

EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA EM PACIENTES PORTADORES DE ENCEFALITE AUTOIUMUNE

EFFICACY OF SECOND-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOUMUNE

Mateus Curty Matos¹
Gisele de Andrade Carvalho²
Maria Eduarda Perina Franco³
Ana Beatriz Bastos Montanhani⁴
Rafael Magalhães Delgado⁵
Hélcio Serpa Figueiredo Júnior⁶

RESUMO: A encefalite autoimune é um dos campos de pesquisa que mais se expande dentro da neurologia. Com a identificação de novos anticorpos relacionados à doença, cresce também a experiência clínica e o conhecimento sobre a eficácia de diferentes agentes imunoterapêuticos no seu tratamento. Esta revisão tem como objetivo explorar os principais agentes utilizados na imunoterapia de segunda linha para o tratamento da encefalite autoimune. Foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados médicas utilizando os descritores "treatment", "autoimmune encephalitis" e "pharmacological", utilizando o operador booleano "AND". Todos os artigos publicados entre 2020-2025 foram incluídos na análise primária. Observa-se que a resposta aos imunoterápicos de primeira linha—como corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e imunoadsorção—é insatisfatória atualmente, levando aproximadamente metade ou mais dos pacientes a necessitarem de terapias de segunda linha, como rituximabe e ciclofosfamida. Dessa forma, o tratamento da encefalite autoimune deve ser individualizado, considerando o quadro clínico e os riscos de cada terapia. O avanço das pesquisas é essencial para melhorar as estratégias terapêuticas e garantir opções mais seguras e eficazes.

2483

Palavras-Chave: Encefalite autoimune. Terapêutica. Imunoterapia.

¹Discente da Universidade de Vassouras.

²Discente da Universidade de Vassouras.

³Discente da Universidade de Vassouras.

⁴Discente da Universidade de Vassouras.

⁵Discente da Universidade de Vassouras.

⁶Docente da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Autoimmune encephalitis is one of the fastest-growing fields of research in neurology. With the identification of new antibodies related to the disease, clinical experience and knowledge about the efficacy of different immunotherapeutic agents in its treatment are also growing. This review aims to explore the main agents used in second-line immunotherapy for the treatment of autoimmune encephalitis. A literature review was performed in the main medical databases using the descriptors "treatment", "autoimmune encephalitis" and "pharmacological", using the Boolean operator "AND". All articles published between 2020-2025 were included in the primary analysis. It is observed that the response to first-line immunotherapies—such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and immunoabsorption—is currently unsatisfactory, leading approximately half or more of patients to require second-line therapies, such as rituximab and cyclophosphamide. Therefore, the treatment of autoimmune encephalitis must be individualized, considering the clinical picture and the risks of each therapy. Advances in research are essential to improve therapeutic strategies and ensure safer and more effective options.

Keywords: Autoimmune encephalitis. Therapeutics. Immunotherapy.

RESUMEN: La encefalitis autoinmune es uno de los campos de investigación de más rápido crecimiento dentro de la neurología. Con la identificación de nuevos anticuerpos relacionados con la enfermedad, también crece la experiencia clínica y el conocimiento sobre la efectividad de diferentes agentes inmunoterapéuticos en su tratamiento. Esta revisión tiene como objetivo explorar los principales agentes utilizados en la inmunoterapia de segunda línea para el tratamiento de la encefalitis autoinmune. Se realizó una revisión de la literatura en las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores “tratamiento”, “encefalitis autoinmune” y “farmacológico”, utilizando el operador booleano “AND”. Todos los artículos publicados entre 2020 y 2025 se incluyeron en el análisis primario. Se observa que la respuesta a las inmunoterapias de primera línea, como corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaférésis e inmunoabsorción, actualmente es insatisfactoria, lo que lleva a que aproximadamente la mitad o más de los pacientes requieran terapias de segunda línea, como rituximab y ciclofosfamida. Por lo tanto, el tratamiento de la encefalitis autoinmune debe ser individualizado, considerando el cuadro clínico y los riesgos de cada terapia. Avanzar en la investigación es esencial para mejorar las estrategias terapéuticas y garantizar opciones más seguras y eficaces.

2484

Palabras-clave: Encefalitis autoinmune. Terapia. Inmunoterapia.

INTRODUÇÃO

A encefalite autoimune (EA) é uma condição inflamatória incomum caracterizada por danos cerebrais difusos ou multifocais, resultantes de ataques imunológicos contra autoantígenos do sistema nervoso central. Clinicamente, a EA apresenta uma ampla gama de manifestações neuropsiquiátricas, incluindo comprometimento cognitivo, crises epilépticas, transtornos do movimento, alterações mentais e comportamentais, disfunções autonômicas,

distúrbios do sono e diferentes níveis de consciência. Em alguns casos, sintomas iniciais como febre, cefaleia e problemas gastrointestinais precedem o surgimento dos sintomas neurológicos.

Os anticorpos na EA são categorizados conforme a localização de seus抗ígenos-alvo em três grupos:抗ígenos neuronais intracelulares (InAbs),抗ígenos sinápticos (SyAbs) e抗ígenos da superfície neural (NSAbs). A EA associada a InAbs e SyAbs tende a evoluir de maneira mais gradual, apresentando menores taxas de recorrência e frequentemente melhorando após a remoção de um tumor. Em contraste, a EA relacionada a anticorpos da superfície neural (NSAE) é menos comum, com uma incidência anual variando entre 1 a 5 casos por milhão, dependendo do subtipo de anticorpos, fatores étnicos e localização geográfica.

Dentre os subtipos de NSAE, a encefalite associada ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) é a mais prevalente, seguida por casos ligados a receptores de proteína 1 inativada por glioma rico em leucina (LGI1), proteína de contato 2 (CASPR2), receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPAR) e receptores do ácido gama-aminobutírico-A e B (GABA-A/B). Diferentemente de outros tipos, a NSAE não está frequentemente vinculada a neoplasias, uma vez que os anticorpos envolvidos induzem predominantemente disfunção neuronal reversível por mecanismos imunológicos humorais, resultando em boa resposta à imunoterapia e desfechos clínicos geralmente favoráveis. Já outras variantes da EA tendem a ter um curso mais agressivo e maior chance de recorrência. A idade de início, comorbidades e mecanismos imunorreguladores influenciam ainda mais as manifestações clínicas da doença conforme a especificidade dos anticorpos envolvidos.

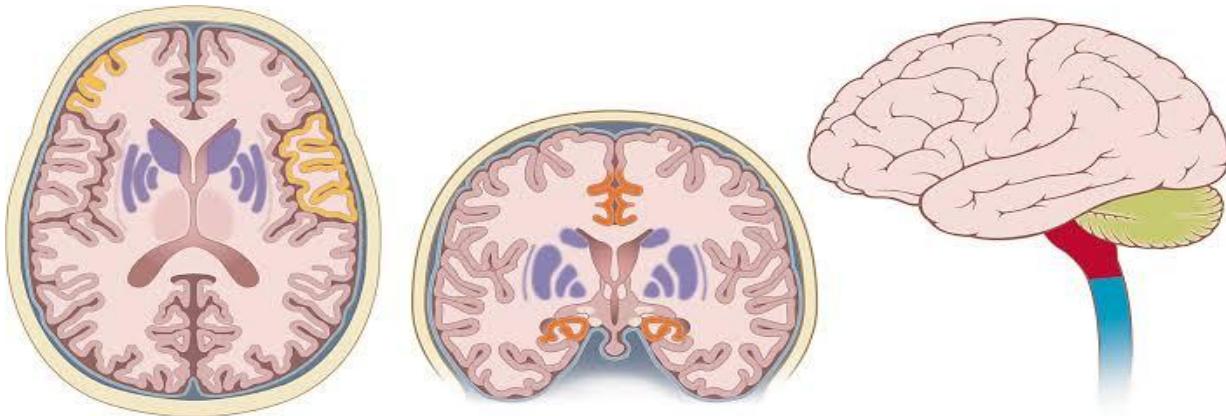
2485

O tratamento da EA evoluiu significativamente, passando de abordagens imunossupressoras generalizadas para terapias mais específicas baseadas em anticorpos. Embora os glicocorticoides (GC) sejam eficazes na redução da inflamação, sua ação inespecífica sobre o sistema imunológico limita sua utilidade terapêutica. Em contrapartida, as terapias direcionadas a anticorpos atuam nos principais mecanismos patogênicos, como a produção de autoanticorpos, a modulação de mediadores imunológicos e a regulação da atividade de células B e plasmáticas. Fármacos como ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato de mofetil desempenham um papel essencial no controle da EA refratária e na manutenção da remissão. Além disso, moduladores de citocinas, como o tocilizumabe e a interleucina-2 em baixas doses, demonstram potencial na regulação de vias autoimunes e inflamatórias na EA.

Dados recentes indicam que 20% a 50% dos pacientes não respondem adequadamente às terapias de primeira linha, resultando em déficits neurológicos persistentes e demandando o

uso de tratamentos de segunda linha. Essas opções terapêuticas demonstraram benefícios na recuperação neurológica, redução das taxas de recaída e segurança. No entanto, o momento ideal para iniciar a imunoterapia de segunda linha ainda é debatido, com alguns especialistas sugerindo intervenção precoce conforme a gravidade da condição, a resposta ao tratamento inicial e o risco de recorrência.

Figura 1. Biomarcadores e área neural associada.



Limbic System	Extra-limbic Cortices	Basal Ganglia	Cerebellum	Brainstem	Spinal Cord
Anti-Hu Anti-VGKC Anti-GAD65 Anti-GABA B Anti-AMPAr Anti-LGI1 Anti-VGCC	Anti-NMDAr Anti-VGCC Anti-GABA-A Anti-GluR3	Anti-CV2 Anti-D2 Anti-NMDAr	Anti-Yo Anti-GLuR1 Anti-Hu Anti-GAD65 Anti-VGCC	Anti-Ma Anti-Ri Anti-Hu Anti-Yo	Anti-GLyR Anti-Hu Anti-GAD65 Anti-CV2

Fonte: Clinical imaging (2025)

2486

O início precoce, a escolha adequada e a intensidade do tratamento são fundamentais para alcançar bons desfechos na encefalite autoimune (EA). No entanto, o manejo da doença é desafiador, pois sua raridade limita tanto a experiência clínica quanto a base de evidências que orientam as decisões terapêuticas. Além disso, muitos casos exigem múltiplas abordagens terapêuticas, e uso de medicações de segunda linha para um plano terapêutico funcional. Devido a importância clínica da condição supracitada, esta revisão de literatura possui como objetivo elucidar a administração das abordagens de segunda linha para o tratamento da Encefalite autoimune.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos

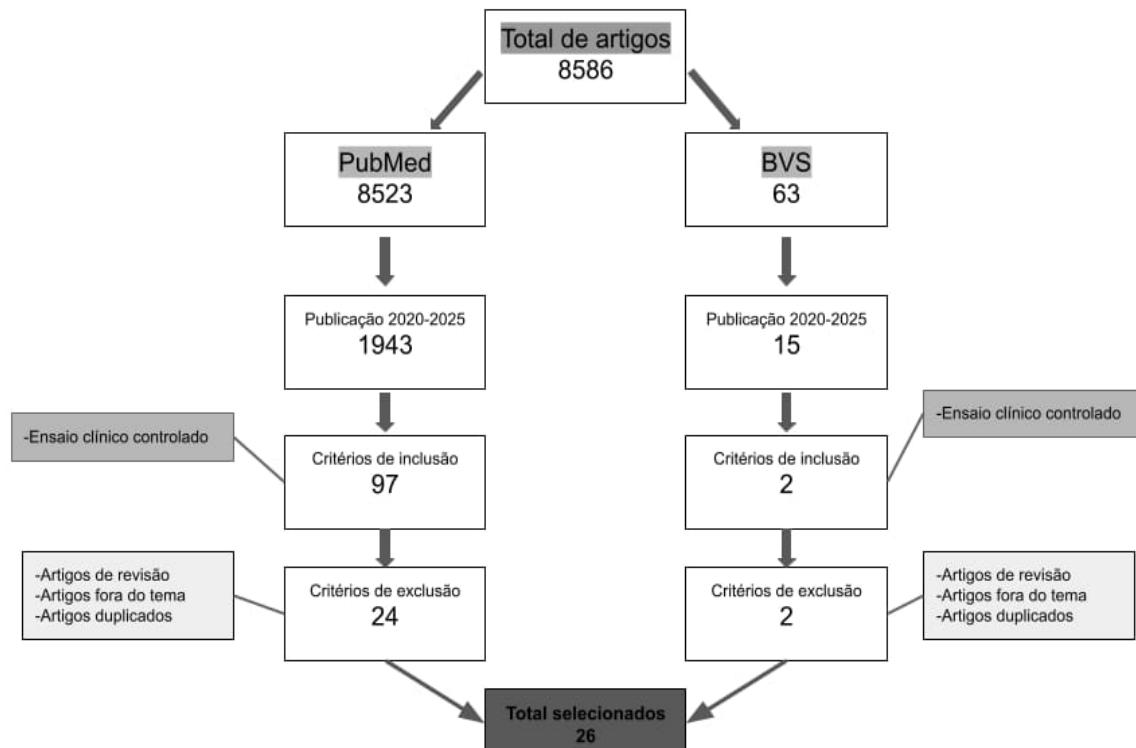
artigos foi realizada considerando os descritores “treatment”, “autoimmune encephalitis” e “pharmacological”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2025) no idioma inglês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 8586 trabalhos. Foram encontrados 8523 artigos na base de dados PubMed e 63 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 artigos na base de dados PubMed e 2 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 2. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS

2487



Fonte: Autores (2025)

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme autores, ano de publicação e título .

Autor	Ano	Título
Khalatbari Mohseni G, et al.	2023	Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress biomarkers, depression, and anxiety symptoms in patients with multiple sclerosis.
Papasouliotis O, et al.	2022	Determination of a clinically effective evobrutinib dose: Exposure-response analyses of a phase II relapsing multiple sclerosis study.
Vermersch P, et al.	2022	Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial.
Ortí JE, et al.	2021	Possible Role of Butyrylcholinesterase in Fat Loss and Decreases in Inflammatory Levels in Patients with Multiple Sclerosis after Treatment with Epigallocatechin Gallate and Coconut Oil: A Pilot Study.
Calabresi PA, et al.	2021	Measuring treatment response to advance precision medicine for multiple sclerosis.
Hajiluian G, et al.	2023	The effects of Ellagic acid supplementation on neurotrophic, inflammation, and oxidative stress factors, and indoleamine 2, 3-dioxygenase gene expression in multiple sclerosis patients with mild to moderate depressive symptoms: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial
Kappos L, et al.	2020	Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials
Mariottini A, Mealli F, Mattei A, Massacesi L.	2024	Comparative efficacy of subcutaneous versus intravenous natalizumab on annualized relapse rate: A post-hoc analysis of the REFINE study
Kouchaki E, et al.	2024	Effects of crocin on inflammatory biomarkers and mental health status in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blinded clinical trial.
Newsome SD, et al.	2024	Subcutaneous ocrelizumab in multiple sclerosis: Results of the Phase 1b OCARINA I study.
Nakamura K, et al.	2024	Natalizumab reduces loss of gray matter and thalamic volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial.
Mantegazza R, et al.	2021	Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension.

2488

Braley TJ, et al.	2024	Comparative effectiveness of cognitive behavioural therapy, modafinil, and their combination for treating fatigue in multiple sclerosis (COMBO-MS): a randomised, statistician-blinded, parallel-arm trial.
Kuwabara S, et al.	2024	Efficacy and safety of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.
Hansen JS, et al.	2025	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a randomized, placebo-controlled, clinical trial.
Foley JF, et al.	2024	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab 6-Week Dosing vs Continued 4-Week Dosing for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.
Montalban X, et al.	2024	Efficacy and safety results after >3.5 years of treatment with the Bruton's tyrosine kinase inhibitor evobrutinib in relapsing multiple sclerosis: Long-term follow-up of a Phase II randomised clinical trial with a cerebrospinal fluid sub-study.
Skov M, et al.	2024	The ClC-1 chloride channel inhibitor NMD670 improves skeletal muscle function in rat models and patients with myasthenia gravis.
Bril V, et al.	2021	Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial.
Bennett JL, et al.	2024	B cell and aquaporin-4 antibody relationships with neuromyelitis optica spectrum disorder activity.
Tahara M, et al.	2020	Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Nourbakhsh B, et al.	2021	Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial.
Kappos L, et al.	2021	Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial.
Reich DS, et al.	2021	Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Hauser SL, et al.	2023	Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis.
Vu T, et al.	2020	Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis.

2489

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

A imunoterapia inicial muitas vezes não é suficiente para o tratamento da encefalite autoimune (EA), exigindo o uso de agentes imunomoduladores secundários. Estudos observacionais indicam que a terapia de segunda linha melhora os desfechos funcionais e reduz as taxas de recorrência, apresentando efeitos adversos controláveis. A decisão de introduzir essa abordagem considera fatores como a gravidade da condição, a resposta ao tratamento inicial, a ocorrência de recaídas e outras condições clínicas. No entanto, ainda não há consenso estabelecido sobre o momento ideal para iniciar essa terapia. Algumas instituições, incluindo nosso grupo, optam por uma transição mais rápida para a imunoterapia de segunda linha. Entretanto, esses medicamentos não são isentos de limitações e não funcionam para todos os pacientes.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal parcialmente humanizado que tem como alvo o CD20, uma glicoproteína presente na superfície das células B. Inicialmente aprovado para tratar linfomas de células B não-Hodgkin, esse fármaco é amplamente empregado em diversos distúrbios autoimunes, incluindo doenças que afetam o sistema nervoso central e periférico. O mecanismo de ação do rituximabe envolve a destruição das células B imaturas e de memória por meio da toxicidade celular mediada por anticorpos, ativação do complemento e indução da apoptose. Estudos demonstram que a eliminação das células B de memória reduz significativamente a taxa de recaídas na neuromielite óptica (NMO) e em condições relacionadas ao espectro NMO (NMOSD). Após a administração, os níveis circulantes de células B geralmente permanecem abaixo do nível detectável por seis a oito meses.

2490

Em pacientes com EA, a eliminação eficaz dessas células já foi confirmada, assim como a depleção de plasmablastos de curta duração na encefalite anti-NMDAR. A alta eficácia do rituximabe em doenças associadas à imunoglobulina G4 (IgG4) reforça seu uso na EA em casos onde predominam anticorpos dessa subclasse, como na encefalite anti-LGI1, anti-Caspr2 e anti-IgloN5. Além disso, o rituximabe não afeta células CD20-negativas, incluindo células plasmáticas de longa duração, o que reduz os efeitos colaterais imunossupressores.

Um estudo conduzido por Lee e colaboradores analisou a eficácia e a segurança do rituximabe como terapia de segunda linha para EA. Nessa pesquisa retrospectiva, que incluiu 161 pacientes, a administração do medicamento esteve associada à melhora dos desfechos clínicos, mensurados pela Escala de Rankin Modificada (mRS). O estudo abrangeu tanto pacientes com EA associada a anticorpos conhecidos (NSAb e anticorpos onconeuronais)

quanto aqueles sem anticorpos detectáveis, demonstrando eficácia independentemente do perfil imunológico do paciente.

Foram registrados efeitos adversos relacionados à infusão em cinco pacientes (6,7%) e infecções (todas pneumonias) em nove indivíduos (11,3%), sem eventos infecciosos graves ou recorrentes. Diante da eficácia do medicamento e da associação entre tratamento precoce e melhores resultados clínicos, os pesquisadores sugeriram a inclusão do rituximabe nos protocolos de terapia inicial. Além disso, um estudo realizado em uma população pediátrica com doenças autoimunes ou inflamatórias do SNC reforçou o potencial do rituximabe no tratamento precoce. Entretanto, esse estudo também relatou complicações infecciosas em 7,6% dos casos, incluindo infecções graves e duas mortes. Os autores concluíram que, na população pediátrica, o uso do rituximabe deve ser reservado para casos de alta morbidade e risco de mortalidade.

O tratamento com rituximabe pode aumentar o risco de reativação de infecções virais crônicas, como hepatite B, tornando essencial a realização de exames sorológicos antes do início da terapia. Outra complicações rara associada ao medicamento é a leucoencefalopatia multifocal progressiva, embora até o momento não tenha sido relatada em pacientes com EA.

A ciclofosfamida é um agente alquilante que inibe a multiplicação celular, afetando tanto células B quanto células T. Em conjunto com o rituximabe, integra o regime R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona), amplamente utilizado no tratamento de linfomas não-Hodgkin. Além disso, é um medicamento de quimioterapia frequentemente empregado como imunossupressor no manejo de doenças reumatológicas e renais graves, como vasculite associada ao ANCA, nefrite lúpica e outras vasculites sistêmicas.

No entanto, seu uso em distúrbios neurológicos autoimunes é menos comum, sendo uma opção menos preferida que o rituximabe como terapia de segunda linha para EA. Seus efeitos adversos mais graves, incluindo supressão da medula óssea, infertilidade, cistite hemorrágica e risco aumentado de câncer, reduzem sua aceitação clínica.

Ainda assim, a ciclofosfamida continua sendo uma alternativa viável para casos refratários devido ao seu custo relativamente mais baixo em comparação com o rituximabe, sua ação imunossupressora direta na proliferação de linfócitos (diferente dos agentes de primeira linha) e sua longa experiência de uso clínico. Para mitigar o risco de infertilidade, estratégias como o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas ou a criopreservação de óvulos/espermatozoides podem ser consideradas antes do tratamento.

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor da interleucina-6 (IL-6). A IL-6 desempenha um papel fundamental na resposta imunológica, promovendo a proliferação e diferenciação das células B em células produtoras de anticorpos. Além disso, estimula a maturação das células T citotóxicas CD8+, induz a conversão de células T auxiliares CD4+ ingênuas em células produtoras de IL-17 e inibe a transformação dessas células em células T reguladoras, o que contribui para danos autoimunes nos tecidos. O tocilizumabe se liga tanto aos receptores solúveis quanto aos receptores de membrana da IL-6, impedindo sua interação com a citocina e bloqueando a ativação das vias inflamatórias associadas à IL-6. Além disso, um trabalho recente documentou sucesso no uso do tocilizumabe para tratar encefalite anti-Caspr2 refratária, sugerindo seu potencial para casos de encefalite autoimune (EA) que não respondem a outras terapias.

Um estudo observacional recente conduzido por Lee e colaboradores indicou que o tocilizumabe pode melhorar os sintomas clínicos de pacientes com EA que não apresentam resposta satisfatória ao rituximabe. Os pacientes que receberam tocilizumabe mostraram uma melhora clínica mais significativa após um mês e no acompanhamento final, em comparação com aqueles que receberam doses adicionais mensais de rituximabe ou que apenas foram monitorados sem imunoterapia adicional. Esses achados sugerem a necessidade de explorar novos agentes com mecanismos de ação distintos para tratar casos refratários.

2492

O uso do tocilizumabe pode aumentar o risco de infecções, e a inibição da sinalização do receptor IL-6 pode mascarar sintomas como febre e reduzir a elevação da proteína C-reativa. Dessa forma, os médicos devem estar atentos à possibilidade de infecções sistêmicas em pacientes sob esse tratamento. Outros efeitos colaterais incluem neutropenia, trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas e aumento dos níveis lipídicos. Por isso, é essencial monitorar regularmente o hemograma completo, as funções hepáticas e os perfis lipídicos durante o tratamento com tocilizumabe.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a imunoterapia de segunda linha desempenha um papel fundamental no manejo da encefalite autoimune (EA), especialmente em casos refratários à terapia inicial. O rituximabe, devido à sua eficácia comprovada na depleção de células B e à sua melhor tolerabilidade em comparação com a ciclofosfamida, tem se consolidado como uma das principais opções terapêuticas. No entanto, seu uso requer monitoramento rigoroso devido ao risco de infecções e outras complicações.

A ciclofosfamida, apesar de ser uma alternativa viável, apresenta um perfil de efeitos adversos mais severo, o que limita sua aplicação. Já o tocilizumabe surge como uma opção promissora para pacientes que não respondem ao rituximabe, atuando na modulação da resposta inflamatória mediada pela interleucina-6. Seu uso, entretanto, também exige um acompanhamento cuidadoso para prevenir eventos adversos.

Dante dos desafios relacionados à EA, a escolha da terapia deve ser individualizada, considerando o perfil clínico do paciente, a gravidade da doença e os riscos associados a cada medicamento. O avanço contínuo da pesquisa na área é essencial para refinar as estratégias terapêuticas e melhorar os desfechos clínicos, possibilitando tratamentos mais eficazes e seguros para os pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

- 1- KHALATBARI Mohseni G, Hosseini SA, Majdinasab N, Cheraghian B. Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress biomarkers, depression, and anxiety symptoms in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2023 Sep;43(3):382-390.
- 2- PAPASOULIOTIS O, Mitchell D, Girard P, Dangond F, Dyroff M. Determination of a clinically effective evobrutinib dose: Exposure-response analyses of a phase II relapsing multiple sclerosis study. *Clin Transl Sci.* 2022 Dec;15(12):2888-2898.
- 3- VERMERSCH P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, Paul F, Ramio-Torrenta L, Schwab M, Moussy A, Mansfield C, Hermine O, Maciejowski M; AB07002 Study Group. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Feb 21;9(3):e1148.
- 4- ORTÍ JE, Platero JL, Yang IH, Ceron JJ, Tvarijonaviciute A, Sabater PS, Benlloch M, Sancho-Cantus D, Sancho S. Possible Role of Butyrylcholinesterase in Fat Loss and Decreases in Inflammatory Levels in Patients with Multiple Sclerosis after Treatment with Epigallocatechin Gallate and Coconut Oil: A Pilot Study. *Nutrients.* 2021 Sep 16;13(9):3230.
- 5- CALABRESI PA, Kappos L, Giovannoni G, Plavina T, Koulinska I, Edwards MR, Kieseier B, de Moor C, Sotirchos ES, Fisher E, Rudick RA, Sandrock A. Measuring treatment response to advance precision medicine for multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Nov;8(11):2166-2173.
- 6- HAJILUIAN G, et al. The effects of Ellagic acid supplementation on neurotrophic, inflammation, and oxidative stress factors, and indoleamine 2, 3-dioxygenase gene expression in multiple sclerosis patients with mild to moderate depressive symptoms: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2023 Dec;121:155094.
- 7- KOUCHAKI E, et al. Effects of crocin on inflammatory biomarkers and mental health status in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blinded clinical trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Mar;83:105454.

- 8- NEWSOME SD, et al. Subcutaneous ocrelizumab in multiple sclerosis: Results of the Phase 1b OCARINA I study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Dec;11(12):3215-3226.
- 9- NAKAMURA K, Sun Z, Hara-Cleaver C, Bodhinathan K, Avila RL. Natalizumab reduces loss of gray matter and thalamic volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial. *Mult Scler.* 2024 May;30(6):687-695.
- 10- MANTEGAZZA R, Wolfe GI, Muppidi S, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien FL, Booth HDE, Howard JF Jr; REGAIN Study Group. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology.* 2021 Jan 26;96(4):610-618.
- 11- BRALEY TJ, et al. Comparative effectiveness of cognitive behavioural therapy, modafinil, and their combination for treating fatigue in multiple sclerosis (COMBO-MS): a randomised, statistician-blinded, parallel-arm trial. *Lancet Neurol.* 2024 Nov;23(11):1108-1118.
- 12- KUWABARA S, et al. Efficacy and safety of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Peripher Nerv Syst.* 2024 Sep;29(3):339-349.
- 13- HANSEN JS, Boix F, Hasselstrøm JB, Sørensen LK, Kjolby M, Gustavsen S, Hansen RM, Petersen T, Sellebjerg F, Kasch H, Rasmussen PV, Finnerup NB, Saedder EA, Svendsen KB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Clin Transl Sci.* 2024 Jan;17(1):e13685.
- 14- FOLEY JF, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab 6-Week Dosing vs Continued 4-Week Dosing for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024 Dec;11(6):e200321.
- 15- MONTALBAN X, et al. Efficacy and safety results after >3.5 years of treatment with the Bruton's tyrosine kinase inhibitor evobrutinib in relapsing multiple sclerosis: Long-term follow-up of a Phase II randomised clinical trial with a cerebrospinal fluid sub-study. *Mult Scler.* 2024 Apr;30(4-5):558-570.
- 16- SKOV M, et al. The ClC-1 chloride channel inhibitor NMD670 improves skeletal muscle function in rat models and patients with myasthenia gravis. *Sci Transl Med.* 2024 Mar 20;16(739):9109.
- 17- BRIL V, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology.* 2021 Feb;96(6):e853-e865.
- 18- BENNETT JL, et al. B cell and aquaporin-4 antibody relationships with neuromyelitis optica spectrum disorder activity. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Oct;11(10):2792-2798.
- 19- TAHARA M, et al.. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):298-306.

- 20- MARIOTTINI A, Mealli F, Mattei A, Massacesi L. Comparative efficacy of subcutaneous versus intravenous natalizumab on annualized relapse rate: A post-hoc analysis of the REFINE study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Nov;91:105852.
- 21- NOURBAKHS B, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2021 Jan;20(1):38-48.
- 22- KAPPOS L, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558-567.
- 23- REICH DS, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021 Sep;20(9):729-738.
- 24- HAUSER SL, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 Feb 15;10(2):e200094.
- 25- VU T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Enayetallah A, Beasley KN, Rampal N, Howard JF. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid.* 2022 May;1(5):e2100066.
- 26- KAPPOS L, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1132-1140.