

PORTARIA Nº 496 DE 11 DE SETEMBRO DE 2007.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a importância do papel que desempenham os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a melhoria da qualidade dos processos de atenção à saúde, para a prescrição segura e eficaz, para a democratização do conhecimento médico, para o aperfeiçoamento da educação médica continuada, para a melhoria da qualidade da informação prestada aos pacientes sobre as opções terapêuticas existentes nas diversas situações clínicas tornando-os partícipes das decisões a serem tomadas e para a melhoria dos processos gerenciais dos programas assistenciais;

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para as diversas doenças, que contenham critérios de diagnóstico e tratamento, e, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalizem a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento das doenças, regulamentem suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleçam mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ – Imunoglobulina Humana, por meio da Consulta Pública SCTIE/MS nº 002/2004, de 07 de julho de 2004, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação; e,

Considerando as sugestões apresentadas ao Ministério da Saúde no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –SÍNDROME DE GUILLAN-BARRÉ – Imunoglobulina Humana e seu respectivo Termo de Consentimento Informado.

§ 1º - O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios na regulação da assistência a ser prestada e da dispensação do medicamento nele previsto;

§ 2º - As Secretarias que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria;

§ 3º - É obrigatória a observância do Protocolo de que trata este artigo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios, efeitos colaterais, contra-indicações e riscos relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento da Síndrome de Guillan-Barré, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme modelo integrante do Protocolo de que trata esta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARVALHO DE NORONHA
SECRETÁRIO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ IMUNOGLOBULINA HUMANA

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB), primeiramente descrita como paralisia aguda ascendente, é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo^{1,19}, com incidência anual de 1 a 4 por 100.000 habitantes¹⁹ e pico entre 20 e 40 anos de idade. Não existem dados epidemiológicos específicos para o Brasil. Trata-se de uma doença de caráter autoimune que acomete primordialmente a mielina dos nervos periféricos de forma aguda/subaguda, sendo também conhecida como PIDA (polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda).

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com SGB apresenta alguma doença aguda precedente (1 a 3 semanas antes)², sendo a infecção por *Campilobacter jejuni* a mais frequentemente demonstrada (32%), seguida por citomegalovirus (13%), vírus Epstein Barr (10%) e outras infecções virais, tais como hepatite por vírus tipo A, B e C, influenza e HIV.^{1,18,19} Outros fatores precipitantes de menor importância são cirurgia, imunização e gravidez.²⁵

A maioria dos pacientes percebe inicialmente a doença através de sensação de parestesias nas extremidades distais dos membros inferiores e, em seguida, superiores. Dor neuropática lombar ou nas pernas pode ser vista em pelo menos 50% dos casos.¹ Fraqueza progressiva é o sinal mais notável ao paciente, ocorrendo geralmente nesta ordem: membros inferiores, braços, tronco, cabeça e pescoço. A intensidade pode variar desde fraqueza leve que sequer motiva a busca por atendimento médico em nível primário³³ até a ocorrência de tetraplegia completa com necessidade de ventilação mecânica (VM) por paralisia de musculatura respiratória acessória. Fraqueza facial ocorre na metade dos pacientes ao longo do curso da doença. Entre 5% e 15% dos pacientes desenvolvem oftalmoparesia e ptose. A função esfíncteriana é, na maioria das vezes, preservada, enquanto a perda dos reflexos miotáticos pode preceder os sintomas sensitivos até mesmo em músculos pouco afetados. Instabilidade autonômica é um achado comum, causando eventualmente arritmias importantes^{18, 19}, mas raramente persistindo por mais de duas semanas.³⁶

A doença usualmente progride por 2 a 4 semanas. Pelo menos 50% a 75% dos pacientes atingem seu nadir na segunda semana, 80% a 92% até a terceira semana e 90% a 94% até a quarta.^{1,18} Insuficiência respiratória com necessidade de VM ocorre em até 30% dos pacientes nesta fase.¹ Progressão de sinais e sintomas por mais de 8 semanas exclui o diagnóstico de SGB, sugerindo então uma polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Passando a fase da progressão, a doença entra num platô por vários dias ou semanas com subsequente recuperação gradual da função motora ao longo de vários meses. Entretanto, apenas 15% dos pacientes ficarão sem nenhum déficit residual após 2 anos do início da doença e 5% a 10% permanecerão com sintomas motores ou sensitivos incapacitantes. A mortalidade nos pacientes com SGB é de aproximadamente 5% a 7%, geralmente resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar.^{1,18}

Os fatores de risco para um mau prognóstico funcional são idade acima dos 50 anos, diarreia precedente, início abrupto de fraqueza grave (menos de 7 dias), necessidade de ventilação mecânica e amplitude do potencial da neurocondução motora menor do que 20% do limite normal.^{3,4,5,18} O prognóstico motor é melhor nas crianças, pois necessitam menos de suporte ventilatório e recuperam-se com maior rapidez.¹⁸ Recorrência do episódio pode ocorrer em até 3% dos casos, não havendo relação com a forma de tratamento utilizada na fase aguda, conforme se acreditava.³²

2. CLASSIFICAÇÃO – CID 10

- G61.0 Síndrome de Guillain-Barré

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SGB é primariamente clínico. No entanto, exames complementares são necessários para exclusão de outras causas de paraparesia flácida, podendo também ratificar a impressão diagnóstica.

3.1. Diagnóstico clínico

Os pacientes com SGB devem obrigatoriamente apresentar graus inequívocos de fraqueza em mais de um segmento apendicular de forma simétrica, incluindo musculatura craniana. Os reflexos miotáticos distais não podem apresentar-se como normais. A progressão dos sinais e sintomas é de suma importância, não podendo ultrapassar 8 semanas e com recuperação 2-4 semanas após fase de platô. Nestes casos a PDIC é o diagnóstico mais provável. Achados de disfunção sensitiva no exame neurológico são leves e infreqüentes, ao contrário dos achados de disfunção autonômica e parestesia de nervos cranianos (principalmente o VII, X nervos cranianos). Febre é um achado pouco freqüente, devendo levantar suspeita de uma etiologia alternativa, provavelmente de causa infecciosa.

3.2. Diagnóstico laboratorial

3.2.1. Análise do líquido cefalorraquidiano: elevação da proteinorraquia acompanhada por poucas células mononucleares é o achado laboratorial característico, evidente em até 80% dos pacientes após a segunda semana. Entretanto, na primeira semana, a proteinorraquia pode ser normal em até 1/3 dos pacientes. Caso o número de linfócitos no líquido cefalorraquidiano exceda 10 células/mm³, deve-se suspeitar de outras causas de polineuropatia, tais como sarcoidose, doença de Lyme ou secundária à infecção pelo vírus HIV.¹ Nestas situações está indicada uma investigação específica.

3.2.2. Diagnóstico eletrofisiológico: A SGB é um processo dinâmico com taxa de progressão variável nos diferentes pacientes.¹ O ideal seria examinar o paciente após a primeira semana do início dos sintomas, quando as alterações eletrofisiológicas são mais evidentes e melhor estabelecidas. É importante salientar que a ausência de achados eletrofisiológicos dentro deste período não exclui a hipótese de SGB. No entanto, a exploração eletrofisiológica faz-se necessária para a exclusão de outras doenças neuromusculares causadoras de paraparesia flácida aguda.

Neurocondução motora: os marcos eletrofisiológicos de desmielinização incluem latências distais prolongadas, lentificação de velocidades de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da onda-F prolongadas, todos estes parâmetros geralmente simétricos e multifocais. Existem controvérsias a respeito da precocidade dos achados eletrofisiológicos. Algumas autoridades sugerem que o bloqueio de condução seja a alteração mais precoce⁷, enquanto o Grupo Norte-americano de estudos da SGB relatou que as latências motoras distais prolongadas e o prolongamento ou ausência da onda-F seriam os achados anormais mais rapidamente detectados após o início dos sintomas característicos.^{3, 8}

Neurocondução sensitiva: entre 40% e 60% dos pacientes demonstrará anormalidades tanto na velocidade de condução quanto na amplitude (mais freqüente) de vários potenciais de neurocondução sensitiva; tais achados podem estar ausentes durante as primeiras semanas da doença.⁹ Pode levar até 4 a 6 semanas para que alterações destes potenciais sejam facilmente detectadas.¹⁰

3.3. Critérios Diagnósticos^{1, 3}

Existem vários critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB (quadro 1), sendo exigidas as seguintes condições abaixo:

Presença dos DOIS critérios Essenciais;

Presença de pelo menos TRÊS DOS SETE critérios clínicos Sugestivos de SGB;

Não apresentar mais do que UMA situação que reduza a possibilidade de SGB;

Não apresentar NENHUMA situação que exclua o diagnóstico de SGB;

Caso apresentar UM achado que reduza a possibilidade de SGB deve ter líquido cefalorraquidiano e estudo neurofisiológico compatíveis com a doença e investigação adicional criteriosa com intuito de afastar outras etiologias. Nestas situações, deve ser avaliado por consultor médico especialista em doenças neuromusculares.

QUADRO I: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SGB

I – CRITÉRIOS ESSENCIAIS

- a) Fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos cranianos de graus variáveis, desde leve parestesia até paralisia completa;
- b) Hiporreflexia e arreflexia distal com graus variáveis de hiporreflexia proximal.

II - CRITÉRIOS SUGESTIVOS

Clinicos

- a) Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas;
- b) Demonstração de relativa simetria da paresia de membros;
- c) Sinais sensitivos leves a moderados;
- d) Envolvimentos de nervos cranianos, especialmente fraqueza bilateral dos músculos faciais;
- e) Recuperação com início em 2-4 semanas após fase de platô da progressão dos sintomas;
- f) Disfunção autonômica;
- g) Ausência de febre no início do quadro.

Análise do Líquor

- a) Alta concentração de proteína;
- b) Presença de menos de 10 células/mm³.

Estudo eletrofisiológico típicos^{3, 18*}; são necessários 3 dos 4 critérios abaixo:

- a) Redução da Velocidade de condução motora em 2 ou mais nervos;
- b) Bloqueio de condução do potencial de neurocondução motora ou dispersão temporal anormal em 1 ou mais nervos;
- c) Prolongamento da latência motora distal em 2 ou mais nervos;
- d) Prolongamento de latência da Onda-F ou ausência da mesma;

*geralmente ausentes antes de 5-7 dias, podendo não revelar nenhuma anormalidade em até 15-20% dos casos após este período.

III - SITUAÇÕES QUE REDUZEM A POSSIBILIDADE DE SGB

- a) Fraqueza assimétrica;
- b) Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro;
- c) Ausência de resolução de sintomas intestinais/urinários;
- d) Presença de mais de 50 células/mm³ na análise do líquido cefalorraquidiano;
- e) Presença de células polimorfonucleares no líquido cefalorraquidiano;
- f) Nível sensitivo bem demarcado.

IV - SITUAÇÕES QUE EXLUEM O DIAGNÓSTICO DE SGB

- a) História de exposição a hexacarbono, presente em solventes, tintas, pesticidas ou metais pesados;
- b) Achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina;
- c) História recente de difteria;
- d) Suspeita clínica de intoxicação por chumbo;
- e) Síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores);
- f) Diagnóstico de botulismo, miastenia *gravis*, poliomielite, neuropatia tóxica, paralisia conversiva.

3.4. Diagnóstico diferencial³⁶

A SGB é uma das causas mais freqüentes de polineuropatia vista nos hospitais gerais, entretanto várias outras condições neurológicas devem ser distinguidas da SGB.

O dilema imediato é diferenciar SGB de uma doença medular aguda ("segundo *versus* primeiro neurônio"). Confusão pode ocorrer nas lesões medulares agudas em que os reflexos são inicialmente abolidos (choque espinhal). Nestas situações, outros sinais devem ser buscados. A ausência de nível sensitivo bem definido ao exame físico neurológico, o envolvimento da musculatura facial e respiratória acessória, o padrão parestésico em bota e luva relatado espontaneamente pelo paciente, com relativa preservação da sensibilidade distal falam a favor da SGB. A perda do controle esfinteriano, disfunção autonômica e dor lombar podem ocorrer em ambos os casos, embora predominem nas mielopatias. Paralisia predominantemente motora é também característica da poliomielite ou de outras mielites infecciosas. Febre, sinais meníngeos e pleocitose líquórica e distribuição assimétrica da fraqueza costumam coexistir nestes casos.

Outras causas importantes de polineuropatia aguda que devem sempre ser incluídas no diagnóstico diferencial da SGB são: infecciosas (HIV, *Lyme*, difteria), paraneoplásicas (principalmente carcinoma brônquico de pulmão), autoimunes (doenças do colágeno, vasculites primárias), tóxicas (história exposicional a amiodarona, cloroquina, organofosforados, metais pesados entre outros agentes) e metabólicas (porfiria). A PDIC leve é diferenciada da SGB pelo seu tempo de progressão motora superior a 8 semanas.

Ptose e fraqueza oculomotora podem causar confusão com *Miastenia Gravis*. No entanto, nesta situação não há padrão ascendente de perda de força e os reflexos miotáticos são usualmente preservados.

Por fim, nos pacientes criticamente enfermos, uma variedade de distúrbios neuromusculares pode existir e devem ser sempre distinguidos da SGB. Esses incluem a polineuropatia e/ou a miopatia do paciente crítico, neuropatia rapidamente progressiva nos pacientes com insuficiência renal recebendo sessões de diálise peritoneal, hipofosfatemia aguda induzida por hiperalimentação, miopatia por corticóide e efeitos prolongados de bloqueadores musculares. Nestes casos o estudo eletrofisiológico e do líquido cefalorraquidiano é de grande auxílio na definição de doença desmielinizante.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento todos os pacientes que preencherem os critérios diagnóstico conforme o item 3.3

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes que apresentarem contra-indicações ou efeitos adversos não toleráveis à imunoglobulina intravenosa (IGIV), tais como presença de níveis altos de IgA e infecção ativa.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1. SGB em crianças: os achados clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos nas crianças com SGB são similares aos encontrados nos adultos. No entanto, a queixa principal na maioria dos casos é de dor e 75% apresenta infecção precedente em até dois meses do início dos sintomas. A maioria das crianças com SGB tem recuperação satisfatória, mesmo com redução significativa da amplitude do potencial de neurocondução motora.¹¹ O manejo de crianças é realizado da mesma maneira que adultos.³⁷

6.2. Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (NASMA): primeiramente descrita como uma variante axonal da SGB¹, do ponto de vista clínico e eletrofisiológico inicial é indistinguível da SGB. Da mesma forma que a SGB, a doença inicia com anormalidades sensitivas subjetivas nas extremidades e evolução mais rápida (pouco dias) da fraqueza generalizada, a maioria necessitando de VM. O prognóstico da NASMA é consideravelmente mais desfavorável que o da SGB e a maioria dos pacientes exibe recuperação motora lenta e incompleta.¹² Em adição ao padrão liquórico usual de hiperproteinorquia sem pleocitose, também visto nos pacientes com SGB, há evidência de infecção recente por *Campilobacter jejuni* e presença de anticorpos anti-gangliosídeos, particularmente anti-GM1 tem sido demonstrada em vários pacientes com NASMA. Algumas autoridades inclusive sugerem que a infecção por este organismo e a presença destes anticorpos seja mais comumente associadas às formas axonais da SGB e conseqüentemente um pior prognóstico, mas esta questão é ainda controversa.¹³ Embora não existam ensaios clínicos randomizados e controlados específicos para esta variante, e devido à impossibilidade de diferenciação clínica (e eletrofisiológica, pelo menos na fase inicial) entre NASMA e SGB, são tratados de forma semelhante.¹

6.3. Neuropatia axonal motora aguda (NAMA): outra variante axonal da SGB, caracterizada por início abrupto de fraqueza generalizada, com músculos distais mais gravemente afetados do que os proximais. Déficits de nervos cranianos e insuficiência respiratória exigindo VM estão presentes em 33% dos casos. Ao contrário da SGB e da NASMA, sintomas sensitivos estão ausentes, bem como os reflexos tendinosos podem ser normais. Presença de anticorpos anti-GM1 e anti-GD1 são comumente detectados nestes pacientes, usualmente associados com infecção recente por *Campilobacter jejuni*.¹⁵ Os pacientes com NAMA geralmente apresentam boa recuperação, dentro do primeiro ano, mas fraqueza distal residual é comum. Não existem ensaios clínicos específicos avaliando a eficácia da imunoglobulina ou da plasmáferese para NAMA. No entanto, é provável que esta entidade esteja incluída em alguns ensaios para SGB comparando estas duas modalidades terapêuticas, como evidenciando posteriormente na análise criteriosa dos pacientes selecionados para o estudo do *Dutch GBS Trial*.¹⁶ Neste estudo, 18% dos pacientes inicialmente identificados como SGB, apresentavam na realidade NAMA, havendo recuperação mais rápida com a administração de imunoglobulina isolada na análise deste subgrupo, sendo, portanto uma prática justificada nestes casos.

6.4. *Outras variantes de Guillain-Barré: síndrome de Miller-Fisher:* é caracterizada pela tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia. Diplopia é a queixa inicial mais freqüente (39% a 78%), seguido por ataxia (21% a 34%) de etiologia provavelmente sensitiva. Paresia de outros nervos cranianos, especialmente do sétimo, pode ocorrer. Fraqueza apendicular proximal pode ser demonstrada ao longo do curso da doença em aproximadamente 1/3 dos casos, podendo haver progressão para fraqueza generalizada mais grave de forma semelhante à SGB.¹ Em termos de achados eletrofisiológicos, diferente das outras variantes da SGB, a anormalidade mais freqüentemente encontrada é a redução das amplitudes do potencial de neurocondução sensitiva fora de proporção ao prolongamento das latências distais ou lentificação das velocidades de condução sensitiva.²⁰ A recuperação em geral se dá após 2 semanas do início dos sintomas com evolução favorável após 3 a 5 meses. Da mesma forma que as outras variantes da SGB, evidência sorológica de infecção recente por *Campylobacter jejuni*, bem como presença de anticorpos anti-gangliosídeo, desta vez em particular o anticorpo anti-GQ1b.¹⁷ Não existem ensaios clínicos randomizados e controlados de pacientes com esta síndrome. No entanto, parece prudente tratar estes pacientes com imunoglobulina ou plasmaferese, dada a presuntiva similaridade da patogênese com a SGB.¹

7. TRATAMENTO

Existem dois tipos de tratamento na SGB: (1) a antecipação e o manejo das comorbidades associadas; (2) tratamento da progressão dos sinais e sintomas visando o menor tempo de recuperação e minimização de déficits motores. Não há necessidade de tratamento de manutenção, fora da fase aguda da doença.

Assim, pacientes com SGB necessitam ser inicialmente admitidos no hospital para observação intensiva. Cuidado para estes pacientes é melhor obtido em centros terciários, com facilidades de cuidados intensivos e uma equipe de médicos profissionais que estejam familiarizados com as necessidades especiais dos pacientes com SGB. A evolução e a gravidade da neuropatia é variável; pode ocorrer rapidamente, o que muitas vezes demanda intubação e VM em 24 a 48 horas após o início dos sintomas. Em geral, a admissão em uma unidade de terapia intensiva com suporte ventilatório é necessária em 33% dos casos dos pacientes com SGB, que freqüentemente irão demonstrar instabilidade hemodinâmica e disfunção autonômica.¹⁸ Vigilância estrita e antecipação das potenciais complicações são necessárias para a otimização das chances de um desfecho favorável. Áreas de atenção incluem prevenção de fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliações seriadas da reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção de vias aéreas, manejo apropriado da função intestinal e da dor, nutrição e suporte psicológico adequados. A fisioterapia motora deve ser iniciada nesta fase com intuito de auxiliar na mobilização precoce.³³

O tratamento específico da SGB visa primordialmente acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e diminuição dos déficits neurológicos residuais a longo prazo.²⁵ Devido à diferença de comprovação de eficácia das opções terapêuticas, faz-se necessária a determinação da gravidade clínica proposta por Hughes e colaboradores²³ (quadro II), com intuito de orientar o uso da IGIV ou plasmaferese discutidas a seguir:

QUADRO II: ESCALA DE GRAVIDADE CLÍNICA NA SGB

0 - Saudável

1 – Sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais

2 – Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais

3 – Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte

4 – Confinado a cama ou cadeira de rodas

5 – Necessita de ventilação assistida

6 - Morte

Classificação: leve (0-2); moderado-grave (3-6)

7.1. Corticosteróides

Uso clínico: o tratamento com esteróides foi utilizado empiricamente na SGB desde o início da década de 50. A partir desta época alguns autores relatavam respostas aparentemente favoráveis a esta prática através de pequenas séries de casos não controladas. Em recente revisão sistemática, os autores concluem que há evidências limitadas para o uso de corticosteróides para o tratamento da Síndrome de Guillain-Barré.²¹ Apenas dois ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram adequadamente desfechos de interesse nos pacientes com SGB, tais como melhora no grau de incapacidade, tempo de recuperação, mortalidade e efeitos adversos.^{22,23} Nestes estudos, não foi encontrada superioridade estatisticamente significativa da metilprednisolona intravenosa ou da prednisolona oral sobre o placebo, discordando de alguns achados anteriormente demonstrados em modelos animais.²⁴ Assim, baseado na literatura disponível até o momento, o uso de corticóide no tratamento da SGB não pode ser recomendado.³⁹

7.2. Imunoglobulina humana intravenosa (IGIV)

Uso clínico: a IGIV tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países, apesar de mecanismo de ação pouco compreendido.³⁴ Sua eficácia a curto e longo prazo é similar a da plasmaferese, evitando complicações inerentes à segunda modalidade (hipotensão, necessidade de cateter venoso, trombofilia). Existem três grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia da IGIV em comparação com a plasmaferese, sob vários desfechos clínicos.^{4,16,35} Na análise global dos mesmos, observou-se que ambas as modalidades apresentaram eficácia similar na aceleração da recuperação motora em pacientes com SGB grave (escala 3-6) quando utilizados nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas. Não existem evidências de que a IGIV seja benéfica nos casos de SGB grau leve (0-2). Após este período o benefício da IGIV não está claramente estabelecido, não havendo evidência de que exista benefício das duas modalidades em associação⁴, achado corroborado por duas outras revisões.^{33, 34} Em função da falta de padronização de parâmetros, a incidência de efeitos adversos não pode ser adequadamente aferida, embora pareça ser mais freqüente no grupo da plasmaferese. A facilidade de uso foi significativamente superior nos grupos da IGIV em função da via de administração e a necessidade de equipamento e profissionais devidamente habilitados.³⁴ Desta forma o uso IGIV é recomendada em todos aqueles pacientes com critérios diagnósticos estabelecidos de SGB em estágio moderado-grave, sendo sua administração efetiva dependente da disponibilidade do fármaco e experiência do centro de atendimento terciário envolvido.

Esquema de administração: 0,4 g/kg/dia, por via intravenosa, durante 5 dias.

Monitorização: avaliação prévia da função renal, especialmente em pacientes diabéticos; controle de sinais clínicos para anafilaxia.

7.3. Outras modalidades terapêuticas:

7.3.1. Plasmaferese:

Uso clínico: a plasmaferese tem sido utilizada em várias condições médicas há muitos anos²⁵, tanto com intuito de remover fatores tóxicos como para repor fatores ausentes. A técnica consiste na separação do plasma das células utilizando uma filtração por membrana ou centrifugação. As células então são reinfundidas no paciente ao mesmo tempo em que o plasma é removido. Plasma fresco ou solução com albumina são utilizados para a manutenção do volume e equilíbrio osmótico durante o processo.

Quatro ensaios clínicos randomizados e comparados com tratamento de suporte demonstraram benefícios inequívocos da plasmaferese em pacientes com SGB (moderada a grave - graus 3 a 6) preferencialmente dentro de 7 dias após o início dos nos principais desfechos de interesse, principalmente recuperação da capacidade de deambular com ou sem ajuda após 4 semanas²⁶⁻²⁹, sendo que dois deles evidenciaram benefícios sustentados após 12 meses.^{26,30} Apenas um ensaio, de alta qualidade metodológica, demonstrou benefícios semelhantes nos pacientes com SGB leve (grau de incapacidade 0-2).²⁹ Adicionalmente a combinação de achados de todos estes estudos (totalizando 604 pacientes) demonstrou que a plasmaferese também diminuiu o tempo de VM, risco de infecções graves, instabilidade cardiovascular e arritmias cardíacas em relação a tratamento de suporte.²⁵ O papel da plasmaferese em crianças menores de 12 anos de idade e após 30 dias do início dos sintomas permanece incerto.^{25,38} Em adultos o uso da plasmaferese é recomendado em pacientes com

SGB estabelecida, sendo sua administração efetiva dependente da disponibilidade do método e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido.

Esquema de utilização: nos casos leves, duas sessões; casos moderado-graves (escala de 3-6)^{25,28,29}, quatro sessões. O volume de plasma removido por sessão deve ser de 200-250ml/kg^{16,35} a cada 48 horas.

Monitorização: exame vascular periférico, cardíaco e controle de infecções intercorrentes.

7.3.2. Interferon Beta 1a: existe apenas um ensaio clínico abordando o papel deste imunomodulador na SGB⁴⁰, porém como tratamento adjuvante à IVIG. Dezenove pacientes foram randomizados para receber IVIG com ou sem Interferon Beta 1 subcutâneo, por 24 semanas. Ao final do estudo observou-se ausência de diferenças significativas a entre os dois grupos de tratamento quanto à taxa de recuperação. Desta forma o uso deste fármaco não pode ser recomendado aos pacientes com SGB.

7.4. Apresentações disponíveis:

- Imunoglobulina humana: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5; 3,0; 5,0; 6,0 g;

7.5. Benefícios esperados com o tratamento

- Diminuição do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda;
- Diminuição do número de pacientes com complicações associadas, que necessitam de VM;
- Diminuição do tempo de VM;
- Aumento porcentagem de pacientes com recuperação total da força muscular em 1 ano e diminuição da mortalidade em 1 ano.

8. CENTRO DE REFERÊNCIA

Todos os pacientes que apresentarem diagnóstico compatível com SGB ou suas variantes dentro de um período de no máximo 30 dias devem ser encaminhados a uma Unidade de Terapia Intensiva, para monitorização clínica e tratamento específico.

9. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, acerca dos potenciais benefícios, efeitos colaterais, contra-indicações e riscos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amato AA: Acquired neuropathies. In Dumitru D (ed): Electrodiagnostic Medicine Hanley & Belfus, Inc 2001 pp. 937-1041
2. Ropper AH: The Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1992;326:1130-1136
3. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1990;27 Suppl:S21-S24
4. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1997;349:225-230
5. Visser LH, Schmitz PIM, Meulstee, et al. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Neurology 1999;53:598-604
6. Lu JL, Sheik KA, Wu Hs, et al. Physiologic-pathologic correlation in Guillain-Barré in children. Neurology 2000;54:33-39
7. Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. Brain 1984;107:219-239
8. Cornblath DR, Mellits ED, Griffin JW, et al. Motor conduction studies in Guillain-Barré syndrome: description and prognostic value. Ann Neurol 1988;23:354-359
9. Olney RK, Aminoff MJ. Electrodiagnostic features of Guillain-Barré syndrome: the relative sensitivity of different techniques. Neurology 1990;40:471-475
10. Albers JW, Donofrio PD, McGonable TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 1985;8:528-539

11. Bradshaw DY, Jones HR. Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve* 1992;15:500-506
12. Miller RG, Peterson GW, Daube JR, Albers JW. Prognostic value of electrodiagnostic in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1988;11:769-774
13. Yuki N, Yamada M, Sato S. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1993;16:642-647
14. Jackson CE, Barohn RJ, Mendell JR. Acute paralytic syndrome in three american men. *Arch Neurol* 1993;50:732-735
15. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998;44:780-788
16. Van der Meché FGA, Schmidt PIM, and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-1129
17. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106
18. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635-41
19. Kieseier BC, Hartung HP. Therapeutic strategies in the Guillain-Barré syndrome. *Seminars in Neurology* 2003;23:159-167
20. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller-Fischer syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987;37:1493-1498
21. Hughes RAC, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2006*.
22. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1993;341:586-90
23. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753
24. Hughes RAC, Kadlubowski M, Hufschmidt A Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol* 1981;9:S125-S133
25. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*
26. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Siden A et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;2:1296-1299
27. The Guillain-Barré syndrome study group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-1104
28. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Annals of Neurology* 1987;22:753-761
29. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Appropriate number of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology* 1997;41:298-306
30. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. *Annals of Neurology* 1992;32:94-97
31. Arnason BGW, Soliven B: Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. (eds): *Peripheral Neuropathy, 3rd ed*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, pp.418-444
32. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B, Bradley WG. Relapses in the Guillain-Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve.* 1998;21(10):1327-30.
33. Hadden RDM, Hughes RAC. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl II):9-14
34. Hughes RAC, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2006*
35. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;46:100-103
36. Victor M, Ropper AH: Diseases of the peripheral nerves. In Victor M, Ropper AH (eds): *Adams and Victor's Principles of Neurology 7th ed*, McGraw-Hill, 2001, pp.1370-1446
37. Allen JE, Bunch C. (DRUGDEX DRUG EVALUATIONS). In: Hutchison TA, Shahan DR, editors. *DRUGDEX® System*. Greenwood Village, Colorado: MICROMEDEX, Inc, 2003.

38. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116(1):8-14.
39. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA; Dutch GBS study group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9404):192-6.
40. Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, Lecky BR, Sutton IJ, Swan AV, Willison HJ, Winer JB, Hughes RA. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2003;61(9):1282-4.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
IMUNOGLOBULINA HUMANA

Eu, _____, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento imunoglobulina humana, indicado para o tratamento da síndrome de Guillan-Barré.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição do tempo de recuperação motora (maior rapidez do início da capacidade de caminhar com ou sem auxílio);
- diminuição de complicações associadas, incluindo necessidade de ventilação mecânica;
- diminuição do tempo de ventilação mecânica, caso esta seja necessária;
- aumento da força muscular em 1 ano;
- diminuição da mortalidade em 1 ano.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamento classificado na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos)

- os efeitos colaterais já relatados são: dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão, aumento de creatinina e uréia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica.

- medicamento contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo:	Masculino () Feminino ()	Idade:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico Responsável:	CRM:	UF:
---------------------	------	-----

Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Assinatura e carimbo do médico		Data

- Observações:
- 1) O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
 - 2) Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.