

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Jullyene Galdino Pereira

**MECANISMOS AUTOIMUNES NA PATOGÊNESE DA SÍNDROME DE
GUILLAIN-BARRÉ**

São Paulo
2015

Jullyene Galdino Pereira

**MECANISMOS AUTOIMUNES NA PATOGÊNESE DA SÍNDROME DE
GUILLAIN-BARRÉ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pelo Prof.
Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Pereira, Jullyene Galdino

Mecanismos autoimunes na patogênese da síndrome de Guillain-Barré / Jullyene Galdino Pereira. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2015.

37 p.

Orientação de Ronni Rômulo Novaes e Brito

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2015.

Jullyene Galdino Pereira

**MECANISMOS AUTOIMUNES NA PATOGÊNESE DA SÍNDROME DE
GUILLAIN-BARRÉ**

São Paulo, 27 de outubro de 2015

Professor Orientador – Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito

Professora Examinadora – Profa. Dra. Beatriz Helena Pizarro De Lorenzo

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, Margarete Galdino, pelo amor, incentivo e apoio. A minha tia Márcia Galdino, por sempre fazer o que estava ao seu alcance e a minha avó Letícia Senna Santos, estendendo assim a toda minha família, pois a participação de cada um foi muito importante para que este dia chegasse.

Também dedico aos meus irmãos, Rogério Galdino, Ellen Galdino Pereira, Marcelo Galdino Pereira, Clara Galdino Pereira, Marcos Haniel Galdino Pereira e Gabriel Galdino Pereira, que nos momentos de minha ausência, dedicados ao estudo superior, sempre me fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Aos pequenos de 4 patas, Bidu, Naya e todos os outros, que me ensinaram a ver o que é amor incondicional.

A Rita Pokorny e Eraldo Pokorny, que são meus pais de coração, pelo incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço, incluo aqui toda a família Oliveira Pokorny.

Por fim, mas com todo amor e carinho que cabe em meu coração, dedico especialmente ao Gabriel Henrique de Oliveira Pokorny, que sempre foi namorado, amigo, companheiro e confidente, obrigada por acreditar em mim e suportar minhas crises, choros e medos. Sua presença foi fundamental até aqui, e que seja assim por toda vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado oportunidades, saúde e força para superar as dificuldades.

À São Camilo, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, pelo suporte, pelas suas correções, incentivos e o empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

Agradeço a todos os professores por me proporcionarem o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais, sem nominar, terão os meus eternos agradecimentos.

Agradeço ao Projeto Narizes de Plantão e ao Prof. Dr. Mauro Fantini, por me tornar mais humana a cada oficina e visita aos hospitais, o autoconhecimento e o amor ao próximo nunca se perderão no tempo, a Jurema estará presente em cada olhar e em cada interação pelos próximos 247 anos de aprendizado.

Meus agradecimentos aos amigos e companheiros de trabalhos e irmãos na amizade Breno Calazans Zago, Camila Silva Bezerra e Roberto Armstrong Júnior, que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

À Eliana Gennari por ter me incentivo a seguir meus objetivos, e especialmente à Márcia Akemi Tanigawa, que sua luta e coragem foram a grande inspiração para a execução deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

“Comprimidos aliviam a dor, mas só o amor alivia o sofrimento”.

(Patch Adams).

PEREIRA, Jullyene Galdino. **Mecanismos autoimunes na patogênese da síndrome de Guillain-Barré**. 2015. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é descrita como uma polirradiculoneuropatia aguda imunomediada, e é, atualmente, a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo, com incidência anual de 1-4 por 100.000 habitantes, com maior frequência em indivíduos idosos e do sexo masculino. É dividida em quatro subtipos, a neuropatia axonal motora aguda (NAMA), neuropatia axonal sensorial motora aguda (NASMA), síndrome de Miller-Fisher (SMF) e a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA). A SGB é caracterizada por variáveis graus de fraqueza, além de possuir perfil característico no líquido cefalorraquidiano (LCR), em achados patológicos e eletrodiagnósticos, sendo a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA) a mais frequente no Ocidente. Alguns estudos apontam que o mimetismo molecular entre gangliosídeos de tecidos nervosos humanos com certos glicosídeos de alguns micro-organismos, desencadeiam uma resposta autoimune, sendo o *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) o patógeno mais frequentemente associado com infecções precedentes em pacientes com SGB. Foi feita uma revisão bibliográfica em bases de dados, sobre a Síndrome de Guillain-Barré e sua patofisiologia, com enfoque em seus mecanismos de reação cruzada imunomediada. Tanto a resposta imune humoral, quanto a celular estão envolvidas na SGB e associados com autoanticorpos e linfócitos ativados. Sugere-se que uma cascata de respostas inflamatórias imunomediadas pode ser gerada pelo reconhecimento imunológico específico envolvendo os linfócitos T, monócitos, e diversas citocinas responsáveis por causar desmielinização no sistema nervoso periférico do hospedeiro. O tratamento da SGB usualmente combina suporte médico multidisciplinar e imunoterapia sendo que os tratamentos mais efetivos são imunoglobulinas intravenosas (IgIV) e plasmáfereze, que têm efeitos imunomodulatórios pleiotrópicos. Por oferecer alto risco à vida dos indivíduos acometidos, mais estudos são necessários para que haja um maior entendimento sobre a sua patofisiologia aprimorando o diagnóstico, tratamento e prognóstico da SGB.

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré. Gangliosídeos. Mimetismo molecular. *Campylobacter jejuni*. Reação cruzada e sistema nervoso.

PEREIRA, Jullyene Galdino. **Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome**. 2015. 37 f. TCC (Graduation) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

The Guillain-Barré Syndrome is described as an acute immunomediated polyradiculoneuropathy, and, actually is the major cause of flaccid paralysis in the world, with annual incidence between 1-4 by 100.000 habitants, and is more frequent in elderly male individuals. It is divided in four subtypes, acute motor axonal neuropathy (AMAN), acute motor sensorial axonal neuropathy (ASMAN), Miller-Fisher Syndrome (MFS) and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP). GBS is characterized by variable degrees of weakness, besides a characteristic cerebrospinal fluid (CSF) profile, in pathologic features and eletrodiagnostic, being the acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy the most frequent in the West. Some studies points that the molecular mimicry between gangliosides of human nervous tissue with specific glycosides of some microorganisms trigger an autoimmune response, being the *Campylobacter Jejuni* (*C. jejuni*) the mostly frequent associated pathogen with precedent infections in patients with GBS. Bibliographic revision were made in databases about Guillain-Barré Syndrome and its pathophysiology, with focuses in the autoimmune mechanisms of immunomediated cross-reaction. Both the humoral response, as the cellular response are involved in GBS, associated with autoantibodies, and activated linfocits, respectively. It is suggested that several immunomediated inflammatory responses could be generated through the specific immunological recognition involving the T cells, monocytes, and multiple cytokines responsible for cause demyelination in the host peripheral nervous system. The GBS treatment usually combines multidisciplinary medical support and immunotherapy, being the most effective treatment, intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasmapheresis both have pleiotropic immunomodulatory effects. By offering a high risk to patient's life, more studies are necessary for a better understanding of GBS pathophysiology, improving the diagnosis, treatment and prognosis.

Keywords: Guillain-Barré syndrome. Gangliosides. Molecular mimicry. *Campylobacter jejuni*. Cross-reaction. Nervous system.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVO.....	16
MATERIAL E MÉTODOS	17
DESENVOLVIMENTO	18
CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo, com incidência anual de 1-4 por 100.000 habitantes, com maior frequência em indivíduos idosos e do sexo masculino (CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; WINER 2014). Em seu estudo Li e colaboradores relataram que a proporção de homens/mulheres com SGB foi de 1.75/1, o que foi de acordo com estudos anteriores, confirmando assim que a SGB pode ser um tipo de doença autoimune com maior vulnerabilidade masculina (Li et al., 2012).

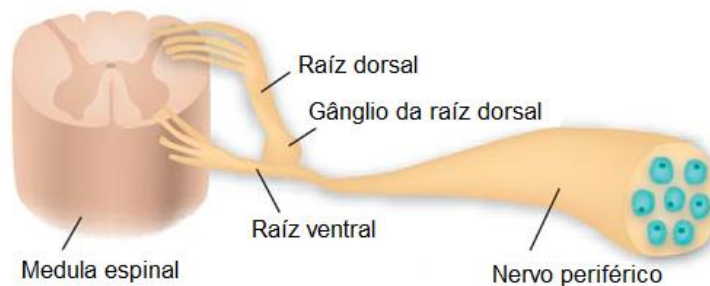
Foi descrita inicialmente em 1916, por três neurologistas franceses, Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré e André Strohl, em soldados do exército francês como uma paralisia aguda com perda dos reflexos osteotendinosos (BENETI; SILVA, 2006; JOHNSON; GAINES, 2011). Somente em 1969 Asbury e colaboradores, a partir de uma série de necrópsias, confirmaram a presença de infiltrado inflamatório mononuclear nos nervos de indivíduos que apresentaram sintomas e sinais da síndrome de Guillain-Barré. Alguns antecedentes são descritos, como cirurgias e imunização. Em 1976 e 1977, foram relatados diversos casos de SGB pós-vacinal nos Estados Unidos associado à vacinação contra o vírus *influenza* (H1N1), o que motivou a elaboração de critérios clínicos para a doença (BENETI; SILVA, 2006; WALDMAN et al., 2011).

Atualmente a síndrome de Guillain-Barré é descrita como uma polirradiculoneuropatia aguda imunomediada, devido à produção de autoanticorpos que possuem reação cruzada com epítomos dos nervos e raízes nervosas. É descrito também que há infiltração leucocitária autorreativa no sistema nervoso periférico (SNP) levando à neuroinflamação, desmielinização e degeneração axonal (FERRARINI et al., 2011; JAMES J. SEJVAR et al., 2011; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012).

O sistema nervoso periférico (SNP) refere-se a partes do sistema nervoso externas ao cérebro e à medula espinal (Figura 1). Doenças autoimunes sistêmicas podem afetar tanto o sistema nervoso periférico, quanto o sistema nervoso central por diversas vias e por meio de inúmeros mecanismos heterogêneos que levam a

diferentes manifestações clínicas (BULL et al., 2014; COJOCARU et al., 2014; LIM et al., 2014).

Figura 1: Esquema de estruturas que compõem o sistema nervoso periférico.



Fonte: Modificado de (SCHOLZ; WOOLF, 2007).

Em termos funcionais o SNP é composto por neurônios motores, sensoriais e autonômicos. É formado por diferentes células neuronais com diferentes regiões especializadas, e tem suporte de células de Schwann, formadoras e não formadoras de mielina, e é composto por uma grande variedade de componentes moleculares. A mielinização axonal é um fator chave que aumenta a velocidade da transmissão nervosa em vertebrados, e a complexidade da mielina faz com que esta seja particularmente vulnerável a danos e déficits, dando origem a várias formas de doenças desmielinizantes (BULL et al., 2014; COJOCARU et al., 2014; LIM et al., 2014).

A SGB é caracterizada por variáveis graus de fraqueza em membros ou em músculos inervados por nervos cranianos, associados ao decréscimo ou ausência de reflexos de tendões profundos. Possui perfil característico no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos pacientes, que apresentam dissociação albumino-citológica, que quer dizer, níveis elevados de proteínas e uma contagem normal de leucócitos, duas semanas após o início da doença (FERRARINI et al., 2011; JAMES J. SEJVAR et al., 2011; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; LI et al., 2012; NYATI; PRASAD, 2014).

Achados patológicos incluem infiltração linfocítica na medula espinal e em nervos periféricos, seguido de desmielinização multifocal mediada por macrófagos. Em estudos eletrodiagnósticos é visto que há redução da velocidade da condução nervosa em cerca de 80% dos pacientes com SGB. Estes estudos podem apresentar

resultados normais em cerca de 13% dos pacientes pouco depois do surgimento dos sintomas, porém, raramente permanecem normais nos testes realizados nas semanas iniciais dos sintomas (FERRARINI et al., 2011; JAMES J. SEJVAR et al., 2011; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; LI et al., 2012; WALLING; DICKSON, 2013; NYATI; PRASAD, 2014).

A síndrome de Guillain-Barré pode ser classificada em quatro subtipos, de acordo com sua fisiopatologia e seu comportamento eletrofisiológico, sendo a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA) o subtipo mais frequente na América do Norte e na Europa acometendo cerca de 60-80% dos pacientes, e envolve uma desmielinização primária e diversos graus de dano axonal secundário. Em contraste a frequência da neuropatia axonal motora aguda (NAMA) é de 30-65% na Ásia, América Central e do Sul, enquanto acomete cerca de 6-7% dos pacientes no Reino Unido e Espanha, apresentando-se como uma desordem axonal primária afetando apenas nervos motores. Variantes axonais envolvendo tanto nervos motores como sensoriais são muito raras e são denominadas neuropatia axonal sensorial motora aguda (NASMA). Por fim a síndrome de Miller-Fisher que é geralmente considerada estando associada com a SGB, sendo caracterizada por oftalmoplegia ataxia e arreflexia (MCGROGAN et al., 2008; FERRARINI et al., 2011; JAMES J. SEJVAR et al., 2011; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; BERG et al., 2014).

A etiologia e fisiopatologia da SGB não são totalmente esclarecidas. Estudos apontam que a resposta de reação cruzada pode ser iniciada por uma variedade de estímulos antigênicos, como infecções virais ou bacterianas, que representam 70% dos casos. Achados sorológicos demonstraram que os vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus e *Haemophilus influenzae*, além das bactérias *Mycoplasma pneumoniae* e da *Borrelia burgdorferi* são as infecções antecedentes mais comuns da SGB e, mais recentemente, foram relatados casos no Brasil relacionados ao vírus Zika. Entanto o *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) é o patógeno mais frequentemente associado à síndrome (FERRARINI, 2011; JAMES J. SEJVAR et al., 2011; NYATI; PRASAD, 2014; WINER, 2014; VASCONCELOS, 2015).

Além de infecções antecedentes, algumas vacinas também podem estar associadas a estímulos antigênicos com potencial associação com a SGB. Pode haver também fatores específicos sobre o agente infeccioso que aumentam as chances de

susceptibilidade do sistema imune. Certas cepas de *C. jejuni* demonstraram ter uma capacidade de estimular mais o sistema imune a produzir anticorpos autorreativos, talvez por possuírem mais epítomos semelhantes a neurônios (FERRARINI, 2011; JAMES J. SEJVAR et al., 2011; NYATI; PRASAD, 2014; WINER, 2014).

A homologia na sequência ou a homologia estrutural entre moléculas do hospedeiro e o micro-organismo é referida como mimetismo molecular. Este vem sendo proposto como o mecanismo patogênico para algumas doenças autoimunes, como também uma forma utilizada por patógenos para evadir o sistema imune (YU; USUKI; ARIGA, 2006; KAIDA; ARIGA; YU, 2009; CHUANG et al., 2014).

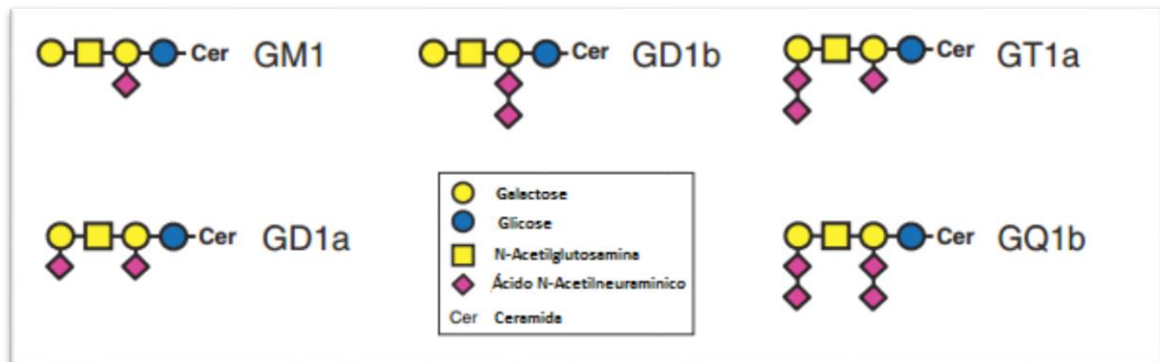
Um dos principais alvos desta resposta cruzada na síndrome de Guillain-Barré são os gangliosídeos. Estes são compostos por uma ceramida acoplada a um ou mais açúcares e contêm ácido siálico ligado a um núcleo de oligossacarídeos, sendo moléculas anfílicas que estão associadas com os compartimentos da membrana plasmática e da membrana intracelular. Na membrana plasmática a cauda hidrofóbica da ceramida fica inserida na membrana enquanto o oligossacarídeo hidrofílico fica exposto para o meio extracelular. A porção de carboidrato consiste de uma cadeia variável de açúcares neutros ligando um ou mais ácidos siálicos carregados com carga residual negativa, também chamados de ácidos neurâmínicos (NeuAc), o que define os gangliosídeos como um grupo distinto de glicosfingolipídeos (PLOMP; WILLISON, 2009; YUKI, HARTUNG, 2012).

A biossíntese dos gangliosídeos ocorre no complexo de Golgi, em vias paralelas pela adição de açúcares neutros e ácido siálico a molécula de glucosilceramida catalisadas por glicotransferases específicas. E estes são particularmente abundantes em neurônios, e compõem 10-20% dos lipídeos totais da membrana neuronal exterior, dez vezes mais que em células não neuronais (PLOMP; WILLISON, 2009).

A nomenclatura dos gangliosídeos se dá de acordo com Svennerholm, que designa gangliosídeos como GXyz, onde o G indica gangliosídeos, X é uma letra representando o número de ácidos siálicos, y indica o tamanho da sequência de açúcares neutros e z indica a forma isomérica refletindo a posição e as ligações dos ácidos siálicos. Logo um gangliosídeo que possua um ácido siálico e uma sequência

de açúcar neutra é denominado GM1. Existem quatro principais grupos de gangliosídeos que se diferenciam pelo número e posição dos seus ácidos siálicos, estes são, GM1, GD1a, GT1a e GQ1b onde M, D, T e Q representam a quantidade de grupos sialosyl (mono, di, tri e quadri) (Figura 2) (PLOMP; WILLISON, 2009; YUKI, HARTUNG, 2012).

Figura 2: Principais gangliosídeos relacionados à síndrome de Guillain-Barré.



Fonte: Modificado de (YUKI, 2012).

Recentemente notou-se que gangliosídeos podem ter um papel ativo na formação de domínios da membrana lipídica, ao invés de serem absorvidos passivamente. Diferentes estruturas do sistema nervoso podem expressar diferentes padrões e quantidades de gangliosídeos. Isso sugere funções região-específicas e possivelmente explica quadros específicos associados a neuropatias que tem relação com anticorpos antigangliosídeos. Algumas funções de gangliosídeos são postuladas, entre elas, a modulação de proteínas da membrana, desenvolvimento neural, interação e reconhecimento célula-célula, adaptação à temperatura, homeostase de cálcio neuronal, crescimento axonal, estabilidade do nódulo de Ranvier e transmissão sináptica. Sendo que os principais gangliosídeos relacionados à síndrome de Guillain-Barré são GM1, GD1a, GT1a e GQ1b (PLOMP; WILLISON, 2009; YUKI, HARTUNG, 2012).

Há evidências que a presença de autoanticorpos IgG contra GM1 ou GD1a da bainha de mielina e axônios de células nervosas, estão associados à patogênese da síndrome de Guillain-Barré, em particular com quadro de neuropatia axonal motora aguda. Em conjunto com a presença de anticorpos antigangliosídeos, a ativação do

sistema complemento é vista como fator que contribui para a degeneração nervosa na SGB (YU; USUKI; ARIGA, 2006; YUKI, HARTUNG, 2012; BERG et al., 2014).

Quatro critérios são postulados para se definir uma doença como sendo iniciada por mimetismo molecular. 1) Estabelecimento de associação epidemiológica entre o agente infeccioso e a doença imunomediada; 2) Identificação de células T ou anticorpos diretamente contra antígenos do paciente; 3) Identificação de qual epítipo do patógeno mimetiza o antígeno alvo; 4) Reprodução da doença em modelo animal (YUKI; 2012). A SGB foi a primeira doença a preencher todos os parâmetros para ser considerada uma doença disparada por mímica molecular, pois estabelece uma associação epidemiológica entre a SGB e o *C. jejuni*. Dessa maneira, é possível identificar os autoanticorpos contra GM1 e GD1a em pacientes com SGB após uma enterite causada pelo *C. jejuni*; Identificar o mimetismo molecular entre GM1 ou GD1a e o lipooligossacarídeo (LOS) do *C. jejuni* isolado de paciente com SGB; Possibilitar a réplica da doença em modelos experimentais, que podem ser camundongos ou coelhos sensibilizados com LOS (YUKI; 2012).

Existem também fortes evidências de que, além destes mecanismos imunes humorais, há presença de mecanismos celulares envolvidos na patogênese do SGB. Estudos recentes demonstraram que citocinas como IFN- γ , IL-17 e IL-22 estão relacionadas em múltiplas doenças autoimunes e inflamatórias, e que pacientes com SGB apresentavam níveis elevados destas citocinas no líquido cefalorraquidiano. Estas citocinas estão significativamente envolvidas na desmielinização imunomediada dos nervos periféricos (LI et al., 2012; NYATI; PRASAD, 2014).

Mesmo com as descobertas recentes, o diagnóstico da SGB é primariamente clínico. Todavia, exames complementares são necessários para excluir outras causas de paraparesia flácida. Os tratamentos disponíveis são plasmaférese e imunoglobulina humana endovenosa, que modulam o sistema imune (CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; WALLING; DICKSON, 2013).

2 OBJETIVO

Realizar revisão bibliográfica, em bases de dados sobre a síndrome de Guillain-Barré e sua patofisiologia, com enfoque em seus mecanismos de reação cruzada imunomediada.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica nas principais bases de dados como BIREME, PubMed, Lilacs e portal de revista científica como Scielo entre outras, obtendo artigos científicos do período de 2006 a 2015. Foram utilizadas as palavras-chave: síndrome de Guillain-Barré, gangliosídeos, mimetismo molecular, *Campylobacter jejuni*, reação cruzada, sistema nervoso.

4 DESENVOLVIMENTO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) vem sendo descrita há décadas, e em 2016 chegará ao centenário da descrição original feita por Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré e André Strohl (JOHNSON; GAINES, 2011; WINER, 2014). Embora seu entendimento tenha aumentado muito na última década com uma ideia muito mais clara dos subtipos da síndrome e a patogênese de algumas variantes raras, esta é atualmente a causa mais frequente de paralisia flácida no mundo. No Brasil não há dados epidemiológicos específicos para esta doença, porém diversos estudos em vários países estimaram que 1 – 4 em 100.000 habitantes no mundo sejam acometidos anualmente, e sua incidência se torna maior com o aumento da idade com pequena prevalência em homens (JAMES J. SEJVAR et al., 2011; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; BERG et al., 2014; WINER, 2014).

A diversidade geográfica dá-se provavelmente pela exposição diferente a certos tipos de infecções, possivelmente em combinação com diferentes suscetibilidades gênicas devido à presença de polimorfismos entre indivíduos ou grupos de pessoas vivendo em diferentes áreas do mundo. Essas diferenças podem estar relacionadas não apenas ao desenvolvimento de certo subtipo de SGB, mas sim com o curso e gravidade da doença (JAMES J. SEJVAR et al., 2011; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; BERG et al., 2014; WINER, 2014).

O sistema nervoso periférico (SNP) é formado por diferentes células neuronais com diferentes regiões especializadas, e tem suporte de células de Schwann, formadoras e não formadoras de mielina, e é composto por uma grande variedade de componentes moleculares. A mielina é uma membrana multicamadas que envolve o axônio. A mielinização axonal é um fator chave que aumenta a velocidade da transmissão nervosa em vertebrados, no entanto, a complexidade da mielina, tanto estrutural quanto metabólica, faz com que esta seja particularmente vulnerável a danos e déficits dando origem a várias formas de doenças desmielinizantes. Em nervos mielinizados a condução de potenciais de ação se faz muito mais rápida devido à condução saltatória (BULL et al., 2014; LIM et al., 2014; WILLSON, 2014). Porém para que haja a rápida propagação do potencial de ação ao longo do axônio mielinizado é necessária à organização precisa de diversos domínios subcelulares

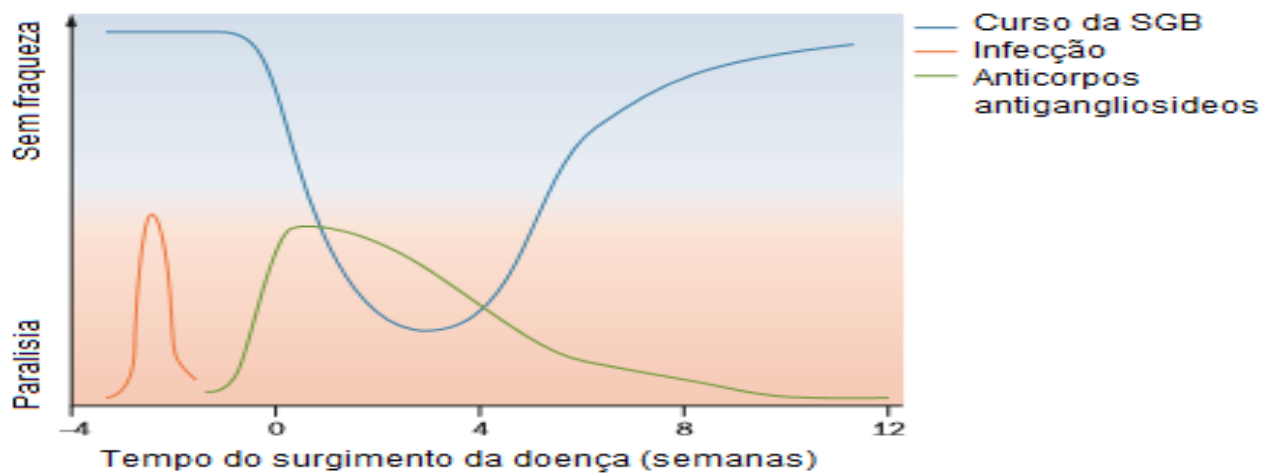
sendo eles, o nódulo de Ranvier, o paranodo, o justaparanodo e o internodo (BULL et al., 2014).

Em termos funcionais o SNP é composto por neurônios motores, sensoriais e autonômicos. No caso dos neurônios motores, os corpos celulares presentes na medula espinal estendem projeções axonais por meio dos troncos nervosos para formar terminais nervosos motores nas sinapses neuromusculares. Na parte sensorial do SNP a diversidade de tipos de fibras sensoriais, os diferentes terminais sensoriais e a presença do gânglio da raiz dorsal com axônios periféricos e projeções centrais em direção a medula espinal contribuem para uma grande complexidade (WILLISON, 2014).

Grande parte do SNP está localizado dentro da barreira hemato-nervosa, com exceção das raízes dorsais e ventrais e dos terminais motores e sensoriais que se localizam em regiões mais expostas a fatores de circulação. Sua estrutura imunológica é complexa e possui tanto funções do sistema imune inato quanto adaptativo bem desenvolvidos. Diversos pontos do SNP estão sujeitos a diversas respostas inflamatórias e autoimunes (WILLISON, 2014).

A SGB é uma doença monofásica que geralmente atinge a gravidade máxima em quatro semanas. Um estudo demonstrou que 80% dos pacientes atingem o grau máximo de gravidade da doença dentro de duas semanas após o seu aparecimento, e cerca de 97% dos pacientes atingem esse grau dentro de quatro semanas. Sua fase progressiva é geralmente seguida por uma fase de plateau, que dura de dois dias a seis meses antes de o paciente começar a se recuperar (Figura 3) (BERG et al., 2014).

Figura 3: Curso da síndrome de Guillain-Barré.



Fonte: Modificado de (BERG et al., 2014).

O diagnóstico de SGB depende de diversos exames neurológicos que demonstrem um padrão clássico de avanço, fraqueza motora simétrica e diminuição dos reflexos miotáticos. Mudanças específicas no LCR e estudos da condução nervosa são fortes auxílios para o diagnóstico. A punção lombar e testes neurofisiológicos devem ser realizados em os pacientes com suspeita de SGB. Testes adicionais podem ser utilizados em alguns pacientes para descartar explicações alternativas de sintomas similares a SGB (WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al., 2014).

Pacientes com SGB clássica possuem um elevado número de proteínas e contagem normal de leucócitos no LCR. Repetidos testes eletrodiagnósticos podem ajudar a determinar o subtipo de SGB e a predizer o prognóstico (WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al., 2014).

Indivíduos acometidos pela SGB podem apresentar quadros de debilidade motora e sensorial, que chegam a sua gravidade máxima em cerca de 4 semanas, com agravamento progressivo que pode evoluir para o óbito. Esta pode ser classificada em quatro subtipos, de acordo com sua fisiopatologia, comportamento eletrofisiológico e achados no sistema nervoso central. As características clínicas da SGB são rápida e progressiva fraqueza simétrica nos membros combinado com hipo ou arreflexia. No entanto, a SGB é muito diversa no que se diz respeito à presença,

distribuição e extensão de déficits dos nervos cranianos, sintomas sensoriais, fraqueza, ataxia, dor, disfunção autonômica e o curso da doença (Tabela 1).

Tabela 1 – Principais achados na síndrome de Guillain-Barré

Subtipos de SGB	Principais achados clínicos	Achados no SNC	Principais anticorpos antigangliosídeos
Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (PDIA)	SGB sensorial motora, geralmente combinada com déficits nos nervos cranianos e frequente desautonomia.	Polirradiculoneuropatia desmielinizante.	GD1a e outros não identificados
Neuropatia axonal motora aguda (NAMA)	SGB puramente motora, nervos cranianos são raramente afetados.	Polirradiculoneuropatia axonal, potencial de ação sensorial normal.	GM1a, GM1b, GD1a e GalNAC-GD1a
Neuropatia axonal sensorial motora aguda (NASMA)	Lembra uma forma severa da NAMA, porém fibras sensoriais são afetadas, levando a déficits sensoriais.	Polirradiculoneuropatia axonal, com potencial de ação sensorial reduzido ou ausente.	GM1 e GD1a
Síndrome de Miller-Fisher (SMF)	Ataxia, oftalmoplegia e arreflexia.	Normal na maioria dos pacientes, discretas alterações na condução sensorial.	GQ1b e GT1a

Fonte: Modificado de (BERG et al., 2014).

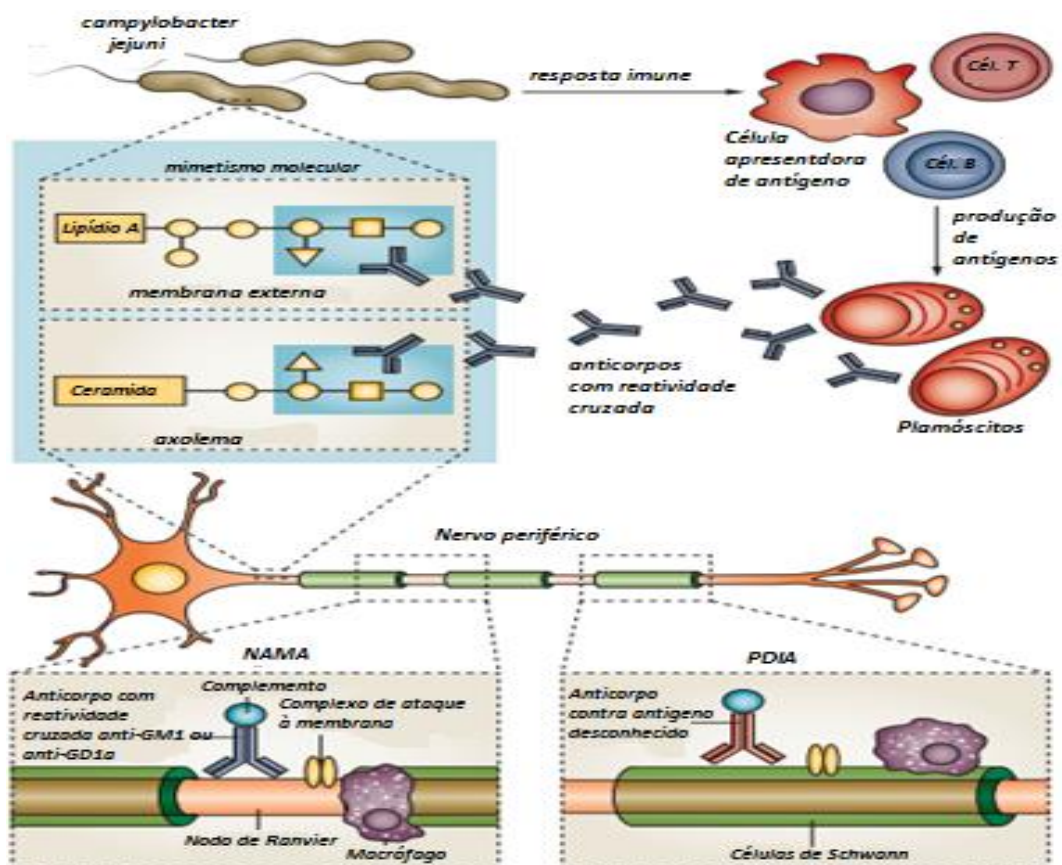
Dentre os subtipos da SGB, o mais frequente no Ocidente é a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA), que envolve uma desmielinização primária e diversos graus de dano axonal secundário. É geralmente acompanhada por déficits nos nervos cranianos, disfunção autonômica e dor. Essa condição é caracterizada como uma polirradiculoneuropatia desmielinizante nos exames eletrofisiológicos (WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al., 2014).

Diversas combinações ou complexos de glicolípídeos foram também reportadas em pacientes com PDIA, apesar de o papel desses anticorpos ainda permanecer indeterminado (MCGROGAN et al., 2008; BERG et al., 2014). Já alguns modelos animais de neurite autoimune experimental (NAE) podem ser obtidos

principalmente por células T reativas contra proteínas da mielina P0, P2 e PMP22 (MADDUR et al., 2014).

Os antígenos alvos na PDIA, presumidamente, se localizam na bainha de mielina. Estes anticorpos podem ativar o sistema complemento, que leva a formação do complexo de ataque à membrana na superfície exterior das células de Schwann, iniciando a degeneração vesicular e a invasão da mielina por macrófagos. A invasão de macrófagos é observada uma semana após o dano à mielina mediado pelo complemento (Figura 4) (YUKI, HARTUNG, 2012; BERG et al., 2014).

Figura 4: Imunopatogênese da Síndrome de Guillain-Barré.



Imunopatogênese da Síndrome de Guillain-Barré. Infecções por patógenos, como *C. jejuni*, podem disparar a resposta imune humoral e autoimune que levam a disfunção nervosa e a sintomas da síndrome de Guillain-Barré.

Fonte: Modificado de (BERG et al., 2014).

A neuropatia axonal motora aguda (NAMA) é o próximo tipo mais frequente, e aparenta ser uma desordem axonal primária afetando apenas nervos motores. Apesar de ser puramente motora, alguns pacientes com NAMA podem apresentar déficits de nervos cranianos, desautonomia e dor. Usualmente o progresso da doença é mais rápido na NAMA do que na PDIA, e o seu tempo de recuperação é também mais longo devido à degeneração axonal (WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al., 2014).

Alguns anticorpos específicos estão associados com subtipos e déficits neurológicos específicos, refletindo a distribuição de diferentes gangliosídeos nos nervos periféricos. Pacientes com o subtipo NAMA na SGB frequentemente apresentam anticorpos contra os gangliosídeos GM1a, GM1b, GD1a e GalNAc-GD1a (MCGROGAN et al., 2008; BERG et al., 2014).

Os axônios mielinizados podem ser divididos em quatro regiões funcionais, os nódulos de Ranvier, os paranodos, os justaparanodos e os internodos. Os antígenos alvos na NAMA estão localizados próximos ou nos nódulos de Ranvier. Deste modo, os anticorpos anti-GM1 e anti-GD1a se ligam ao axolema nodal, levando a ativação do complemento, seguido da formação do complexo de ataque a membrana (MAC), o alongamento nodal resultante é seguido por degeneração axonal das fibras motoras, sem infiltração linfocítica ou desmielinização (YUKI, HARTUNG, 2012; BERG et al., 2014).

Gangliosídeos GM1 e GD1a são fortemente expressos nos nódulos de Ranvier, onde os canais de sódio sensíveis à voltagem (Nav) estão localizados. A proteína associada à contactina e o canal de potássio sensível a voltagem (Kv) se localizam respectivamente nos paranodos e justaparanodos. Assim, o dano provocado pela formação do MAC causa o desaparecimento dos aglomerados de Nav e o desligamento da mielina paranodal, deste modo levando à falha na condução nervosa e fraqueza muscular. Em estágios posteriores pode haver degeneração axonal. Por fim os macrófagos invadem o espaço periaxonal, removendo partículas dos axônios lesados (YUKI, HARTUNG, 2012; BERG et al., 2014).

Variantes axonais envolvendo tanto nervos motores como sensoriais são muito raras e são denominadas neuropatia axonal sensorial motora aguda (NASMA). O Grupo Hopikins classificou o tipo axonal da GBS em dois grupos, NAMA e NASMA. A

fisiopatologia da NAMA e da NASMA é similar e ambas podem ser precedidas por uma enterite causada pelo *C. jejuni*. A diferença entre estes dois subtipos é o envolvimento de ambas as raízes, ventral e dorsal na NASMA, enquanto na NAMA apenas as raízes ventrais nervosas são afetadas (YUKI, 2012).

Anticorpos IgG anti-GM1 e anti-GD1a são marcos imunológicos que diferenciam a NAMA da PDIA, e estudos demonstraram que pacientes com o subtipo NASMA também apresentaram o mesmo padrão sorológico daqueles com o subtipo NAMA da SGB. Estes achados implicam que os subtipos NAMA e NASMA são de fato resultado de uma mesma reposta imune contra os axônios, ao invés de duas respostas de tipos diferentes (YUKI, 2012).

A síndrome de Miller-Fisher (SMF) é um subtipo incomum da SGB, classificada pela tríade clínica de oftalmoplegia, que é caracterizada por paralisia de um ou mais músculos oculares, ataxia, caracterizada por problemas na marcha e na transferência de postura, déficit de equilíbrio, incoordenação motora e outras disfunções, e arreflexia, sendo esta a ausência de reflexos. Na maioria dos pacientes é relatada diplopia como sintoma presente. Pacientes com SMF possuem bom progresso clínico, porém alguns desenvolvem fraqueza nos membros e insuficiência respiratória. Geralmente é considerada estando associada com a SGB, apesar de possuírem apenas uma única associação que é a presença de anticorpos anti-GQ1b (MCGROGAN et al., 2008; YUKI, HARTUNG, 2012; BERG et al., 2014).

Alguns estudos apontam que o mimetismo molecular entre gangliosídeos de tecidos nervosos humanos com certos glicosídeos de patógenos, é um dos fatores que desencadeiam uma resposta autoimune, antecedentes em pacientes com SGB e aqueles com a síndrome de Miller-Fisher (BENETI; SILVA, 2006; YU; USUKI; ARIGA, 2006; KAIDA; ARIGA; YU, 2009; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; YUKI, HARTUNG, 2012).

Exemplos de mimetismo molecular são vistos em alguns micro-organismos que disparam a SGB, como os vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus, *Haemophilus influenzae*, Zika e bactérias como *Mycoplasma pneumonia*, *Borrelia burgdorferi* e *C. jejuni* (FERRARINI, 2011; NYATI; PRASAD, 2014; VASCONCELOS, 2015). O lipooligossacarídeo (LOS) é o maior componente da membrana externa de muitos

patógenos, estudos demonstraram que bactérias isoladas de pacientes com SGB possuíam uma camada de LOS que mimetizava os gangliosídeos GM1 ou GD1a. E que em pacientes com a síndrome de Miller-Fisher as bactérias se apresentavam com o LOS que mimetizava o GQ1b que leva a desmielinização de nervos periféricos devido à produção de anticorpos antigangliosídeos (BENETI; SILVA, 2006; YU; USUKI; ARIGA, 2006; KAIDA; ARIGA; YU, 2009; CASTRO; SANTOS; SILVA, 2012; YUKI, HARTUNG, 2012).

Infecções pelo *C. jejuni* são agora reconhecidas como precedente mais comum da SGB. Esta é uma bactéria espiral, gram-negativa, microaerófila e é conhecida como sendo o principal causador de gastroenterite no mundo. Estas infecções usualmente resultam em gastroenterites sem complicações, mas alguns pacientes podem desenvolver manifestações extra intestinais, incluindo infecções sanguíneas (PERERA et al., 2007; YUKI, HARTUNG, 2012; MALIK et al., 2013).

A patogênese da SGB induzida por este patógeno é complexa e envolve tanto fatores de virulência bacteriana quanto fatores de suscetibilidade do hospedeiro. Certas cepas possuem estruturas de LOS sializadas que mimetizam diversos gangliosídeos de nervos periféricos, incluindo GM1, GA1, GM1b, GalNAc-GM1b, entre outros (PERERA et al., 2007; YUKI, HARTUNG, 2012). Uma variedade de um sorotipo do *C. jejuni* que é o Penner Heat-staple (HS), foi isolada de pacientes com SGB. Dois tipos foram encontrados com sendo particularmente associados a esta síndrome, o tipo HS19 e o tipo HS41 (PERERA et al., 2007).

A mímica molecular com *C. jejuni* levanta a hipótese que esta pode promover uma resposta imune em hospedeiros suscetíveis, que resulta em desmielinização ou dano axonal nos nervos periféricos causados em partes pela resposta de anticorpos antigangliosídeos. O papel do LOS do *C. jejuni* na produção de anticorpos antigangliosídeos não é muito compreendida. Além disso, não se sabe se outro componente da superfície celular, como o flagelo ou o polissacarídeo capsular somados ao LOS podem ter um papel na indução destes anticorpos (PERERA et al., 2007).

Nem todos os indivíduos infectados pelos agentes infecciosos citados acima desenvolvem SGB. Foi relatado que de 1-4 indivíduos infectados por *C. jejuni* em 1000

produzem anticorpos que se ligam aos epítomos de reação cruzada que causam a SGB. No entanto, é plausível a hipótese que a infecção com um desses agentes leve à produção de autoanticorpos que tem reação cruzada com gangliosídeos e outro glicolipídeos, levando à destruição da mielina (FERRARINI, 2011; NYATI; PRASAD, 2014).

Os autoanticorpos estão mais associados com a NAMA e com seus subtipos mais extensivos, neuropatia axonal sensorial motora aguda, e os menos extensivos, neuropatia de bloqueio da condução motora aguda, sendo que os principais autoanticorpos envolvidos nesta resposta são IgG para GM1 e GD1a. Os nervos motores e sensoriais expressam quantidades similares de GD1a, porém sua expressão difere nos diferentes tecidos. Isto pode explicar o dano axonal motor ser preferencial na NAMA. Os autoanticorpos IgG para GQ1b, que tem reação cruzada com GT1a, estão fortemente associados com a síndrome de Miller-Fisher com a sua forma incompleta e com a sua variante no sistema nervoso central (MCGROGAN et al., 2008; YUKI, HARTUNG, 2012).

Na inflamação mediada por anticorpos, o sistema complemento e/ou receptores Fc-γ participam para produzir a lesão. Os receptores Fc-γ promovem uma importante ligação entre o sistema imune humoral e o sistema imune celular para gerar a inflamação, tendo papéis importantes na patogênese de doenças autoimunes (NYATI; PRASAD, 2014).

Diversos estudos sugerem que pacientes com SGB apresentando anti-GD1a e/ou anti-GM1 e anticorpos antiglicanos têm maior suscetibilidade à recuperação lenta e possuem um pior prognóstico. Nyati e Prasad (2014) demonstraram que macrófagos derivados de monócitos recrutados da circulação eram as células dominantes para inibição da regeneração de axônios mediada por anticorpos antiglicanos. A pobre recuperação na SGB é devida a uma falha na regeneração axonal e na reinervação dos alvos, cerca de 20% dos pacientes ficam com sequelas significativas (NYATI; PRASAD, 2014).

Tanto a resposta imune humoral, quanto a celular estão envolvidas na SGB e associados com autoanticorpos e linfócitos ativados (BERG et al., 2014; NYATI;

PRASAD, 2014). Sabe-se que o sistema imune celular também tem participação importante na patogênese da SGB (LI et al., 2012; NYATI; PRASAD, 2014).

Na PDIA um epítipo da proteína bacteriana que é apresentado por um macrófago a células T, que penetra no endotélio, reconhece um antígeno de reação cruzada, que resulta na liberação de citocinas que ativam macrófagos endoneurais, os quais liberam enzimas e óxido nítrico e, finalmente invadem a mielina compacta (LI et al., 2012; NYATI; PRASAD, 2014).

Em paralelo, células T ativadas liberam citocinas, estimulando as células B a produzirem anticorpos que atravessam a barreira hemato-neural danificada, e se ligam a epítopos, ainda não identificados, localizados na região abaxonal, que é a região mais externa da membrana plasmática das células de Schwann, fixando o complemento e causando danos, produzindo assim a dissolução vesicular da mielina (LI et al., 2012; KING, 2013; NYATI; PRASAD, 2014).

Foi identificada elevação na quantidade de células T ativadas em pacientes com SGB, mudanças nas células T reguladoras e também elevados níveis de citocinas derivadas de linfócitos T. Além disso, achados patológicos na SGB incluem infiltração linfocítica na medula espinal e nervos periféricos, seguido de desmielinização multifocal mediada por macrófagos (LI et al., 2012; NYATI; PRASAD, 2014).

A SGB é geralmente associada à inflamação autoimune mediada por linfócitos Th1. Porém algumas alterações vistas em modelo de neurite experimental autoimune (NEA) não podem ser explicadas. Estudos prévios demonstraram que modelos animais *knockout* (KO) para IFN- γ também eram suscetíveis a NEA, indicando assim que outros mecanismos podem estar presentes para o desenvolvimento da doença. Foi relatado o aumento na frequência de células Th1 e Th17 no sangue periférico, bem como níveis elevados de citocinas efetoras das células T, como IFN- γ , IL-17 e IL-22 no líquido cefalorraquidiano de pacientes com SGB. Estes achados são consistentes com o papel patogênico de células Th1 e Th17 em diversas doenças autoimunes e inflamatórias (LI et al., 2012; MADDUR et al., 2014). Além do mais, células T reguladoras, que são responsáveis por manter a tolerância imune e prevenir

autoimunidade, se encontraram reduzidas em pacientes com SGB e em modelos de NEA (MADDUR et al., 2014).

A função primária das células Th17 aparentemente é eliminar patógenos os quais as células Th1/Th2 não conseguiram eliminar. No entanto, células Th17 são potentes indutores de inflamação e vêm sendo associadas com a patogênese de diversas doenças autoimunes e inflamatórias em modelos animais ou humanos. As citocinas que caracterizam a resposta Th17 são a IL-17 e IL-22. O perfil de células Th1 é caracterizado pela produção de IFN- γ , que desempenha importante papel na indução de doenças autoimunes mediadas por células, enquanto citocinas de perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) promovem principalmente doenças autoimunes mediadas por anticorpos (KORN et al., 2009; NYATI; PRASAD, 2014).

Sugere-se que uma cascata de respostas inflamatórias imunomediadas pode ser gerada pelo reconhecimento imunológico específico envolvendo os linfócitos T, monócitos, e diversas citocinas responsáveis por causar desmielinização no sistema nervoso periférico do hospedeiro. Estas citocinas podem auxiliar na ruptura da barreira hemato-neural, resultando no infiltrado de células do sistema imunológico através da barreira tendo acesso direto as células de Schwann e a mielina, afetando assim a condução do nervo periférico (BERG et al., 2014; NYATI; PRASAD, 2014).

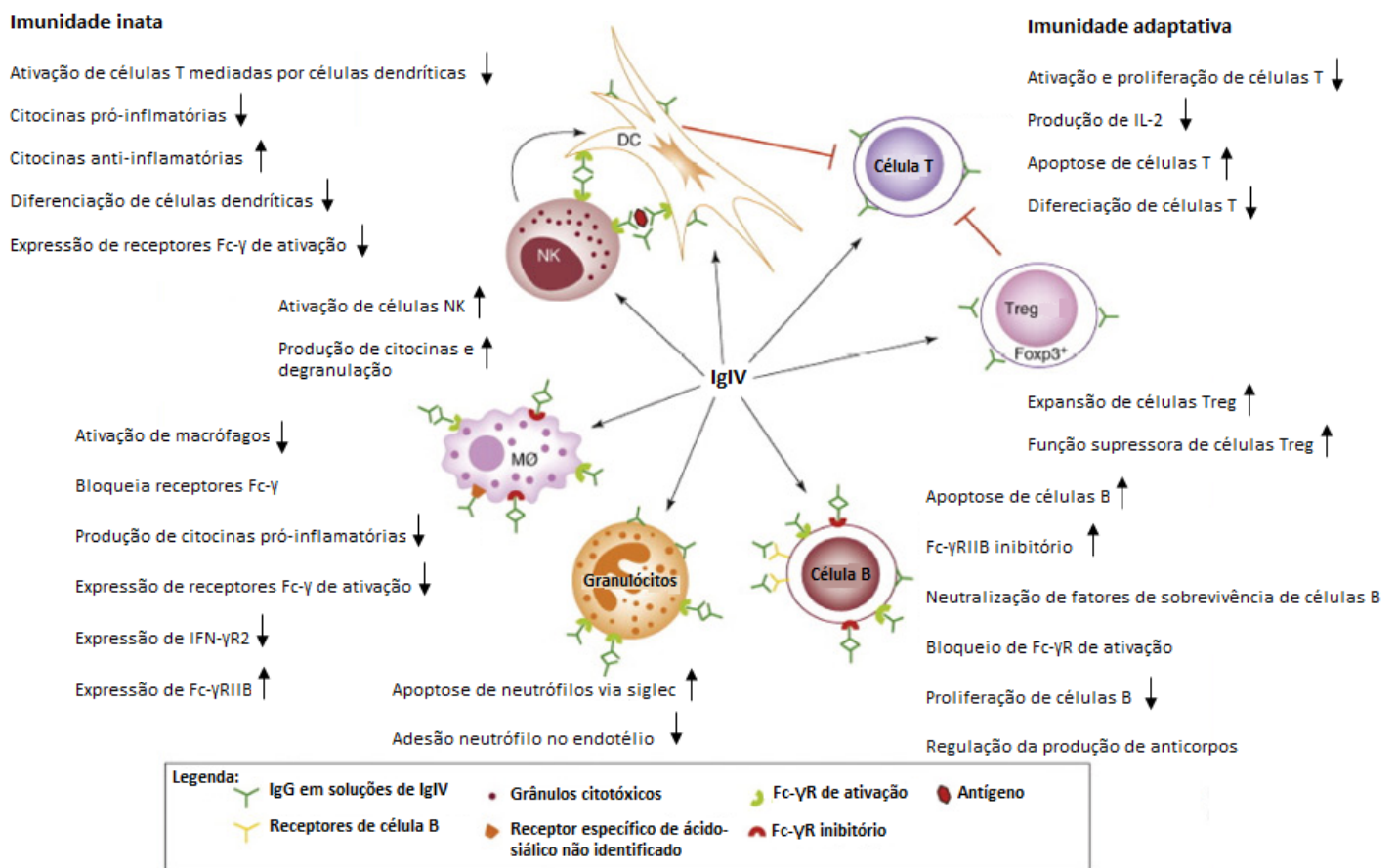
A interleucina 17 (IL-17) é a principal citocina produzida pelos linfócitos Th-17. Tanto a IL-17 quanto o Th-17 possuem papéis importantes na defesa do hospedeiro contra micro-organismos e respostas inflamatórias. Além da IL-17 a IL-22 é outra importante citocina efetora dos Th17. Estudos demonstraram que a IL-22 tem importante papel nas mucosas do pulmão e do intestino, pois esta aumenta proliferação de células epiteliais e induz a produção de peptídeos antimicrobianos. Foi visto que a IL-22 pode provocar tanto efeitos inflamatórios benéficos, quanto efeitos inflamatórios deletérios. Estas citocinas estão ligadas a patogênese da SGB devido a sua ação direta nas células endoteliais, causando o rompimento da barreira hemato-neural, levando ao acúmulo de células T ativadas e macrófagos no SNP e desmielinização dos nervos periféricos (LI et al., 2012).

Citocinas do perfil Th1 também possuem ações deletérias na patogênese da SGB. O IFN- γ pode ativar células endoteliais, macrófagos e células T. Além disso,

esta citocina causa um aumento da expressão do complexo de histocompatibilidade tipo II (MHC-II), aumentando assim a capacidade dos macrófagos apresentarem antígenos. IFN- γ aumenta seu potencial pró-inflamatório, ao inibir a diferenciação de Th2 e aumentar a diferenciação de células T em células do perfil Th1. Além do IFN- γ o TNF- α , citocina pró-inflamatória, tem ação mielinotóxica sobre as fibras mielinizadas causando desmielinização e podendo afetar a síntese de proteínas da mielina e de glicolipídeos. Porém estudos ainda estão sendo realizados para saber o exato papel das citocinas na SGB e a cascata de eventos que levam a desmielinização e lesão axonal (NYATI; PRASAD, 2014).

O tratamento da SGB usualmente combina suporte médico multidisciplinar e imunoterapia. Os tratamentos mais efetivos são imunoglobulinas intravenosas (IgIV) (Figura 5) e plasmaférese, que têm efeitos imunomodulatórios pleiotrópicos (LI et al., 2012; WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al, 2014).

Figura 5: Efeitos da IgIV no sistema imune.



Fonte: Modificado de (LI et al., 2012).

É visto que altas doses de IgIV são efetivas no tratamento da SGB, no entanto seu mecanismo anti-inflamatório permanece desconhecido. Foi descrito que a IgIV pode bloquear o sistema fagocitário mononuclear, neutralizar anticorpos anti-idiotipos, interromper a cascata de ativação do complemento e influenciar a atividade mediada por receptores Fc de células relevantes para o sistema imune. Esta também podem inibir a proliferação de células T e suas citocinas, podendo inativar, silenciar ou promover a apoptose de células T. Além disso, as IgIV podem interagir diretamente com células B para inibir a sua ativação, proliferação e funções, por induzir anergia e apoptose. Esses fatos podem ser importantes para a forma axonal da SGB, que é principalmente causada por anticorpos antigangliosídeos (LI et al 2014; MADDUR, 2014).

Supõem-se que o tratamento com IgIV pode inibir a ativação de células imunes mediada pela porção Fc, impedir a ligação de antigangliosídeos com seu alvo neural, ou a ativação local do complemento. Interessantemente foi visto que as IgIV induzem a expansão de células Tregs em modelos *in vitro* como também em pacientes com doenças autoimunes e modelos experimentais de NEA (LI et al., 2012; BERG et al, 2014). Foi visto que houve um decréscimo nas frequências de células Th positivas para IFN- γ , TNF- α , IL-17 e IL-22 no sangue periférico de pacientes com SGB após o tratamento com IgIV (LI et al., 2012; BERG et al, 2014; LI et al 2014).

Acredita-se que a plasmaférese consiga remover autoanticorpos neurotóxicos, fatores do complemento, e outro fatores humorais mediadores de inflamação, mas ainda não foi possível estabelecer qual desses efeitos explica a sua eficácia terapêutica na SGB (LI et al., 2012; WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al, 2014).

Mesmo com tratamento, cerca 3% dos pacientes vão a óbito. O tempo médio de internação é de 7 dias, e cerca de 25% dos pacientes requerem intubação e ventilação mecânica. Após 6 meses do surgimento da doença cerca de 20% dos pacientes ainda são incapazes de andar sem auxílio. Grande parte da melhora ocorre dentro do primeiro ano após o surgimento da doença, porém pode continuar além deste período (WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al, 2014).

Os déficits residuais mais comuns são fraqueza muscular, sinais sensoriais, fadiga e dor. Além disso, problemas neurológicos persistem em 20% dos pacientes.

Pacientes adultos com SGB frequentemente apresentam déficits residuais que podem ser de grande complicação nas suas atividades diárias e qualidade de vida. O prognóstico é pior em pacientes mais velhos, aqueles com sintomas graves, e aqueles com rápido surgimento dos sintomas. Quase um século após a sua primeira descrição, a síndrome de Guillain-Barré, permanece sendo uma doença de alto risco à vida e que possui um prognóstico ruim em ao menos 20% dos pacientes, além de causar danos residuais persistentes na maioria deles. Sendo assim, se fazem necessárias mais pesquisas para melhorar a situação atual em relação ao diagnóstico, tratamento e prognóstico (WALLING; DICKSON, 2013; BERG et al, 2014).

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos descritos foi visto que a Síndrome de Guillain-Barré pode ser considerada relativamente rara, porém é uma doença que ocorre mundialmente e acomete indivíduos independentemente de fatores como idade, sexo, classe social e hábitos de vida. Esta, se trata de uma doença autoimune complexa, caracterizada por polirradiculoneuropatia aguda com características clínicas rápidas e progressivas, cuja causa ainda não está totalmente esclarecida.

No entanto, é visto que a mesma está correlacionada à existência de um processo infeccioso prévio, seja ele causado por vírus ou bactérias, sendo que a infecção por *Campylobacter jejuni* é a mais relatada. O mimetismo molecular que ocorre entre estruturas do patógeno e os gangliosídeos leva a uma resposta autoimune, onde anticorpos com reconhecimento dual levam a degeneração neuronal.

A SGB tem rápida evolução podendo haver melhora do quadro dentro de semanas a meses, no entanto podendo por vezes levar a complicações e evoluir para o óbito. E atualmente o método mais utilizado como tratamento são as imunoglobulinas intravenosas.

Mesmo sendo considerada uma doença grave dependendo do subtipo e evolução, apresenta um bom prognóstico. Contudo, é de suma importância que mais estudos sejam realizados para o melhor entendimento da patofisiologia, diagnóstico, tratamento e uma possível prevenção.

6 REFERÊNCIAS

BENETI, Giselle Maria; SILVA, Dani Luce Doroda. Síndrome de Guillain-Barré. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 27, n. 1, p.57-69, jan. 2006. Semestral. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/3529/2856>>. Acesso em: 12 out. 2014.

BERG, Bianca van Den et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Nature Reviews Neurology**, Londres, v. 10, n. 1, p.469-482, 15 jul. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrneuro/journal/v10/n8/full/nrneuro.2014.121.html>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

BULL, Sarah-jane et al. Progressive Disorganization of Paranodal Junctions and Compact Myelin Due to Loss of DCC Expression by Oligodendrocytes. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 34, n. 29, p.9768-9778, 16 jul. 2014. Society for Neuroscience. DOI: 10.1523/jneurosci. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031414>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

CASTRO, Jacqueline Cássia de; SANTOS, Uliana Medeiros dos; SILVA, Ledismar José da. Variante Miller Fisher da Síndrome de Guillain-Barré: relato de caso. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, Brasília, v. 1, n. 2, p.143-147, 23 jul. 2012. Quadrimestral.

COJOCARU, Inimioara Mihaela et al. PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM MANIFESTATIONS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES. **Peripheral Nervous System Manifestations in Systemic Autoimmune Diseases**, Bucareste, v. 9, n. 3, p.289-294, 14 ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306001/pdf/maed-09-289.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2015.

CHUANG, Yung-chun et al. Molecular Mimicry between Dengue Virus and Coagulation Factors Induces Antibodies to Inhibit Thrombin Activity and Enhance Fibrinolysis. **Journal of Virology**, Washington DC, v. 88, n. 23, p.13759-13768, 17 set. 2014. American Society for Microbiology. DOI: 10.1128/jvi.02166-14. Disponível em: <Molecular Mimicry between Dengue Virus and Coagulation Factors Induces Antibodies to Inhibit Thrombin Activity and Enhance Fibrinolysis>. Acesso em: 15 jul. 2015.

FERRARINI, Maria Aparecida G. et al. Síndrome de Guillain-Barré em associação temporal com a vacina influenza A. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 4, p.685-688, dez. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n4/33.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2014.

JAMES J. SEJVAR et al. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuroepidemiology**, Auckland, v. 36, n. 2, p.123-133, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.karger.com/Article/Pdf/324710>>. Acesso em: 02 nov. 2014.

JOHNSON, Melissa D.; GAINES, Sarah Andrus. Neuromuscular Disorders. In: AGHABABIAN, Richard V. et al. **Essentials of Emergency Medicine**. 2. ed. Sudbury: Jones & Bartlett Learning, 2011. Cap. 77. p. 394-394.

KAIDA, Kenichi; ARIGA, Toshio; YU, Robert K. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders - A review. **Glycobiology**, Oxford, v. 19, n. 7, p.676-692, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688390/>>. Acesso em: 13 nov. 2014.

KORN, Thomas et al. IL-17 and Th17 Cells. **Annual Review of Immunology**, Califórnia, v. 27, n. 1, p.485-517, abr. 2009. Annual Reviews. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

KING, Rosalind. Microscopic anatomy: normal structure. In: SAID, Gérard; KRARUP, Christian. **Peripheral Nerve Disorders: Hand book of Clinical Neurology**. 3. ed. Amsterdã: Elsevier, 2013. Cap. 2. p. 7-27.

LI, Shujuan et al. IL-17 and IL-22 in Cerebrospinal Fluid and Plasma Are Elevated in Guillain-Barré Syndrome. **Mediators of Inflammation**, Nova Iorque, v. 2012, n. 1, p.1-7, 4 set. 2012. Hindawi Publishing Corporation. DOI: 10.1155/2012/260473. Disponível em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2012/260473.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2015.

LI, Shujuan et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Elevated in the Guillain-Barré Syndrome and Downregulated by IVIg Treatments. **Mediators of Inflammation**, Nova Iorque, v. 2014, n. 1, p.1-10, 12 maio 2014. Hindawi Publishing Corporation. DOI: 10.1155/2014/740947. Disponível em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2014/740947.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

LIM, Hyungsik et al. Label-free imaging of Schwann cell myelination by third harmonic generation microscopy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 111, n. 50, p.18025-18030, 1 dez. 2014. Proceedings of the National Academy of Sciences. DOI: 10.1073/pnas.1417820111. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/111/50/18025>>. Acesso em: 20 jul. 2015.

MADDUR, Mohan S. et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 cells and regulatory T cells in Guillain–Barré syndrome patients. **Immunol Res**, Nova Iorque, v. 60, n. 2-3, p.320-329, 13 nov. 2014. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s12026-014-8580-6. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s12026-014-8580-6>>. Acesso em: 05 jul. 2015.

MALIK, Ankit et al. Contrasting immune responses mediate Campylobacter jejuni-induced colitis and autoimmunity. **Mucosal Immunol**, Nova Iorque, v. 7, n. 4, p.802-817, 13 nov. 2013. Nature Publishing Group. DOI: 10.1038/mi.2013.97. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112758/pdf/nihms531784.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2015.

MCGROGAN, Anita et al. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. **Neuroepidemiology**. Auckland, p. 150-163. 17 dez. 2008. Disponível em: <<http://www.karger.com/Article/Pdf/184748>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

NYATI, Kishan Kumar; PRASAD, Kashi Nath. Role of Cytokines and Toll-Like Receptors in the Immuno pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome. **Mediators of Inflammation**. New York, p. 1-10. 22 set. 2014.

PERERA, Viraj N. et al. Molecular mimicry in Campylobacter jejuni: role of the lipo-oligosaccharide core oligosaccharide in inducing anti-ganglioside antibodies. **Fems Immunology and Medical Microbiology**. London, p. 27-36. 11 jan. 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1574-695X.2007.00225.x/full>>. Acesso em: 05 abr. 2015.

PLOMP, Jaap J.; WILLISON, Hugh J. Pathophysiological actions of neuropathy-related anti-ganglioside antibodies at the neuromuscular junction. **The Journal Of Physiology**, Califórnia, v. 587, n. 16, p.3979-3999, 14 ago. 2009. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.171702. Disponível em: <Pathophysiological actions of neuropathy-related anti-ganglioside antibodies at the neuromuscular junction>. Acesso em: 15 maio 2015.

SCHOLZ, Joachim; WOOLF, Clifford J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. **Nature Neuroscience**, Londres, v. 10, n. 11, p.1361-1368, 26 out. 2007. Nature Publishing Group. DOI: 10.1038/nn1992. Disponível em: <<http://www.nature.com/neuro/journal/v10/n11/full/nn1992.html>>. Acesso em: 10 set. 2015.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? **Revista Pan-amazônica de Saúde**, Levilândia, v. 6, n. 2, p.9-10, 2015. Instituto Evandro Chagas. DOI: 10.5123/s2176-62232015000200001. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v6n2/v6n2a01.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2015.

WALDMAN, Eliseu Alves et al. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 1, p.173-184, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/rsp/v45n1/1884.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

WALLING, Anne D.; DICKSON, Gretchen. Guillain-Barré Syndrome. **American Family Physician**, Leawood, v. 87, n. 3, p.191-197, 1 fev. 2013. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2013/0201/p191.html>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

WILLSON, Hugh J. Glycoconjugates and Neuroimmunological Diseases. In: YU, Robert K.; SCHENGRUND, Cara-lynn. **Glycobiology of the Nervous System**. Nova Iorque: Springer, 2014. Cap. 25. p. 543-564.

WINER, John B. An Update in Guillain-Barré Syndrome. **Autoimmune Diseases**, New York, v. 2014, p.01-06, 06 jan. 2014. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ad/2014/793024/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

WU, Eveline; FRANK, Michael M. The Mystery of IVIg. **The Rheumatologist**, Atlanta, v. 1, n. 1, p.1-7, 08 mar. 2012. Disponível em: <<http://www.the-rheumatologist.org/article/the-mystery-of-ivig/2/?singlepage=1>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

YU, Robert K.; USUKI, Seigo; ARIGA, Toshio. Ganglioside Molecular Mimicry and Its Pathological Roles in Guillain-Barré Syndrome and Related Diseases. **Infection and Immunity**, Washington DC, v. 74, n. 12, p.6527-6527, dez. 2006. Disponível em: <<http://iai.asm.org/content/74/12/6517.full.pdf>>. Acesso em: 08 nov. 2014.

YUKI, N.; HARTUNG, H. P. Guillain-Barré syndrome. **N Engl J Med**, v. 366, n. 24, p. 2294-304, Jun 14 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694000>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

YUKI, Nobuhiro. Guillain–Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. **Proceedings of The Japan Academy, Series B**, Tóquio, v. 88, n. 7, p.299-326, 25 jul. 2012. Japan Academy. DOI: 10.2183/pjab.88.299. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422685/>>. Acesso em: 10 maio 2015.

ZHANG, Gang et al. Fcγ Receptor-Mediated Inflammation Inhibits Axon Regeneration. **PlosOne**. São Francisco, p. 1-13. fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921223/?report=reader#!po=33.9286>>. Acesso em: 18 fev. 2015.