



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Pamela Cristina Fragata dos Santos

**Análise da distribuição temporal das neuropatias periféricas, na 9ª regional de saúde do
Estado do Paraná, no período de 2008-2022**

Rio de Janeiro

2023

Pamela Cristina Fragata dos Santos

Análise da distribuição temporal das neuropatias periféricas, na 9ª regional de saúde do Estado do Paraná, no período de 2008-2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração Determinação dos Processos Saúde-Doença: Produção/Trabalho, Território e Direitos Humanos.

Orientadora: Prof.^a Dra. Jussara Rafael Angelo.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Temporal distribution analysis of peripheral neuropathies in the 9th Health Region of Paraná State, Brazil, from 2008 to 2022.

S237a Santos, Pamela Cristina Fragata dos.
Análise da distribuição temporal das neuropatias periféricas, na 9ª regional de saúde do Estado do Paraná, no período de 2008-2022 / Pamela Cristina Fragata dos Santos. -- 2023.
56 f. : il.color, mapas.

Orientadora: Jussara Rafael Angelo.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 51-56.

1. Doenças do Sistema Nervoso Periférico. 2. Infecções por Arbovirus. 3. Saúde na Fronteira. 4. Vigilância em Saúde Pública. 5. Vírus. I. Título.

CDD 612.81

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Pamela Cristina Fragata dos Santos

Análise da distribuição temporal das neuropatias periféricas, na 9ª regional de saúde do Estado do Paraná, no período de 2008-2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração Determinação dos Processos Saúde-Doença: Produção/Trabalho, Território e Direitos Humanos.

Aprovada em: 14 de novembro de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Andre Reynaldo Santos Périssé
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Trevon Louis Fuller
University of California Los Angeles

Prof.^a Dra. Jussara Rafael Angelo (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Início agradecendo a todos aqueles que acreditaram em mim, desde sempre. A Deus, primeiramente, que me presenteou com a linda vida, com a presença de Nossa Senhora Aparecida, que me cobriu com seu manto sagrado em todos os momentos de angústia e desafios, além da presença de pessoas preciosas.

Agradeço imensamente ao meu esposo Raphael Buiar Pereira de Camargo, por ser o melhor companheiro que alguém poderia ter e por me apoiar de todas as maneiras com suas palavras de amor, carinho, motivação e compreensão.

Ao meu filho Cauli Fragata Pereira de Camargo, agradeço extraordinariamente por ser parte de mim e me motivar a ser uma pessoa melhor em todos os dias da minha vida. Você é meu tesouro e nunca vou esquecer uma frase sua, durante umas das inúmeras aulas “Mamãe preciso ir ao banheiro”, em seguida, eu peço licença para dar o suporte necessário, afinal você tinha apenas 4 anos, então você olha para mim e fala “Mamãe, eu atrapalhei só um pouquinho né?!”.

A minha família, minha mãe Eugenia Cristina Rak, irmão Daniel Fragata dos Santos e irmã Paola Fragata Nakasoni por existirem em minha vida e a todos meus amigos do coração.

Quando busco na memória os passos da minha trajetória nesse espaço de aprendizagem, a primeira lembrança que me vem à mente é de um ser iluminado chamado Roberth Steven Gutiérrez Murillo, que me incentivou, apoiou e literalmente pegou em minha mão e me ajudou a digitar o tal projeto de mestrado.

Logo em seguida consigo recordar das inúmeras pessoas que me apoiaram durante essa caminhada, aqui nesse espaço cito todas que sem dúvidas, sem elas, a caminhada teria sido mais difícil, Mariana Linero, Renato Baldissera, Larissa Djanilda Parra da Luz, Gustavo Cezar Wagner Leandro, Trevon L Fuller, Carmensita Aparecida Gaievski, Daniele de Castro de Menezes, Marcos Vettorello, Galera do Copacabana e a todos os colegas da turma que de alguma maneira me motivaram.

Agradeço a minha orientadora Jussara Rafael Angelo que desde o início da nossa parceria, foi ótima em todos os sentidos, nos identificamos enquanto orientanda e orientadora de maneira super natural e tudo fluiu muito leve e com excelência.

Por fim, ao Programa Vigifronteiras e todos os docentes do programa por proporcionar com maestria o aprendizado. E as políticas públicas que mantém instituições, com profissionais de excelência, como a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca e a Fundação Osvaldo Cruz.

RESUMO

A neuropatia periférica é uma condição clínica caracterizada lesão dos nervos do sistema nervoso periférico, sensitivos e/ou motores, geralmente é uma doença rara, porém grave. Dentre as neuropatias periféricas a Síndrome de Guillain-Barré é a polineuropatia inflamatória mais prevalente. As causas associadas ao desenvolvimento de SGB são inúmeras, podem ser classificadas em infecciosas e não infecciosas, sendo que em dois terços dos casos um ocorre após uma infecção. Emergências em saúde pública têm se tornando cada vez mais frequentes, devido ao surgimento, a disseminação e propagação de agentes etiológicos e doenças de natureza infecciosa. A SGB tem sido associada a infecções anteriores pelo vírus da DENV, CHIKV, ZIKV e SARS-CoV-2. Esse estudo tem por objetivo analisar a tendência temporal, no período de 15 anos, das hospitalizações ocasionadas por doenças neurológicas periféricas, considerando a região de tríplice fronteira Brasil – Argentina – Paraguai e associá-las as emergências de saúde pública, sobretudo as arboviroses. Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais de hospitalizações por neuropatias periféricas, arbovírus e vírus respiratórios, além de um estudo descritivo do tipo série de casos, retrospectivo no nível de atenção terciária no município de Foz do Iguaçu/PR. Para o estudo ecológico os dados foram extraídos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), SIVEP-Gripe e NOTIFICA COVID-19. Para o estudo descritivo os dados foram coletados via prontuário eletrônico do paciente pelo *software Tasy* do Hospital Padre Germano Lauck. A tendência temporal foi analisada utilizando o algoritmo de Farrington, que observa períodos de surtos considerando a distribuição anterior da doença. Foram analisadas as variáveis sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas de interesse dos pacientes hospitalizados por neuropatias periféricas, além de investigar possíveis infecções prévias ao desenvolvimento do quadro neurológico, considerando a data limite os últimos 30 dias anteriores ao quadro de polineuropatia. As análises dos casos determinaram que houve aumentos significativos no ano de 2010 (n=10 casos) e no período do anos 2015, 2016 e 2017, observamos a tendência de ascensão dos casos com um pico em 2017 (n=12 casos) e também estimamos um surtos de casos de arboviroses no ano de 2016. Ao correlacionar à distribuição temporal das NP com a incidência de outras viroses, pudemos observar que, ocorreram durante as epidemias causadas pelo DENV e a introdução do ZIKV na região, picos de hospitalizações por neuropatias periféricas.

Palavras-chave: Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Infecções por Arbovirus; Saúde na Fronteira; Vigilância em Saúde Pública; Vírus.

ABSTRACT

Peripheral neuropathy is a clinical condition characterized by damage to the nerves of the peripheral nervous system, sensory and/or motor, and is generally a rare but serious disease. Among peripheral neuropathies, Guillain-Barré Syndrome is the most prevalent inflammatory polyneuropathy. The causes associated with the development of GBS are numerous, they can be classified as infectious and non-infectious, and in two thirds of cases one occurs after an infection. Public health emergencies have become increasingly frequent, due to the emergence, dissemination and propagation of etiological agents and infectious diseases. GBS has been associated with previous infections with DENV, CHIKV, ZIKV and SARS-CoV-2. This study aims to analyze the temporal trend, over a 15-year period, of hospitalizations caused by peripheral neurological diseases, considering the triple border region of Brazil – Argentina – Paraguay and associating them with public health emergencies, especially arboviruses. This is an ecological study of time series of hospitalizations for peripheral neuropathies, arboviruses and respiratory viruses, in addition to a retrospective cross-sectional study at the tertiary care level in the city of Foz do Iguaçu/PR. For the ecological study, data were extracted from the Hospital Information System (SIH), Notifiable Diseases Information System (SINAN), SIVEP-Gripe and NOTIFICA COVID-19. For the cross-sectional study, data were collected via the patient's electronic medical record using the tasy software at Hospital Padre Germano Lauck. The temporal trend was analyzed using the Farrington algorithm, which observes periods of outbreaks considering the previous distribution of the disease. The sociodemographic, epidemiological and clinical variables of interest to patients hospitalized for peripheral neuropathies were analyzed, in addition to investigating possible infections prior to the development of the neurological condition, considering the deadline to be the last 30 days prior to the polyneuropathy. The analysis of the cases determined that there were significant increases in 2010 (n=10 cases) and in the period of 2015, 2016 and 2017, we observed an upward trend in cases with a peak in 2017 (n=12 cases) and also we estimated an outbreak of arbovirus cases in 2016. By correlating the temporal distribution of NP with the incidence of other viruses, we were able to observe that, during the epidemics caused by DENV and the introduction of ZIKV in the region, peaks in hospitalizations for neuropathies peripherals.

Keywords: Peripheral Nervous System Diseases; Arbovirus Infections; Border Health; Public Health Surveillance; Viruses.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Localização da 9ª regional de saúde do estado do Paraná, Brasil.....	22
Gráfico 1 –	Série temporal das hospitalizações por neuropatias periféricas, residentes da 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, média móvel centrada, 2008-2022.....	29
Gráfico 2 –	Hospitalizações por neuropatias periféricas, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, algoritmo de Farrington, 2008-2022.....	30
Gráfico 3 –	Hospitalizações por neuropatias periféricas, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, por código CID-10, 2008-2022.....	31
Gráfico 4 –	Série temporal de casos prováveis de arboviroses (DENV, ZIKV, CHIKV), na 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, 2008-2022.....	32
Gráfico 5 –	Série temporal de casos prováveis de infecções por arbovírus, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, segundo algoritmo de Farrington, 2008-2022.....	33
Gráfico 6 –	Gráfico 6. Série temporal de casos prováveis de infecções por arbovírus, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, por mês/ano, segundo algoritmo de Farrington, 2009-2022.....	34
Gráfico 7 -	Série Temporal de casos de infecções por vírus respiratórios, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, 2009-2021.....	35
Figura 2 –	Estrutura da busca de dados por hospitalizações por neuropatias periféricas – <i>Tasy</i> HMPGL.....	38
Quadro 1 -	Hospitalizações por neuropatias periféricas, Hospital Padre Germano Lauck – Foz do Iguaçu/PR, por ano e código, 2013-2022.....	39
Gráfico 8 -	Distribuição das hospitalizações por neuropatias periféricas, segundo faixa etária e sexo, período de 2013-2022.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lista preliminar de CID-10 do estudo.....	24
Tabela 2 – Lista final de CID-10 do estudo.....	26
Tabela 3 – Frequência dos códigos CID-10, estudo ecológico, 2008-2022.....	29
Tabela 4 – Frequência dos sinais e sintomas relacionados à infecção previa (< 30 dias) entre as hospitalizações por neuropatias periféricas (N=40), Hospital Padre Germano Lauck, 2013-2022.....	40
Tabela 5 – Proporção raça/cor entre as hospitalizações por neuropatias periféricas (N=60), Hospital Padre Germano Lauck, 2013-2022.....	41
Tabela 6 – Frequência de suporte de oxigenoterapia entre as hospitalizações por neuropatias periféricas (N=60), Hospital Padre Germano Lauck, 2013-2022.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CIDP	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
CHIKV	Vírus do Chikungunya
COVID-19	Doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DENGVI	Vírus da Dengue
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GQA	Gestão da Qualidade Assistencial
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IVAS	Infecção de Vias Aéreas Superiores
HMPGL	Hospital Municipal Padre Germano Lauck
NP	Neuropatia Periférica
NOTIFICA-COVID19	Sistema de Notificação de casos suspeitos de COVID-19 do Estado do Paraná
PEP	Prontuário Eletrônico do Paciente
PR	Paraná
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SINAN	Sistema de Informação Agravos de Notificação
SIVEP-GRIFE	Sistema de Informação Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
ZIKV	Vírus da Zika

LISTA DE SÍMBOLOS

O² Oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	14
3	OBJETIVOS	15
3.1	OBJETIVO GERAL.....	15
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4	REFERENCIAL TEÓRICO	16
5	METODOLOGIA	21
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	21
5.2	ÁREA DE ESTUDO.....	21
5.3	FONTES DE COLETA DE DADOS.....	22
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	23
5.5	ANÁLISE E TRATAMENTO DOS DADOS.....	26
6	ASPECTOS ÉTICOS	28
7	RESULTADOS	29
8	DISCUSSÃO	43
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica caracterizada pelo comprometimento de nervos sensitivos e/ou motores periféricos, que pode apresentar múltiplas causas (Castro, 2021). Neuropatia periférica é um termo genérico que indica lesão dos nervos do sistema nervoso periférico, geralmente é uma doença rara, porém grave do sistema nervoso periférico.

De acordo com Kraychete e Sakata (2011, p. 649), as neuropatias periféricas podem ser classificadas em três grandes grupos: Mononeuropatias que comprometem apenas um tronco nervoso; Mononeuropatias múltiplas com comprometimento sucessivo de vários troncos nervosos; Polineuropatias distais com comprometimento difuso e simétrico dos quatro membros. As polirradiculoneuropatias se distinguem das neuropatias distais pela presença de alteração sensitiva ou motora proximal e distal.

Dentre as formas de neuropatias periféricas podemos citar a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) que de acordo com Barbi *et al.*, (2018), é uma polineuropatia inflamatória aguda, progressiva, mas autolimitada, caracterizada por fraqueza muscular e perda sensorial distal leve. O diagnóstico é clínico. A ocorrência das Síndromes de Guillain-Barré é considerada rara, pouco frequente na população em geral. O tratamento é feito com imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e, em casos graves, pode necessitar de auxílio de ventilação mecânica, razão pela qual é considerada uma emergência médica, que necessita de monitoramento e suporte em leito de unidade de terapia intensiva, tipicamente.

As causas associadas ao desenvolvimento de Síndrome de Guillain-Barré são inúmeras, podendo ser classificadas em infecciosas e não infecciosas. Entre as causas não infecciosas incluem administração de gangliosídeos, cirurgias, vacinas, doenças autoimunes e outros. Também é possível considerar que após um quadro infeccioso os pacientes também podem desenvolver esta síndrome. Segundo Yuki e Hartung (2012, p.1674), a SGB é uma polineuropatia que ocorre depois de uma doença infecciosa em dois terços dos casos. Os patógenos mais comuns são *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovírus* e Influenza A. Porém, muitas outras infecções prévias podem desencadear a doença, como aquelas associadas aos arbovírus, formas pós-infecciosas emergentes que estão cada vez mais sendo monitoradas e é um tema de grande interesse para o futuro (Willison; Jabocs; Vandoorn, 2016).

Nos últimos anos, tem havido uma maior preocupação internacional com o surgimento, a disseminação e propagação de agentes etiológicos e doenças, de natureza infecciosa (Carmo; Penna; Oliveira, 2008).

Emergências em saúde pública têm se tornado cada vez mais evidentes e frequentes, devido ao surgimento de novos agentes infecciosos ou de mutações genéticas nos já existentes. O processo de degradação ambiental juntamente com as mudanças climáticas, crises econômicas, aumento de populações vulnerabilizadas, persistência de doenças transmissíveis com sucessivas epidemias, criam um cenário epidemiológico complexo com múltiplas cargas de doenças, como é o caso da Influenza A (H1N1), Vírus Zika, Chikungunya, emergência e circulação de sorotipos de dengue (DENV-4) e SARS-CoV-2 (COVID-19). Diante do contexto, se tem aumentado o interesse na produção de estudos associando a entrada de novo vírus e a ocorrência de casos de neuropatias periféricas.

Malta e Ramalho (2020, p. 1) descreveram em um estudo ecológico a dinâmica espaço-temporal das hospitalizações por SGB, entre 2008-2017 no Brasil, utilizando dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). O estudo analisou os registros de internações por SGB e concluiu que a partir de 2015 ocorreu um aumento de 45% quando comparado à média de anos anteriores e intensa redução em 2017. Embora a SGB não apresente sazonalidade, os autores também apontam que na região nordeste do país, durante os anos epidêmicos (2015-2016), observou-se incidência elevada no primeiro semestre desses anos, vale ressaltar que nesse período ocorre maior número de casos de infecções por arboviroses.

Estudo recente realizado na região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro apresentou evidências de que a introdução de novos vírus em uma determinada população pode estar relacionada ao aumento das neuropatias periféricas (Angelo *et al.*, 2020), sendo que esses resultados apoiam achados anteriores, indicando uma associação entre incidência de neuropatias e epidemias de arboviroses no Brasil (Azevedo *et al.*, 2017; Mehta *et al.*, 2018).

Essas neuropatias podem estar associadas à introdução de novos vírus considerados de grande impacto na saúde pública, visto que a população de um modo geral é suscetível à infecção por esses patógenos. Apesar dos recentes estudos supracitados sugerirem que a ocorrência das neuropatias periféricas está associada à introdução de novos vírus, ainda são poucos os estudos que abordam os fatores desencadeadores de SGB, sobretudo no Brasil essa temática e ainda mais escassa (Wachira; Peixoto; Oliveira, 2019).

Nos últimos anos, testemunhamos a emergência do novo coronavírus, o ressurgimento de doenças conhecidas e imunopreveníveis, como febre amarela e sarampo, além de sequências de epidemias de arboviroses. Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos que possam verificar e fortalecer as evidências da associação entre a ocorrência de novos vírus e neuropatias periféricas.

Estudos preditivos de doenças raras, com tratamentos específicos são extremamente oportunos e necessários. Do ponto de vista da saúde, as neuropatias periféricas quando ocorrem impactam a vida do paciente de forma significativa, muitas vezes deixando sequelas e demais incapacidades. Ademais pela perspectiva econômica, garantir o acesso universal, equitativo e integral ao atendimento de doenças raras onera significativamente o serviço de saúde (D'Ippolito; Gadelha, 2019).

Avaliar a tendência dessas infecções nos serviços de saúde possibilita subsidiar a tomada de decisão, na formulação de metas e no desenho de políticas públicas sólidas e sustentáveis, sobretudo em uma área que há carência de estudos epidemiológicos, como é o caso dos estudos relacionados às neuropatias. Um dos inúmeros desafios da administração pública no sistema único da saúde é a demanda constante por vigilância de epidemias e surtos, a fim de reagir precocemente para redução de morbidade e mortalidade. Em regiões de fronteira esse desafio é ainda maior considerando a dificuldade de alcançar o público internacional (Giovanella *et al.*, 2007).

Back (2014) traz alguns aspectos sobre a posição geográfica das cidades em relação ao limite internacional, sendo que estas delimitações permitem distinguir as localizadas na linha de fronteira e na região de fronteira, porém esse limite é estabelecido como conceito. As atividades e cotidiano nas regiões de fronteira demonstram uma mistura dos povos, uma fronteira viva e em movimento cujo fenômeno da descentralização cultural resultante da globalização, possibilita o processo de adaptação dos povos, surgindo às misturas culturais, e quase que uma nova cultura, a cultura da fronteira. Ainda de acordo com Back (2014), a região de fronteira é descrita como uma linha imaginária, esta união e a separação são sobreposições que ocorrem no cotidiano dessas regiões tão peculiares.

O presente estudo tem por objetivo analisar a tendência temporal, no período de 15 anos, das hospitalizações ocasionadas por doenças neurológicas periféricas, considerando a região de tríplice fronteira Brasil – Argentina – Paraguai e associá-las as emergências de saúde pública, sobretudo as arboviroses.

2 JUSTIFICATIVA

O município de Foz do Iguaçu é considerado uma cidade-gêmea, localizada em uma região de tríplice fronteira com os países Argentina e Paraguai e faz parte do arco sul da linha de fronteira do Brasil. Possui aproximadamente 285.415 habitantes, localizado no extremo oeste do estado do Paraná e sede da 9ª Regional de Saúde, que compreende nove municípios e uma população de 443.395 habitantes (IBGE, 2022). A região, há muitos anos, vem enfrentando epidemias geradas pelo vírus Dengue, sendo a maior delas ocorrida ano epidemiológico da dengue (2019-2020) com o registro de mais de 26 mil casos. Com a introdução dos vírus Chikungunya e Zika em 2015, a magnitude das arboviroses na região ganhou novas proporções (Braga; Valle, 2007).

As fronteiras são áreas marcadas por sistemas políticos monetários, de segurança e de proteção social diferentes, e quanto maior o fluxo de produtos, serviços e pessoas, maior a probabilidade de ocorrência de instabilidade na área. O elevado grau de interação que ocorre nessas regiões provoca tensões e desafios, trazendo dificuldades para oferta de serviços públicos, bem como na área da saúde de qualidade (Giovanella *et al.*, 2007). Considerando as disparidades sociais, econômicas, culturais e nos serviços de saúde do Brasil, Paraguai e da Argentina, na região da fronteira as lacunas no direito à saúde, vigilância, atenção e gestão são ainda mais evidenciadas.

Diante da existência de poucos estudos epidemiológicos relacionados a doenças neuroinvasivas no mundo e particularmente no Brasil, torna-se de grande relevância compreender a magnitude das neuropatias e caracterizar o perfil epidemiológico desses pacientes, bem como o padrão temporal, monitorando tendências e a relação dessas complicações neurológicas com a emergência de novas viroses, a fim de fortalecer a vigilância desses agravos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a tendência temporal e identificar fatores associados às hospitalizações por neuropatias periféricas na 9ª regional de saúde do Estado do Paraná, no período de 2008-2022.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a distribuição temporal das neuropatias periféricas com a incidência de outras viroses.

Descrever a frequência das infecções por vírus (arboviroses e respiratórios) entre hospitalizações por neuropatias periféricas.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

No Brasil, a região de fronteira é dividida em três arcos, Arco Norte, Arco Central e Arco Sul e abrangem 588 municípios, sendo a faixa de fronteira correspondente a 27% do território nacional. Os municípios das regiões de fronteira são identificados por pertencer a um limite territorial de 150 km paralelos à linha divisória entre o Brasil e outros países (Peiter, 2005, p.54).

Segundo Peiter (2005, p. 1) as relações entre espaço e saúde vêm sendo sistematicamente analisadas em diversas áreas na Saúde (principalmente na Epidemiologia) e na Geografia. Assim, a realização de um estudo de análise de situação de saúde em uma região de fronteira, justifica-se, devido à aceleração do mundo contemporâneo e suas crescentes interligações pelas mais diversas redes, garantindo maior velocidade e alcance aos processos de difusão de doenças. Vale lembrar que não existem fronteiras para as doenças transmissíveis.

No cenário epidemiológico da região sul do Brasil, dentre os arbovírus com maior importância epidemiológica são aqueles dos gêneros *Flavivirus* (Dengue, Vírus Zika e Febre Amarela) e os *Alphavirus* (Chikungunya), esses patógenos são considerados causadores de doença febril aguda, com possível evolução para complicações hemorrágicas e/ou neurológicas (Donalísio; Freitas; Zuben, 2017).

A Síndrome de Guillain-Barré tem sido associada a infecções anteriores pelo vírus da dengue (Solomon, 2000), pelo vírus da Chikungunya (Wielanek *et al.*, 2007), pelo vírus da Zika (Cao-Lormeau *et al.*, 2016) e, mais recentemente pelo vírus SARS-CoV-2 causador da COVID-19 (Finsterer *et al.*, 2021).

A infecção por vírus Zika usualmente tem uma apresentação leve em relação aos sintomas, como febre, mialgia, *rash* cutâneo e artralgia, porém também tem demonstrado uma relação importante com seqüelas neurológicas do sistema nervoso (Barbi *et al.*, 2018).

De acordo com Cao-Lormeau *et al.*, (2016, p. 1535) o primeiro caso de SGB associado com vírus Zika foi reportado na Polinésia Francesa no surto de vírus Zika entre outubro 2013 e abril de 2014, sendo observado um aumento de aproximadamente 40 vezes nos casos de SGB nesse período. Além disso, os autores alertaram para o risco do aumento das neuropatias periféricas relacionadas ao vírus Zika e a rápida disseminação da doença nas Américas, orientando os países a se prepararem para dar o suporte necessário aos pacientes.

O primeiro caso documentado de infecção pelo vírus Zika nas Américas foi em 2015 no nordeste do Brasil (Zanluca *et al.*, 2015). Segundo Parra *et al.*, (2016, p. 1514) durante o

surto de casos de vírus Zika foi observado um aglomerado de casos de Síndrome de Guillain-Barré em vários países da América.

A relação entre o aumento da ocorrência da SGB e a introdução da infecção pelo vírus Zika demonstrou correlação, porém é necessário analisar evidências epidemiológicas sobre as etiologias das síndromes neurológicas antes, durante e depois da epidemia de vírus Zika (Wachira; Peixoto; Oliveira, 2019). A infecção pelo vírus Zika é um evento de saúde pública em andamento, e muitas questões importantes ainda precisam de respostas. No entanto, reforça a possibilidade de que agentes infecciosos leves possam emergir como infecções graves para seres humanos (Koppolu; Shanthan, 2018) e as implicações econômicas e de saúde pública deste surto não podem ser minimizadas.

Chikungunya é outro arbovírus também identificado na África na década de 1950 que tem potencial de causar epidemias principalmente nos países tropicais. Foi relatado pela primeira vez na América Latina em 2013 e causou grandes surtos no Brasil nos últimos anos (Mehta *et al.*, 2018). A infecção é caracterizada principalmente, pela acentuada dor nas articulações, febre alta, cefaleia, entre outros sintomas na fase aguda. O vírus da Chikungunya ainda é pouco estudado em relação à associação com complicações neurológicas após sua infecção (Azevedo *et al.*, 2017).

Alguns autores têm demonstrado essa neuroinvasividade do vírus Chikungunya, ocasionando complicações neurológicas. No estudo de Molina (2018, p. 20) é possível observar que ao investigar as complicações neuroimunológicas secundárias à infecção por arbovírus no soro de pacientes infectados, verificou-se que das 98 amostras coletadas durante a realização do estudo 52 foram positivas para a detecção do vírus da Chikungunya. Nos pacientes o sinal viral mais comum identificado foi febre e o sintoma neurológico foi o déficit motor. Nos pacientes *Alphavírus* reativos as neuropatias mais encontradas foi a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônicas (CIDP), polineuropatia aguda e mononeurite. A SGB e suas variantes foram às neuropatias mais encontradas nos pacientes poliflavivírus reativos. Esse estudo apontou que não somente a SGB está associada às infecções por arbovírus, mas também outras doenças neurológicas.

A Síndrome de Guillain-Barré também pode estar associada com os arbovírus, como o vírus da Dengue, Chikungunya e Zika (Barbi *et al.*, 2018), dispomos que distinguir se a infecção foi causada pelo vírus Zika, Dengue, Chikungunya pela clínica é ineficaz, devido aos sinais e sintomas semelhantes entre essas infecções virais e os ensaios laboratoriais habitualmente utilizados, ocorrem de uma alta reação cruzada e alta reação inespecífica (Licínio; Ayres, 2021). Também vale ressaltar que por se tratar de um vírus da família

Togaviridae e gênero *Alfavírus* existe pouca reatividade sorológica com os *Flavivírus* como é o caso do vírus da Zika e da Dengue.

Licínio e Ayres (2021, p. 3) também apontam que a metodologia de PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real, realizado por biologia molecular é o teste considerado padrão-ouro para diagnóstico e distinção das arboviroses, porém o tempo para realização do teste é relativamente curto, sendo que a amostra deve ser coletada no início da infecção, idealmente do 1º ao 5º dia do início dos sintomas. Além da oportunidade relativamente curta para coleta do teste, é uma metodologia laboratorial concentrada em grandes centros e com um custo mais elevado, geralmente, não estando disponível para a população em geral, centralizado a grupos de pacientes específicos e/ou graves.

De acordo com Camelo *et al.*, (2019, p. 92), as manifestações neurológicas associadas às infecções pelo vírus da dengue podem ocorrer da invasão direta do vírus da dengue no sistema nervoso central ou síndromes neuroimunológicas que afetam os nervos periféricos e o sistema nervoso central. Porém trata-se de uma condição rara e muito pouco detalhada na literatura, sendo que muitos autores referem a hipótese de essa condição ser subdiagnosticada mesmo em áreas endêmicas da doença.

Essas evidências comprovam a importância do aprimoramento em diagnosticar complicações neurológicas da dengue e deve ser um estímulo para que outros serviços passem a analisar as estatísticas de diagnósticos firmados, identificando assim, alterações de ordem epidemiológica. (Ferreira *et al.*, 2005; Camelo *et al.*, 2019).

Muitos desses patógenos circulam simultaneamente em uma mesma área geográfica, tornando o diagnóstico diferencial ainda mais difícil. Existem evidências de coinfeção em um mesmo paciente e as consequências dessa cocirculação ainda não são totalmente conhecidas e podem ser um fator de piora na evolução das infecções (Chaves *et al.*, 2018).

Segundo Angelo *et al.*, (2020, p. 73) comparando uma série histórica de polineuropatia inflamatórias, incluindo a SGB, com a série histórica de Influenza A, dengue, vírus Zika é possível observar aumento dos casos de neuropatias com a entrada de vírus emergentes na saúde pública. Para tanto, foi realizado um estudo ecológico para observar essas tendências temporais no número de hospitalizações por polineuropatias inflamatórias e SGB no Estado do Rio de Janeiro em um período de 20 anos (1997-2017). O estudo conclui que a introdução de vírus aumenta a incidência de neuropatias inflamatórias, sendo que o aumento mais significativo, no período analisado, foi com a introdução do vírus Zika em 2015-2016.

O mesmo estudo científico realizou um estudo transversal analisando 50 prontuários de adultos internados por polineuropatias inflamatórias em um período de três anos (2015-

2017) e verificou que cerca de 28% dos pacientes internados nesse período apresentaram diagnóstico clínico de algum arbovírus, não possível diferenciar os arbovírus, visto que os sinais e sintomas são semelhantes e os testes diagnósticos sorológicos apresentam reatividade cruzada com outros *Flavivírus*.

Complicações neurológicas após uma infecção viral é cada vez mais reconhecida, recentemente, Finsterer *et al.*, (2021) descreveu em sua revisão que neuropatias de nervos periféricos são frequentes em pacientes que apresentaram COVID-19. Porém ainda são poucos os estudos existentes para avaliar a prevalência de doenças neuroinvasivas pós-infecção por SARS- CoV-2.

Desforges *et al.*, (2014, p. 146) mencionam em seus estudos que os coronavírus humanos respiratórios são naturalmente neuroinvasivos e tem ação neurotrópica em alguns indivíduos geneticamente susceptíveis. Embora que os mecanismos pelo qual os vírus respiratórios atinjam o sistema nervoso central e periférico, ainda não são totalmente desvendados, é notória a ação neurotrópica dos vírus respiratórios danificando os sistemas nervosos como resultados de respostas imunes do hospedeiro.

O acometimento neurológico da COVID-19 se manifesta em torno de cinco a 14 dias após a infecção, com fraqueza bilateral progressiva dos membros inferiores e superiores, ataxia, diplegia facial entre outros, esses sintomas podem ser decorrentes da reação inflamatória autoimune aguda, desencadeada pelo vírus, envolvendo assim os nervos periféricos e raízes nervosas (Lima *et al.*, 2022). Uma das possíveis causas é o mimetismo molecular entre antígenos microbianos e nervosos (Nepal *et al.*, 2020).

Além desses estudos preliminares com relação à SGB associada a relatos de casos em decorrência da doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), com o início da campanha mundial de imunização contra a COVID-19, a SGB havia sido apontada como um possível efeito adverso pós-vacinal e estão entre os fatores não infecciosos que incluem administração vacinas resultando no desenvolvimento de SGB (Silva *et al.*, 2021). Essa hipótese foi descartada em 2023 com a pesquisa caso-controle da vacina de SARS-CoV-2, demonstrando que a imunização reduziu o risco de SGB, enquanto que a infecção com SARS-CoV-2 aumenta o risco de SGB (Bishara *et al.*, 2023).

Complicações neurológicas decorrentes de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização são relatadas na administração de outros imunizantes, como exemplo a vacina contra o vírus da Influenza H1N1 (Bisetto *et al.*, 2016) e da febre amarela (Traiber *et al.*, 2011). Porém, é importante reforçar que a SGB é um evento extremamente raro, e os relatos de casos e evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização são

ainda mais raros, e os benefícios das vacinas são indiscutíveis (Lehmann *et al.*, 2010). As vacinas permanecem sendo o método mais efetivo para prevenir doenças infectocontagiosas.

Ellul (2020, p. 768) confirma em seu estudo que passamos por um momento importante promovido pela pandemia de COVID-19 e juntamente os relatos de casos graves de manifestações neurológicas, e que essa exposição em massa a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 possivelmente terá um impacto importante nos pacientes com complicações neurológicas.

Constata-se que neuropatias periféricas são doenças raras e consideradas emergências médicas, nas quais os pacientes necessitam de tratamento específico precoce e hospitalização. Além disso, incidência de neuropatias apesar de ser rara, trata-se de uma condição grave que pode ocasionar diversas limitações e impactar a vida do paciente e seus familiares, sendo um desafio para a saúde diagnosticar e tratar esses pacientes. Portanto, aperfeiçoar a identificação de casos e melhores abordagens clínicas é necessário para redução da morbimortalidade, além da perspectiva de qualidade de vida pós condição neurológica (Azevedo *et al.*, 2017).

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi desenvolvido um estudo ecológico com análise temporal de cunho analítico-descritivo e com abordagem quantitativa. Foram utilizados dados secundários das infecções por vírus (arboviroses e respiratórios) e as hospitalizações associadas a neuropatias periféricas ocorridas em residentes da 9ª RS do estado do Paraná, entre 2008 a 2022.

Para identificar fatores associados às neuropatias periféricas causadas por infecções por vírus foi realizado um estudo descritivo do tipo série de casos, quantitativo e observacional, baseado em informações de prontuários hospitalares, sistema de informação hospitalar e de sistemas de informação de agravos de notificação no período de 2013 a 2022.

O período da pesquisa foi selecionado para realizar a análise temporal das neuropatias periféricas e identificar padrões e tendências dessas hospitalizações e de infecções transmissíveis comparando períodos pré-epidêmicos, epidêmicos e pós-epidêmicos para diversos vírus.

5.2 ÁREA DE ESTUDO

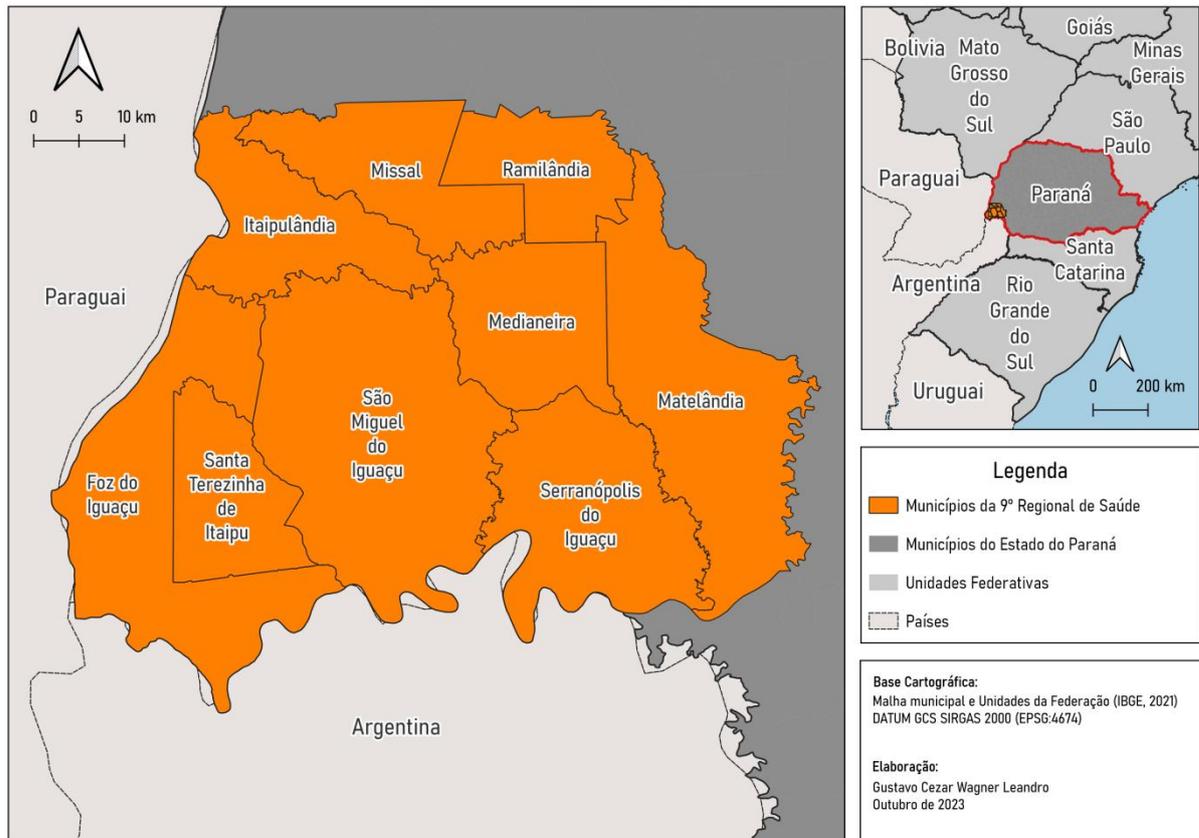
A pesquisa analisou as internações causadas por neuropatias periféricas dos residentes da 9ª regional de saúde do estado do Paraná, a qual é composta pelo município de Foz do Iguaçu e mais oito cidades que integram a regional de saúde. A região compreende nove municípios e uma população de 443.395 (IBGE, 2022).

O estudo descritivo do tipo série de casos foi realizado no nível de atenção terciária no município de Foz do Iguaçu/PR, sendo eleito o hospital público com maior densidade de hospitalizações representativas da região. O Hospital Municipal Padre Germano Lauck (HMPGL) de Foz do Iguaçu, maior instituição hospitalar do extremo oeste do Paraná, instituição pública, atende os nove municípios da 9ª Regional de Saúde, pacientes advindos da Tríplice Fronteira, dos países Paraguai e Argentina, assim como também é referência em emergência e trauma aos turistas brasileiros e estrangeiros sem seguro. Foi oficialmente inaugurado em 10 de junho de 2011. Desde sua inauguração utiliza o software *Tasy* da empresa Philips para gestão da informação hospitalar. Esse repositório de dados contém todas as informações dos atendimentos realizados.

A figura 1 apresenta o mapa da 9ª regional de saúde do estado do Paraná, onde foi

realizada a pesquisa.

Figura 1 – Localização da 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, Brasil



Fonte: Mapa de Gustavo Cezar Wagner Leandro, utilizando como base cartográfica malha municipal e unidades da federação (IBGE, 2021)

5.3 FONTES DE COLETA DE DADOS

Para o estudo ecológico foram utilizados os dados coletados do repositório do DATASUS do SIH/SUS (Sistema de Informação Hospitalar) do período de 2008 a 2022. A causa da hospitalização foi realizada por meio de uma busca a partir da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), no qual os códigos compatíveis com neuropatias periféricas são apresentados posteriormente na tabela 1. Não foram considerados os códigos das doenças conforme classificação anterior, CID-9.

Para identificar os períodos pré-epidêmicos, endêmicos e pós-epidêmicos, foram coletadas informações de diversos sistemas de notificações de agravos notificáveis. Nesta fase, foram utilizados os dados coletados do repositório do DATASUS da base de dados do extraídos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN NET e SINAN ONLINE), para as arboviroses (DENV, ZIKV e CHIKV); do repositório de dados do

NOTIFICA COVID-19 sistema utilizado pelo Estado do Paraná para notificação de casos suspeitos de COVID-19 e SIVEP-GRIPE (Sistema de Informação Epidemiológica da Gripe) sistema que notifica os casos de Síndrome Gripal detectados nas Unidades Sentinelas e os casos de SRAG Síndrome Respiratória Aguda Grave, do período de 2008 a 2022.

Para o estudo ecológico dos arbovírus a coleta de dados foi tabulada conforme ano da data dos primeiros sintomas, classificação final e região de saúde do local de residência, consideradas todas as notificações de casos prováveis, ou seja, todos os casos, exceto casos descartados. Já a coleta dos dados das infecções por vírus respiratórios foi realizada a partir dos repositórios de dados dessa categoria, onde foram tabuladas conforme ano da data dos primeiros sintomas, classificação final e região de saúde do local de residência.

Para o estudo descritivo de série de casos foram empregados mecanismos de inserção de palavras-chaves (critérios de inclusão), realizando buscas independentes no software *Tasy* na função QGA (Qualidade da Gestão Assistencial) para evitar o viés de erro de diagnóstico médico, ou seja, caso algum paciente não esteja codificado corretamente no Sistema de Informação Hospitalar, este foi incluído na análise a partir dessa busca por palavras-chaves dentro do prontuário médico.

Para verificar a frequência da ocorrência prévia de viroses e associá-la as neuropatias periféricas que levaram os pacientes à hospitalização foi feita a análise dos prontuários por meio do sistema *Tasy* na função do PEP (Prontuário Eletrônico Paciente), em que foi possível obter informações mais detalhadas do estado de saúde de cada paciente e por sua vez sistematizar essas informações. As variáveis de interesse nesta pesquisa são aquelas relativas ao perfil sociodemográfico, patológicas (descrição da assistência médica recebida) e epidemiológicas.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Par ambos os estudos, foram incluídas hospitalizações com diagnóstico principal, conforme tabela 2, segundo variável município de residência (MUN_RESI) com os códigos de IBGE dos 09 municípios da regional de saúde estudada.

Inicialmente foi realizada uma pesquisa exploratória dos prontuários médico-hospitalares, de ambos os sexos, de todas as faixas etárias, considerando que os dados extraídos do *Tasy* no período de 2013 a 2022, com diagnóstico de neuropatias periféricas, a partir da seleção de códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e

Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), compatíveis com mononeuropatias e polineuropatias, conforme segue na tabela 1, a seguir.

Tabela 1 – Lista preliminar de CID-10 do estudo

Código – CID 10	Descrição
G56.8	Outras mononeuropatias de membros superiores
G56.9	Mononeuropatia dos membros superiores, não especificada
G57.8	Outras mononeuropatias de membros inferiores
G57.9	Mononeuropatia dos membros inferiores, não especificada
G58.8	Outras mononeuropatias especificadas
G58.9	Mononeuropatia não especificada
G59.8	Outras mononeuropatias em doenças classificadas em outra parte
G61	Polineuropatia inflamatória
G61.0	Síndrome de Guillain-Barré
G61.8	Outras polineuropatias inflamatórias
G61.9	Polineuropatia inflamatória não especificada
G63	Polineuropatia em doenças classificadas em outra parte
G63.0	Polineuropatia em doenças infecciosas e parasitárias class. em outra parte
G90.0	Neuropatia autonômica periférica idiopática

Fonte: Santos PCF, Angelo JR, 2022

Posteriormente, foram analisadas e incluídas buscas por palavras-chaves *software Tasy* pesquisadas no prontuário eletrônico para verificar se existe alguma relação com os pacientes hospitalizados por neuropatias periféricas que possam estar com o código de AIH e ou diagnóstico principal incorreto, a fim de evitar não relacionar a totalidade de pacientes internados por complicações neurológicas. Algumas palavras foram utilizadas: imunoglobulina humana, Síndrome de Guillain-Barré, polirradiculopatia. Aplicado os filtros nos seguintes itens do PEP, anamnese, notas clínicas, receita, justificativa, parecer médico e orientações gerais.

A partir dos passos metodológicos descritos acima, para a realização da coleta de dados da pesquisa, identificamos um conjunto de fatores relevantes que para garantir a qualidade da pesquisa, foram modificados.

Primeiramente realizamos uma análise exploratória, através de buscas com os códigos CID-10 da tabela 1, utilizando o software *Tasy* na função (Qualidade da Gestão Assistencial) do Hospital Municipal Padre Germano Lauck. Após essa análise exploratória preliminar

observou-se a necessidade de alteração da tabela 1, lista preliminar de CID-10 do estudo, devido inconformidade com a proposta principal da pesquisa.

Foram retirados os seguintes CID-10: G56.8, G56.9, G57.8, G57.9, G 58.8, G 59.8, G63, G630 e G90, sob a justificativa que não foram localizados nenhuma hospitalização no período, codificada com os diagnósticos referentes aos códigos.

Também foi excluído o CID-10 mononeuropatia não especificada (G58.9), apesar de ter sido localizados 37 hospitalizações codificadas como diagnóstico principal, a totalidade dos pacientes atendidos nesse grupo foi pela especialidade médica ortopédica, devido ao diagnóstico de neurólise não funcional, por fratura, compressão ou outro agente químico ou físico que atingiu um nervo causando degeneração temporária das fibras nervosas alvo. Quando as fibras nervosas se degeneram, causa uma interrupção na transmissão dos sinais nervosos, o tratamento é cirúrgico, nos casos identificados todos os pacientes receberam tratamento cirúrgico e não se enquadram nos critérios de inclusão propostos na pesquisa.

Permaneceram os seguintes códigos, CID-10 G61 polineuropatia inflamatória, localizado 01 hospitalização; G61.0 Síndrome de Guillain-Barré, localizadas 21 hospitalizações; G61.8 outras polineuropatias inflamatórias, localizadas 02 hospitalizações; G61.9 polineuropatia inflamatória não especificada, localizadas 05 hospitalizações.

A partir dessa análise exploratória e considerando as difusas deficiências de registro, como completude, auditoria e notificação de casos, nos diversos locais do Brasil, optou-se por acrescentar os demais códigos de polineuropatias inflamatórias, sendo o G62.8 outras polineuropatias especificadas e o G62.9 polineuropatia não especificada, localizando 6 e 7 hospitalizações respectivamente, para identificar o máximo de casos representativos da região.

Assim, a lista final dos códigos CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) utilizados no estudo é apresentada na tabela 2.

Tabela 2 – Lista final de CID-10 do estudo

Código – CID 10	Descrição
G61	Polineuropatia inflamatória
G61.0	Síndrome de Guillain-Barré
G61.8	Outras polineuropatias inflamatórias
G61.9	Polineuropatia inflamatória não especificada
G62.8	Outras polineuropatias especificadas
G62.9	Polineuropatia não especificada

5.5 ANÁLISE E TRATAMENTO DE DADOS

Para a realização da análise temporal das hospitalizações por neuropatias periféricas ocorridas entre 2008 a 2022, as hospitalizações foram agregadas por ano da data de hospitalização. O estudo ecológico e análise do método estatístico para modelagem retrospectiva foi utilizado o software RStudio versão 4.3, pacote *surveillance* e o teste de taxa de surto de Farrington, o qual é um modelo de regressão que prevê o número esperado de casos em um determinado ano, com base no histórico de anos anteriores. O teste de Farrington para diferenças de taxa pode ser usado para comparar a diferença entre dois grupos para um valor predefinido. Ele usa uma fórmula explícita para o desvio padrão da estatística de teste sob a hipótese nula (Farrington Manning, 1990).

Para o estudo ecológico das arboviroses e dos vírus respiratórios utilizamos o software RStudio versão 4.3. Analisamos separadamente cada arbovírus e posteriormente agrupamos todos os casos de arboviroses, conforme período-ano e período-mês. O algoritmo de Farrington também foi aplicado nas variáveis coletadas dos arbovírus. A série temporal dos vírus respiratórios agrupou os casos notificados em 04 grupos, classificados como, casos de COVID-19, casos de Influenza, casos de outros vírus respiratórios e outros agentes etiológicos e casos de SRAG não especificadas.

No estudo descritivo, foram considerados todos os casos de hospitalização por neuropatia periférica registrados em prontuário hospitalar. Para esta etapa, foi realizada a leitura dos prontuários do sistema *Tasy* na função do PEP (Prontuário Eletrônico Paciente), a fim de descrever o perfil dos pacientes hospitalizados por neuropatias periféricas. Além de investigar possíveis infecções prévias ao desenvolvimento do quadro neurológico, considerando infecção prévia ocorrida nos últimos 30 dias anteriores ao quadro de polineuropatia. Os dados foram tabulados conforme a categorização, e extraídas as informações das variáveis sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas de interesse, conforme a disponibilidade das fontes de coleta. A partir da seleção das hospitalizações elegíveis para análise do prontuário (n=60), foi realizada a leitura dos prontuários, e os dados sistematizados.

Vale ressaltar que em todas as buscas não foram consideradas hospitalizações duplicadas, ou seja, uma nova hospitalização de um mesmo paciente. Foram selecionadas 60 hospitalizações elegíveis para análise do prontuário e conclusão do estudo transversal e 114 hospitalizações para descrição da série temporal e estudo ecológico.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ENSP via Plataforma Brasil, na data de 16/01/2023, cumpriu os padrões éticos, conforme as regulamentações de ética em pesquisa vigentes no país. Recebeu aprovação em 17/02/2023, número do parecer 5.901.681, CAAE 66577623.6.0000.5240.

Recebeu anuência dos órgãos reguladores de pesquisa da instituição hospitalar – Hospital Municipal Padre Germano Lauck, administrado pela Fundação Municipal de Saúde de Foz do Iguaçu.

7 RESULTADOS

O resultado do estudo ecológico demonstrou 6.484 hospitalizações identificadas com diagnóstico principal de neuropatias periféricas, em todo o Estado do Paraná, no período de 2008 a 2022, sendo 114 hospitalizações ocorridas de residentes dos nove municípios da 9ª regional de Saúde Estado do Paraná. A tabela 3 demonstra a frequência por código CID-10.

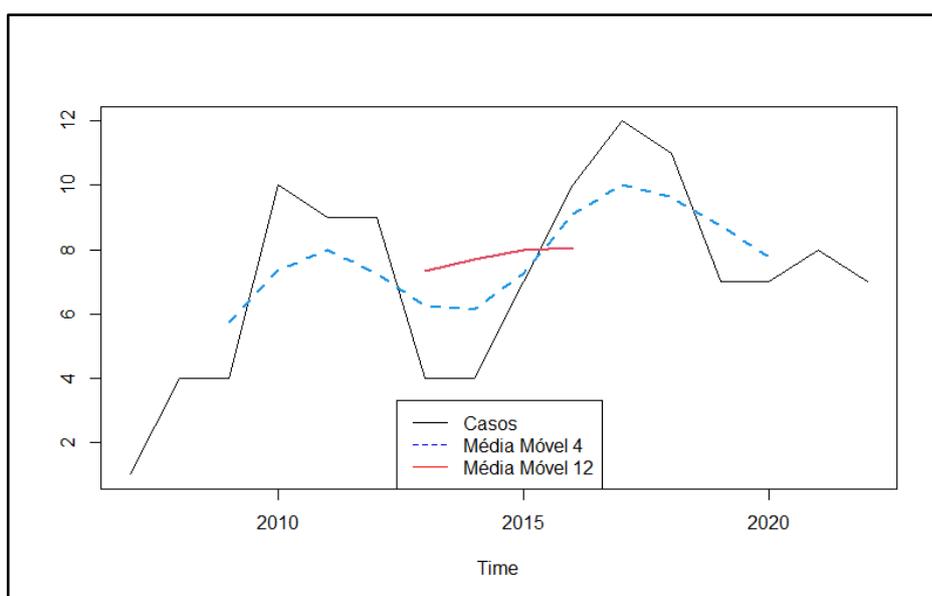
Tabela 3. Frequência dos códigos CID-10, estudo ecológico, 2008-2022.

Código (CID-10)	Nº (%)
Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	57 (50)
Outras polineuropatias especificadas (G62.8)	28 (24)
Outras polineuropatias inflamatórias (G61.8)	16 (14)
Polineuropatia não especificada (G62.9)	10 (9)
Polineuropatia inflamatória não especificada (G61.9)	03 (3)

Fonte: DATASUS – Sistema de Informação Hospitalar/SUS, 2023

O gráfico 1 apresenta a série temporal das neuropatias periféricas da 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná por médias móveis. Nesse resultado é possível observar a tendência ascendente dos casos de neuropatias periféricas, em dois períodos relevantes, 2010 e 2017. A partir desses dados, atestou-se que as neuropatias periféricas são uma condição com baixa taxa de hospitalização, sendo a média de oito casos por ano.

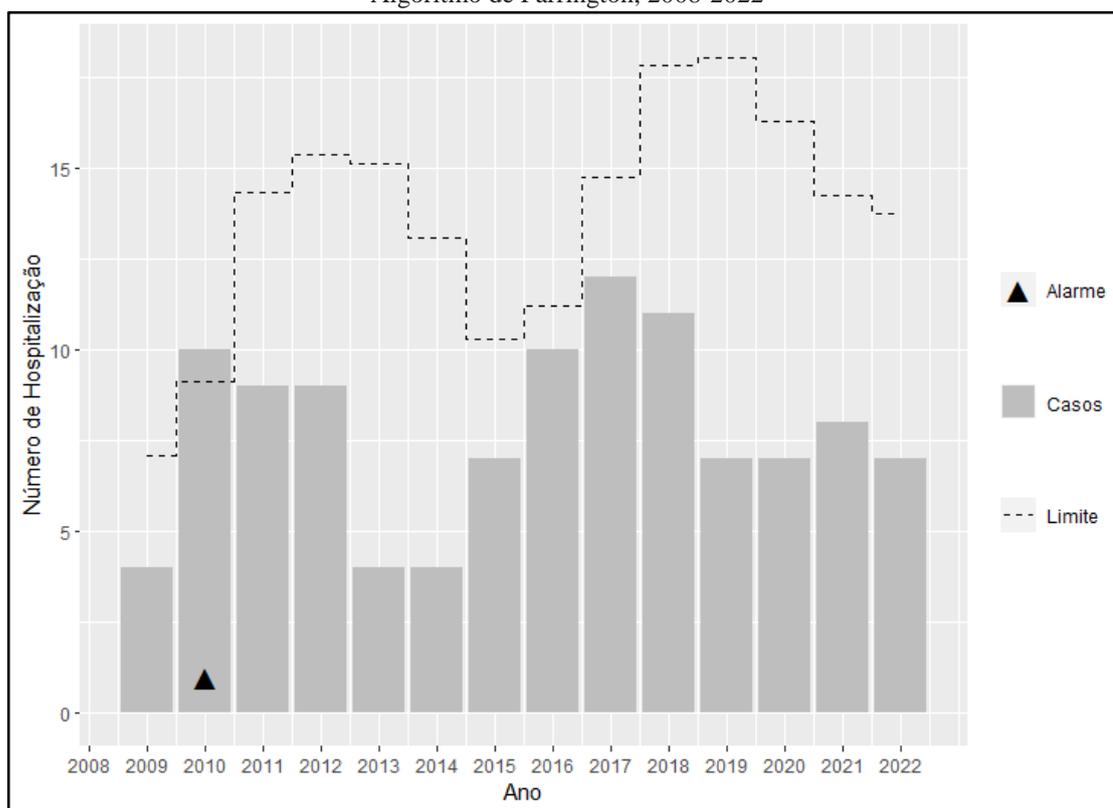
Gráfico 1. Série temporal das hospitalizações por neuropatias periféricas, residentes da 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, média móvel centrada, 2008-2022.



Fonte: DATASUS – Sistema de Informação Hospitalar/SUS, 2023

O gráfico 2 mostra a tendência das hospitalizações por neuropatias periféricas, a partir de procedimentos típicos de detecção de surto pelo algoritmo de Farrington. A análise dos casos determinaram que houve aumentos significativos no ano de 2010 (n=10) e, no período dos anos 2015, 2016 e 2017, observamos a tendência de ascensão dos casos com um pico em 2017 (n=12), porém não foi possível observar o alerta de ultrapassagem do limite superior nesse período da análise ecológica.

Gráfico 2. Hospitalizações por neuropatias periféricas, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, Algoritmo de Farrington, 2008-2022



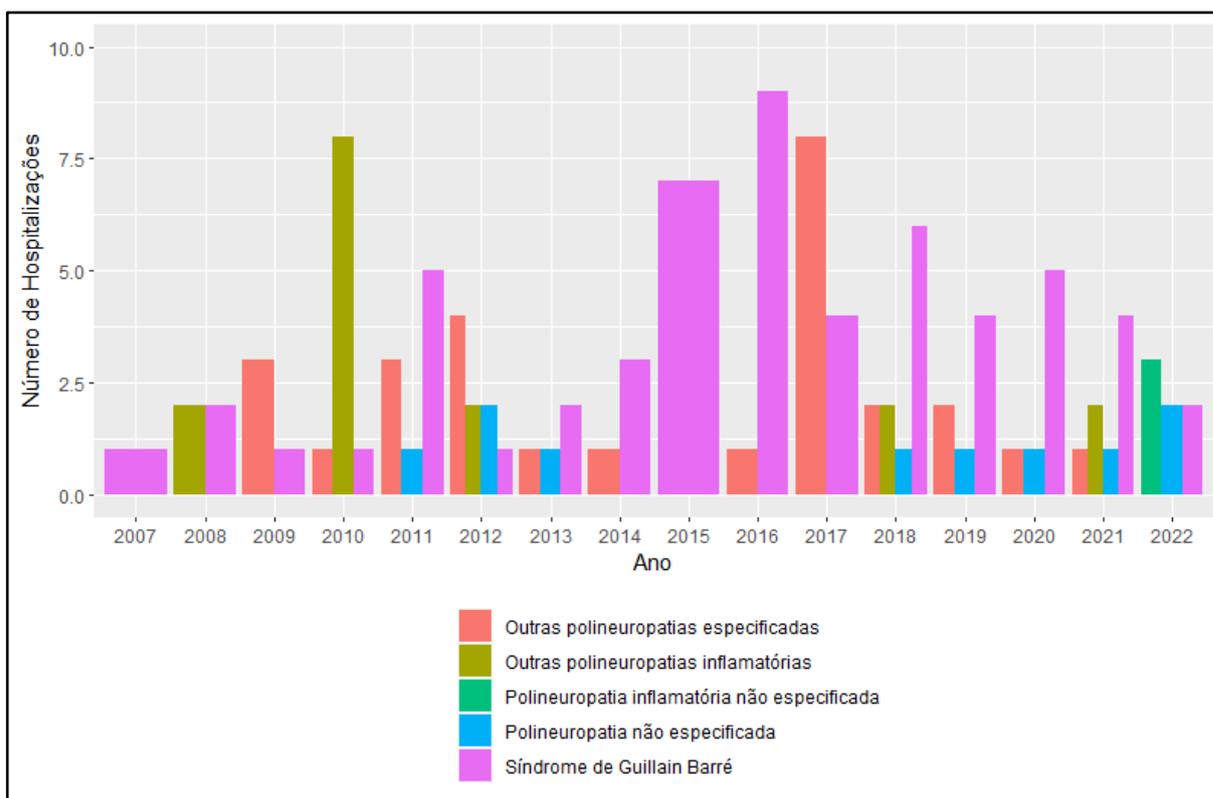
Fonte: DATASUS – Sistema de Informação Hospitalar/SUS, 2023

O gráfico 3 apresenta as hospitalizações segundo código diagnóstico principal de neuropatias periféricas dos CID-10, mostrando que foram identificadas 114 hospitalizações, sendo polineuropatia inflamatória (G61, n=0), Síndrome de Guillain-Barré (G61.0, n=57), outras polineuropatias inflamatórias (G61.8, n=16), polineuropatias inflamatórias não especificada (G61.9, n=3), outras polineuropatias especificadas (G62.8, n=28) e polineuropatias não especificadas (G62.9, n=10). Assim, a prevalência da hospitalização por Síndrome de Guillain-Barré, correspondeu a 50% da totalidade das hospitalizações.

A série temporal da taxa de hospitalização por ano demonstra que na maior parte dos anos a Síndrome de Guillain-Barré é mais prevalente, contudo, em alguns anos ocorre uma importante mudança do padrão temporal das CID.

No ano de 2010 observamos prevalência referente a outras polineuropatias inflamatórias, correspondendo a 80% (n=8) dos casos de neuropatias periféricas, o diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré e outras polineuropatias especificadas representaram 10% (n=1) cada.

Gráfico 3. Hospitalizações por neuropatias periféricas, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, por código CID-10, 2008-2022



Fonte: DATASUS – Sistema de Informação Hospitalar/SUS, 2023

Em 2012, observamos apenas 1 hospitalização por Síndrome de Guillain-Barré, e ao agregarmos os demais CID de outras polineuropatias especificadas (n=4), outras polineuropatias inflamatórias (n=2) e polineuropatia não especificada (n=2), obtemos 89% (n=8) dos casos de hospitalizações para o ano. Já em 2017 verificou-se a ocorrência de apenas 2 CID durante o ano, sendo prevalente o CID de outras polineuropatias especificadas, com 66,66% (n=8) das hospitalizações, e o diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré em 33,33% (n=4) dos casos.

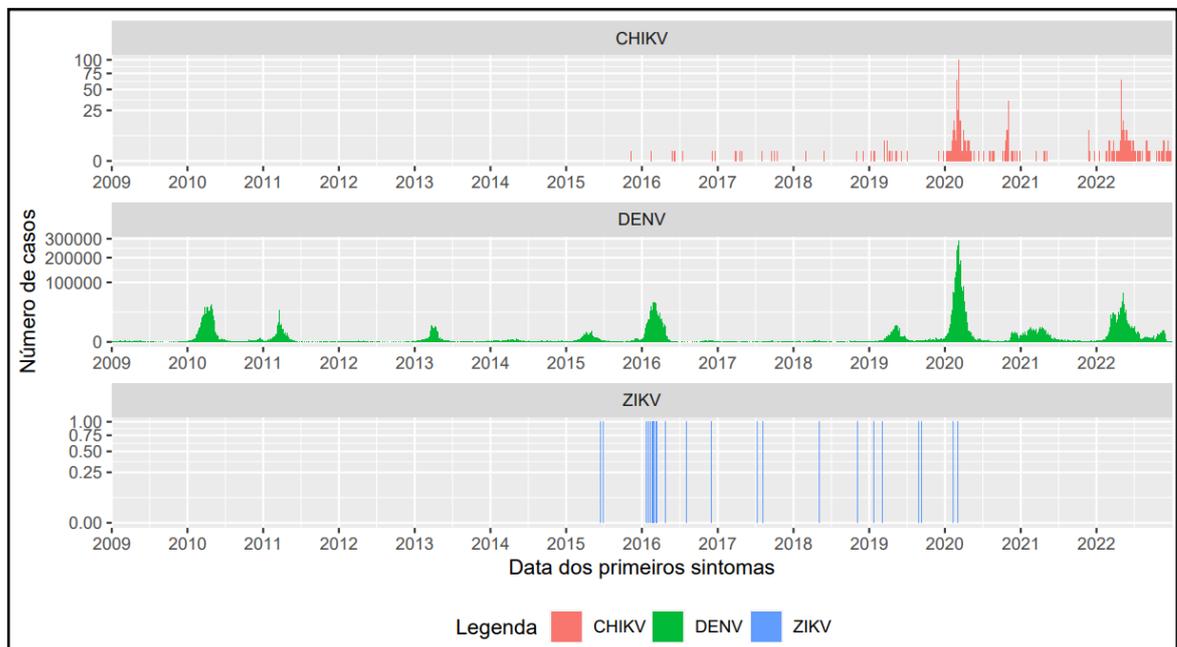
O código CID polineuropatia inflamatória não especificada observamos a ocorrência apenas no ano de 2022, sendo o mais prevalente, considerando os demais CID, com aproximadamente 43% (n=4), seguido do CID Síndrome de Guillain-Barré e do CID polineuropatia não especificada, ambos com 28,5% (n=2) dos casos, gráfico 3.

Ainda conforme demonstra o gráfico 3, nos demais anos, o código Síndrome de Guillain-Barré foi o mais prevalente, além de ter sido diagnosticado em todos os anos. Foi o único código ocorrido em 2015, com 100% (n=7) e em 2016 representou 90% (n=9) dos casos de hospitalizações por neuropatias periféricas.

O gráfico 4 demonstra a série temporal dos três arbovírus, foram incluídos todos os casos prováveis de cada arbovírus (DENV, CHIKV e ZIKV). É possível observar a tendência, epidemias e padrões alterados no que se refere ao vírus da dengue e por mais que se sabe que a sintomatologia é muito semelhante entre as arboviroses citadas, é importante a visualização da entrada dos vírus Chikungunya e Zika no ano de 2015.

Conforme o gráfico 4 o vírus da Dengue circula na localidade desde o ano 2009, com epidemias relevantes, nos períodos sazonais dos anos de 2010 (n=11.958), 2016 (n=13.091), 2020 (n=25.694) e 2022 (n=18.319). Os casos prováveis de dengue foram encerrados em sua maioria por critério clínico epidemiológico, representando 99,58% (n=95.144) dos casos de arboviroses identificados no período da análise.

Gráfico 4. Série temporal de casos prováveis de infecção por arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV), 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, 2008-2022



Fonte: DATASUS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2023

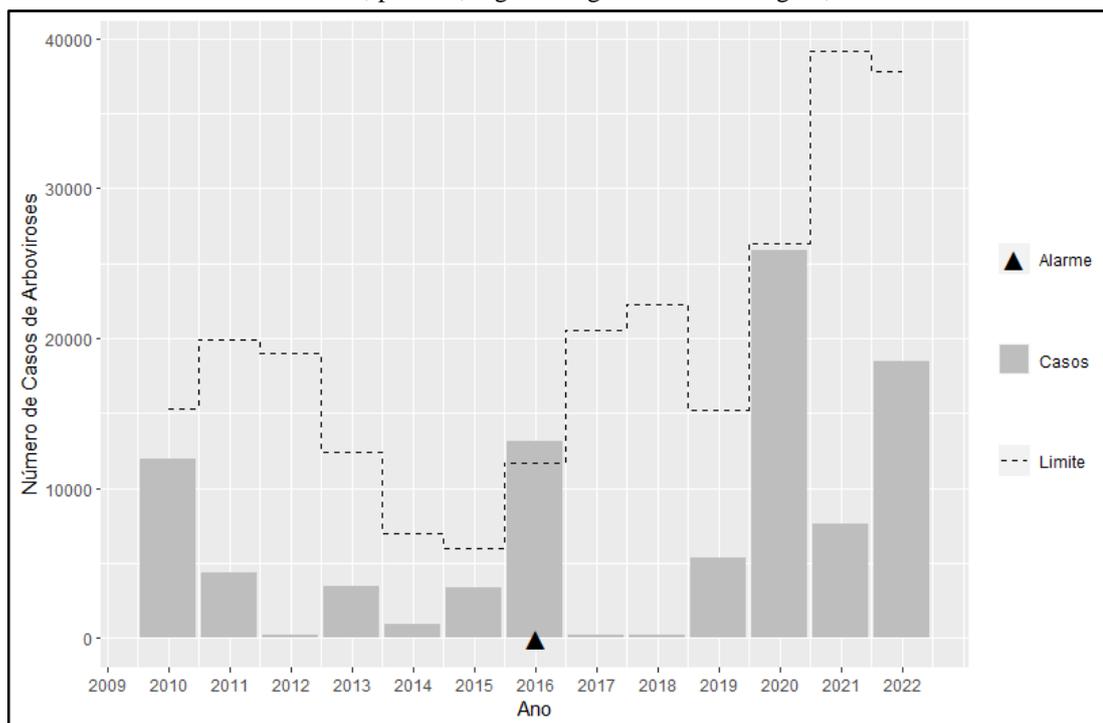
No que se refere aos demais arbovírus, os primeiros casos confirmados de febre do Chikungunya (n=1) e vírus Zika (n=2) ocorreram no final do ano de 2015. Os casos confirmados por laboratório do vírus do Chikungunya representaram 0,38% (n=365) dos casos, na totalidade da série temporal estudada. Em 2020 ocorreu o pico de casos de CHIKV (n=174), seguido de outro pico no ano de 2022 (n=142), assim, maioria dos casos de CHIKV

ocorreram nesses anos, representando 86,57% do total de casos de CHIKV quando somados, gráfico 4.

Todos os casos confirmados de vírus Zika foram encerrados por critério laboratorial, representando 0,033% (n=32) e os demais descartados. No ano de 2016 ocorreu à maior parte dos casos confirmados de vírus Zika (n=19), confirmados por critério laboratorial, representando 59,3% do total de casos confirmados na série temporal das infecções causadas por Zika Vírus, concomitante a uma epidemia causa pelo vírus da Dengue (n=13.091), conforme gráfico 4.

Observamos no gráfico 5 a detecção do alarme no ano de 2016, ou seja, os casos ultrapassaram o limite superior esperado para o período. Portanto, foi possível estimar utilizando o algoritmo de Farrington que ocorreu um comportamento fora do padrão no que se refere aos casos de arboviroses no ano de 2016.

Gráfico 5. Série temporal de casos prováveis de infecções por arbovírus, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, por ano, segundo algoritmo de Farrington, 2008-2022

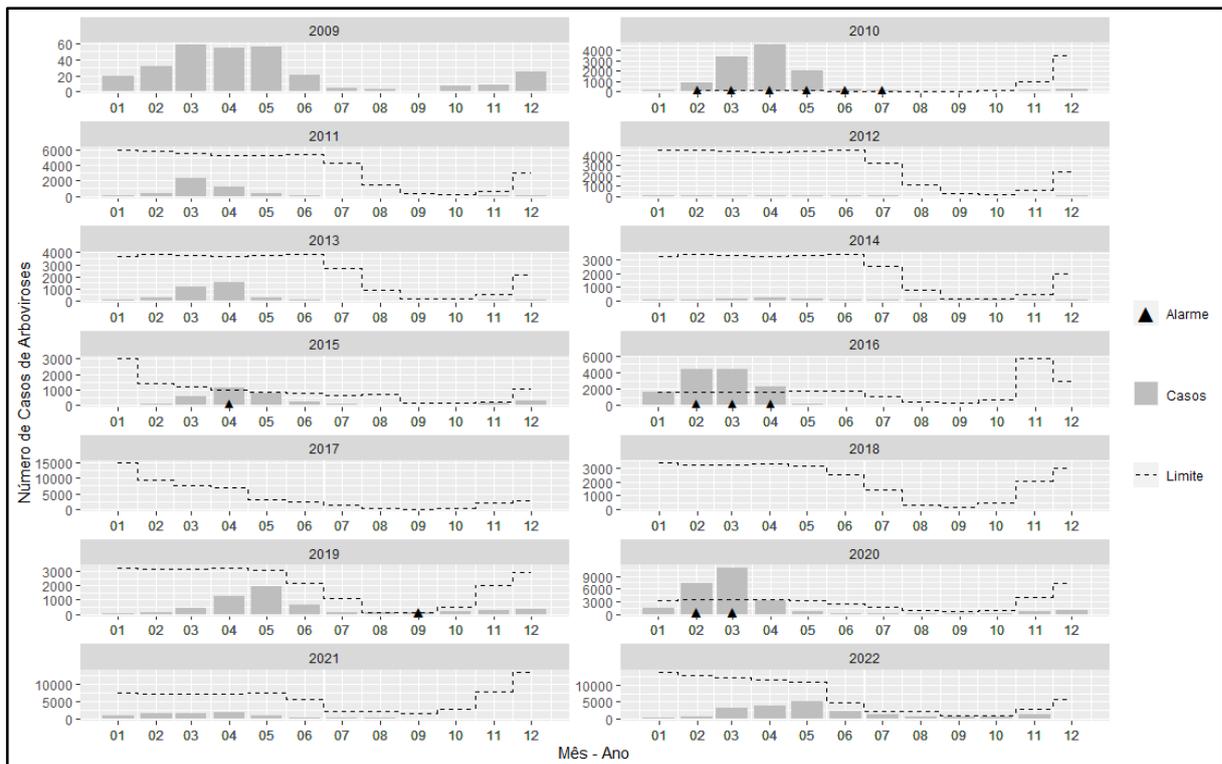


Fonte: DATASUS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2023

É possível visualizar pelo gráfico 5 as epidemias, nos períodos sazonais dos anos de 2010, 2016, 2020 e 2022, porém não observamos o pico com sinalização de alarme no ano de 2010. Isto pode estar relacionado ao fato que, o algoritmo utiliza dados de períodos anteriores, e os dados coletados foram a partir de 2008. Porém no ano de 2016 foi possível observar que ocorreu uma importante epidemia de dengue na região, além da introdução dos vírus Zika e Chikungunya e o sinal de surto detectado.

Observamos no gráfico 6 os dados de casos prováveis de arboviroses, analisados conforme o modelo estatístico de detecção de surtos em uma temporalidade mensal. O resultado demonstra que na maioria dos anos a detecção do alarme, ocorreu nos meses entre fevereiro, março e abril, período sazonal para infecção de arbovírus.

Gráfico 6. Série temporal de casos prováveis de infecções por arbovírus, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, por mês/ano, segundo algoritmo de Farrington, 2009-2022



Fonte: DATASUS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2023

O algoritmo sugere detecção de surto no mês de fevereiro e março nos anos 2010, 2016 e 2020. Em abril o algoritmo também sugere detecção de alarme nos anos de 2010, 2015 e 2016. Apenas em 2010 que identificamos a sinalização de alarme para os meses de maio, junho e julho. Considerando toda a série histórica analisada, não foi identificado nenhum alarme entre os meses de agosto a janeiro, com exceção do mês de setembro de 2019 em que o sinal foi estimado, conforme gráfico 6.

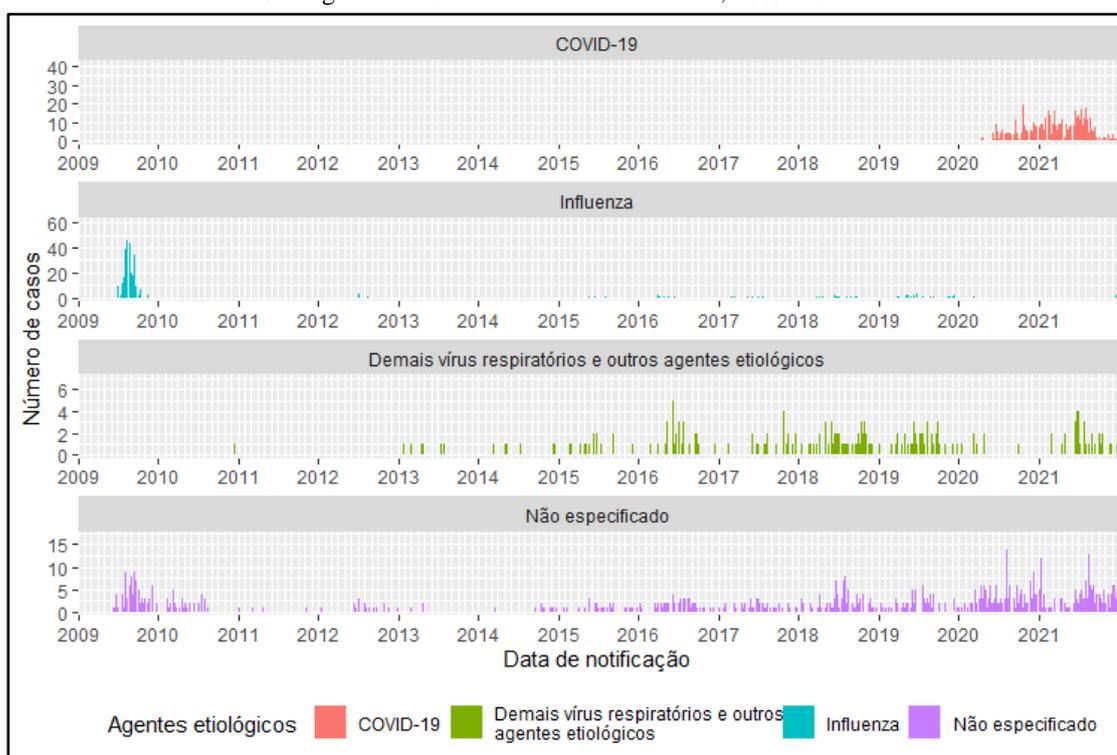
O gráfico 7 demonstra a série temporal (2009-2021) dos vírus respiratórios conforme os seguintes grupos: casos de COVID-19, casos de influenza, casos de outras doenças geradas por vírus respiratórios e outros agentes etiológicos e casos de SRAG não especificadas.

Os casos de COVID-19 estão representados a partir de março de 2020, observa-se que os casos são distribuídos ao longo dos anos com alguns picos, dependendo das mutações ocorridas no vírus, foram surgindo as variantes de preocupação, dentre elas, as variantes de

preocupação Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron, e com essas mutações ondas de casos, conforme gráfico 7.

O gráfico 7 também mostra os casos de influenza gerados pelos vírus que foram agrupados nesse grupo: Influenza A (H1N1)pdm09; Influenza A (H3N2); Influenza A não subtipado; Influenza A não subtipável; Influenza B linhagem Victoria e Yamagatha. Observa-se que o maior pico ocorreu em 2009, e foi causada pelo vírus Influenza A H1N1, nos demais anos essa incidência de casos diminuiu consideravelmente.

Gráfico 7. Série temporal de casos de infecções por vírus respiratórios, 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, 2009-2021



Fonte: Open DataSus / Sivep-Gripe e Notifica COVID-19 Paraná, 2023

No grupo dos demais vírus respiratórios e outros agentes etiológicos apresentados no gráfico 7, estão incluídos os seguintes vírus respiratórios: Vírus Sincicial Respiratório; Parainfluenza 1, 2, 3 e 4; Adenovírus; Metapneumovírus; Bocavírus; Rinovírus e outros agentes etiológicos como fungos e bactérias causadores de síndromes respiratória aguda grave. Nesse grupo os mais prevalentes são os Vírus Sincicial Respiratório e Rinovírus.

O último grupo SRAG não especificada refere-se aos casos de síndrome respiratória aguda grave que coletaram amostras de secreção da orofaringe e nasofaringe, porém não foi possível identificar o agente etiológico pelos exames laboratoriais, observamos uma distribuição temporal regular em relação aos dados de SRAG não especificada, gráfico 7.

Para a pesquisa descritiva, os resultados foram obtidos a partir do emprego dos códigos da lista final de CID-10 e de palavras-chaves, no software *Tasy*, que armazena os dados dos prontuários dos pacientes. Ao aplicarmos as buscas pelo código da Síndrome de Guillain-Barré (G61.0), foram localizadas 21 hospitalizações, após realização de leitura e análise de todos os prontuários, 20 prontuários permaneceram elegíveis e apenas um prontuário foi descartado. Isto, porque foram aventadas diversas hipóteses diagnósticas e durante a internação ter sido afastada a hipótese de neuropatia periférica, sendo confirmado o diagnóstico de vasculite e esclerose múltipla.

Ao utilizarmos filtro pelo código polineuropatia inflamatória (G61) foi identificado um prontuário que corresponde aos critérios e manejo de SGB, porém foi contabilizado no código da polineuropatia inflamatória não especificada (G61.9), esse evento ocorre devido, a possibilidade que durante a hospitalização o profissional pode utilizar vários códigos, logo no primeiro momento o paciente foi codificado com G61 e após recodificado com G61.9, como diagnóstico principal.

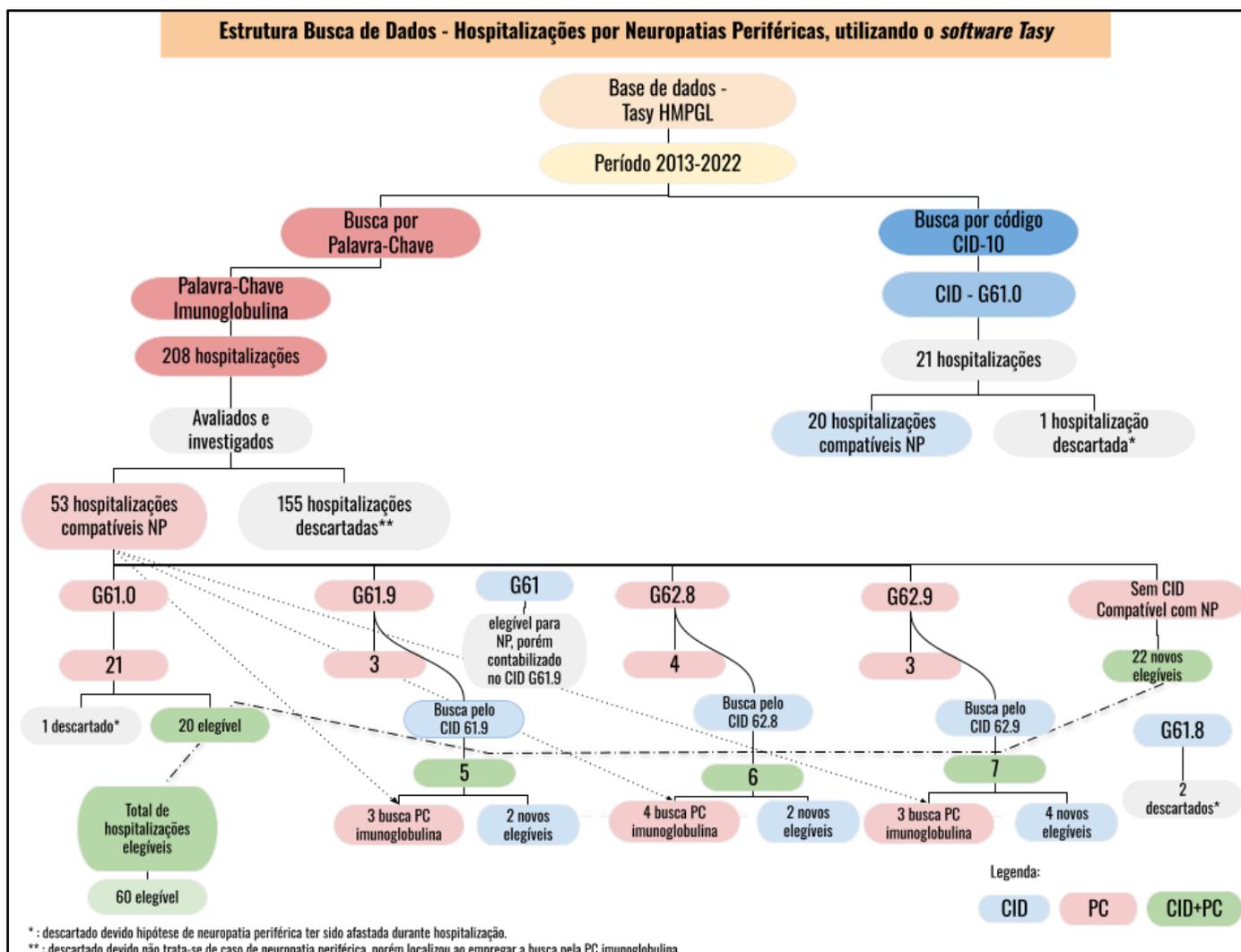
Os códigos de polineuropatias inflamatória não especificada (G61.9, n=5), outras polineuropatias especificadas (G62.8, n=6) e polineuropatias não especificadas (G62.9, n=7), foram incluídos na pesquisa. Em relação ao código polineuropatia inflamatória não especificada (G61.9), três haviam sido localizados na busca por palavra-chave imunoglobulina, sendo adicionados 2 novos prontuários. No que se refere, ao código outras polineuropatias especificadas (G62.8), quatro prontuários já haviam sido adicionados pela busca pela palavra-chave imunoglobulina, sendo acrescidos de duas novas hospitalizações que foram identificadas. Já o código polineuropatias não especificadas (G62.9), três já haviam sido adicionados pela busca pela palavra-chave imunoglobulina, sendo adicionados 4 novas hospitalizações. Por fim, em relação ao código outras polineuropatias inflamatórias (G61.8, n=2), foi feita a análise dos dois prontuários, os quais foram excluídos devido aos diagnósticos discordantes de neuropatia periférica, sendo a causa da hospitalização destes casos, acidente vascular cerebral de origem isquêmica e neoplasia cerebral.

A busca pela palavra-chave imunoglobulina localizou 208 prontuários, porém, após leitura e análise dos prontuários identificados apenas 53 permaneceram elegíveis para análise das neuropatias periféricas. Os demais 155 prontuários foram descartados sob a justificativa de não se tratar de neuropatia periférica, sendo que os principais achados foram utilização da palavra imunoglobulina, na solicitação de exames (dosagem), imunoglobulina antitetânica, imunoglobulina antiveneno utilizada no tratamento de acidentes por animais peçonhentos, entre outras.

Outras palavras foram pesquisadas como síndrome de Guillain-Barré, polirradiculopatia aguda, porém todos os atendimentos localizados no período foram excluídos, devido duplicidade e previamente identificados na busca pela palavra-chave imunoglobulina.

Devido a prevalência do código G61.0 diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré e a palavra-chave Imunoglobulina, o fluxograma desenvolvido como estrutura da busca de dados por hospitalizações por neuropatias periféricas foi construído a partir desse código e palavra-chave conforme demonstra estrutura completa de busca na figura 2.

Figura 2. Estrutura da busca de dados por hospitalizações por neuropatias periféricas – *Tasy HMPGL*



Fonte: Santos PCF, Angelo JR, 2023

Vale ressaltar, que ocorreram sobreposições de CID e palavra-chave em uma mesma hospitalização, esse dado foi analisado e as hospitalizações identificadas e excluídas, evitando a duplicidade do caso. O quadro 1, apresenta a frequência das hospitalizações por neuropatias periférica resultante da análise dos prontuários entre 2013 a 2022.

Quadro 1. Hospitalizações por neuropatias periféricas, Hospital Padre Germano Lauck – Foz do Iguaçu/PR, por ano e código, 2013-2022

Ano	Código CID-10	Quantidade	Total de casos agregados por ano
2013	Sem CID-10	04	05
	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	01	
2014	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	02	02
2015	Sem CID-10	05	06
	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	01	
2016	Sem CID-10	06	06
2017	Sem CID-10	03	04
	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	01	
2018	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	04	05
	Outras polineuropatias especificadas (G62.8)	01	
2019	Sem CID-10	03	08
	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	03	
	Outras polineuropatias especificadas (G62.8)	01	
	Polineuropatia não especificadas (G62.9)	01	
2020	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	03	05
	Outras polineuropatias especificadas (G62.8)	01	
	Polineuropatia não especificadas (G62.9)	01	
2021	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	04	07
	Outras polineuropatias especificadas (G62.8)	03	
2022	Polineuropatia não especificadas (G62.9)	05	12
	Polineuropatia inflamatória não especificadas (G61.9)	05	
	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)	01	
	Sem CID-10	01	

Fonte: Santos PCF, Angelo JR, 2023

Os resultados encontrados conforme o quadro 1, foram comparados entre o estudo ecológico e descritivo da série de casos, e verificamos que ocorreu concordância dos dados, sobre o código polineuropatia inflamatória não especificada (G61.9), onde observamos a ocorrência apenas no ano de 2022.

De 2013 a 2022, foram identificados 60 casos de hospitalizações por neuropatias periféricas de residentes da 9ª regional de saúde, no hospital público do município de Foz do

Iguaçu. Essas 60 hospitalizações corresponderam a 20 casos de SGB codificada com o CID-10, correspondente da doença, e outras 22 hospitalizações que não estavam codificadas com CID-10, porém após a análise do prontuário, foram classificadas como SGB, totalizando 42 casos identificados. Portanto a causa mais frequente foi o diagnóstico de SGB (n=42, 70%).

Na leitura dos prontuários foi possível identificar sinais e sintomas que corresponderam à evidência de casos com quadro prévio de infecção, as quais ocorreram em um período de até 30 dias antes do desenvolvimento do quadro neurológico. Assim foram contabilizadas 40 hospitalizações com relatos prévios de infecção. Dentre os 40 relatos de infecção prévia, os sintomas mais comuns foram febre, diarreia, cefaleia, vômitos e tosse, segue tabela 4 com a frequência de cada sintoma.

Tabela 4. Frequência dos sinais e sintomas relacionados à infecção prévia (< 30 dias) entre as hospitalizações por neuropatias periféricas (N=40), Hospital Municipal Padre Germano Lauck, 2013-2022

Sinal ou Sintoma	Nº (%)
Febre	30 (75)
Cefaleia	14 (35)
Diarreia	14 (35)
Vômitos	08 (20)
Tosse	07 (17,5)
Mialgia	06 (15)
Coriza	04 (10)
Dor de garganta	04 (10)
Dor abdominal	04 (10)
Artralgia	03 (7,5)
Exantema	03 (7,5)
Náusea	02 (5)
Lombalgia	02 (5)
Mal estar geral	02 (5)
Dor torácica	01 (2,5)
Dor retroorbital	01 (2,5)
Nucalgia	01 (2,5)
Disuria	01 (2,5)
Prostração	01 (2,5)
Emagrecimento	01 (2,5)
Odinofagia	01 (2,5)
Otalgia	01 (2,5)

Fonte: Tasy-HMPGL, Santos PCF, Angelo JR, 2023

Outras variáveis foram investigadas durante análise dos prontuários no estudo descritivo, como a variável raça/cor, grau de instrução e profissão. A tabela 5 demonstra a distribuição dos casos segundo raça/cor. As informações sobre grau de instrução e profissão apesar do campo para inserção da informação, o resultado sem informação ocorreu na totalidade dos prontuários analisado.

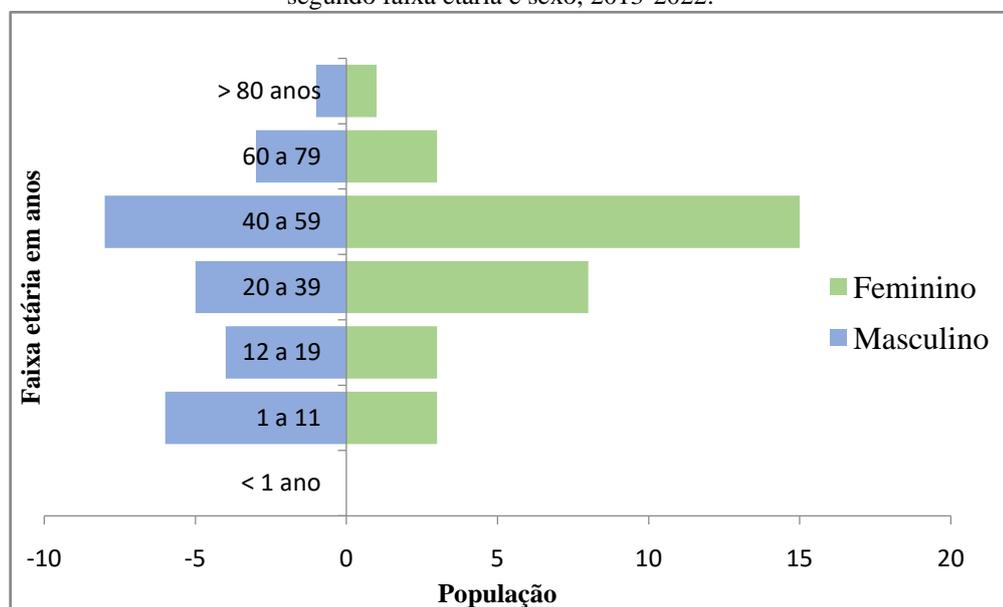
Tabela 5. Proporção raça/cor entre as hospitalizações por neuropatias periféricas (N=60), Hospital Padre Germano Lauck, 2013-2022

Raça/cor	Nº (%)
Parda	35 (58,33)
Branca	20 (33,33)
Preta	03 (5)
Sem Informação	02 (3,33)

Fonte: Tasy-HMPGL, Santos PCF, Angelo JR, 2023

A idade média dos pacientes foi de 37,8 anos (intervalo de idade dois a 83 anos). A proporção de mulheres foi de 55% (n=33) para homens foi de 45% (n=27), conforme o gráfico 8.

Gráfico 8. Distribuição das hospitalizações por neuropatias periféricas, Hospital Padre Germano Lauck, segundo faixa etária e sexo, 2013-2022.



Fonte: Tasy-HMPGL, Santos PCF, Angelo JR, 2023

O tempo médio de hospitalização, em dias, foi de 21,1 (intervalo entre 1 a 428 dias), ocorreu admissão em leito de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) em 17 internações, correspondendo a 28,33% dos casos. O tratamento com imunoglobulina humana intravenosa

foi administrado em 82% dos casos. Em relação ao desfecho cinco pacientes evoluíram a óbito e 01 paciente houve perda de seguimento, devido transferência de instituição hospitalar.

Verificou-se também no estudo descritivo das hospitalizações por neuropatias periféricas, se os pacientes receberam o suporte de oxigenoterapia com ventilação invasiva ou não invasiva, conforme tabela 6.

Tabela 6. Frequência de suporte de oxigenoterapia entre as hospitalizações por neuropatias periféricas (N=60), Hospital Padre Germano Lauck, 2013-2022

Suporte de O²	Nº (%)
Cateter nasal (não invasiva)	02 (3,33)
Ventilação Mecânica (invasiva)	12 (20)
Não recebeu suporte de O ²	46 (76,66)

Fonte: Tasy-HMPGL, Santos PCF, Angelo JR, 2023

Outro resultado importante que foi observado no estudo descritivo, foi à inconformidade em relação ao endereço de residência, representando 18,33% (n=11) hospitalizações por neuropatias periféricas foram de pacientes procedentes de outro país, sendo 81,81% (n=9) dos não residentes com histórico de residência no Paraguai e na Argentina cerca de 18,18% (n=2), porém segundo o dado oficial, endereço informado pelo paciente ou responsável, constava algum município da 9ª regional de saúde do Estado do Paraná.

8 DISCUSSÃO

Há poucos estudos epidemiológicos estimando a correlação entre neuropatias e infecções prévias no Brasil, embora a literatura demonstre que em sua maioria, as neuropatias periféricas, em especial a SGB, são decorrentes de infecções prévias por agentes infecciosos. Este estudo trouxe essa temática devido à escassez de evidências relacionadas com o assunto, particularmente, na região estudada. Descrever, portanto, um panorama das hospitalizações por neuropatias periféricas na 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, ao longo de 15 anos é uma relevante contribuição para a saúde pública.

O objetivo do estudo de série temporal é identificar padrões não aleatórios na variável de interesse e identificar processos mais ou menos constantes, relacionados com o tempo, que exerceu influência no passado e poderá fazê-lo no futuro (Antunes; Cardoso, 2015).

Os primeiros resultados produzidos com o estudo descritivo, demonstram que com o passar dos anos observou-se maior completitude nas codificações das hospitalizações, conforme quadro 1. Ao aplicar diferentes formas de busca na coleta de dados, como o uso de palavras-chaves permitiu realizar a máxima varredura dos casos hospitalizados por neuropatias periféricas, considerando principalmente a condição menos frequentes dessas doenças. Nota-se uma relevante importância na utilização do mecanismo de busca por palavra-chave, isto porque, entre as 60 hospitalizações compatíveis com neuropatia periférica que foram identificadas, 36,66% (n=22) apresentavam-se sem CID-10 codificado no prontuário eletrônico e foram identificadas apenas através dessa busca, maximizando assim o acesso a dados abrangentes das hospitalizações por neuropatia periférica.

A cobertura abrangente de um sistema de informação com foco diagnóstico uniforme representa um recurso valioso para elucidar representativamente à incidência de doenças consideradas relativamente raras, como é o caso das neuropatias periféricas, mesmo ao avaliarmos a SGB reconhecida em todo mundo como a principal condição causadora de paralisia flácida aguda no mundo (Zheng *et al.*, 2021).

Aventar hipóteses de doenças raras é desafiador, além de que, para as neuropatias a falta de diretrizes globalmente aplicáveis para o diagnóstico e manejo, a falta de biomarcadores ou ferramentas diagnósticas de alta sensibilidade e especificidade, a heterogeneidade da sua apresentação clínica, faz com que muitos indivíduos não recebam o diagnóstico da doença (Leonhard *et al.*, 2021.).

O resultado do estudo ecológico das hospitalizações por neuropatias periféricas identificadas se assemelha com a literatura, pois houve o predomínio da Síndrome de

Guillain-Barré, sendo esta, considerada a principal neuropatia periférica que levou a hospitalização, conforme demonstra tabela 3 e gráfico 3. Vale ressaltar, que as neuropatias periféricas apesar de raras, são potencialmente fatais, visto que o diagnóstico e manejo da síndrome podem ser complexos, considerando a inexistência de diretrizes clínicas internacionais disponíveis. Dentre os desfechos cinco (n=05) pacientes evoluíram a óbito, o que torna essa abordagem indiscutivelmente necessária.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2016) a SGB é uma condição que pode afetar pessoas de todas as idades, o prognóstico é uma condição que mesmo no melhor dos contextos 3%-5% dos doentes morrem devido a complicações, que podem incluir paralisia dos músculos que controlam a respiração, infecções relacionadas à assistência em saúde, entre outros. No estudo descritivo localizamos os extremos de idade dois anos e 83 anos e 8,33% (n=5) dos pacientes faleceram, ou seja, uma proporção ainda maior do que a literatura, tornando o resultado da pesquisa de maior relevância para saúde pública.

O estudo descritivo possibilitou observarmos um padrão dos sinais e sintomas prévios compatíveis com infecções causadas por vírus e após a ocorrência das complicações neurológicas, na tabela 4. Foi identificado que 66,66% (n=40) hospitalizações havia relatos prévios de infecção, ocorridas em um período de até 30 dias antes do desenvolvimento do quadro neurológico, confluindo com os dados da literatura.

Além disso, foi observado no estudo descritivo, a inconformidade em relação ao endereço de residência, sendo que 18,33 % das hospitalizações por neuropatias periféricas foram de pacientes procedentes de outro país, porém segundo o dado oficial do sistema de informação, constava residência na área do estudo. Isso ocorre principalmente devido a dificuldade de conseguir acessar o serviço de saúde de maior complexidade no país de origem. Verificou-se que os pacientes omitem a informação do país de origem e utilizam comprovante de residência de algum familiar ou conhecido, para acessar o Sistema Único de Saúde (SUS).

É necessário considerar que todas as hospitalizações ocorreram em um hospital público de nível municipal e com financiamento exclusivamente do SUS. Dentre os aspectos financeiros acarretados das hospitalizações, podemos citar o longo tempo de internação cuja média de tempo de hospitalização foi de 21,1 dias e o tratamento em 82% ocorreu com imunoglobulina intravenosa, onerando de forma desproporcional o município de Foz do Iguaçu.

Baseados em alguns estudos prévios em que foram reportados casos de incidência elevada de SGB e outras doenças neurológicas que sublima o importante papel com período

de emergências causadas por vírus, esta pesquisa buscou analisar importantes períodos de emergências sanitárias (Azevedo *et al.*, 2017; Mehta *et al.*, 2018; Angelo *et al.*, 2020; Malta; Ramalho, 2020).

Buscou-se analisar os períodos de 15 anos comparando e realizando as devidas revisões dos bancos de dados e séries temporais dos diversos vírus. Essa vigilância visa diminuir o fardo das doenças, reconhecendo antecipadamente surtos emergentes de casos e monitorando séries cronológicas de casos agregados, utilizamos o algoritmo de Farrington para visualizar de essa condição de uma perspectiva estatística.

Em abril de 2009, foi detectado no México um novo vírus da Influenza A, o (H1N1), colocando em alerta a Saúde Pública mundial. Esta nova cepa rapidamente se disseminou causando uma pandemia e o agente passou a ser denominado vírus da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 (Dominguez, 2020). Na região estudada não ocorreu mudança do padrão de ocorrência das neuropatias periféricas, relacionadas à ocorrência de H1N1. Conforme o gráfico 7 é possível observar apenas um pico significativo dos casos de Influenza A (H1N1), nos anos seguintes os casos registrados mantiveram um padrão de ascensão. Atribuí-se após estratégia da campanha anual vacinação contra influenza e o tratamento específico com Tamiflu.

Quando analisamos o ano de 2010, a região enfrentou uma importante epidemia de dengue que cursou com uma incidência de 2.952 casos por 100.000 habitantes. O sorotipo circulante nessa época foi o sorotipo DEN 1, o modelo estatístico demonstrou que os casos esperados para o período ultrapassaram o limite máximo. Já entre as hospitalizações por neuropatias periféricas localizadas, a principal que levou a hospitalização foi ocasionada pelo código outras polineuropatias inflamatórias, correspondendo a 80% (n=8) dos casos.

No contexto de infecções por vírus, as arboviroses são consideradas um problema de saúde pública global e endêmica em diversos países. No Brasil, o clima predominantemente tropical, as extensas áreas de florestas, a ocorrência de desmatamentos, deslocamento populacionais intensos somados a falta de planejamento na ocupação de regiões urbanas, torna um relevante indicador favorável para a existência do vetor (Lopes *et al.*, 2014).

O manejo dessas arboviroses e demais patógenos virais representam um desafio para saúde pública, devido à sintomatologia semelhante, diversas formas de manifestação clínica, inexistência de medidas imunoproláticas para a maioria das infecções, dificuldade no acesso ao suporte laboratorial de testes diagnósticos mais eficientes e precisos, além da ocorrência de infecção cruzada em testes sorológicos, devido à variedade de arbovírus circulantes no país (Lima-Camara, 2016). Quando se considera que as infecções por arbovírus estão

potencialmente relacionadas a formas graves e atípicas, podendo desenvolver manifestações neurológicas, a abordagem ao paciente suspeito de arbovirose, representa um desafio ainda maior para saúde pública.

Segundo Araújo; Silva; Araújo (2016, p.2123) em seu estudo aponta que os arbovírus também são reconhecidos por serem neurotrópicos e conclui que as razões etiológicas para o aumento da incidência de SGB observada no Brasil, El Salvador e Suriname são desconhecidas potencialmente devido a co-circulação dos principais arbovírus DENV, CHIKV e ZIKV, nesses países. No entanto, o reconhecimento que a rápida disseminação desses agentes etiológicos e a associação a complicações neurológicas graves, as implicações econômicas e de saúde pública não podem ser minimizadas.

O impacto na morbidade e mortalidade se intensifica à medida que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos, ocorrendo um maior número de casos graves e com complicações atípicas, implicando diretamente na oferta de serviço de saúde. Alguns estudos evidenciam a amplitude das manifestações neurológicas associadas às infecções por DENV, CHIK e ZIKV, e reforçam que esses arbovírus devem ser considerados no diagnóstico diferencial para pacientes com complicações neurológicas, sobretudo em área endêmicas (Acevedo *et al.*, 2017).

Na literatura se reconhece em regiões tropicais, uma associação entre a SGB e a infecção pelo vírus Zika, porém ressalta que os mecanismos e a fisiopatologia envolvida nessa associação ainda necessitam de investigação. Não se sabe se esses efeitos de correlação dependem da presença de co-fatores ainda não caracterizados (Araújo; Silva; Araújo, 2016). Também não se sabe se o vírus da dengue desempenha um papel, visto que o vírus da dengue é transmitido pela mesma espécie de mosquito e circulou em muitos países durante o mesmo período (WHO, 2016).

Em março de 2015 o Brasil confirmou a transmissão autóctone do ZIKV (Zanluca *et al.*, 2015), no final do mesmo ano ocorreram os primeiros casos de Vírus Zika na região. No início ano de 2016 ocorreu o pico dos casos confirmados de vírus Zika (n=19), encerrados por critério laboratorial, representando 59,3% do total de casos confirmados na série temporal das infecções causadas por vírus Zika. A infecção pelo ZIKV geralmente cursa de forma benigna, quando sintomática, mas em países com risco de epidemias é necessária adequada capacidade de leitos hospitalares para os casos graves e complicações neurológicas (Donalisio; Freitas; Zuben, 2017).

Observamos no gráfico 2 que o limite superior no ano de 2016 é afetado pelo surto ocorrido anteriormente, mesmo visualizando que o número das hospitalizações por

neuropatias periféricas em 2016 foi exatamente o mesmo que em 2010, de modo que a informação de alarme não foi detectada em 2016. Vale ressaltar que o teste de surto avalia casos ocorridos em períodos anteriores, ou seja, a função para detecção de surto e identificação de estado de alarme é baseado em dados passados, devido a isto, a dimensão do limite superior também aumentou, tendo em vista o movimento ascendente das hospitalizações por neuropatias periféricas.

Apesar do modelo estatístico aplicado nos dados das neuropatias periféricas não ter ultrapassado o limite indicado, ocorreu uma tendência de aumento quando consideramos o final de 2015, 2016, ocorrendo um pico ainda maior em 2017, conforme gráfico 2. Esse período ocorreu outra importante epidemia causada pelo vírus Dengue na região, novamente pelo sorotipo DENV-1, bem como os primeiros casos de ZIKV confirmado por ensaios laboratoriais pelo método de biologia molecular (gráfico 4). Acredita-se que embora não tenha sido possível adicionar evidências, concluindo altas taxas de incidência de infecção por ZIKV devido ao desafio laboratorial, este pico elevado de casos demonstra o importante papel do vírus no desencadeamento de SGB e outras neuropatias periféricas.

Observamos no gráfico 5 e 6 os dados de casos prováveis de arboviroses, analisados conforme o modelo estatístico de detecção de surtos em temporalidades distintas. O gráfico 5 traz os dados conforme ano, observamos a sinalizam de surto apenas no ano de 2016. Já o gráfico 6 representa os casos de arboviroses por mês, o resultado demonstra que em 2015, 2016 e 2020 ocorreram mais casos de arboviroses do que esperado. Em 2010, observou-se um resultado notável; no entanto, é importante salientar que esse resultado é questionável, uma vez que o algoritmo falha em compreender os dados no início da sequência temporal devido à sua abordagem orientada por informações históricas.

A partir disso salientamos, que o aumento de neuropatias em 2015-2016 coincidiu com um aumento expressivo de *Flavivirus*, já o aumento de neuropatias em 2010 não foi acompanhado por um aumento tão significativo nos casos de arboviroses, e a epidemia de dengue que cursava na região, por mais que o algoritmo demonstrou detecção de surto.

Nos anos de 2019 e 2020, notou-se um aumento significativo nos casos de arboviroses, no entanto, isso não foi correlacionado com um aumento significativo nos casos de neuropatias periféricas. Importante salientar que o ano epidemiológico das arboviroses (2019-2020) ficou caracterizado como o período em que ocorreu a maior epidemia de dengue, com um registro que ultrapassou 26 mil casos e que esse período o início da ascensão da curva dos casos ocorreu de forma atípica, iniciando durante os meses não sazonais para os arbovírus.

O algoritmo estatístico utilizado, também sugere que na maioria dos anos a detecção do alarme, ocorreu nos meses entre janeiro a março, período sazonal para infecção de arbovírus, e que não ocorreu nenhum sinal de alarme entre os meses agosto a janeiro, período em que se espera baixa incidência de casos de infecção por arbovírus, com exceção de setembro de 2019, visto que o período foi atípico para a região.

Considera-se desafiadora a confirmação laboratorial do ZIKV devido à viremia em pacientes infectados pelo vírus ser curta, sendo assim, vários estudos reportam que para infecções por dengue e vírus Zika o RNA é detectável na urina com uma carga maior e por mais tempo do que no plasma, e propuseram que a detecção de RNA na urina poderia ser usada para o diagnóstico dessas infecções (Gourinat *et al.*, 2015). Logo a identificação direta do RNA por RT-qPCR no plasma e na urina é uma boa maneira de confirmar as infecções por *Flavivírus* em populações expostas ao mosquito *Aedes aegypti* (Rozé *et al.*, 2016). Nos países em risco de epidemias pelo ZIKV a detecção de RNA de arbovírus por RT-PCR deve fazer parte do manejo dos casos de neuropatias periféricas.

A técnica laboratorial de biologia molecular por meio do exame RT-qPCR que identifica o RNA viral e a partir do material genético distinguir os vírus entre si, deve ser coletada até o 5º dia do início dos sintomas, a partir dessa data, a vigilância laboratorial é realizada por meio de exames sorológicos. A busca por atendimento geralmente não é precoce o que dificulta na coleta oportuna do exame de biologia molecular.

Entretanto, os anticorpos IgM podem permanecer em níveis detectáveis por meses e a sua detecção não representar a fase aguda inicial da infecção, principalmente quando há co-detecção de mais de um anticorpo IgM dos arbovírus Dengue, Zika e Chikungunya, além da baixa especificidade desses ensaios laboratoriais, quando comparados com o ensaio por biologia molecular (Rozé *et al.*, 2016).

Segundo a deliberação nº163 Comissão Intergestores Bipartite do Paraná em 2020, em que aprova a estratégia de vigilância epidemiológica dos arbovírus no Estado do Paraná por meio da vigilância unidade sentinela de arboviroses, onde se realiza a coleta de 5 amostras semanais que são processadas pelo método de biologia molecular, essas amostras são aleatórias de uma determinada Unidade de Pronto Atendimento que atende aos casos suspeitos de arboviroses (Paraná, 2020b).

A Nota Técnica – NT 06 /2019/CVIA/LACEN/DAV atualizada em 01/03/2023 da Secretaria Estadual de Saúde juntamente com o Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN) adota uma estratégia de vigilância laboratorial em relação ao vírus da dengue, frente a situações de epidemias e transmissão sustentada em que a partir da identificação do

sorotipo circulantes no período os demais casos suspeitos são notificados, porém o método diagnóstico por biologia molecular é realizado apenas para alguns grupos específicos de casos suspeitos de dengue, sendo esses os casos grave de dengue, Grupo C e D (ambos os grupos são pacientes hospitalizados), óbitos e gestantes, ou seja, o teste que consegue detectar de fato qual arbovirose está causando a infecção é realizado para a menor porção dos casos notificados para dengue (Paraná, 2020a).

Para as demais arboviroses, febre de Chikungunya e vírus Zika são realizados na totalidade de casos suspeitos, porém devido ao histórico importante endêmico para dengue da região, os profissionais que prestam atendimento à população estão muito sensíveis aos casos de dengue, muitas vezes não suspeitando das demais arboviroses, visto que além da sintomatologia semelhante o manejo clínico dessas arboviroses também segue um padrão, a elucidação laboratorial assertiva muitas vezes não é realizada. O diagnóstico clínico não pode distinguir de maneira confiável as infecções sintomáticas pelos arbovírus, sendo que a utilização do multiplex RT-qPCR, em uma única reação, apresenta uma sensibilidade aprimorada para detecção dos *Flavivírus* (Waggoner *et al.*, 2016).

Ao analisarmos o grupo das arboviroses, conforme o gráfico 4, a prevalência é dos casos prováveis de dengue (n= 95.144), representando 99,58% dos casos, em comparação com os demais arbovírus, porém é de extrema relevância citar que os casos prováveis de dengue são confirmados em sua maioria por critério clínico epidemiológico, em contrapartida os casos de febre de Chikungunya e vírus Zika em sua maioria são confirmados por critério laboratorial.

Uma limitação importante do estudo foi o diagnóstico das arboviroses, devido à dificuldade de distinguir entre os arbovírus, a partir da vigilância sindrômica, sendo que a provável temporalidade entre essas doenças, as arboviroses e as neuropatias foram realizadas com base de dados sorológicos e, sobretudo anamnésicos. Além de que, o estudo contou apenas com as neuropatias periféricas inflamatórias que levaram à hospitalização, utilizando tanto para o estudo ecológico como para o estudo descritivo de série de casos a base hospitalar de sistemas de informação.

Já no contexto da COVID-19, doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2, que foi reportada inicialmente em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China, após um surto de pneumonia com etiologia desconhecida. O Ministério da Saúde do Brasil declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) no dia 3 de fevereiro de 2020. O país foi o primeiro da América Latina a registrar um caso confirmado da doença, no dia 26 de fevereiro do mesmo ano (Brasil, 2020).

Segundo o Boletim Epidemiológico diário de COVID-19 de Foz do Iguaçu o 1º caso confirmado da doença ocorreu em 18 de março de 2020, caso considerado importado, residente do município. Na região o enfrentamento da sindemia da COVID-19, como foi posteriormente considerado, foram semelhantes as demais regiões do Brasil, ocorrendo picos significativos, acompanhados das ondas do vírus e suas mutações, conforme gráfico 7.

Seguindo os passos metodológicos propostos nesta pesquisa, a hipótese de teste de introdução desse vírus respiratório pandêmico, não confluiu como o aumento dos casos de SGB e outras neuropatias periféricas.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou caracterizar a distribuição temporal das hospitalizações por neuropatias periféricas durante o período de 15 anos em uma região de tríplice fronteira. Os resultados do presente estudo sinalizam que as hospitalizações por neuropatias periféricas são condições raras, porém apesar dessa característica, quando ocorrem tende a evoluir de forma grave e com inúmeros desafios, desde o tratamento, organização dos serviços de saúde, recursos financeiros, qualidade de vida após a manifestação neurológica até o desfecho.

No estudo descritivo foi possível identificar sinais e sintomas compatíveis com infecções por vírus prévios as complicações neurológicas na maioria das hospitalizações por neuropatias periféricas, porém um limitador importante nessa etapa foi à falta de exames diagnósticos específicos e um protocolo de vigilância uniforme para caracterizar a doença neurológica aguda grave pós-infecciosa.

As infecções por arboviroses, especialmente a dengue, são prevalentes na região, porém os dados coletados demonstraram que a maioria dos casos são encerrados por critérios clínicos epidemiológicos, devido a isto, acredita-se que a incidência de casos infectados pelo vírus Zika ficou imersa aos casos notificados para o vírus dengue.

Ao correlacionar à distribuição temporal das neuropatias periféricas com a incidência de outras viroses, sobretudo as arboviroses, pudemos observar que houve aumento das neuropatias periféricas, durante as epidemias causadas pelo vírus da dengue e a introdução do vírus Zika na região. Foi observado, picos de hospitalizações por neuropatias periféricas, em 2010, sendo mais frequente o diagnóstico por “outras polineuropatias inflamatórias” e em 2016 foi mais frequente o diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré.

Estudos posteriores devem ser incentivados, especialmente aqueles que possam evidenciar com mais assertividade a infecção prévia relacionada às complicações neurológica, para que possam fortalecer a vigilância em saúde das doenças raras e dar visibilidade a um problema de saúde que produz grande impacto na vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, Natalie. *et al.* Vírus Zika, Vírus Chikungunya e Vírus Dengue no Líquido Cefalorraquidiano de Adultos com Manifestações Neurológicas, Guayaquil, Equador. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 8, p. 42, jan. 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00042>. Acesso em: 25 out. 2023.
- ANGELO, Jussara Rafael. *et al.* Neurological complications associated with emerging viruses in Brazil. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 148, n. S2, p. 70–75, jan. 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/ijgo.13050>. Acesso em: 27 mar. 2022.
- ANTUNES, José Leopoldo Ferreira; CARDOSO, Maria Regina Alves. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 565-576, jul-set 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024>. Acesso em: 10 set. 2022.
- ARAÚJO, Abelardo Q.; SILVA, Marcus Túlio; ARAÚJO, Alexandra P. Zika virus-associated neurological disorders: a review. **Brain: a journal of neurology**, [s.l.], v. 139, n. 8, p. 2122-2130, agosto 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/brain/aww158>. Acesso em: 25 jul. 2023.
- AZEVEDO, Marina Baptista. *et al.* Neurologic manifestations in emerging arboviral diseases in Rio de Janeiro City, Brazil, 2015-2016. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 347-351, maio-jun. 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/0037-8682-0327-2017>. Acesso em: 21 jun. 2022.
- BACK, Andressa. **Multiplicidade na fronteira: o fenômeno das identidades transfornteiriças em Santa Rita no Paraguai**. 2014. 93 f. Dissertação (Mestrado) do Programa em Fronteiras, Identidades e Políticas Públicas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, 2014. Disponível em: <http://tede.unioeste.br/handle/tede/2021>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- BARBI, Ludovica. *et al.* Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 137-141, mar.-abr. 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.02.005>. Acesso em: 21 jun. 2022.
- BRAGA, Ima Aparecida; VALLE, Denise. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 16, n. 2, p. 113-118, jun. 2007. Disponível em: <http://doi.org/10.5123/S1679-49742007000200006>. Acesso em: 7 set. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria No 188, de 3 de fevereiro de 2020. Brasília, DF, 3 fev. 2020. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Portaria/Portaria-188-20-ms.htm. Acesso em: 24 ago. 2023.
- BISETTO, Lucia. *et al.* Ocorrência de Evento Adverso Pós Vacinação em Idosos. **Revista Cogitare Enfermagem UFPR**, v. 21, n. 4, 2016. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/45682>. Acesso em: 25 out. 2023.

BISHARA, Haya. *et al.* Association Between Guillain-Barré Syndrome and COVID-19 Infection and Vaccination: A Population-Based Nested Case-Control Study. **Neurology**, [s.l.], v. 101, n. 20, p. e2035-e2042, novembro de 2023. Disponível em: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207900>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CAMELO, Camila Cristiane Silva. *et al.* Manifestações neurológicas atípicas associadas à infecção pelo vírus da dengue. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 29, n. Supl 13, p. S91-S97, 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.5935/2238-3182.20190084>. Acesso em: 4 set. 2023.

CAO-LORMEAU, Van-Mai. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, p. 1531-1539, abril 2016. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6). Acesso em: 21 jun. 2022.

CARMO, Eduardo Hage; PENNA, Gerson; OLIVEIRA, Wanderson Kleber de. Emergências de saúde pública: conceito, caracterização, preparação e resposta. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 19-32, 2008. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10346>. Acesso em: 10 maio 2022.

CASTRO, Carolina Quintana. **Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: uma revisão integrativa da literatura**. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação Profissional em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/23753>. Acesso em: 10 maio 2022.

CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde. Disponível em: <https://cid10.com.br/>. Acesso em: 16 ago. 2022.

CHAVES, B. A. *et al.* Coinfection with Zika Virus (ZIKV) and dengue virus results in preferential ZIKV transmission by vector bite to vertebrate host. **The Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 218, n. 4, p. 563–571, ago. 2018. Disponível em: <http://academic.oup.com/jid/article/218/4/563/4962451>. Acesso em: 4 set. 2022.

DADOS POPULACIONAIS: **CENSO 2022 – IBGE**. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 26 jul. 2023.

DESFORGES, Marc. *et al.* Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. **Virus Research**, [s.l.], v. 194, p. 145-158, 19 dez. 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>. Acesso em: 7 set. 2023.

D'IPPOLITO, Pedro Ivo Martins Caruso; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. **Rev. Saúde Debate**, Rio De Janeiro, v. 43, n. 4, p. 219-231, dez 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042019S418>. Acesso em: 7 set. 2023.

DOMINGUEZ, B. Alerta global: novo coronavírus é a sexta emergência em saúde pública de importância internacional declarada pela OMS. **RADIS: Comunicação e Saúde**, [s.l.], v. n. 210, p. 14–21, mar. 2020. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/40590/Radis210BrunoDominguez.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 7 set. 2023.

DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas; ZUBEN, Andrea Paula Bruno Von. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Rev Saude Publica**, [s.l.], v. 10, n. 51, p. 30, apr. 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889>. Acesso em: 29 jul. 2022.

ELLUL, Mark A. *et al.* Neurological associations of COVID-19. **Lancet Neurology**, [s.l.], v. 19, n. 9, p. 767-783, 2020. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0). Acesso em: 15 out. 2023.

FARRINGTON, CP; MANNING G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. **Statistics in Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 12, p. 1447-1454, dez. 1990. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/sim.4780091208>. Acesso em: agos. 2023.

FERREIRA, Maria Lúcia Brito. *et al.* Manifestações Neurológicas da dengue. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s.l.], v. 63, n. 2-B, p. 488-493, jun. 2005. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000300023>. Acesso em: 29 jul. 2022.

FINSTERER, Joseph. *et al.* Peripheral neuropathy in COVID-19 is due to immune-mechanisms, pre-existing risk factors, anti-viral drugs, or bedding in the intensive care unit. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s.l.], v. 79, n. 10, p. 924-928, out. 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0030>. Acesso em: 29 jul. 2022.

FRAGOSO, Yara Dadalti. *et al.* Guillain-Barré syndrome and dengue fever: report on ten new cases in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s.l.], v. 74, n. 12, p. 1039-1040, dez. 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/0004-282X20160161>. Acesso em: 21 jun. 2022.

GIOVANELLA, Ligia. *et al.* Saúde nas fronteiras: acesso e demandas de estrangeiros e brasileiros não residentes ao SUS nas cidades de fronteira com países do MERCOSUL na perspectiva dos secretários municipais de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 23, supl. 2, p. 251-266, maio 2007. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001400014>. Acesso em: 15 dez. 2022.

GOURINAT, Ann-Claire. *et al.* Detecção do vírus Zika na urina. **Emerging Infectious Diseases**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 84-86, jan. 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.3201/eid2101.140894>. Acesso em: 4 set. 2023.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Malhas territoriais. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html?=&t=acesso-ao-produto>. Acesso em: 6 set. 2022.

KOPPOLU, Veerendra; SHANTHA, Raju T. Zika virus outbreak: a review of neurological complications, diagnosis, and treatment options. **Journal of NeuroVirology**, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 255-272, jun. 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s13365-018-0614-8>. Acesso em: 5 ago. 2022.

KRAYCHETE, Durval Campos; SAKATA, Rioko Kimiko. Neuropatias Periféricas Dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s.l.], v. 61, n. 5, p. 641-658, out. 2011. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0034-70942011000500014>. Acesso em: 5 ago. 2022.

LEHMANN, Helmar C. *et al.* Guillain-Barre syndrome after exposure to influenza virus. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 10, p. 643-651, set. 2010. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70140-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70140-7). Acesso em: 24 ago. 2023.

LEONHARD, Sonja E. *et al.* Diretrizes Baseadas em Evidências Diagnóstico e Manejo da Síndrome de Guillain-Barré em dez etapas. **Revista Neurociências**, [s.l.], v. 29, p. 1-52, fev. 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.11725>. Acesso em: 4 jul. 2023.

LIMA-CAMARA, Tamara Nunes. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 50, p. 36, mar. 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006791>. Acesso em: 5 jul. 2023.

LIMA, Bianca Sampaio. *et al.* Manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso decorrentes da COVID-19: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 5, e8011527745, mar. 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.33448/rsd-v11i5.27745>. Acesso em: 2 set. 2023.

LICÍNIO, Christiane Oliveira Lima; AYRES, Flávio M. O uso de PCR em tempo real em diagnósticos de arboviroses: revisão integrativa. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 57, p. 1-9, out. 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpml/a/h6wJYgwpVNT4Pb6DLdJx74H/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 7 set. 2022.

LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [s.l.], v. 5, p. 55-64, jul. 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.5123/S2176-62232014000300007>. Acesso em: 5 jul. 2023.

MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira; RAMALHO, Walter Massa. Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: estudo ecológico. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 29, n. 4, e2020056, set. 2020. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000400020&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 7 set. 2022.

MEHTA, Ravi. *et al.* The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: A case series. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], v. 12, n. 2, e0006212, fev. 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006212>. Acesso em: 5 ago. 2022.

MOLINA, Rachel Dias. **Complicações neuroimunológicas secundárias à infecção por arbovírus (Zika, Dengue e Chikungunya)**. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2019. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/9011>. Acesso em: 7 set. 2022.

NEPAL, Gaurav. *et al.* Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. **Critical Care**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 421, jul. 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>. Acesso em: 2 set. 2023.

PARANÁ, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Nota Orientativa 02/2020. Paraná, 2020a. Disponível em: https://www.dengue.pr.gov.br/sites/dengue/arquivos_restritos/files/documento/2020-

12/NO%20Arboviroses%20Orienta%C3%A7%C3%A3o%20Laboratoriais%20N%C2%BA%2002_2020.pdf. Acesso em: 25 out. 2023.

PARANÁ, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Nota Técnica nº 6/2019/CVIA/LACEN/DAV, Arboviroses: Dengue, Zika vírus, Chikungunya, atualizada mar. 2023. Disponível em: <http://www.documentador.pr.gov.br/documentador/pub.do?action=d&uuid=@gtf-escrībasesa@6ca8873f-d612-4bcf-ac1d-49bd8451ff6d&emPg=true>. Acesso em: 25 out. 2023.

PARANÁ, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Comissão Intergestores Bipartite do Paraná. Deliberação nº163, 2020. Aprova as Unidades Sentinelas de Dengue no Estado do Paraná, 2020b. Disponível em: <http://www.documentador.pr.gov.br/documentador/pub.do?action=d&uuid=@gtf-escrībasesa@5c289849-3880-4c98-9636-92892ad721af&emPg=true>. Acesso em: 25 out. 2023.

PARRA, Beatriz. *et al.* Guillain-Barré Syndrome associated with Zika Virus infection in Colombia. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 375, n. 16, p. 1513-1523, out. 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1605564>. Acesso em: 21 jun. 2022.

PEITER, Paulo Cesar. **A Geografia da Saúde na Faixa de Fronteira Continental do Brasil na Passagem do Milênio**. Tese (Doutorado) do Programa de Pós-Graduação em Geografia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: http://www.retis.igeo.ufrj.br/producao/dissertacoes_e_teses/a-geografia-da-sa%C3%BAde-na-faixa-de-fronteira-continental-do-brasil-na-passagem-do-mil%C3%AAnio/#.Y7bRjXbMKUl. Acesso em: 15 dez. 2022.

ROZÉ, Benoît. *et al.* Detecção do Vírus Zika na urina de pacientes com síndrome de Guillain-Barré na Martinica, janeiro 2016. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 21, n. 9, p. pii=30154, mar. 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30154>. Acesso em: 2 set. 2023.

SILVA, João Felipe Tinto. *et al.* Pathological and historical association between Guillain-Barré Syndrome (SGB) and Zika Virus infection. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 9, p. e54211932412, jul. 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.32412>. Acesso em: 24 jul. 2023.

SILVA, Roberta Barros. *et al.* Eventos adversos pós-vacinação contra o SARS-CoV-2 (covid-19) no estado de Minas Gerais. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 55, 2021, p. 66. Disponível em: <http://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003734>. Acesso em: 25 out. 2023.

SOLOMON, Tom. *et al.* Neurological manifestations of dengue infection. **The Lancet**, [s.l.], v. 355, n. 9209, p. 1053-1059, mar. 2000. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02036-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02036-5). Acesso em: 29 jul. 2022.

TRAIBER, Cristiane. *et al.* Meningoencefalite causada pelo vírus vacinal da febre amarela transmitido pelo leite materno. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, 2011. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0021-75572011000300015>. Acesso em: 25 out. 2023.

WALCHIRA, Virginia Kagure; PEIXOTO, Henry Maia; OLIVEIRA, Maria Regina Fernandes de. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? **Tropical Medicine & International Health**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 132-142, fev. 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/tmi.13181>. Acesso em: 29 jul. 2022.

WAGGONER, Jesse J. *et al.* Single-Reaction Multiplex Reverse Transcription PCR for Detection of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. **Emerging Infectious Diseases**, [s.l.], v. 22, n. 7, p. 1295-1297, 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.3201/eid2207.160326>. Acesso em: 25 out. 2023.

WILLISON, Hugh J; JACOBS, Bart C; VAN DOORN, Pieter A. Guillain-Barré Syndrome. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, p. 717-727, fev. 2016. Disponível em: [http://doi.org/10.2016/S0140-6736\(16\)00339-1](http://doi.org/10.2016/S0140-6736(16)00339-1). Acesso em: 7 set. 2022.

WIELANEK, AC. *et al.* Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. **Neurology**, [s.l.], v. 69, n. 22, p. 2105-7, nov. 2007. Disponível em: <http://n.neurology.org/content/69/22/2105>. Acesso em: 4 jul. 2022.

YUKI, Nobuhiro; HARTUNG, Hans-Peter. Guillain-Barré syndrome. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 367, n. 17, p. 1673-1683, out. 2012. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22694000/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

ZANLUCA, Camila. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 110, n. 4, p. 569-572, jun. 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/0074-02760150192>. Acesso em: 8 out. 2022.

ZHENG, Pei; TIAN, De-Cai; XIU, Yuwe; WANG, Yongjun; SHI, Fu-Dong. Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in China: A national population-based study. **Lancet Reg Health Western Pacific**, [s.l.], v. 18, p. 1-9, nov. 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100302>. Acesso em: 4 jul. 2023.