráveis ao ataque autoimune na SGB, como é o caso dos gânglios das raízes dorsais e da JNM. Isto acontece porque estas zonas são ricas em gangliosídeos e carecem de BSN, facilitando o acesso aos autoanticorpos circulantes. (45,46)

Para além disto, os diversos gangliosídeos apresentam uma distribuição preferencial nos nervos periféricos, por exemplo, os GM1 estão concentrados nos axónios e na mielina das fibras nervosas motoras, enquanto os GQ1b são encontrados essencialmente na mielina dos nervos oculomotores. (1) Há alguns estudos que demonstram que esta distribuição se correlaciona com as manifestações clínicas apresentadas (4), havendo outros que refutam esta conclusão. (2) Parece que mais importante que a distribuição é a densidade ou

configuração dos gangliosídeos, assim como a sua acessibilidade durante a resposta imune. (26)

Novas estratégias terapêuticas tendo como alvo os gangliosídeos podem representar uma promissora opção para a SGB. (44)

## 2.2. Mimetismo Molecular

A SGB é considerada uma polineuropatia mediada imunologicamente. Esta afirmação pode ser comprovada pela presença de depósitos de complemento, imunoglobulinas e macrófagos nos nervos periféricos, bem como pela existência de citocinas inflamatórias, células T ativadas e anticorpos anti-gangliosídeo no sangue destes pacientes. (1)

A hipótese do “mimetismo molecular” foi proposta para várias doenças autoimunes como possível mecanismo através do qual certos agentes infecciosos podem induzir uma resposta imunitária cruzada. (1,47,48) Assim, num hospedeiro suscetível, são produzidos anticorpos contra o agente infeccioso estruturalmente semelhante aos gangliosídeos, bem como contra os próprios gangliosídeos nos nervos periféricos, conduzindo à desmielinização e degeneração axonal, levando finalmente ao aparecimento da clínica característica da SGB. (44)

Para se poder concluir que uma doença resulta do mecanismo de mimetismo molecular é necessário que sejam cumpridos todos os seguintes critérios (15,43,49):

1. Existência de uma associação epidemiológica entre o agente infeccioso e o aparecimento da doença;
2. Identificação de células T ou de anticorpos dirigidos contra antígenos autólogos;
3. Existência de semelhança entre o agente infeccioso e o antígeno alvo;
4. Reprodução da doença em modelo animal

A SGB cumpre todos os quatro critérios, comprovando a teoria supramencionada. (43) Resumindo, existem dois requisitos importantes a ter em consideração: tem que haver uma similaridade suficiente entre o agente infeccioso e o antígeno autólogo para que seja possível desencadear uma resposta imune cruzada, e simultaneamente tem que existir uma dissimilaridade suficiente entre eles para que seja possível quebrar o mecanismo de tolerância imunológica. (1,50)

## 2.3. Mecanismos Imunológicos na SGB

A SGB é presumivelmente uma doença autoimune. No entanto, a sua patogênese molecular específica ainda permanece incerta. O único modelo animal experimental para a SGB é a Neurite Autoimune Experimental, que apesar de se assemelhar histopatologicamente à PDIA, apresenta várias desvantagens e diferenças relativamente à doença humana. (5) Vários estudos têm mostrado o envolvimento de praticamente todos os componentes de ambos os sistemas imunes celular e humoral. (7)

### 2.3.1. Resposta Imune Celular

Como mencionado anteriormente, a SGB consiste numa doença inflamatória imuno-mediada que afeta a mielina e os axónios dos nervos periféricos. O sistema imunitário do hospedeiro (nomeadamente linfócitos T, monócitos e citocinas) responde ao agente desencadeante com a produção de anticorpos contra os próprios gangliosídeos e, como resultado, é iniciada uma cascata inflamatória que será responsável pela desmielinização do SNP. (5)

As citocinas inflamatórias podem contribuir para a rutura da BSN, permitindo, assim, que as células imunes tenham acesso direto à mielina e às células de Schwann, levando a alterações na condução nervosa. As células de Schwann podem, por sua vez, influenciar a cascata inflamatória ao estimular a produção de mais citocinas e substâncias tóxicas. Estas citocinas acabam por atacar os gangliosídeos, neurónios ou axónios, conduzindo às anormalidades neurofisiológicas características da SGB. (5)

Estudos recentes demonstraram que, durante as fases “plateau” e de recuperação, há uma mudança de resposta imune Th1 para Th2, sugerindo que a resposta imune mediada por Th2 possa contribuir para a melhoria do curso da doença. Foi ainda proposto que a IL-17, produzida pelas células Th17, possa exercer efeitos sinérgicos com outras citocinas pró-inflamatórias. (5) Para além disto, são encontrados durante a fase aguda doença, níveis aumentados de IL-6, IL-2 e seu recetor, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , moléculas de adesão e metaloproteinases da matriz (MMP), que são considerados marcadores de ativação das células T. (12,51)

Os macrófagos também são células essenciais no processo de dano nervoso, principalmente na fase efetora da doença. Eles estão envolvidos na fagocitose e libertação de citocinas pró-inflamatórias. Estas células são responsáveis pelo início da fase de reparação, assumindo quer a limpeza dos restos de mielina, quer a estimulação mitogénica capaz de causar a proliferação das células de Schwann. (5)

Quando a desmielinização é intensa, ela é seguida de degeneração axonal. O grau de remielinização e regeneração axonal vai correlacionar-se com a recuperação clínica. (51)

### 2.3.2. Resposta Imune Humoral

Em 50% dos doentes com SGB, anticorpos contra vários gangliosídeos são encontrados nos nervos periféricos. Com base na hipótese do mimetismo molecular, tem sido proposto que a produção de autoanticorpos é induzida por agentes infecciosos (ou outros desencadeantes) devido à semelhança de epítomos, e eles parecem estar envolvidos na patogênese da doença. Estes autoanticorpos podem afetar os canais de sódio nos nódulos de Ranvier, levando a falhas na condução nervosa. Este processo é facilitado pelas células T que, ao quebrarem a BSN, permitem o acesso destes anticorpos aos antígenos da mielina originando a lesão nervosa. (5)

Posteriormente à ligação dos anticorpos aos antígenos presentes nas células de Schwann, verifica-se a ativação do sistema de complemento e a formação do MAC, que é seguida por destruição da mielina. (5,10) A deposição de complemento é observada principalmente na fase aguda progressiva da doença, assumindo um papel crucial no dano nervoso. (16) Isto tem implicações terapêuticas relevantes, no sentido em que fármacos anti-complemento podem ser bastante úteis. (10)

Por outro lado, é possível que os anticorpos anti-gangliosídeo possam exercer efeitos independentes do complemento. Por exemplo, a ligação dos anticorpos aos antígenos pode afetar diretamente a libertação de neurotransmissores sinápticos ao reduzir o influxo de cálcio e induzir bloqueio sináptico. (16)

Há situações onde os autoanticorpos têm como alvo pares de gangliosídeos, designados “complexos”, em vez de um só gangliosídeo específico. (16,52) Como grande parte destes glicoesfingolípidos estão agrupados nas jangadas lipídicas, podem formar-se complexos de gangliosídeos nas membranas plasmáticas das células nervosas, funcionando como novos epítomos que podem ser atacados por anticorpos. (53) No entanto, são necessárias mais investigações para determinar a correlação destes complexos com a clínica, bem como o seu papel na patogênese da SGB. (44)

Em resumo, diversos fatores desencadeantes podem induzir uma resposta imune que irá culminar no aparecimento da SGB. A resposta imune depende tanto de fatores do hospedeiro como de fatores relacionados com o agente agressor. A imunidade celular e a imunidade humoral, associadas respetivamente aos linfócitos T ativados e aos autoanticorpos, contribuem, em conjunto, para a doença. Assim, estas células T estimulam os linfócitos B a produzir anticorpos, ao mesmo tempo que estimulam o recrutamento de macrófagos. Estes anticorpos podem sofrer uma reação cruzada com gangliosídeos específicos, levando à

ativação do complemento. (51) Por fim, a extensão do dano nervoso vai depender de múltiplos fatores, com consequentes repercussões na clínica. (5)

## 2.4. Fatores de risco

### 2.4.1. Fatores desencadeantes

#### a) Infeções

A SGB é considerada uma doença pós-infecciosa, visto que cerca de 75% dos pacientes relatam uma infecção precedente, geralmente entre uma a três semanas antes do início dos sintomas neurológicos. Os doentes referem uma infecção aguda predominantemente respiratória ou gastrointestinal. Na maioria dos casos, quando surge a clínica da SGB, a infecção já regrediu. (1) Em contrapartida, o risco global de desenvolver esta doença após uma infecção é muito baixo. (3)

Cerca de um terço destas infecções são provocadas por *C. jejuni*, uma causa comum de enterite bacteriana em todo o mundo. (12) Os serótipos Penner O:19 e Penner O:41 são os mais frequentemente associados à SGB. No entanto, apenas 1 em cada 1000 pacientes com enterite por *C. jejuni* irá desenvolver a SGB, sugerindo que fatores do hospedeiro também estejam envolvidos. (5,54) Vários estudos demonstraram que a infecção por *C. jejuni* está associada predominantemente à disfunção axonal primária (NAMA e NAMSA), apesar de também poder ocorrer com o subtipo desmielinizante. Para além disto, parece que os pacientes com SGB após infecção por *C. jejuni* têm uma doença mais severa, com maior risco de danos neurológicos irreversíveis e maior necessidade de ventilação mecânica. (27) Em contrapartida, a gravidade da doença causada pelo *C. jejuni* não parece estar associada a um maior risco de desenvolvimento da SGB. (5)

O lipooligossacarídeo (LOS) é constituído por glicolípidos e está localizado na membrana externa das bactérias Gram-negativas. (55) O LOS do *C. jejuni* contém glicoconjugados que compartilham epítomos com a mielina dos nervos periféricos, incluindo GM1, GD1a, GT1a e GD3. (56) Após a infecção inicial, o sistema imune reage, produzindo anticorpos contra o *C. jejuni*. Devido ao mimetismo molecular, estes anticorpos vão também atacar os gangliosídeos semelhantes nos nervos periféricos. (57,58)

De salientar que os anticorpos anti-LOS/gangliosídeos existem nos indivíduos normais como parte da defesa inata contra bactérias, sendo principalmente do tipo IgM. A quantidade e afinidade destes anticorpos são controladas pela tolerância imunológica, daí que 99% dos indivíduos infetados por *C. jejuni* não desenvolvam significativamente anticorpos anti-

LOS/gangliosídeos nem SGB. Nesta doença, há uma mudança na classe dos anticorpos, que se transformam em IgG fixadores do complemento, IgG1 ou IgG3. (20)

Outros microrganismos envolvidos são, por ordem decrescente de frequência: CMV, Epstein-Barr, *Mycoplasma Pneumonia*, *Haemophilus Influenzae*, vírus Influenza A, vírus das Hepatites A, B e E e, ainda, o HIV. (3,59,60)

O CMV é o segundo agente infeccioso mais comum na SGB. No entanto, a SGB após infecção por CMV apresenta algumas diferenças relativamente à infecção por *C. jejuni*: os pacientes são mais jovens; a doença tem uma fase precoce mais grave com elevada frequência de insuficiência respiratória; frequentemente há alterações sensoriais graves, envolvimento dos pares cranianos e é comum a presença de anticorpos anti-GM2. (26,53)

#### b) Vacinação

Como as vacinas exercem efeitos sobre o sistema imune, foi sugerido que as imunizações podem causar SGB através de vários mecanismos (61,62):

- 1) Mimetismo molecular, através do qual epítopos de uma vacina viva ou atenuada conseguem desencadear uma resposta autoimune;
- 2) Destruição direta da mielina e dos axónios por parte do vírus e seus produtos existentes na vacina;
- 3) Influência de fatores do hospedeiro e de polimorfismos genéticos, resultando em suscetibilidade individual.

É importante realçar que uma associação causal entre uma vacina e subsequente aparecimento da SGB é difícil de demonstrar, não havendo marcadores biológicos específicos indicativos desta relação causa-efeito. (61,62)

Foram implicadas as vacinas contra: o vírus Influenza, a raiva, a difteria e tétano, meningite C, sarampo e parotidite, hepatite, *Haemophilus Influenzae* tipo B, varíola e a vacina oral contra a poliomielite. (12,63) As evidências mais fortes da existência de uma associação causal entre vacinas e SGB aconteceram apenas com a vacina para o vírus Influenza responsável pela gripe suína de 1976 e formulações antigas da vacina da raiva. Para os restantes casos, os dados epidemiológicos são muito limitados, levando a resultados inconclusivos. (5)

Existem algumas circunstâncias, nomeadamente em indivíduos com antecedentes prévios de SGB (há menos de 3 meses) que requerem especial cuidado, já que estes apresentam um maior risco de desenvolvimento da doença do que as pessoas sem história prévia. Assim, nestes casos, a probabilidade de recorrência após vacinação encontra-se aumentada. No entanto, o benefício obtido com a vacinação na prevenção das doenças, com consequente

redução da morbidade e mortalidade, necessita de ser ponderado relativamente ao baixo risco de desenvolvimento de SGB após vacinação. (3)

c) Outros fatores

Vários outros eventos foram propostos como capazes de desencadear a doença, nomeadamente: cirurgia, trauma, linfoma de Hodgkin e outras doenças malignas hematológicas, lúpus eritematoso sistémico, pacientes imunossuprimidos após transplante de medula ou de órgão sólido, gravidez e certos fármacos. (6,11,12) No entanto, ainda persistem muitas dúvidas, já que nem todos estes fatores estão totalmente comprovados como causadores da doença e são necessários mais estudos sobre este assunto. (11)

## 2.4.2. Fatores genéticos

O risco de SGB após infeção por *C. jejuni* é muito baixo, daí que se possa concluir que a suscetibilidade individual, bem como certos polimorfismos genéticos associados ao *C. jejuni*, assumam um papel relevante. (12,14) As seguintes evidências demonstram precisamente a importância destes fatores (5,13):

- 1) Algumas espécies de *C. jejuni* contendo epítomos semelhantes aos gangliosídeos GM1 não induzem a produção de anticorpos anti-gangliosídeo;
- 2) Há alguns casos de SGB em indivíduos dentro da mesma família;
- 3) Indivíduos diferentes podem desenvolver diferentes subtipos da doença.

As doenças autoimunes são frequentemente associadas a antígenos HLA e a presença desta associação constitui um dos critérios essenciais para o diagnóstico de uma doença autoimune. A SGB destaca-se precisamente pela ausência desta associação. (13) Por outro lado, os motivos pelos quais os homens são mais afetados do que as mulheres ainda estão por esclarecer, embora tenham sido propostas influências hormonais ou ambientais. (11,13,26,64)

A maioria das investigações não demonstrou qualquer associação entre a SGB e os antígenos HLA classe I e II, exceto talvez uma menor frequência do alelo DR5 nestes doentes, quando comparados com controlos. No entanto, há estudos que demonstraram uma associação entre certas moléculas DBQ1 e DRB1 com a PDIA mas não com a NAMA. Está também demonstrado que o género não tem qualquer influência na relação entre HLA e SGB. (11,13,26,64)

Outro sistema que poderia estar implicado no desenvolvimento da SGB pós-infecciosa é o sistema CD1. Estas moléculas são especializadas em capturar e apresentar antígenos a células T específicas. Existem 5 genes CD1 (A, B, C, D e E) que exibem polimorfismos limitados. Alguns estudos evidenciaram que portadores de polimorfismos CD1E e CD1A tinham

maior risco de desenvolver a doença. No entanto, estudos mais recentes não demonstraram qualquer relação significativa entre os polimorfismos do gene CD1 e a SGB. (13,19,65)

O TNF é uma citocina envolvida na inflamação e imunidade. Há vários estudos contraditórios sobre o seu papel, no entanto, investigações recentes chegaram à conclusão de que existem dados suficientes para afirmar que polimorfismos do TNF podem influenciar a suscetibilidade à SGB. (13)

Por fim, há evidências de que determinados genes possam influenciar a gravidade da SGB, apesar de não parecerem aumentar o risco de doença. Alguns destes genes são os que codificam: os recetores de células T, a MBL (lectina ligante de manose), os recetores de glicocorticóides e as MMP. No entanto, estes resultados necessitam de mais estudos para poderem ser confirmados. (13)

Em suma, há um conjunto de genes candidatos que têm vindo a ser investigados para a SGB. Os genes que demonstraram alguma associação com a doença estão implicados na sua patologia, sendo importante fazer a distinção entre genes que aumentam a suscetibilidade à doença e genes que alteram a gravidade desta. Por outro lado, a forte correlação da SGB com as infeções sugere que genes responsáveis pela resposta imune inata possam ser importantes. (13)

## 2.5. Fisiopatologia de cada variante: visão global

Ainda que muitos aspetos relacionados com a patogénese e etiologia da SGB sejam incompreendidos, sabe-se que esta é uma patologia multifatorial influenciada por diversos fatores modificadores da doença.

O ataque autoimune começa com um evento desencadeante inicial, frequentemente uma infeção por *C. jejuni*. Verifica-se então uma ação sinérgica entre fatores relacionados com a bactéria, nomeadamente a especificidade do seu LOS, e fatores do hospedeiro, como o estado imune do indivíduo e os polimorfismos genéticos. Esta interação vai ser reponsável pelo início de uma resposta imune direccionada à eliminação do agente infeccioso, ocorrendo ativação dos linfócitos T e B, libertação de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. No entanto, devido ao mimetismo molecular, os anticorpos produzidos pelos linfócitos B vão reagir não só contra os antígenos bacterianos mas também contra os próprios gangliosídeos do hospedeiro. Estes autoanticorpos, em conjunto com o recrutamento dos macrófagos e a ativação do complemento vão levar à disfunção dos nervos periféricos (desmielinização e/ou degeneração axonal) e disfunção da condução nervosa, responsáveis pela fraqueza típica e eventualmente pelos défices sensoriais. (66)

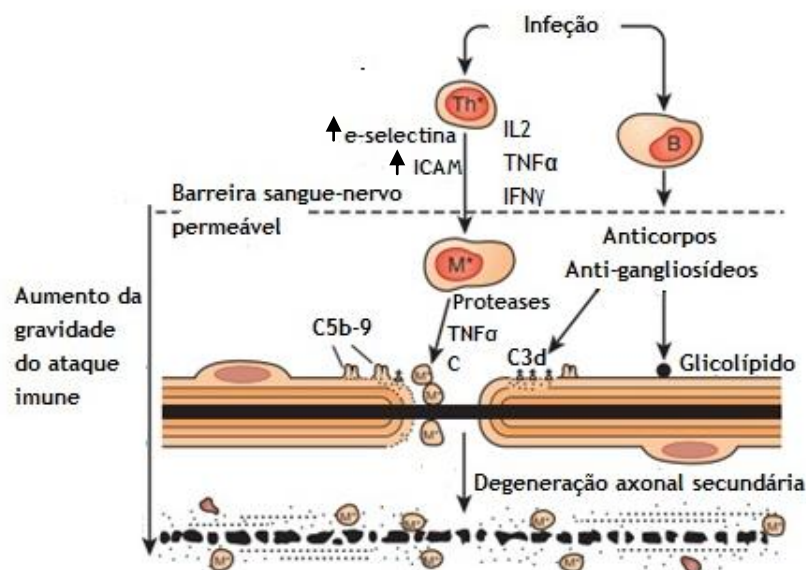
A extensão do dano nervoso, influenciada pela distribuição dos gangliosídeos, ativação do complemento e especificidade/afinidade dos anticorpos, juntamente com fatores prognósticos, como a idade, diarreia e gravidade inicial da doença, são os outros dois grupos de fatores modificadores da doença. Eles estão diretamente relacionados com a capacidade de reparação nervosa, a resposta ao tratamento e a recuperação clínica. (66)

### 2.5.1. PDIA

A forma mais comum de SGB é a PDIA, sendo que aproximadamente dois terços dos casos aparecem semanas após uma infecção por qualquer um dos agentes infecciosos já mencionados anteriormente, destacando-se o *C. jejuni*. (20)

Através do mimetismo molecular, os epítomos presentes na superfície destes agentes vão reagir contra os próprios nervos periféricos, por meio de autoanticorpos. Os principais locais de ação destes anticorpos são a mielina paranodal, o axolema exposto dos nódulos de Ranvier e o componente pré-sináptico da JNM. Os axónios terminais também são afetados na PDIA. A deposição dos anticorpos e complemento nas células de Schwann e bainhas de mielina são o evento inicial que desencadeia a desmielinização mediada por macrófagos. A ativação do complemento leva à formação do MAC com consequente destruição do citoesqueleto dos axónios terminais e danos mitocondriais (Figura 4). (20)

Cerca de 14-25% dos casos de PDIA nos países desenvolvidos apresentam anticorpos anti-GM1. A presença destes anticorpos está correlacionada com um envolvimento predominantemente motor, bem como com uma taxa de recuperação mais lenta. Por outro lado, os doentes com PDIA e evidência de infecção precedente por CMV são mais suscetíveis a apresentar sintomas sensoriais e anticorpos anti-GM2. (2) Há estudos que demonstram que outros anticorpos podem estar envolvidos, como anti-GM1b, anti-LM1, anti-GD1b e anti-GalNac-GD1a. (16) Os pacientes com estes anticorpos têm maior probabilidade de infecção por *C. jejuni*, maior envolvimento motor e menor envolvimento sensorial ou craniano. (16)



**Figura 4- Fisiopatologia da PDIA (Adaptada e traduzida de [12]).** Uma infecção precedente pode desencadear a formação de autoanticorpos e linfócitos T auxiliares (Th) ativados. Citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) e moléculas de adesão (e-selectina, ICAM) facilitam a “quebra” da barreira sangue-nervo. Os anticorpos reagem com epítomos nas células de Schwann com consequente ativação do complemento. A deposição de produtos de ativação do complemento (C3d) e a formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9) leva a mudanças nas vesículas de mielina, seguido de recrutamento de macrófagos (M) e progressiva desmielinização. Inflamação intensa pode conduzir a uma degeneração axonal secundária. (B: células B; IL2: interleucina 2; ICAM: molécula de adesão intercelular; C: complemento).

### 2.5.2. NAMA e NAMSA

Os mecanismos subjacentes às variantes axonais parecem ser melhor compreendidos comparativamente ao subtipo desmielinizante. (2)

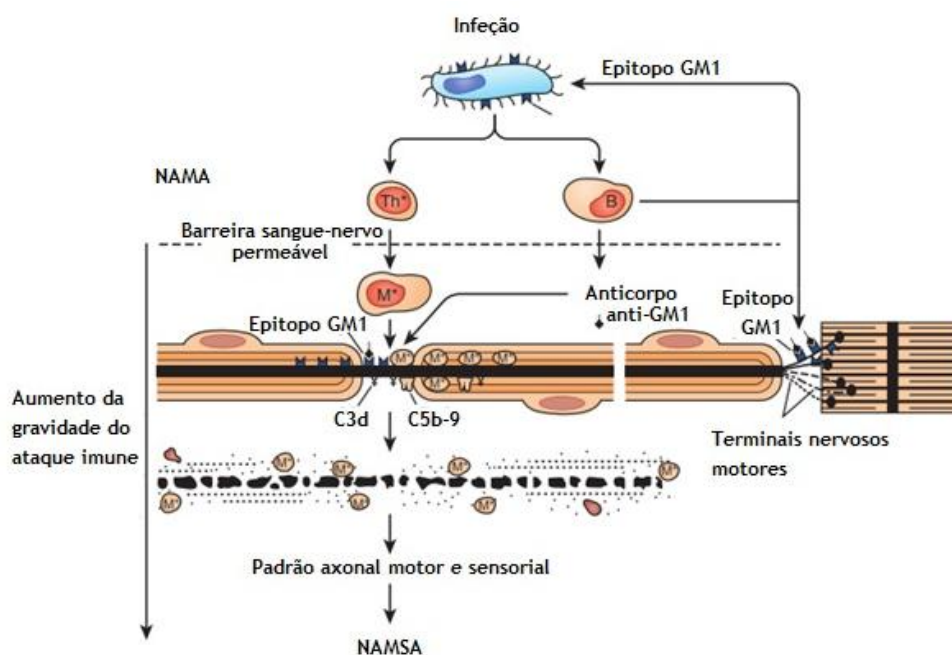
Está provado que o principal fator desencadeante destes subtipos é uma infecção por *C. jejuni*, que contém no seu LOS um epítipo semelhante aos gangliosídeos GM1 presentes nos nervos periféricos. (20) Seguindo a teoria já conhecida, o LOS da bactéria vai induzir a produção de autoanticorpos IgG, IgA e IgM contra os gangliosídeos do hospedeiro. (6) Os principais anticorpos produzidos na NAMA são anti-GM1 (64%), anti-GM1b (66%), anti-GD1a (45%) e anti-GalNac-GD1a (33%), traduzindo os principais gangliosídeos-alvo desta variante. (26,67,68) Estudos demonstram que a maioria destes anticorpos é do subtipo IgG, principalmente IgG1 e IgG3 fixadores do complemento. (2)

Nestas variantes, a imunopatologia é explicada pela ligação dos anticorpos e depósito dos produtos de ativação do complemento nos axónios. Na NAMA, esta ligação é feita exclusivamente nas fibras motoras, enquanto na NAMSA podem estar envolvidas fibras motoras e sensoriais. Os depósitos são predominantemente encontrados nos nódulos de Ranvier, apesar de também poderem estar presentes no axolema paranodal e internodal. (2) Estes achados permitem concluir que o ataque autoimune é primariamente dirigido aos

nódulos de Ranvier, apesar das células de Schwann também poderem estar envolvidas, já que nestes locais os GM1 são expressos em pequena quantidade (Figura 5). (67)

Um dos principais eventos resultantes desta resposta humoral é a disfunção dos canais de sódio e potássio, levando a um bloqueio da condução nervosa e consequente aparecimento da fraqueza muscular. (6,16,20,69) Foi proposto que os pacientes com NAMA que possuem anti-GM1 e rápida recuperação apresentam um bloqueio de condução axonal reversível, enquanto os que possuem anti-GM1 mas recuperação lenta e incompleta apresentam degeneração axonal. (2)

É importante destacar o papel dos macrófagos, já que estes são atraídos precocemente para os nódulos de Ranvier devido ao estímulo dos produtos do complemento. Estas células atravessam os espaços periaxoniais internodais e causam degeneração axonal. A extensão desta degeneração axonal parece estar relacionada com o prognóstico, visto que quanto maior o dano axonal, maior é a probabilidade de mortalidade, curso prolongado da doença e recuperação incompleta. (20)



**Figura 5: Fisiopatologia da NAMA e NAMSa (Adaptada e traduzida de [12]).** O mimetismo molecular entre epítopos semelhantes a GM1, presentes no LPS do *C. jejuni* e nas membranas axonais, pode causar uma resposta autoimune. Produtos ativados do complemento (C3d, C5b-9) e imunoglobulinas são encontrados nos nódulos de Ranvier e no axolema das fibras motoras. Macrófagos (M) são recrutados aos nódulos-avlo e invadem o espaço periaxonal, levando a uma degeneração Walleriana. A falha da barreira “sangue-nervo” nos nervos motores terminais pode aumentar a vulnerabilidade destes axônios distais aos anticorpos GM1 circulantes. (B: células B; LPS: lipopolissacarídeo).

### 2.5.3. SMF

A SMF é uma variante menos frequente e que geralmente tem um curso auto-limitado, com recuperação gradual e completa no espaço de semanas a meses. (6) Os principais eventos desencadeantes são as infecções (2), nomeadamente por *C. jejuni* (principalmente os serótipos HS:2 e HS:4). (6)

Mais de 85% dos pacientes com SMF possuem anticorpos anti-GQ1b que apresentam alta especificidade e sensibilidade para a doença. (2,6,70) Os gangliosídeos GQ1b são encontrados em grande quantidade nos nervos oculomotor, troclear e abducente, explicando assim a relação entre a presença destes anticorpos e a oftalmoplegia típica desta variante. (6) Para além destes, estão também documentados na SMF anticorpos anti-GD3, anti-GD1b, anti-GT1a e anti-GT1b. Os anticorpos anti-GT1 parecem estar associados à fraqueza orofaríngea. (2,12)

Para além da sua ligação aos nervos cranianos extraoculares, os anticorpos anti-GQ1b também se ligam aos nódulos de Ranvier e à mielina paranodal. (20) Esta distribuição permite concluir que estes anticorpos específicos são responsáveis pela lesão dos nervos extraoculares e das conexões sensoriais proprioceptivas, sendo ainda capazes de alterar os reflexos miotáticos. (2)

## Conclusão e perspectivas futuras

A SGB é uma doença desmielinizante que pode ser incluída no grupo das neuropatias periféricas autoimunes. Estas patologias surgem quando é quebrado o processo de tolerância imunológica para certos componentes dos nervos periféricos. (51)

Clinicamente, caracteriza-se pelo início agudo ou subagudo de fraqueza motora ascendente, arreflexia e eventualmente anormalidades sensoriais ou autónomas. Histologicamente, há evidências de infiltração linfocítica nas raízes nervosas e nervos periféricos, seguida de desmielinização mediada por macrófagos. Tudo isto leva a uma disfunção dos canais de sódio nos nódulos de Ranvier com consequentes alterações na condução nervosa e aparecimento da paralisia flácida típica. Pode ainda haver degeneração axonal que pode ser primária ou secundária à intensa inflamação nervosa. (30)

Atualmente, para além da terapia de suporte, os tratamentos disponíveis são a plasmaferése e a IVlg. O envolvimento de linfócitos, citocinas e complemento justifica a pesquisa de novos agentes biológicos. São necessários melhores tratamentos para a SGB com o objetivo de reduzir o número de pessoas que persistem com défices residuais. Novos agentes biológicos estão a ser explorados, nomeadamente os que têm como alvo: os fatores de ativação das células T e vias de sinalização intracelulares, as células B e os autoanticorpos, o complemento, as células T e citocinas chave, bem como a adesão celular e migração de células T. (51) Particularmente certos inibidores do complemento, como o eculizumab e o nafamostat mesilato, mostraram-se capazes de reduzir a lesão nervosa induzida por complemento, em alguns modelos animais. (16) São necessários mais ensaios clínicos controlados para avaliar estes grupos de fármacos. Por outro lado, os neuroprotetores também podem vir a revelar-se úteis. (4)

A SGB encerra um mau prognóstico em pelo menos 20% dos casos e deixa sequelas graves em grande percentagem de doentes. Assim, são cruciais critérios de diagnóstico mais sensíveis para a deteção da SGB, especialmente na fase inicial da doença quando o tratamento e a monitorização dos pacientes são mais efetivos na prevenção de complicações que podem ser ameaçadoras à vida.

Há inúmeras investigações relativas aos fatores de risco para esta doença. Os eventos precedentes mais comuns são as infeções, principalmente por *C. jejuni*. Pensa-se que esta bactéria exerça um efeito patogénico através do seu LOS, que contém glicolípidos semelhantes aos gangliosídeos dos nervos periféricos (incluindo GM1, GD1a, GT1a e GD3). Assim, através do “mimetismo molecular”, a resposta imunitária dirigida contra este agente externo assume as fibras nervosas como seus “alvos errados”. No entanto, outras causas

desencadeantes foram propostas, como vacinas, cirurgia, trauma ou neoplasias hematológicas, mas que necessitam de mais investigações que comprovem a sua importância.

Por outro lado, sabendo que o risco de SGB após infecção por *C. jejuni* é muito baixo, conclui-se que fatores genéticos assumem um papel crucial. Apesar disto, ainda são precisos mais estudos genéticos específicos para explorar um conjunto de genes candidatos. É necessário distinguir entre os genes que aumentam a suscetibilidade à doença, tal como os polimorfismos do TNF, e entre os genes que alteram a sua gravidade, como por exemplo os recetores de células T, a MBL ou as MMP.

Apesar da sua fisiopatologia ainda não estar claramente compreendida, a SGB é uma doença autoimune. Os principais alvos desta resposta são os gangliosídeos presentes no SNP. Existem diversas variantes clínicas, mas em todas parecem estar envolvidos mecanismos imunes celulares e humorais. Na PDIA, citocinas inflamatórias e moléculas de adesão são essenciais para a “destruição” da BSN, permitindo que os autoanticorpos circulantes atinjam as células de Schwann onde reagem com certos gangliosídeos aí localizados (como GM1). Verifica-se também a ativação do complemento, deposição dos seus produtos e formação do MAC, processos que contribuem para o recrutamento dos macrófagos responsáveis pela progressiva desmielinização. A NAMA e a NAMSA têm uma base imunológica semelhante, mas os principais anticorpos (anti-GM1, anti-GD1a e anti-GalNac-GD1a) e o complemento vão ligar-se aos axónios (motores no caso da NAMA; motores e sensoriais na NAMSA), resultando principalmente em degeneração axonal.

Várias questões ainda estão por ser respondidas, apesar de se saber que contribuem fatores quer do hospedeiro quer do agente. Algumas destas dúvidas estão relacionadas com o motivo pelo qual só uma pequena fração de indivíduos com infecção por *C. jejuni* desenvolve SGB e porque a tolerância imunológica é quebrada nestes indivíduos especificamente. Também ainda não está claro o motivo pelo qual o ataque autoimune pára espontaneamente, originando uma doença monofásica autolimitada. (2)

Para além disto, ainda há muitos pontos fulcrais a explorar, por exemplo, é necessário desenvolver novas escalas de prognóstico; estabelecer os eventos precipitantes e os fatores relacionados com o paciente que levam ao aparecimento da doença; desenvolver biomarcadores capazes de prever a resposta à terapia imunológica, assim como estabelecer mais tratamentos efetivos e protocolos para as medidas gerais e de suporte. (3,51)

O IGOS (“The International GBS Outcome Study”) é um dos estudos que atualmente está a decorrer e que tem como objetivo explorar a fisiopatologia, definir biomarcadores e desenvolver modelos prognósticos preditivos da evolução clínica em adultos e crianças com SGB. (18) Como ainda há muito para explorar e descobrir, espera-se que tanto esta como outras investigações ajudem a melhorar o conhecimento sobre esta doença.

## Bibliografia

1. Dash S, R Pai A, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome-challenges and needs. *Int J Neurosci* [Internet]. 2014 May 27. doi: 10.3109/00207454.2014.913588. [Epub ahead of print].
2. Griffin JW, Sheikh K. The Guillain-Barré Syndromes. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy*. 4ª edição. Filadélfia: Elsevier-Saunders; 2005. p.2197-2219.
3. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):469-82.
4. Winer JB. An update in guillain-barré syndrome. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:793024.
5. Nyati KK, Nyati R. Role of *Campylobacter jejuni* infection in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome: an update. *BioMed Res Int*. 2013;2013:852195.
6. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Rep PR*. 2010 Apr;62(2):220-32.
7. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):491-510.
8. Lin K-P. Clinical manifestations, serology and epidemiology of Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Taiwanica*. 2012 Jun;21(2):51-3.
9. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2009 Jun;16(6):733-41.
10. Fujimura H. The Guillain-Barré syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:383-402.
11. Kaida K, Ariga T, Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders-a review. *Glycobiology*. 2009 Jul;19(7):676-92.
12. Katirji B, Koontz D. Disorders of Peripheral Nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 6ª edição. Filadélfia: Elsevier-Saunders; 2012. p.1915-2015.

13. Blum S, McCombe PA. Genetics of Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): current knowledge and future directions. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2014 Jun;19(2):88-103.
14. Yu RK, Usuki S, Ariga T. Ganglioside molecular mimicry and its pathological roles in Guillain-Barré syndrome and related diseases. *Infect Immun*. 2006 Dec;74(12):6517-27.
15. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013 Dec;12(12):1180-8.
16. Shahrizaila N, Yuki N. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome and its related conditions. *Expert Rev Neurother*. 2011 Sep;11(9):1305-13.
17. Lehmann HC, Meyer Zu Horste G, Kieseier BC, Hartung H-P. Pathogenesis and treatment of immune-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Jul;2(4):261-81.
18. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Jun;42(6 Pt 2):e193-201.
19. Lehmann HC, Hughes RAC, Kieseier BC, Hartung H-P. Recent developments and future directions in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2012 Dec;17 Suppl 3:57-70.
20. Burns TM. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol*. 2008 Apr;28(2):152-67.
21. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010 Feb 1;41(2):202-7.
22. Dimachkie MM, Saperstein DS. Acquired immune demyelinating neuropathies. *Contin Minneap Minn*. 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1241-60.
23. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain J Neurol*. 2014 Jan;137(Pt 1):33-43.
24. Hauser SL, Amato AA. Guillain-Barré Syndrome and Other Immune-Mediated Neuropathies. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18ª edição. Estados Unidos da América: McGraw-Hill Companies; 2011. p.3473-3479.

25. Matà S, Galli E, Amantini A, Pinto F, Sorbi S, Lolli F. Anti-ganglioside antibodies and elevated CSF IgG levels in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2006 Feb;13(2):153-60.
26. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005 Nov 5;366(9497):1653-66.
27. Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* 2004 Oct;8(5):409-12.
28. Albertí MA, Alentorn A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Matos JA, Povedano M, Montero J, et al. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst JPNS.* 2011 Jun;16(2):136-42.
29. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2012 Aug;123(8):1487-95.
30. Brettschneider J, Petzold A, Süßmuth S, Tumani H. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome-where do we stand? *J Neurol.* 2009 Jan;256(1):3-12.
31. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 19. doi: 10.1136/jnnp-2014-310097. [Epub ahead of print].
32. Brezovska K, Panovska AP, Grozdanova A, Suturkova L, Basta I, Apostolski S. Immunoreactivity of glycoproteins isolated from human peripheral nerve and *Campylobacter jejuni* (O:19). *J Neurosci Rural Pract.* 2011 Jul;2(2):125-9.
33. DeFrancesco-Lisowitz A, Lindborg JA, Niemi JP, Zigmond RE. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience* [Internet]. 2014 Sep 19. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.027. [Epub ahead of print].
34. Khan F, Pallant JF, Ng L, Bhasker A. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol.* 2010 Dec;257(12):2024-31.
35. Usuki S, Taguchi K, Thompson SA, Chapman PB, Yu RK. Novel anti-idiotypic antibody therapy for lipooligosaccharide-induced experimental autoimmune neuritis: use relevant to Guillain-Barré syndrome. *J Neurosci Res.* 2010 Jun;88(8):1651-63.

36. Van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol*. 2010 May;30 Suppl 1:S74-8.
37. Winer JB. Guillain Barré syndrome. *Mol Pathol MP*. 2001 Dec;54(6):381-5.
38. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD002063.
39. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WCJ, van Gelder T, van Toorenenbergen AW, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2009 Nov;66(5):597-603.
40. Van Doorn PA. What's new in Guillain-Barré syndrome in 2007-2008? *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2009 Jun;14(2):72-4.
41. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):968-75.
42. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jul;83(7):711-8.
43. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88(7):299-326.
44. Yu RK, Tsai Y-T, Ariga T. Functional roles of gangliosides in neurodevelopment: an overview of recent advances. *Neurochem Res*. 2012 Jun;37(6):1230-44.
45. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Feb;84(2):208-12.
46. Willison HJ. Gangliosides as targets for autoimmune injury to the nervous system. *J Neurochem*. 2007 Nov;103 Suppl 1:143-9.
47. Yuki N. Carbohydrate mimicry: a new paradigm of autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2005 Dec;17(6):577-82.
48. Friedland RP. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015 Jan;45(2):349-62.
49. Yuki N, Kuwabara S. Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2007 Dec;12(4):238-49.

50. Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barré syndromes. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2005 Jun;10(2):94-112.
51. Dalakas MC. Pathophysiology of autoimmune polyneuropathies. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Jun;42(6 Pt 2):e181-92.
52. Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol*. 2010 Jun;223(1-2):5-12.
53. Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2007 Jun;35(6):691-711.
54. Perera VN, Nachamkin I, Ung H, Patterson JH, McConville MJ, Coloe PJ, et al. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni*: role of the lipo-oligosaccharide core oligosaccharide in inducing anti-ganglioside antibodies. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Jun;50(1):27-36.
55. Day CJ, Semchenko EA, Korolik V. Glycoconjugates play a key role in *Campylobacter jejuni* Infection: interactions between host and pathogen. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:9.
56. Shu XM, Cai FC, Zhang XP. Carbohydrate mimicry of *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide is critical for the induction of anti-GM1 antibody and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2006 Feb;33(2):225-31.
57. Willison HJ, Goodyear CS. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol*. 2013 Sep;34(9):453-9.
58. Heikema AP, Bergman MP, Richards H, Crocker PR, Gilbert M, Samsom JN, et al. Characterization of the specific interaction between sialoadhesin and sialylated *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharides. *Infect Immun*. 2010 Jul;78(7):3237-46.
59. Tse ACT, Cheung RTF, Ho SL, Chan KH. Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis E infection. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2012 Apr;19(4):607-8.
60. Lehmann HC, Hartung H-P, Kieseier BC, Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):643-51.
61. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf*. 2009;32(4):309-23.
62. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré syndrome-a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):121-30.

63. Seneviratne U. Guillain-Barré syndrome. *Postgrad Med J*. 2000 Dec;76(902):774-82.
64. McCombe PA, Csurhes PA, Greer JM. Studies of HLA associations in male and female patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1-2):172-7.
65. Wu L-Y, Zhou Y, Qin C, Hu B-L. The effect of TNF-alpha, FcγR and CD1 polymorphisms on Guillain-Barré syndrome risk: evidences from a meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2012 Feb 29;243(1-2):18-24.
66. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):939-50.
67. Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. *Muscle Nerve*. 2013 Dec;48(6):851-64.
68. Steck A, Yuki N, Graus F. Antibody testing in peripheral nerve disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:189-212.
69. Moran AP, Annuk H, Prendergast MM. Antibodies induced by ganglioside-mimicking *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharides recognise epitopes at the nodes of Ranvier. *J Neuroimmunol*. 2005 Aug;165(1-2):179-85.
70. Heikema AP, Jacobs BC, Horst-Kreft D, Huizinga R, Kuijf ML, Endtz HP, et al. Siglec-7 specifically recognizes *Campylobacter jejuni* strains associated with oculomotor weakness in Guillain-Barré syndrome and Miller Fisher syndrome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Feb;19(2):E106-12.