

EDLAINE CRISTINA DA SILVA

Universidade de Paulista, UNIP, São Paulo, SP, Brasil.

RILDO YAMAGUTI LIMA

Universidade de Paulista, UNIP, São Paulo, SP, Brasil.

MARCELO PIRES DE OLIVEIRA

Faculdade União Metropolitana de Educação e Cultura, UNIME, Salvador, BA, Brasil.

NÁDIA TAKAKO BERNADES SUDA

Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

PAOLO RUGGERO ERRANTE

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

ADIEL GOES DE FIGUEIREDO JUNIOR

Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

RAFAEL GUZELLA DE CARVALHO

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

FRANCISCO SANDRO MENEZES-RODRIGUES

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em fevereiro de 2020.

Aprovado em agosto de 2020.

BENEFÍCIOS CAUSADOS PELA UTILIZAÇÃO DA IMUNOGLOBULINA HUMANA NA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ CAUSADA POR ZIKA VÍRUS

RESUMO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB), caracterizada por fraqueza muscular nos braços e pernas, bem como a perda de reflexos tendinosos profundos, é atualmente a causa mais comum de paralisia flácida aguda. Além disso, a sua incidência aumentou recentemente no Brasil devido aos casos de SGB ocasionados pelas infecções por Zika vírus em surtos recentes no país. É importante reconhecer a SGB e suas variantes devido à disponibilidade de terapias igualmente eficazes na forma de plasmafereze e imunoglobulinas intravenosas. O objetivo deste artigo é discutir o uso da imunoglobulina humana na fase aguda da SGB, como imunomodulador capaz de reduzir as suas sequelas. Para a realização desta revisão, foram utilizados artigos científicos obtidos a partir das bases SciELO, Ministério da Saúde, Science in Health e PubMed.

Palavras-Chave: síndrome de guillain-barré; neuropatia; imunoglobulina humana; zika vírus.

BENEFITS CAUSED BY THE USE OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN IN PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME CAUSED BY ZIKA VIRUS

ABSTRACT

Guillain-Barré Syndrome (SGB) is characterized by arm and leg muscle weakness, as well as loss of deep tendon reflex and is now the most common cause of acute flaccid paralysis. It is crucial to recognize SGB and its variants, due to the availability of equally effective therapies in the form of plasmapheresis and intravenous immunoglobulins. The aim of this article is to discuss the use of Human Immunoglobulin in the acute phase of SGB, as an immune modulator capable of attenuating its sequelae. For this review, we used scientific articles obtained from the databases SciELO, Ministério da Saúde, Science in Health and PubMed.

Keywords: guillain-barré syndrome; neuropathy; human immunoglobulin; zika virus.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a principal causa de paralisia flácida generalizada no mundo, com incidência anual de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes, acometendo principalmente indivíduos entre 20 e 40 anos de idade. Não existem estudos abordando dados epidemiológicos específicos ao Brasil, exceto a distribuição dos subtipos da doença em uma amostra de 149 casos (BRASIL, 2015). A SGB é caracterizada por uma polineuropatia flácida; tem caráter autoimune, inflamatório e desmielinizante e geralmente surge após um quadro infeccioso. Ela acomete os nervos periféricos, principalmente os responsáveis pela inervação de membros inferiores (DIMACHKIE et al.; 2013).

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com SGB apresentam alguma doença infecciosa aguda que antecede o surgimento dos sinais e sintomas da SGB. Dentre essas, destacam-se as infecções por *Campylobacter jejuni*; citomegalovírus; vírus Epstein Barr; vírus da hepatite do tipo A, B e C; vírus influenza; vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, mais recentemente, foram relatados casos de SGB causada pela infecção por Zika vírus (BRASIL, 2015).

O Zika vírus é um arbovírus membro da família *Falviviridae* e do gênero *Flavivirus*. O vírus foi inicialmente isolado em 1947, em macacos Rhesus utilizados como sentinelas para detecção de febre amarela, na floresta Zika em Uganda. O principal modo de transmissão do vírus Zika é vetorial, através de mosquitos do gênero *Aedes* spp. No Brasil, o principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*. Em maio de 2015, o Ministério da Saúde registrou a circulação do vírus Zika em diferentes regiões do país, especialmente no Nordeste do Brasil e, no segundo semestre de 2015, houve um aumento nos casos de microcefalia em área do Nordeste do país, onde o vírus fora notificado. A microcefalia é uma malformação congênita na qual o recém-nascido apresenta um perímetro cefálico igual ou inferior a 33 cm. Dentre as várias possíveis causas de microcefalia, destacam-se os distúrbios genéticos; a exposição a certas toxinas e à radiação ionizante e, também, infecções por vírus (citomegalovírus) e protozoários (toxoplasmose) que interferem na formação do feto, geralmente no primeiro trimestre de gestação (MENEZES-RODRIGUES et al.; 2016).

Além da microcefalia, as infecções causadas pelo Zika vírus podem resultar em diversas síndromes clínicas, desde doença febril moderada até febres hemorrágicas e formas neuroinvasivas como, por exemplo, a SGB. Como mencionado acima, diversas infecções virais ou bacterianas estão associadas à ocorrência dessa síndrome. Por exemplo, a infecção por *Campylobacter jejuni* é capaz de induzir a produção de anticorpos com reação cruzada a gangliosídeos da membrana neuronal, levando à lesão axonal e à desmielinização (YUKI, 2012). No entanto, os antigangliosídeos detectados após a infecção por Zika não puderam ser explicados por essa semelhança molecular. Recentemente, RIVERA-CORREA et al. (2019) propuseram que neurônios infectados pelo Zika vírus podem ser fagocitados por células imunes, o que facilitaria a produção de uma ampla gama de autoanticorpos capazes de desencadear a SGB. Esse mecanismo explicaria o aumento do número de casos desta doença precisamente nas áreas em que existiram recentes epidemias do Zika (NÓBREGA et al., 2018).

O diagnóstico da SGB é determinado principalmente a partir do exame clínico, sendo utilizados para o fechamento da hipótese diagnóstica exames complementares que, além de permitir a confirmação do diagnóstico, permitem a exclusão de outras possíveis causas de paraparesia flácida. Os pacientes com suspeita de SGB devem, obrigatoriamente, apresentar graus evidentes de astenia em membros superiores e inferiores de forma simétrica, incluindo musculatura craniana. Uma elevação da proteína no líquido cefalorraquiano, acompanhada da presença de algumas células mononucleares, achado laboratorial característico, ocorre em até 80% dos pacientes após a segunda semana de infecção (FONSECA et al., 2017). Trata-se de uma doença de fase única e que raramente

reaparece, com duas formas de tratamento, plasmáferese (PF) e imunoglobulinas humanas intravenosas (IgEV) que atuam modulando a atividade do sistema imunológico (DOURADO et al., 1998).

OBJETIVO

Este estudo objetiva demonstrar, através da realização de uma revisão da literatura, que o uso adequado do fármaco imunoglobulina humana para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré (SGB), especialmente aquela causada pela infecção por Zika vírus, produz benefícios consideráveis ao paciente.

METODOLOGIA

Realizou-se o estudo por meio de revisão bibliográfica e integrativa da literatura, através da compilação de artigos científicos e livros sobre o tema proposto. As informações foram pesquisadas na base de dados do Scielo e PubMed. As palavras-chave utilizadas para a busca dos artigos científicos foram: “Síndrome de Guillain-Barré, imunoglobulina humana, Zika vírus” e “Guillain-Barré Syndrome, human immunoglobulin, Zika virus”. Para a elaboração deste estudo foram pesquisadas publicações a partir de 1964 a 2018, levando em consideração o fator atualidade e relevância do tema, cujo título estabelecia a relação com o estudo. Das inúmeras publicações encontradas, 64 foram utilizadas.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda que pode ser classificada de acordo com o envolvimento neuronal. De etiologia desconhecida, a fisiopatologia ainda não é clara, mas considera-se provável que um organismo infeccioso promove uma reação imune humoral e de origem celular, que conduz a uma resposta cruzada contra a bainha de mielina dos nervos periféricos, causando destruição (VILLARREAL CANTILLO et al., 2016). De fato, dois terços dos casos de SGB estão associados a uma infecção antecedente, provocada por *Campylobacter jejuni*, Citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein Barr.

Variantes da SGB

A polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP) foi a primeira a ser reconhecida e é a forma mais comum de SGB. Na AIDP, o ataque autoimune é direcionado à mielina do nervo periférico, com perda secundária do axônio. Além da apresentação clássica da SGB, as variantes clínicas são baseadas nos tipos de fibras nervosas envolvidas. Outros subtipos são: Síndrome de Miller-Fisher (SMF), neuropatia axonal motora aguda (NAMA) e neuropatia axonal sensorial e motora aguda (NASMA) (WANG et al., 2015).

A primeira variante descrita da SGB foi a SMF, a qual possui como principal característica a paralisia que se inicia nos olhos, a ausência de reflexos e a irregularidade da coordenação muscular. A maioria dos pacientes com essa síndrome apresenta pelo menos dois critérios diagnósticos, apoiados por proteína elevada no líquido cefalorraquidiano e um autoanticorpo característico. Alguns casos de SMF podem progredir para SGB clássico (DIMACHKIE et al.; 2013).

A NAMA inicia de forma repentina, com uma fraqueza generalizada onde os músculos distais são mais gravemente afetados que os proximais, mas os sintomas sensitivos estão ausentes e os reflexos tendinosos podem ser normais. Já a NASMA inicia-se com desequilíbrios sensitivos nas extremidades e com evolução mais rápida da fraqueza

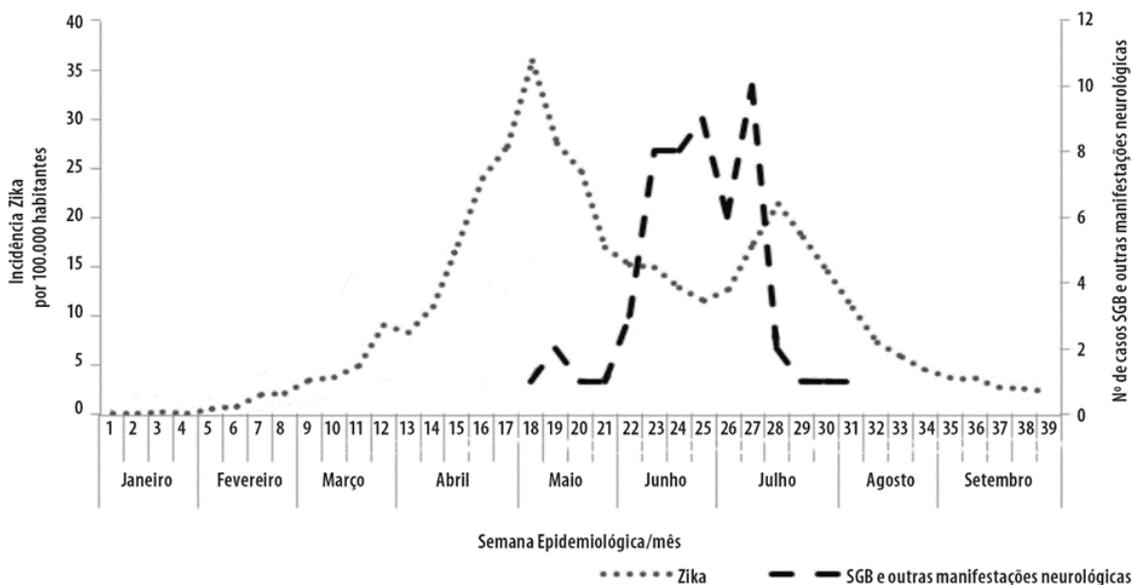
generalizada. Embora se presuma que a SGB seja autoimune, a patogênese molecular detalhada da SGB e de suas variantes permanece ainda incerta (MEDEIROS; SILVA, 2014).

Vale destacar o Zika vírus como um possível fator de risco associado à SGB, considerando que a incidência da síndrome aumentou durante o ano de 2015, associado ao surto de infecção causado por esse vírus (Figura 1). No Brasil, houve o maior número de relatos de infecções causadas pelo Zika. Os sinais e sintomas característicos incluem erupção cutânea, febre, mialgia, cefaleia e conjuntivite e, em geral, o curso da patologia é benigno, porém diversos pacientes relataram condições mais graves, com comprometimento do sistema nervoso, levando à demonstração da relação entre a infecção e a ocorrência de microcefalia e a SGB (PINHEIRO et al., 2016).

Em 2015, o Ministério da Saúde registrou um aumento do número de internações por SGB no Sistema Único de Saúde (SUS). Na região Nordeste, a Bahia foi o estado com maior número de internações por SGB, tendo um acréscimo de 66% em comparação com a média do mesmo período, nos anos de 2008 a 2014. Além disso, a circulação do vírus Zika no Brasil foi confirmada pela primeira vez nesse estado, onde havia simultaneamente a circulação de dengue e Chikungunya, infecções igualmente associadas à SGB (MALTA et al., 2017).

Dados publicados comprovaram o potencial do vírus de causar diversas manifestações clínicas e sintomas inespecíficos, os quais podem ser facilmente confundidos com outras viroses, manifestações neurológicas e malformações congênitas (Quadro 1; SAMPAIO et al., 2019).

Figura 1. Distribuição da frequência de casos prováveis Zika vírus e síndrome de Guillain-Barré (SGB), e outras manifestações neurológicas com histórico de infecção prévia, Bahia, janeiro a setembro de 2015.



Fonte: (Adaptado de MALTA et al., 2017).

DIAGNÓSTICO

Após a realização do diagnóstico clínico, exames complementares são necessários para o fechamento do diagnóstico de SGB. Para um diagnóstico diferencial da SGB, existe um protocolo clínico com critérios de inclusão ou exclusão, que incluem a análise do líquido cefalorraquidiano e o estudo neurofisiológico, dentre outros (BRASIL, 2015). Como o tratamento é mais eficaz quando administrado mais cedo, os pacientes com

SGB devem ser tratados com base em suspeita clínica após a exclusão de possíveis diagnósticos alternativos, conforme o quadro 1 (DIMACHKIE et al.; 2013).

Quadro 1. Patologias que se confundem com a SGB, apresentando-se como quadriparesia.

a)	Célula do corno anterior: poliomielite ou infecção pelo vírus do Nilo Ocidental (fraqueza assimétrica)
b)	Nervo Periférico:
-	Neuropatia do Paciente Crítico
-	Linfoma / meningite carcinomatosa leptomeníngea
-	Neuropatias tóxicas: solventes ou metais pesados
-	Porfíria
-	Doença de Lyme
-	Difteria
-	Neuropatia vasculítica
c)	Junção neuromuscular:
-	Miastenia grave
-	Botulismo
-	Paralisia do carrapato (crianças)
d)	Músculo:
-	Miopatias inflamatórias idiopáticas
-	Paralisia periódica
-	Miopatia do Paciente Crítico
-	Rabdomiólise
-	Hipocalemia grave ou hipofosfatemia
e)	Lesão aguda da medula espinhal

OBS.: A quadriparesia psicogênica é um diagnóstico de exclusão.

Fonte: (Adaptado de DIMACHKIE et al.; 2013).

TRATAMENTO

O tratamento da SGB consiste em medidas de suporte médico e na imunomodulação, através da utilização de plasmaferese (PF) e da imunoglobulina humana intravenosa (IgEV). Um bom atendimento de suporte é o elemento mais importante no manejo, dado que até 30% dos casos de SGB evoluem para insuficiência respiratória. Pacientes com essa doença devem receber o monitoramento preciso e frequente das suas funções respiratórias; uma redução da capacidade vital forçada para menos de 15 cc/kg de peso corporal ideal (ajustado pela idade) ou da força muscular inspiratória para menos de 60 cm H₂O indicam a necessidade de intubação e ventilação mecânica antes que a hipoxemia se manifeste. O tratamento com PF ou IgEV é indicado para pacientes com função comprometida pela fraqueza ou com qualquer envolvimento respiratório (DIMACHKIE et al.; 2013).

A PF consiste numa técnica de expurgação extracorpórea do sangue, onde se extraem substâncias de alto peso molecular do plasma como, por exemplo, autoanticorpos, imunocomplexos ativos, dentre outros, seguida de reposição de albumina humana ou coloide sintético e solução cristalóide (DE ALMEIDA et al., 2013). Essa técnica pode diminuir a gravidade dos sintomas e facilitar uma recuperação mais rápida e o seu uso está relacionado a um menor tempo de uso de ventilação mecânica e ao reinício mais precoce de deambulação. Apesar disso, a IgEV vem deslocando a PF como tratamento de primeira escolha em diversos países, pois sua eficácia a curto e longo prazo é similar à da PF, mas evitam-se complicações inerentes como hipotensão, necessidade de cateter venoso e trombofilia, embora o mecanismo de ação pelo qual a IgEV promova seus efeitos farmacológicos ainda não seja amplamente compreendido (FONSECA et al., 2017).

IMUNOGLOBULINA HUMANA

A IgEV é um fármaco polivalente que possui um amplo e consistente espectro de ações anti-inflamatórias e imunomodulatórias (BURAKGAZI, 2019), o que a torna promissora para o tratamento da SGB e de outras doenças autoimunes. De fato, a IgEV está incluída na categoria das indicações formais como uma boa opção terapêutica e faz parte da lista de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, regido no Brasil pela portaria do Ministério da Saúde nº 1554, de 30 de julho de 2013, e está inclusa no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas nas concentrações de 0,5 g; 1,0 g; 2,5 g; 3,0 g e 6,0 g. Apenas a concentração de 5,0 g tem a compra centralizada pelo Ministério da Saúde, que, após a aquisição da IgEV, fornece esta substância às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal (SPACIL, 2017).

Atualmente, o uso de IgEV é considerado como um dos tratamentos mais efetivos no combate da SGB, uma vez que é considerado muito eficiente, seguro, de fácil administração e causa reações adversas de menor gravidade quando comparado às demais formas de tratamento, sendo, por isso, o recurso terapêutico mais usado em diversos países. Devido ao seu efeito imunorregulador, a IgEV diminui o tempo necessário para o início da melhora clínica do paciente quando comparado com tratamento de manutenção. O mecanismo de ação não é totalmente compreendido. A Diversos efeitos imunorreguladores foram descritos nas diferentes patologias nas quais a IgEV é utilizada. Para a atenuação da SGB, a IgEV parece capaz de inibir a ativação de macrófagos dependente da fração Fc de anticorpos, possivelmente pela sua glicosilação (FOKKINK et al., 2014); de prevenir a ligação de anticorpos aos antígenos neurais e de prevenir a ativação do sistema complemento (BURAKGAZI, 2019). Apesar da falta de uma visão completa do mecanismo de ação da IgEV, os pacientes tratados com esta substância apresentam respostas farmacológicas rápidas e também apresentam uma menor incidência de complicações e uma maior tolerância. Além disso, a administração da IgEV pode ser realizada em qualquer hospital, sendo ainda indicada para pacientes idosos e instáveis, uma vez que ela ocasiona um menor risco de instabilidade hemodinâmica (FONSECA et al., 2017).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DA IMUNOGLOBULINA HUMANA

Uma das principais propriedades farmacocinéticas dos fármacos é a biodisponibilidade, termo usado para descrever a fração de uma dose administrada que atinge a circulação sistêmica. De acordo com (CSL BEHRING, 2014), quando a imunoglobulina humana é administrada intravenosamente, sua biodisponibilidade é de 100%, sendo esta distribuída rapidamente para o fluido extravascular, alcançando o equilíbrio entre os compartimentos intra e extravasculares após 3 a 5 dias (CSL BEHRING, 2014).

A IgEV é uma preparação polimérica, altamente purificada, de imunoglobulina G, preparada a partir do plasma humano após uma rigorosa seleção de doadores a fim de evitar a transmissão de agentes infecciosos. O processo de fabricação inclui uma série

de etapas que removem ou inativam com segurança uma ampla variedade de vírus. Doses adequadas de IgEV podem restabelecer valores normais em pacientes com baixos níveis de imunoglobulina G (CSL BEHRING, 2014).

Para a SGB é recomendada a dosagem de 0,4 g/kg de peso corporal/dia, ao longo de cinco dias consecutivos. A velocidade de infusão é de 0,01 mL/kg de peso corporal/min, aumentando para 0,02 mL após 15 a 30 minutos (BLAU FARMACÊUTICA, 2015). O produto deve ser levado à temperatura ambiente antes da administração. A meia-vida da IgEV situa-se entre 30 e 32 dias, podendo variar em cada paciente, especialmente em imunodeficiências primárias (GRIFOLS, 2015).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alguns eventos adversos graves podem ocorrer com frequência, relacionados à velocidade de infusão, ou então em pacientes com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia, com ou sem deficiência de IgA. Se aparecerem efeitos adversos, deve-se então interromper ou diminuir a velocidade de infusão, até que diminuam os sintomas. Foram relatados casos de insuficiência renal aguda em pacientes tratados com IgEV, porém, na maioria, foram identificados fatores de risco, tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, entre outros (CSL BEHRING, 2014).

Em pacientes com anemia hemolítica, imunocomprometidos e imunossuprimidos, a IgEV deve ser administrada cuidadosamente, devido a possibilidade de ocorrer infecção por parvovírus. Por um longo período após a infusão, o paciente deve ser monitorado continuamente (BLAU FARMACÊUTICA, 2015).

Em crianças, o curso da SGB geralmente é menos severo do que em adultos e a sua recuperação, na maior parte dos casos, é completa. Pelo menos um estudo recente não observou diferenças entre crianças tratadas ou não com IgEV 6 meses após o diagnóstico de SGB (KALITA et al., 2019).

CONCLUSÃO

A SGB é uma polineuropatia progressiva, considerada de rápida evolução, de caráter autoimune e inflamatório que afeta a bainha de mielina da porção proximal dos nervos periféricos, podendo evoluir para o óbito, por insuficiência respiratória. O diagnóstico deve ser realizado por meio da avaliação de exames clínicos e laboratoriais. Uma vez realizado o diagnóstico, o paciente deve ser tratado com PF ou IgEV que, associado à fisioterapia motora, garante uma boa recuperação funcional do paciente. O tratamento com IgEV tem sido um dos tratamentos mais efetivos para a SGB e, embora o seu mecanismo de atuação não esteja totalmente esclarecido, o prognóstico para os pacientes tratados com IgEV é bastante favorável. No entanto, o elevado custo do tratamento ainda dificulta a utilização deste medicamento no contexto do SUS no Brasil.

REFERÊNCIAS

BLAU FARMACÊUTICA. Imunoglobulin: imunoglobulina humana. [Bula de medicamento] Responsável técnico Satoro Tabuchi. Cotia, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 1171, de 19 de novembro de 2015. Protocolo e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Guillain-Barré. Brasília: Diário Oficial da União, 20 nov. 2015. Seção 1, p. 83.

BURAKGAZI, Ahmet Z. Immunoglobulin Treatment in Neuromuscular Medicine. Journal of Clinical Neuromuscular Disease, v. 20, n. 4, p. 182-193, 2019.

CSL BEHRING. Sandoglobulina: imunoglobulina humana. [Bula de medicamento] Responsável técnico Ulisses S. de Jesus. Berna, 2014.

DE ALMEIDA, Ronald Freire et al. Plasmaférese pré-tireoidectomia em paciente com tireotoxicose e hepatotoxicidade por propiltiouracil: Relato de caso. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 57, n. 4, p. 322-326, 2013.

DIMACHKIE, Mazen M.; BAROHN, Richard J. Guillain-Barré syndrome and variants. Neurologic clinics, v. 31, n. 2, p. 491-510, 2013.

DOURADO, MÁRIO EMÍLIO; FREITAS, MARCOS LIMA DE; SANTOS, FÁBIO MELO DOS. Síndrome de Guillain-Barré com flutuações relacionadas ao tratamento com imunoglobulina humana endovenosa (curso trifásico): relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 56, n. 3A, p. 476-479, 1998.

FOKKINK, W. J. R. et al. Immunoglobulin G Fc N-glycosylation in Guillain-Barré syndrome treated with intravenous immunoglobulin. Clinical and experimental immunology, v. 178 Suppl, n. S1, p. 105-7, 2014.

FONSECA, Davi Emanuel de Assis et al. Tratamento do Síndrome de Guillain-Barré: imunoglobulina endovenosa comparado a plasmaferese. In: II CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE 2017, Campina Grande, PB. Anais [...]. Campina Grande, PB: Editora Realize, 2017.

GRIFOLS. Flebogamma: imunoglobulina humana. [Bula de medicamento] Responsável técnico Luiz C. De Almeida. Barcelona, 2015.

KALITA, Jayantee; KUMAR, Mritunjai; MISRA, Usha K. Role of IV Immunoglobulin in Indian Children with Guillain-Barré Syndrome. Pediatric Critical Care Medicine, v. 20, n. 7, p. 652-659, 2019.

MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 26, n. 01, p. 09-18, 2017.

MEDEIROS, Rodrigo Parente; SILVA, Ana Cristina Rodrigues. Observational study of functional gains in patients with Guillain-Barre syndrome. Acta Fisiátrica, v. 21, n. 2, p. 63-65, 2014.

MENEZES-RODRIGUES, Francisco Sandro; BOUÇAS, Rodrigo Ippólito; ERRANTE, Paolo Ruggero. Clinical and epidemiological aspects and congenital microcephaly correlation by zika virus infection in Brazil. Science in Health, v. 7, n. 1, p. 38-49, 2016.

NÓBREGA, Martha Elizabeth Brasil da et al. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, n. 2, p. e2017039, 2018.

PINHEIRO, Talys J. et al. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 74, n. 11, p. 937-943, 2016.

RIVERA-CORREA, Juan et al. Anti-ganglioside antibodies in patients with Zika virus infection-associated Guillain-Barré Syndrome in Brazil. PLoS neglected tropical diseases, v. 13, n. 9, p. e0007695, 2019.

SAMPAIO, Gilmara de Souza et al. Expansão da circulação do vírus Zika da África à América, 1947-2018: revisão da literatura. Epidemiologia e serviços de saude: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil, v. 28, n. 2, p. e2018411, 2019.

SPACIL, Christiane Rodrigues. Análise da utilização de imunoglobulina humana em hospital universitário de alta complexidade do Sul do Brasil. 62 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

VILLARREAL CANTILLO, Elizabeth et al. Guillain-Barré syndrome: Learning to live with a residual disability. *Salud Uninorte*, v. 32, n. 2, p. 350-362, 2016.

WANG, Ying et al. Biomarkers of Guillain-Barré Syndrome: Some Recent Progress, More Still to Be Explored. *Mediators of inflammation*, v. 2015, p. 1-12, 2015.

YUKI, Nobuhiro. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, v. 88, n. 7, p. 299-326, 2012.