

Data de publicação: 22 de Julho de 2016

TRATAMENTO DA SINDROME DE GUILLAIN BARRE (SGB)

Maurício Roberto Anhesini, Wanderley Marques Bernardo, Luiz Donizeti da Silva Stracieri, João Carlos Cristovão, Luiz Ricardo Menezes Bastos, Paulo Víctor Fernandes Souza Nascimento, Marco Antônio Nogueira Bonadio, Leda Maria da Graça Villela.

INTRODUÇÃO

O tratamento da SGB tem como indicação atual o uso de imunoglobulina ou de plasma Exchange (plasmaferese). Os corticóides não tem atualmente recomendação de uso com base em ensaios clínicos e diretrizes¹⁻⁶ (6-7-8-9-10-11). O tratamento usualmente utilizado tem como sugestão a seguinte padronização:

Plasmaferese com filtragem de 50 mL/kg de troca de plasma. Com procedimentos de troca de um volume plasmático total de 200 a 250 mL U kg em cinco sessões, com possibilidade de uma sexta troca para atingir os 250 ml U/kg, as sessões distribuídas em um período de sete a quatorze dias, usando uma técnica de fluxo contínuo com membrana de centrífuga ou separação celular. Reposição de fluidos com um composto de 1600ml de plasma fresco, albumina 20% 100ml e 400ml de solução de ringer. Globalmente 10 mL de gluconato de cálcio 10% é adicionado a cada 1000mL de plasma e anti-coagulação com heparina, a primeira dose é de 30-40mg; e a manutenção ao término de 10-30mg/h

Imunoglobulina. Aplicação de 0,4 g/kg de imunoglobulina humana diariamente por 5 dias consecutivos ou quatro doses de 0,5 g / kg em dias consecutivos, para uma dose total de 2.0 g / kg.

QUESTÃO CLÍNICA: NA SINDROME DE GUILLAIN BARRÉ QUAL É O TRATAMENTO MAIS EFICAZ: IMUNOGLOBULINA OU PLASMAFERESE?

- P** – pacientes com Síndrome de Guillain Barre
- I** – tratamento com plasmaferese (plasma Exchange)
- C** – tratamento com imunoglobulina
- O** – melhora ou cura

Critérios de elegibilidade – Pacientes com SGB que atenderam a critérios definidos para SGB, como a Incapacidade do paciente, graduada de acordo com os critérios de Hughes e NINCDS (critérios

diagnósticos específicos) e o tempo de evolução da doença. Os elementos do PICO. Serem Ensaios Clínicos Randomizados. No idioma inglês, espanhol ou português. Sem restrições de período da publicação. Ter texto completo disponível.

Busca:- Base consultada: Medline via PubMed. Estratégia utilizada: (Guillain-Barre Syndrome OR Guillain Barre OR polyradiculoneuropathy) AND (Plasmapheresis OR plasmaphereses OR plasma exchange) AND Random* = 189 artigos recuperados

Estudos selecionados que atendiam aos critérios de elegibilidade utilizados na Síntese Global da Evidência: PMID: 25515056 – 3387601 –9014908 – 8559353 – 1552913

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA:

Em pacientes com Síndrome de Guillain Barre o tratamento por plasmaferese (plasma Exchange) em comparação ao uso de imunoglobulina reduz o tempo de ventilação mecânica de 13 para 11 dias, e aumenta a melhora em 1 ponto (escore Hughes) em 4 semanas. Entretanto não altera a eficácia* (cura ou melhora significativa) no seguimento de até 4 semanas, nem tampouco no seguimento de até 12 meses.

*A Eficácia (cura ou melhora significativas) foi medida de diferentes modos em cada estudo e estão disponíveis nas tabelas de descrição individual.

Jadad ->3 Oxford – 1B

AS SÍNTESES INDIVIDUAIS DOS TRABALHOS QUE COMPUSERAM A SÍNTESE GLOBAL ESTÃO ABAIXO DESCRITAS.

1- Avaliação do estudo: Ye Y, Li SL, Li YJ. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillian-Barre syndrome. Transfus Med 2015; 25: 79-84. PMID: 25515056.

TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DE ESTUDOS EM TERAPÊUTICA

ESTUDO	POPULAÇÃO (N: 67)	INTERVENÇÃO (N: 32)	COMPARAÇÃO (N: 32)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
Ye Y 2015 ⁷	<p>Randomizados 67 pacientes com SGB atendidos no departamento de neurologia no período de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2012. A confirmação do diagnóstico de acordo com:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ os critérios de diagnóstico de Asbury & Comblath de 1990. ■ ter mais de 16 anos ■ sintomas neurológicos com menos de 14 dias de evolução. Excluídos pacientes com SGB atípica, outras doenças pré existentes e contra indicação de plasmáfereze e/ou imunoglobulina 	<p>Em 32 pacientes foram realizadas 5 sessões de plasmáfereze (PEs). Reposição de fluidos com um composto de 1600ml de plasma fresco, albumina 20% 100ml e 400ml de solução de ringer. Globalmente 10mL de gluconato de cálcio 10% foi adicionado a cada 1000mL de plasma e anticoagulação com heparina, a primeira dose foi de 30-40mg; e a manutenção ao término de 10-30mg/h. Cada tratamento foi de 2 a 3 hs, substituição do volume plasmático foi de 1 a 2 do volume plasmático e o fluxo de sangue foi de 100 a 150 ml/min. Se cinco PEs foram insuficientes (não houve mudanças na pontuação Hughes Medical Research Council (MRC) ou nenhuma melhora na ventilação mecânica e da paralisia bulbar em pelo menos 1 semana), uma sexta de troca foi realizada (total de troca de 250 mL/kg. O PEs foram concluídos entre 8-13 dias após a randomização.</p>	<p>32 pacientes receberam 0.4 g/kg de imunoglobulina humana diariamente por 5 dias após início no dia da randomização. Realizado apenas um ciclo de tratamento. Se a dificuldade respiratória melhora e condição clínica do paciente se tornar estável. Caso contrário, um segundo ciclo de tratamento é realizado em um intervalo de 3 dias. Todos os pacientes receberam vitamina B1, B12, gangliosídeo para prevenção e como terapia de suporte, mais tratamentos sintomático convencionais.</p>	<p>Melhora dos indicadores na escala de escores Hughes e escore MRC. Eficaz: escore Hughes com redução de 1 ponto no escore ou no escore MRC redução de pelo menos 1 ponto na avaliação dos membros inferiores. Inválido: Quando não há alterações no escore de Hughes e escore de MRC, com Nenhuma melhora na respiração mecânica ou paralisia bulbar.</p>	<p>Avaliação em 1 e 2 semanas.</p>

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA

ESTUDO	QUESTÃO	RANDOMIZAÇÃO	ALOCAÇÃO	CEGAMENTO	PERDAS	PROGNOSTICO	DESFECHOS	AIT
Ye Y 2015 ⁷	Apropriada	Randomização por envelopes fechados em ordem seqüencial com triagem estatística. Envelopes só aberto no momento do tratamento	Vendada por envelopes fechados	Sim adequado	Descritas	Grupos homogêneos	Não adequado. Tempo de avaliação pequeno.	Não

JADAD = 4

CÁLCULO AMOSTRAL – sim

INTERRUPÇÃO PRECOCE: não

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO Ye Y 2015⁷

DESFECHO	Nº EVENTOS INTERVENÇÃO (N: 32)	Nº EVENTOS COMPARAÇÃO (N: 32)	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	REDUÇÃO/AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
Comparação da eficácia do tratamento primeira semana	24	17	75%	53%	21,8%	P 0,07 - 1,01 a 44,7	
Comparação da eficácia do tratamento na segunda semana.	29	23	90,6%	71,8%	18,75%	P 0,064	

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: EM PACIENTES Síndrome de Guillain Barre, O USO DE tratamento por plasmaferese (plasma Exchange) EM COMPARAÇÃO AO USO DE imunoglobulina não altera a eficácia NO SEGUIMENTO DE duas semanas. EVIDÊNCIA COM baixo RISCO DE VIESES JADAD >3 OXFORD = 1b

Revisão SISTEMÁTICA

2- Avaliação do estudo :- El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. Crit Care 2011; 15: R164. PMID: 21745374⁸

TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DE ESTUDOS EM TERAPÊUTICA

ESTUDO	POPULAÇÃO (41)	INTERVENÇÃO (21)	COMPARAÇÃO (20)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
El-Bayoumi MA 2011 ⁸	Durante um período de Janeiro de 2007 a dezembro de 2009, 44 crianças foram admitidas com GBS na UTI pediátrica do Mansoura University Children Hospital, Mansoura. Os casos foram diagnosticados de acordo com critérios clínicos estabelecidos por van Doorn. Os pacientes foram elegíveis para inclusão se estavam em VM e também sendo necessário garantia de que a duração de fraqueza muscular não devia exceder 14 dias antes da VM. Foram excluídas as crianças que tivessem fraqueza muscular por mais de catorze dias antes de exigir MV. Se a IGEV ou PE foi iniciada antes da seleção. 41 crianças preencheram os critérios de inclusão e foram randomizados.	Foram 21 as que crianças receberam tratamento com plasmaferese (PEs) diariamente como tratamento inicial por 5 dias consecutivos.	Foram 20 as crianças que receberam IVIG com administração de dose de 0,4 g/kg/dia por cinco dias.	1º - desfecho primário - tempo de duração da ventilação mecânica. 2º desfecho secundário - foi o tempo de internação em UTI e -capacidade de caminhar sozinhas dentro de quatro semanas após alta da UTI.	4 semanas

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA

ESTUDO	QUESTÃO	RANDOMIZAÇÃO	ALOCAÇÃO	CEGAMENTO	PERDAS	PROGNOSTICO	DESFECHOS	AIT
El-Bayoumi MA 2011 ⁸	Focal - sim	Sim. Foram feitas por tabelas randômica gerada por computador.	Vendada	Não	Não descritas	Grupos homogêneos	Não adequado pouco tempo de seguimento	Sim

JADAD = 2

CÁLCULO AMOSTRAL - sim

INTERRUPÇÃO PRECOCE: não

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO El-Bayoumi MA 2011⁸

DESFECHO	No EVENTOS INTERVENÇÃO (N: 21)	Nº EVENTOS COM-PARAÇÃO (N: 20)	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COM-PARAÇÃO	REDUÇÃO/AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
Resultado favorável	20	18	95,2%	90%	5,2%	P 0,59 -10,7 a 21,2	
Tempo de duração VM	11+-1.5	13+-2.1				P 0,037	

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: EM PACIENTES com Síndrome de Guillain Barre O USO DE tratamento por plasmaferese (plasma Exchange), EM COMPARAÇÃO AO USO DE imunoglobulina ,REDUZ O tempo de ventilação mecânica e não muda o RISCO quanto o desfecho NO SEGUIMENTO DE 4 semanas.

EVIDÊNCIA COM moderado RISCO DE VIESES

JADAD ≥ 3

OXFORD = 1b

3 - Estudo avaliado:- Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet 1997; 349(9047):225-30. PMID: 9014908⁹.

Revisão SISTEMÁTICA

TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DE ESTUDOS EM TERAPÊUTICA

ESTUDO	POPULAÇÃO (N: 383)	INTERVENÇÃO (N: 121)	COMPARAÇÃO (N:130)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
Lancet 1997 Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group ⁹	Um estudo multicêntrico internacional, entre 30 de Janeiro 1993 a 30 de Abril de 1995, no qual foram randomizados 383 pacientes adultos com síndrome de Guillain-Barré. Os critérios de inclusão: diagnóstico realizado por um neurologista qualificado com as condições de clínicas aceitas, outros critérios diagnósticos como liquor. Incluídos pacientes com SGB grave (pacientes precisam de ajuda para andar ou pior). Com idade acima de 16 anos e aparecimento de sintomas de dor neuropática dentro dos 14 iniciais. Foram excluídos os pacientes com as formas atípicas de SGB, com outras doenças pré-existente graves, ou contra-indicações para PE ou IGIV.	Foram 121 os pacientes que receberam cinco sessões de Plasmaferese com 50 mL/kg de troca de plasma. Se uma troca foi inadequada, uma sexta troca foi realizada para atingir o total de 250 mL/kg. As trocas (plasma Exchange) foram concluídas entre o 8-13 dias após a randomização.	Foram 130 os pacientes que receberam imunoglobulina humana (Sandoglobulin, Sandoz, Basileia, Suíça) na dose de 0.4 g/kg/dia por 5 dias a contar do dia da randomização.	Avaliação primária na avaliação de melhora em grau na incapacidade após 4 semanas entre os dois grupos. Avaliação secundária foram: o tempo entre a randomização e se o paciente ficou em pé sozinho -tempo para abandono permanente de ventilação artificial - taxa média de recuperação derivadas de mudanças no grau de incapacidade ao longo das 48 semanas de seguimento. Outras medidas foram - o número de mortes - proporção de pacientes que ainda estavam incapazes de caminhar sem ajuda (grau 3) após 48 semanas.	4 semanas 48 semanas

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA

ESTUDO	QUESTÃO	RANDOMI- ZAÇÃO	ALOCAÇÃO	CEGAMENTO	PERDAS	PROGNOSTICO	DESFECHOS	AIT
Lancet 1997 Plasma Exchange/ Sando globulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group ⁹	Focal – SIM	Adequada Cada centro foi dado um conjunto envelopes de vedado, numerados seqüencialmente e aleatório, preparado por estatística.	Vendada	Sim	Descritas	Grupos homogêneos	Adequado	Sim

JADAD = 3

CÁLCULO AMOSTRAL SIM

INTERRUPÇÃO PRECOCE = não

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO Lancet 1997⁹

DESFECHO	Nº EVENTOS INTERVENÇÃO (N: 121) PE	Nº EVENTOS COMPARAÇÃO (N: 130) IVIg	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	REDUÇÃO/AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
melhora em grau na incapacidade após 4 semanas	0.9 (1.3)	0.8(1.3)	NA	NA	NA	P 0,54 -0,2 a 0,4	NS
Número pacientes em ventilação na randomização	28	29	23,14%	22,31%	0,83%	P 0,87 -9,5 a 11,2	NS
Número incapazes de caminhar sozinhos após 48 semanas	19	21	16,96%	17,21%	-0,24%	P 0,96 -9,9 a 9,4	NS

Revisão SISTEMÁTICA

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO Lancet 1997⁹

DESFECHO	Nº EVENTOS INTERVENÇÃO (N: 121) PE	Nº EVENTOS COMPARAÇÃO (N: 128) IVIg	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	REDUÇÃO/AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
melhora em grau na incapacidade após 4 semanas	0.9 (1.3)	1.1 (1.4)	NA	NA	NA	P 0,24 -0.53 a 0.13	NS
Número incapazes de caminhar sozinhos após 48 semanas	19	17	15,7%	13,2%	2,5%	P 0,59 -6,3 a 11,1	NS

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO Lancet 1997⁹

DESFECHO	Nº EVENTOS INTERVENÇÃO (N: 128) PE	Nº EVENTOS COMPARAÇÃO (N:130) IVIg	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	REDUÇÃO/AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
melhora em grau na incapacidade após 4 semanas	1.1(1.4)	08(1.3)	NA	NA	NA	P 0,07 -0,03 a 0,63	NS
Número incapazes de caminhar sozinhos após 48 semanas	17	21	13,2%	16,1%	-2,87	P 0,52 -11,5 a 5,7	NS

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: EM PACIENTES com Síndrome de Guillain Barre O USO DE tratamento por plasmafereze (plasma Exchange), EM COMPARAÇÃO AO USO DE imunoglobulina, não muda o RISCO quanto a melhora no grau de incapacidade após 4 semanas ou melhora no grau de incapacidade ou no número de incapazes de caminhar sozinhos, NO SEGUIMENTO DE 4 semanas e 48 semanas.

EVIDÊNCIA COM moderado RISCO DE VIESES

JADAD ≥ 3

OXFORD = 1b

4 - Avaliação do estudo:- Bril 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; 46:100-3. PMID: 8559353¹⁰.

TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DE ESTUDOS EM TERAPÊUTICA

ESTUDO	POPULAÇÃO (50)	INTERVENÇÃO (24)	COMPARAÇÃO (26)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
Bril V 1996 ¹⁰	Recrutados entre Abril de 1991 e Junho de 1993, cinquenta (50) pacientes consecutivos admitidos no Hospital de Toronto e que preenchem os critérios desmarcados para SGB. (Incapacidade do paciente graduada de acordo com os critérios de Hughes e NINCDS (critérios diagnósticos específicos). Os critérios de inclusão foram o grau de incapacidade >=2, idade >= 14 anos e a capacidade de fornecer consentimento.	Tratados 24 pacientes com PLASMAFERESE -PEs efetuada de acordo com os procedimentos seguintes: troca de um volume plasmático total de 200 a 250 mL Ukg em cinco sessões, distribuídos em sete a dez dias, usando uma técnica de fluxo contínuo com membrana de centrifuga ou separação celular.	Tratados 26 pacientes com IMUNOGLOBULINA administrando quatro doses de 0,5 g/kg em dias consecutivos, para uma dose total de 2.0 g/kg.	As medidas de desfecho foram o tempo para: 1- melhorar o 1 grau no escore da incapacidade, 2 - grau de incapacidade no 1º mês (DA1) 3 - tempo para atingir a melhoria de 1 grau (DG1)	12 meses

Revisão SISTEMÁTICA

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA

ESTUDO	QUESTÃO	RANDO- MIZAÇÃO	ALOCAÇÃO	CEGAMENTO	PERDAS	PROGNOSTICO	DESFECHOS	AIT
Bril V 1996 ¹⁰	Focal – sim	Rando- mização de forma seqüencial	1:1 Não vendada	Não	Descritas	Grupos homo- gêneos	Adequados	Não

JADAD = 3

CÁLCULO AMOSTRAL – SIM

INTERRUPÇÃO PRECOCE – NÃO

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO Bril V 1996¹⁰

DESFECHO	No EVENTOS INTERVEN- ÇÃO (N: 18)	No EVENTOS COMPARA- ÇÃO (N: 26)	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	REDUÇÃO/ AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
Tempo para melhorar em 1 grau de in- capacidade	36+-10	39+-12	NA	NA	NA	P 0,44	NS
Grau de in- capacidade em 1 mês	3.1+-0.3	2.6+-0.2	NA	NA	NA	P 0,06	NS

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: EM PACIENTES com Síndrome de Guillain Barre O USO DE plasmaferese , EM COMPARAÇÃO AO USO DE imunoglobulina não muda O RISCO de eficácia NO SEGUIMENTO DE 12 meses.

EVIDÊNCIA COM moderado RISCO DE VIESES

JADAD = 3

OXFORD = 1b

5 - Avaliação do estudo:- van der Meché FG, Schmitz Pl. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1123-9. PMID: 1552913¹¹.

GUILLAIN BARRE – PLASMAFERESE X IMUNOGLOBULINA TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DE ESTUDOS EM TERAPÊUTICA

ESTUDO	POPULAÇÃO (150)	INTERVENÇÃO (73)	COMPARAÇÃO (74)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
van der Meché FG 1992 ¹¹	População de 150 pacientes randomizados que atenderam aos critérios e inclusão – dificuldade em deambular 10 metros e com doença iniciada em até duas semanas antes. Excluídas: crianças menores de 4 anos e SGB previa.	Foram tratados 73 pacientes com uso de plasmaferese (plasma Exchange) com troca de 200 a 250 ml de plasma por Kg em 5 sessões em um período de 7 a 14 dias e reposição de volume com albumina.	Foram tratados 74 pacientes com imunoglobulina em infusão de 0,4 g por Kg por dia por 5 dias consecutivos.	Melhora do escore em 1 ponto ou mais.	Quatro semanas.

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA

ESTUDO	QUESTÃO	RANDOMIZAÇÃO	ALOCAÇÃO	CEGAMENTO	PERDAS	PROGNOSTICO	DEFECHOS	AIT
van der Meché FG 1992 ¹¹	Focal – Sim	Sim	Sim vendada por telefone. Não duplo cego	Não adequado.	Não adequada	Adequado	Não adequado	Não

JADAD = 2

CÁLCULO AMOSTRAL = SIM

INTERRUPÇÃO PRECOCE: NÃO

Revisão SISTEMÁTICA

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS DO ESTUDO van der Meché FG 1992¹¹

DESFECHO	Nº EVENTOS INTERVENÇÃO (N:73)	Nº EVENTOS COMPARAÇÃO (N:74)	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	REDUÇÃO	IC 95%	NNTNNH
Primário de aumento 1 ou mais ponto no score	25	39	34,25%	52,57%	18,46%	P 0,025 S -34,7 a -2,71	

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: EM PACIENTES com Síndrome de Guillain Barre O USO DE plasmaferese EM COMPARAÇÃO AO USO DE imunoglobulina REDUZ O RISCO de não melhora em 1 ponto do escore NO SEGUIMENTO DE 4 semanas EVIDÊNCIA COM moderado RISCO DE VIESES JADAD = 2 OXFORD

Referências

- 1: Doubleblind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet*. 1993;341(8845):586-90. PMID: 8094828
- 2: Hughes RA, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1981;9(Suppl):S125-33. PMID: 6261677
- 3: van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9404):192-6. PMID: 14738791
- 4: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de GuillainBarré. PORTARIA N° 1171, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015.
- 5 : Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD001446. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD001446. PubMed PMID: 16625544.
- 6: Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978;2(8093):750-3. PMID:80682
- 7 : Ye Y, Li SL, Li YJ. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillian-Barre syndrome. *Transfus Med*. 2015 Apr;25(2):79-84. doi: 10.1111/tme.12169. Epub 2014 Dec 16. PubMed PMID: 25515056.
- 8 : El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care*. 2011 Jul 11;15(4):R164. doi: 10.1186/cc10305. PubMed PMID: 21745374; PubMed Central PMCID: PMC3387601.
- 9 : Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):225-30. PubMed PMID: 9014908.
- 10 : Bril 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 Jan;46(1):100-3. PubMed PMID: 8559353.
- 11 : van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Apr 23;326(17):1123-9. PubMed PMID: 1552913.