

**Immune-mediated acute neuropathies: an immunological analysis of patients hospitalized for Guillain-Barré syndrome in the years 2020-2021 at a university hospital in Vitória, ES, Brazil**

## **| Neuropatias agudas imunomediadas: uma análise imunológica de pacientes internados por síndrome de Guillain-Barré nos anos de 2020-2021 em um hospital universitário de Vitória, ES, Brasil**

### **ABSTRACT | Introduction:**

*When analyzing the increase in cases of Guillain-Barré Syndrome (GBS) admitted at a university hospital in Vitória, Es, Brazil, it was suggested to implement a simplified laboratory evaluation, widely available and low cost, which would allow the examiner to predict the risk of unfavorable evolution of the patient diagnosed with an Acute Immune-mediated Polyneuropathy. **Objectives:** Predict the greater severity of the patient with GBS at hospital admission, the unfavorable evolution of motor strength, in addition to the dependence on oxygen therapy, based on the laboratory analysis of the Total Neutrophils/Lymphocytes (NLR) ratio through the complete blood count (CBC). **Methods:** Patients with GBS and their admission CBC were evaluated.*

*The data obtained was tabulated for statistical analysis with an appropriate small sample test. **Results:** NLR proved to be relevant and statistically significant as evidence of worse neurological status on patient admission and higher risk of death. **Conclusion:** There was statistical relevance of using NLR as an easily accessible and interpretable, besides widely available initial tool to contribute with the anamnesis and physical examination, providing more data for the examining doctor and allowing wide knowledge into the severity status of the patient with GBS.*

**Keywords |** Guillain-Barré syndrome; Diagnostic techniques, neurological; Patient acuity.

**RESUMO | Introdução:** Mediante o aumento de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) em internação em um hospital universitário localizado em Vitória/ES, levantou-se a hipótese de uma avaliação simplificada laboratorial, amplamente disponível e de baixo custo, que permitisse ao examinador prever o risco de evolução desfavorável do paciente com diagnóstico de uma Polineuropatia Aguda Imunomediada. **Objetivos:** Prever maior gravidade do paciente com SGB à admissão hospitalar, evolução desfavorável de força motora e dependência de oxigenoterapia a partir da análise laboratorial da Relação Neutrófilos totais/Linfócitos (NLR) por meio do hemograma. **Métodos:** Foram avaliados pacientes com SGB e seus hemogramas de admissão. Os dados encontrados foram tabelados para avaliação estatística com teste adequado para pequenas amostras. **Resultados:** NLR provou ser relevante e estatisticamente significativa como prova de pior status neurológico na admissão do paciente e maior risco de óbito. **Conclusão:** Houve relevância estatística do uso da NLR como ferramenta inicial de fácil acesso e interpretação, sendo amplamente disponível para contribuir com anamnese e exame físico, fornecendo mais dados para o médico examinador e permitindo ampla visão do status de gravidade do paciente com SGB.

**Palavras-chave |** Síndrome de Guillain-Barré; Técnicas de diagnóstico neurológico; Gravidade do paciente.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Durante a pandemia de SARS-CoV-2, entre os anos de 2020 e 2021, foi observado um aumento no número de internações por Síndrome de Guillain-Barré (SGB), uma polineuropatia aguda, nas enfermarias de neurologia e clínica médica em um hospital universitário localizado na cidade de Vitória/ES.

Atualmente, sabemos que as principais etiologias relacionadas a esse quadro neurológico agudo incluem infecções virais – sejam de vias aéreas superiores, infecções gastrointestinais relacionadas ao *Campylobacter jejuni* ou, menos comumente, de reações vacinais, cirurgias e pós-transplantes de medula óssea. Essa doença espectral, que acomete de várias formas as bainhas de mielina dos neurônios motores e sensitivos, pode se relacionar com uma resposta imunomediada.

Sendo assim, buscam-se formas acessíveis e validadas na literatura de mensurar o acometimento das lesões axonais ou desmielinizantes de pacientes com a Síndrome de Guillain-Barré, assim como relacionar dados clínicos e laboratoriais com o prognóstico do paciente e a possibilidade de prever uma evolução desfavorável da polineuropatia aguda.

Recentemente, alguns autores têm colocado em pauta a busca por dados laboratoriais simples, de baixo custo e de fácil acesso como forma de mensurar a resposta do paciente à terapêutica (por meio de imunoglobulina humana intravenosa e/ou plasmaférese) e prever um prognóstico desfavorável.

Na literatura, encontramos o uso da Relação Plaquetas/Linfócito (PLR) como forma acessível e pouco dispendiosa, que já se mostrou, em alguns estudos, como um índice validado para prever pior prognóstico em pacientes

oncológicos e em quadros de Acidente Vascular Encefálico (AVE)<sup>1</sup>.

Também já foi demonstrado, recentemente, que a análise laboratorial da Proteína C Reativa e a Relação Neutrófilo/infócito (NLR) na própria Síndrome de Guillain-Barré podem ser usadas não apenas como marcadores de doença, mas também prever a severidade do quadro<sup>2</sup>. Esta relação também mostrou, com validade estatística, associação a um pior prognóstico nos quadros de esclerose múltipla e Ataque Isquêmico Transitório (AIT), bem como na doença de Parkinson<sup>3-5</sup>.

O objetivo deste artigo é trazer à discussão novos meios de análises laboratoriais simples e disponíveis que poderiam auxiliar na avaliação prognóstica dos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Serão avaliadas, neste estudo, a relação entre Neutrófilos e Linfócitos (NLR) na admissão comparativamente com o escore de Hughes e a progressão desta relação comparada à melhora clínica do paciente que fez uso de imunoglobulina humana intravenosa (IGHIV) (Tabela 1).

O objetivo primário do estudo é esclarecer o questionamento inicial, já realizado por Geyik et al.<sup>6</sup>: “Existe relação entre escore de Hughes (escore de Hughes igual ou superior à 5) e NLR capaz de prever deterioração clínica?”.

Nesta situação, foi considerado pior escore de Hughes um valor de 5, quando o paciente necessita de suporte ventilatório assistido ao menos uma parte do dia. O valor de corte de NLR utilizado para avaliar prognóstico e servir como base para este estudo foi o de  $N/L > 3,2$ , equivalente ao valor encontrado por Geyik et al.<sup>6</sup> em sua revisão sobre o tema. Desta forma, mantivemos este resultado na amostragem em questão.

Tabela 1 - Escala de graduação do comprometimento neurológico

Grau	Características clínicas
0	Paciente saudável, sem nenhum sinal ou sintoma da SGB;
1	Paciente com sinais ou sintomas menores e é capaz de correr;
2	Paciente capaz de andar 5 metros através de um espaço aberto sem assistência, mas é incapaz de correr;
3	Paciente capaz de andar 5 metros através de um espaço aberto com assistência de outra pessoa ou de muletas;
4	Paciente restrito ao leito ou a cadeira de rodas;
5	Paciente necessita de ventilação assistida pelo menos uma parte do dia ou da noite;
6	Óbito.

Fonte: Adaptado de Bruck et al.<sup>7</sup>

O desfecho secundário deste estudo, também incluído na análise estatística realizada, visa avaliar se a melhora de NLR teve significância quando associada com a melhora do escore de Hughes (consideramos melhora do escore de Hughes a redução do valor numérico, independentemente do valor de admissão hospitalar).

Nesta ocasião, foi considerado como melhora da NLR uma queda maior ou igual a 0,4 pontos do valor da alta se comparado ao valor de admissão.

## MÉTODOS

Após aprovação da proposta de pesquisa pelo Comitê de Ética e submissão à plataforma Brasil, foram pesquisados via farmácia hospitalar da instituição pacientes que utilizaram IGHIV no período correspondente de janeiro de 2020 a dezembro de 2021.

Associado a isso, também foi pesquisado em prontuário eletrônico pacientes que na ocasião de alta hospitalar ou óbito obtiveram diagnóstico de SGB ou de polineuropatia aguda desmielinizante por meio da utilização do Código Internacional de Doenças (CID-10). Obtivemos, inicialmente, uma amostra de 84 pacientes.

Após a exclusão de pacientes que utilizaram IGHIV para tratamento de outras condições clínicas, foram obtidos todos os pacientes diagnosticados com Guillain-Barré que utilizaram imunoglobulina humana intravenosa na instituição em questão (N = 31).

Vale ressaltar que, neste contexto, foram considerados como diagnosticados com Guillain-Barré os pacientes com a forma clínico-epidemiológica da síndrome e/ou exame de eletroneuromiografia e/ou análise de líquido cefalorraquidiano característicos, realizados no momento do início da sintomatologia.

Mediante critérios de inclusão, foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, independentemente da idade e comorbidades, com diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré que utilizaram imunoglobulina humana intravenosa no hospital em questão nos anos de 2020 e 2021.

Por critérios de exclusão, foram excluídos os pacientes que obtiveram outro diagnóstico clínico ou que, no

momento da seleção, não tinham recebido o diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré. Pacientes com diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré, mas que em prontuário eletrônico não constavam informações de exames laboratoriais admissionais ou descrição minuciosa de exame neurológico para descrição e tabulação de dados, também foram excluídos.

Foram excluídos dois pacientes da amostragem total: um deles não compreendia exames de admissão que permitissem a análise da relação Neutrófilo/Plaquetas (NLR) no prontuário eletrônico. Em relação ao outro paciente, embora fosse possível constatar exames laboratoriais adequados para análise, a descrição do exame físico de maneira generalista impediu a avaliação da escala de força motora, sua alocação na escala de Hughes, bem como a possível avaliação de melhora com a terapia adotada.

Foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas, pois se dispôs de uma amostra pequena, razão pela qual o teste-T não seria apropriado. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher, que é análogo ao teste qui-quadrado e tem resultados melhores para pequenas amostras. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software estatístico *IBM SPSS Statistics*, versão 22. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

## RESULTADOS

Após organização dos 29 pacientes incluídos no estudo, 5 foram admitidos na instituição com escore de Hughes de 5 (necessitando de ventilação assistida ao menos uma parte do dia), 15 foram classificados com Hughes de 4 e os 9 pacientes restantes, com Hughes igual a 3. Não houve pacientes com pontuação de Hughes menor ou igual a 2, porque, possivelmente, pacientes com escala de Hughes 2 sem outras limitações seriam capazes de concluir terapêutica em ambiente extra-hospitalar após avaliação de risco-benefício por equipe assistente.

Em resposta ao objetivo principal do estudo, foi construída a Tabela 2. Esta tabela explicita a tendência de pacientes com escore de Hughes maior ou igual a 5 à maior média de NLR, se comparado com a média dos pacientes com escore menor ou igual a 4.

Tabela 2 - Análise comparativa da média de NLR dos pacientes com Escore de Hughes de 5 e pacientes com Escore de Hughes menor que 5 (Vitória/ES, 2020-2021)

	MÉDIA	IC - 95%	P-VALOR
HUGHES ≥ 5	7.47	-2.34 -17.2	0.037*
HUGHES < 5	2.66	+2.13 +3.18	

\*Significativo a 5% pelo teste U de Mann Whitney. Fonte: Os autores.

É possível perceber que os pacientes com escala de Hughes  $\geq 5$  apresentaram níveis de NLR muito superiores, com média de 7,47, enquanto pacientes do grupo com escala Hughes  $< 5$  apresentaram, em média, NLR de valor bem inferior (média de 2,66). Essa diferença foi estatisticamente significativa ao nível de 5%, evidenciando a discrepância entre os grupos, e o p-valor encontrado foi menor do que 0,05 ( $p = 0,037$ ). Com isso, nota-se que os pacientes que são admitidos com Hughes equivalente a 5, necessitando de ventilação de suporte em ao menos uma parte do dia, tendem a ter escores elevados para NLR.

Embora 80% dos pacientes com escore de Hughes igual ou maior a 5 ( $N = 4$ ) apresentassem  $NLR > 3,2$ , como descrito por Geyik et al.<sup>6</sup>, este valor não demonstrou significância estatística nesta pesquisa ( $p = 0,08$ ), o que pode se justificar pela pequena amostragem selecionada para o estudo.

Portanto, foi provado neste estudo que os pacientes mais graves, que necessitam de suporte ventilatório, apresentam, à admissão hospitalar, NLR mais elevados se comparado aos pacientes com capacidade ventilatória preservada (escore de Hughes  $< 5$ ). Todavia, o valor exato que delimita esse risco aumentado para deterioração clínica não foi mensurado neste estudo, como avaliado em Geyik et al.<sup>6</sup>, que encontraram um valor de  $NLR > 3,2$  (Gráfico 1).

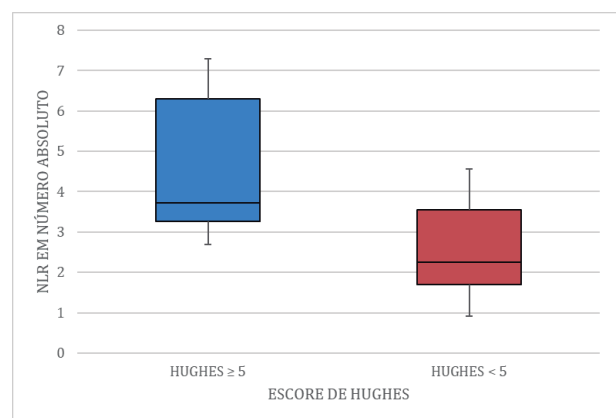
A análise dos objetivos secundários, citados anteriormente, não obtiveram significância estatística pelos dados coletados e estudados.

Tabela 3 – Análise de comparação entre pacientes que apresentaram redução (queda de  $NLR \geq 0.4$ ) e melhora do escore de Hughes na alta

	Melhorou Hughes na alta		Não melhorou Hughes na alta		P-valor
	N	%	N	%	
Reduziu N/L	3	37,5%	11	57,9%	0,333*
Não reduziu N/L	5	62,5%	8	42,1%	

\*Teste exato de Fisher, nível de significância a 5%. Fonte: Os autores.

Gráfico 1 - Análise gráfica comparativa da média de NLR dos pacientes com escore de Hughes de 5 e dos pacientes com escore de Hughes menor que 5 (Vitória/ES, 2020-2021)

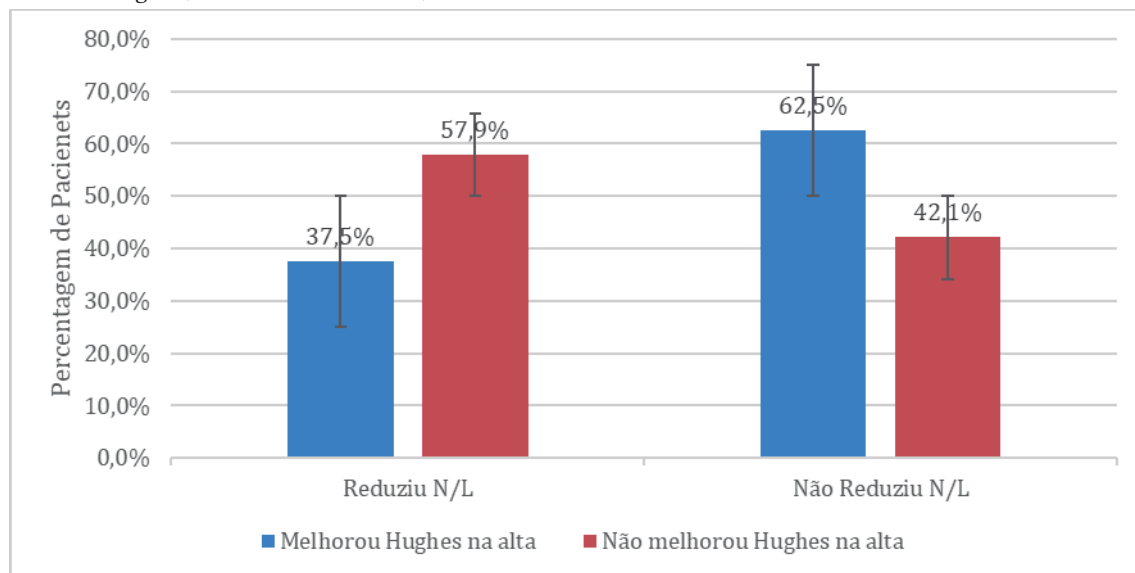


Fonte: Os autores.

Quanto à análise de Redução da NLR (considerada como queda valor maior ou igual a 0,4) e à sua influência na melhora clínica (redução do escore de Hughes), foi construída a Tabela 3.

Na Tabela 3, observa-se que entre os pacientes que apresentaram melhora do escore de Hughes na alta, 62,5% não reduziram a NLR. Em contrapartida, pacientes que não melhoraram o escore Hughes na alta apresentaram, em sua maioria (57,9%), redução da NLR (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Análise agrupada de pacientes que melhoraram NLR versus pacientes que não melhoraram NLR e sua influência no Escore de Hughes (Vitória/ES, 2020-2021)



Fonte: Os autores.

Os percentuais apontam que há uma relação inversa entre os grupos, ou seja, pacientes que melhoraram clinicamente sua pontuação no escore de Hughes pioraram a NLR e vice-versa. No entanto, essa relação não foi confirmada estatisticamente ( $p$ -valor = 0,333).

Sendo assim, a mudança numérica de NLR não permite prever melhora clínica ou mesmo seu aumento predizer piora neurológica.

## DISCUSSÃO

Baseando-nos nos achados estatísticos, podemos afirmar que a gravidade do paciente com SGB no início do quadro clínico pode ser presumida por meio da análise de um hemograma simples laboratorial, exame amplamente disponível e de baixo custo.

A NLR na admissão do paciente pode prever a gravidade provável do doente desde que exames sejam coletados no início do quadro clínico, sendo possível avaliar se há necessidade de suporte ventilatório e oxigenoterapia, bem como chance de óbito (Hughes = 6) na admissão.

Todavia, conforme evidenciado, não há dados que corroborem o uso dessa relação para seguimento durante

internação, comparação de resposta terapêutica à imunoglobulina ou evolução desfavorável da doença neurológica, sendo a anamnese completa e um adequado exame físico melhor indicados para essa situação.

Uma importante ponderação a ser feita na análise principal deste artigo é a vulnerabilidade desse método com influência de fatores externos à condição imunomediada da SGB. Pacientes admitidos em grandes centros hospitalares apresentam elevado risco de quadro infeccioso associado, principalmente referente a infecções bacterianas de microrganismos multirresistentes. Tal ocorrência influencia diretamente na avaliação desse método, pois quadros de infecção bacteriana local ou sistêmica causam elevação da contagem absoluta de neutrófilos, redução da contagem de linfócitos totais e alteram a evolução clínica do paciente, podendo causar desfechos desfavoráveis independentes da SGB.

## CONCLUSÃO

Mais estudos são necessários para corroborar os achados nesta pequena amostragem. Amostras quantitativas maiores e mais bem estratificadas em estudos multicêntricos promoveriam uma validação ainda maior da utilização da NLR para estratificação e prognóstico nas situações em

que seu uso está sendo fundamentado, não apenas para a SGB, mas no câncer de ovário, trauma cranioencefálico e acidente vascular encefálico.

## REFERÊNCIAS

1. Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ. May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer?. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9781-4.
2. Ethemoglu O, Calik M. Effect of serum inflammatory markers on the prognosis of adult and pediatric patients with Guillain-Barré syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018;14:1255-1260.
3. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *The International journal of neuroscience*. 2015;126(8)1-7.
4. Gokhan S, Ozhasenekler A, Mansur Durgun H, Akil E, Ustundag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(5):653-657.
5. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoglu A, Guney F, Yuruten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(7):1169-1174.
6. Geyik S, Bozkurt H, Neyal M, Yigiter R. The Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Guillain-Barré Syndrome Independent of Infection. *Medical Science and Discovery*. 2016;3(8):305-11.
7. Bruck I, Antoniuk SA, Cat R, Spessatto A, Halick SM, Bruyn LRD, et al. Imunoglobulina endovenosa em crianças com síndrome de Guillain-Barré. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2000;58:1081-91.
8. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1214-1228.
9. De-Lucca MET; Maffini JF; Grassi MG; Stadler-Junior M; Bezerra VN; João PRD. Síndrome de Guillain-Barré na pediatria: revisão de literatura. *Resid Pediatr*. 2020;0(0):523.
10. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Evidence-Based Guidelines Diagnosis and management of Guillain-Barré Syndrome in ten steps. *Rev Neurocienc*. 2021;29:1-52.
11. Ozdemir HH. Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(9):718-722.
12. Yuki N, Chan AC, Wong AHY, Inoue T, Yokai M, Kurihara T, Devaux JJ, Wilder-Smith E. Acute painful autoimmune neuropathy: A variant of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):320-324. doi: 10.1002/mus.25738. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28667708
13. Khanmohammadi S, Malekpour M, Jabbari P, Rezaei N. Genetic basis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol*. 2021 Sep 15;358:577651. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577651. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34246981
14. Querol L, Lleixà C. Novel Immunological and Therapeutic Insights in Guillain-Barré Syndrome and CIDP. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2222-2235. doi: 10.1007/s13311-021-01117-3. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34549385; PMCID: PMC8455117.
15. Leonhard SE, Cornblath DR, Endtz HP, Sejvar JJ, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in times of pandemics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Oct;91(10):1027-1029. doi: 10.1136/jnnp-2020-324230. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732383; PMCID: PMC7509514.

*Correspondência para/Reprint request to:*

**Larissa Emanuella da Silva Costa**

*Rua José Teixeira, 865, apto. 904,*

*Santa Lúcia, Vitória/ES, Brasil*

*CEP: 29056-035*

*E-mail: larissaescosta@gmail.com*

Recebido em: 30/08/2022

Aceito em: 29/09/2022