

## IMUNOTERAPIA NA ENCEFALITE AUTOIMUNE: ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE RECAÍDAS, UMA REVISÃO DE LITERATURA

IMMUNOTHERAPY IN AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS: TREATMENT STRATEGIES AND RELAPSE PREVENTION, A LITERATURE REVIEW

INMUNOTERAPIA EN LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE: ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Fernanda Nobre Nahoum Medeiros Pozzato<sup>1</sup>

Beatriz Orlando Nicoletti<sup>2</sup>

Helena de Souza de Matos<sup>3</sup>

Gabrielle de Sena Martins<sup>4</sup>

Luiza Tito Lessa<sup>5</sup>

Maria Aparecida de Almeida Souza Rodrigues<sup>6</sup>

**RESUMO:** A Encefalite Autoimune (EAI) emergiu como uma etiologia prevalente de encefalite no contexto não-infeccioso, demandando uma abordagem diagnóstica rápida e precisa devido à sua fisiopatologia mediada por autoanticorpos e à natureza potencialmente reversível das lesões neurológicas. O reconhecimento da EAI, particularmente as formas soropositivas associadas a anticorpos contra抗ígenos de superfície neuronal, impõe a instauração imediata de terapia imunossupressora para mitigar o dano sináptico e neuronal. O presente estudo configura uma revisão sistemática de escopo de literatura publicada entre 2020 e 2025, com o objetivo primário de sistematizar e analisar criticamente as evidências mais recentes que norteiam os protocolos de intervenção terapêutica na EAI. Especificamente, o foco recai sobre a eficácia comparativa da imunoterapia de primeira linha (como corticoides, imunoglobulina intravenosa ou plasmaférrese), as estratégias de escalonamento na falha do tratamento agudo e, crucialmente, o papel da terapia de manutenção na prevenção da recorrência da doença. Evidências atuais sugerem que a administração precoce do tratamento, guiada por critérios clínicos e radiológicos tempo-sensíveis, é um fator prognóstico determinante para a recuperação funcional. Além disso, a individualização da profilaxia de longo prazo, em que o Rituximabe (RTX) — um agente anti-CD20 que depleta linfócitos B — tem se mostrado particularmente eficaz, é considerada essencial. A otimização desses regimes terapêuticos é determinante para a melhoria dos desfechos neurológicos e cognitivos e para o manejo longitudinal da morbidade associada à EAI.

2388

**Palavras-chave:** Encefalite autoimune. Imunoterapia. Recaída. Rituximabe. Anti-NMDAR.

<sup>1</sup>Discente de Medicina na Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente de Medicina na Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente de Medicina na Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente de Medicina na Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Discente de Medicina na Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup>Docente de Medicina na Universidade de Vassouras.

**ABSTRACT:** Autoimmune Encephalitis (AE) has emerged as a prevalent etiology of encephalitis in the non-infectious context, demanding a swift and precise diagnostic approach due to its autoantibody-mediated pathophysiology and the potentially reversible nature of the neurological lesions. The recognition of AE, particularly the seropositive forms associated with antibodies against neuronal surface antigens, necessitates the immediate institution of immunosuppressive therapy to mitigate synaptic and neuronal damage. The present study constitutes a scoping systematic literature review published between 2020 and 2025, with the primary objective of systematizing and critically analyzing the most recent evidence guiding therapeutic intervention protocols for AE. Specifically, the focus lies on the comparative efficacy of first-line immunotherapy (such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin, or plasma exchange), the escalation strategies for acute treatment failure, and, crucially, the role of maintenance therapy in preventing disease recurrence. Current evidence suggests that early administration of treatment, guided by time-sensitive clinical and radiological criteria, is a determining prognostic factor for functional recovery. Furthermore, the individualization of long-term prophylaxis, in which Rituximab (RTX)—an anti-CD20 agent that depletes B lymphocytes—has proven particularly effective, is considered essential.

**Keywords:** Autoimmune Encephalitis. Immunotherapy. Relapse. Rituximab. Anti-NMDAR.

**RESUMEN:** La Encefalitis Autoinmune (EAI) ha emergido como una etiología prevalente de encefalitis en el contexto no infeccioso, exigiendo un abordaje diagnóstico rápido y preciso debido a su fisiopatología mediada por autoanticuerpos y la naturaleza potencialmente reversible de las lesiones neurológicas. El reconocimiento de la EAI, particularmente las formas seropositivas asociadas con anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, impone la instauración inmediata de la terapia inmunosupresora para mitigar el daño sináptico y neuronal. El presente estudio configura una revisión sistemática de alcance de la literatura publicada entre 2020 y 2025, con el objetivo primario de sistematizar y analizar críticamente la evidencia más reciente que guía los protocolos de intervención terapéutica en la EAI. Específicamente, el foco recae sobre la eficacia comparativa de la inmunoterapia de primera línea (como corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaférésis), las estrategias de escalada ante el fallo del tratamiento agudo y, crucialmente, el papel de la terapia de mantenimiento en la prevención de la recurrencia de la enfermedad. La evidencia actual sugiere que la administración temprana del tratamiento, guiada por criterios clínicos y radiológicos sensibles al tiempo, es un factor pronóstico determinante para la recuperación funcional. Además, la individualización de la profilaxis a largo plazo, en la que el Rituximab (RTX) —un agente anti-CD20 que agota los linfocitos B— ha demostrado ser particularmente eficaz, se considera esencial.

2389

**Palabras clave:** Encefalitis Autoinmune. Inmunoterapia. Recaída. Rituximab. Anti-NMDAR.

## INTRODUÇÃO

A Encefalite Autoimune (EAI) compreende um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias do Sistema Nervoso Central (SNC) causadas por uma resposta autoimune direcionada contra抗ígenos neuronais de superfície ou intracelulares, sendo a forma por

anticorpos contra o receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR) a mais prevalente (BHALLA et al., 2022). O manejo da EAI é caracterizado por um princípio tempo-sensível: o tratamento imunossupressor precoce é reconhecido como o preditor mais significativo de desfechos clínicos favoráveis e de recuperação funcional, visto que o atraso na sua instituição está associado a piores prognósticos (FARINA et al., 2023). A fase aguda requer uma abordagem agressiva para a indução da remissão, tipicamente empregando terapias de primeira linha, como corticoides, imunoglobulina intravenosa (IVIG) ou troca plasmática (TPE).

As alterações clínicas da EAI costumam ter um início subagudo, desenvolvendo-se ao longo de dias ou semanas. A apresentação pode ser extremamente variada, tornando o diagnóstico um grande desafio, pois os sintomas frequentemente se assemelham a distúrbios psiquiátricos, convulsões refratárias e discinesias. O manejo da EAI é regido por um princípio tempo-sensível e o atraso no início da terapia está associado a piores desfechos funcionais e cognitivos. O tratamento imunossupressor precoce é o preditor mais significativo de desfechos clínicos favoráveis e recuperação funcional (FARINA et al., 2023). A fase aguda exige uma abordagem agressiva com o objetivo de indução da remissão, tipicamente através de terapias de primeira linha, como a administração de corticoides, imunoglobulina intravenosa (IVIG), ou a realização de troca plasmática (TPE). O tratamento imunossupressor precoce é reconhecido como o preditor mais significativo de desfechos clínicos favoráveis e de recuperação funcional. No entanto, o desafio clínico não se encerra com a recuperação inicial.

2390

Apesar da resposta positiva à terapia de indução, uma parcela significativa dos pacientes enfrenta o risco de recaída, variando substancialmente conforme o subtipo de anticorpo, a presença ou ausência de neoplasia subjacente, e a instituição ou não de terapia de manutenção (TUZUN et al., 2022). O risco de recidiva, particularmente elevado na EAI anti-NMDAR (HUANG et al., 2023), tem impulsionado a pesquisa para otimizar as estratégias de imunoterapia de longo prazo.

Diante da heterogeneidade clínica, da complexidade na prevenção de recaídas e da rápida evolução do conhecimento, existe uma necessidade contínua de consolidar a evidência recente que sustenta as escolhas terapêuticas de longo prazo. O foco desta revisão está, portanto, na evolução dos protocolos terapêuticos, na gestão do risco de recidiva e no papel do Rituximabe (RTX) e de outros agentes de segunda linha, visando maximizar a eficácia terapêutica e minimizar a neurotoxicidade. Assim, esta revisão de literatura se torna fundamental para

sistematizar o conhecimento mais atualizado e guiar o manejo longitudinal e individualizado da EAI.

## METODOLOGIA

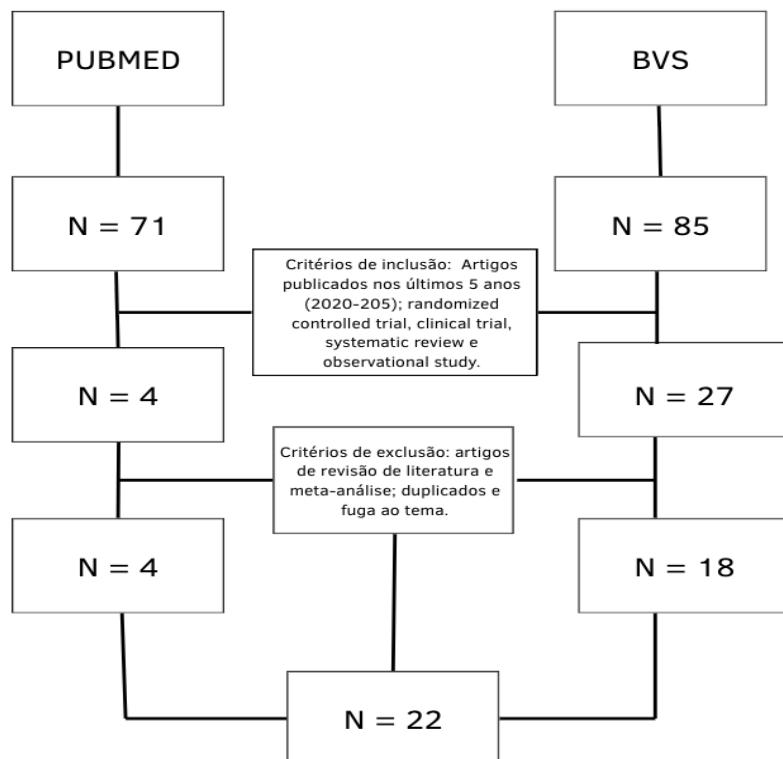
Este artigo configura-se como uma revisão de literatura com abordagem qualitativa retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos foi realizada através dos seguintes descritores: "autoimmune encephalitis", "immunotherapy" e "relapse", utilizando operador booleando "and". A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade, escolha dos critérios de inclusão e exclusão, averiguação das publicações nas bases de dados; análise de informações encontradas; exploração dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Aplicando essa abordagem, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão. A pesquisa utilizou filtros como clínica trial, systematic review, observational study e randomized controlled trial. Além desses citados, também foram utilizados os seguintes filtros: data de publicação nos últimos 5 anos (2020-2025) e artigos publicados em inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão incluiram artigos de revisão de literatura e meta-análise. Ademais, artigos identificados como duplicados ou os que não se enquadravam no tema foram excluídos do estudo.

2391

## RESULTADOS

Após associação dos descritores nas bases selecionadas foram encontrados 156 artigos, sendo 71 do PubMed e 85 do BVS. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 4 artigos da base de dados do PubMed e 18 do BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



**Fonte:** Autores (2025)

2392

## DISCUSSÃO

O princípio fundamental no manejo da Encefalite Autoimune (EAI) é a urgência terapêutica. O atraso no início da imunoterapia é consistentemente correlacionado com piores desfechos funcionais e um aumento na morbidade a longo prazo (FARINA et al., 2023). A decisão de iniciar o tratamento é frequentemente baseada em critérios clínicos tempo-sensíveis, mesmo antes da confirmação do anticorpo (BHALLA et al., 2022). Essa necessidade de intervenção rápida é reforçada por escores prognósticos validados, que associam diretamente a pontuação da Escala de Rankin Modificada (mRS) na apresentação ou o tempo transcorrido até o início da imunoterapia com o desfecho final do paciente (ESKELINEN et al., 2023). Essa janela crítica de tratamento não só aumenta a probabilidade de uma remissão completa, mas

também tem um impacto significativo na redução da inflamação central, visando limitar o dano neuronal irreversível.

A primeira linha de tratamento visa interromper a cascata inflamatória e autoimune e consiste na administração de pulsoterapia com corticosteroides combinada com Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) ou Troca Plasmática Terapêutica (TPE). Embora ambas sejam consideradas eficazes, meta-análises sugerem que a TPE pode apresentar uma discreta vantagem na redução de anticorpos séricos e na melhoria funcional precoce, especialmente em pacientes com quadros mais graves (CHEN et al., 2023). Contudo, a IVIG é frequentemente preferida devido à sua menor invasividade e melhor perfil de tolerabilidade em pacientes hemodinamicamente instáveis. O objetivo desta fase é alcançar uma resposta clínica inicial dentro de 2 a 4 semanas.

Pacientes que não demonstram resposta adequada à terapia de primeira linha são classificados como refratários e passam para a terapia de resgate (segunda linha). Neste contexto, o Rituximabe (RTX), um anticorpo monoclonal anti-CD20 que depleta seletivamente as células B, é o agente de escolha (GOLZ et al., 2022). O mecanismo de ação do RTX é altamente relevante, dado o papel crucial das células B na patogênese autoimune, tanto na produção de anticorpos quanto na apresentação de抗ígenos. A eficácia do RTX, isolado ou em combinação com agentes como a Ciclofosfamida, foi robustamente demonstrada em meta-análises de terapias de segunda linha, alcançando taxas significativas de resposta em casos que falharam ao tratamento inicial (GUO et al., 2023). A eficácia do RTX, no entanto, não se limita ao resgate agudo. Devido ao seu mecanismo duradouro e à sua capacidade de reduzir o risco de recidiva, ele é considerado o pilar da terapia de manutenção.

2393

Na prática clínica de manutenção, a individualização da dosagem e do timing das infusões de RTX tem evoluído consideravelmente. Estudos demonstram que a monitorização dos linfócitos B circulantes, tipicamente através da contagem de células CD19+ ou CD20+, é mais precisa do que um regime fixo de 6 ou 12 meses. A reinfusão de RTX deve ser considerada quando o número de células B começa a se recuperar (acima de 1% a 5% dos linfócitos), pois isso sinaliza a reemergência da atividade imunológica e o aumento do risco de recaída (KOENIG et al., 2023). Essa abordagem personalizada maximiza a proteção contra recaídas, ao mesmo tempo que minimiza a exposição desnecessária a imunossupressão.

O risco de recaída é o principal desafio na gestão a longo prazo, afetando aproximadamente 12% a 25% dos pacientes, dependendo da coorte e do subtipo (FARINA et al., 2023; HUANG et al., 2023). A identificação dos fatores de risco é crucial para individualizar a terapia de manutenção, visto que a EAI anti-NMDAR apresenta o maior risco de recidiva. Em contraste, encefalites causadas por anticorpos contra antígenos intracelulares ou LGI1 (LI et al., 2023) geralmente têm um risco menor, sugerindo que a necessidade de manutenção deve ser avaliada caso a caso. Adicionalmente, a doença paraneoplásica — especialmente a falha na ressecção de neoplasias subjacentes, como o teratoma ovariano — é um forte preditor de recaída, reforçando a necessidade de profilaxia contínua (TUZUN et al., 2022). No que tange à resposta inicial e à gravidade, estudos, incluindo BHALLA et al. (2022), indicam que uma resposta incompleta à terapia de primeira linha e um quadro inicial mais grave podem predispor a futuras recorrências.

A imunoterapia de manutenção é a estratégia de longo prazo mais eficaz para reduzir a taxa de recaída, com o RTX sendo o agente preferido em subtipos de alto risco. Meta-análises recentes, como as de AALTONEN et al. (2023) e WANG et al. (2022), estabelecem que o RTX reduz significativamente o risco de recaída a longo prazo quando comparado à observação ou a imunossupressores orais isolados. A eficácia é atribuída à supressão prolongada da produção de anticorpos pelas células B (ALVAREZ-PALAZUELOS et al., 2023). A duração e o regime de dosagem da terapia de manutenção permanecem um tópico de debate. Muitos centros utilizam um regime de infusão de RTX a cada 6 ou 12 meses. O estudo de WILSON et al. (2021), focado no follow-up estendido, demonstrou a eficácia sustentada da imunoterapia de manutenção (especialmente RTX) na prevenção de recaídas, destacando que pacientes que mantêm o tratamento apresentam melhores desfechos funcionais e menor taxa de recorrência após vários anos, suportando a necessidade de protocolos de manutenção prolongados.

2394

Além da prevenção de recaídas motoras e psiquiátricas agudas, um foco crescente da pesquisa tem sido a mitigação das sequelas neurocognitivas de longo prazo. Mesmo após a resolução dos sintomas agudos, muitos pacientes enfrentam déficits persistentes em funções como memória de trabalho, atenção e função executiva (MOHAMMAD et al., 2022). O objetivo da imunoterapia de manutenção, portanto, transcende a simples não recorrência; ele visa proporcionar um ambiente imunologicamente estável no Sistema Nervoso Central que permita a máxima neuro-reparação e melhore a qualidade de vida relacionada à saúde

(ESKELINEN et al., 2023). A terapia de manutenção, ao prevenir novos insultos autoimunes, é o melhor meio de proteger a integridade cognitiva a longo prazo.

Outras estratégias, como o uso de Azatioprina e Micofenolato de Mofetila, são menos favorecidas, especialmente para a EAI anti-NMDAR, devido à evidência limitada na prevenção de recaídas quando usados como monoterapia (COHN et al., 2023; LIU et al., 2023). Embora a imunoterapia seja vital, ela apresenta riscos. O monitoramento rigoroso é necessário para gerenciar os efeitos colaterais dos corticosteroides e o risco de infecções associadas à imunossupressão a longo prazo (MOHAMMAD et al., 2022).

Finalmente, embora a imunoterapia seja vital, o monitoramento rigoroso é imprescindível para gerenciar os riscos de infecção e os efeitos colaterais associados à imunossupressão prolongada (MOHAMMAD et al., 2022). Para casos refratários extremos, a literatura tem explorado terapias de terceira linha. NOOR et al. (2023) revisaram o uso de agentes como Tocilizumabe (anti-IL-6) e Bortezomibe (inibidor de proteassoma, focado em plasmócitos), indicando que, embora sejam promissores para pacientes que falham às terapias padrão, a evidência ainda é limitada e seu uso deve ser restrito a centros especializados.

## CONCLUSÃO

2395

A Encefalite Autoimune (EAI) transcendeu sua classificação inicial como uma raridade diagnóstica para se tornar um pilar na neurologia moderna. Nesta revisão é pode-se constatar que o desfecho do paciente é selado pela velocidade da intervenção. A urgência na aplicação da imunoterapia de primeira linha – seja a TPE ou a IVIG, guiada pela estabilidade clínica – é o fator prognóstico mais determinante para mitigar o dano neuronal irreversível e restaurar a função. Com ela, consolidamos a evidência de que a estratégia terapêutica é dividida em duas fases críticas: a fase aguda e a de prevenção de recaídas. O arsenal de primeira linha, composto por corticosteroides, IVIG ou TPE, mostra-se eficaz para a indução da remissão, enquanto o Rituximabe (RTX) se consolida como o agente de resgate mais eficaz para pacientes refratários, garantindo taxas significativas de resposta onde a terapia inicial falhou.

A essência desta revisão converge para o Rituximabe (RTX) como o verdadeiro divisor de águas. O RTX não é apenas uma arma de resgate na falha aguda; ele é o fundamento da profilaxia de recidiva. Esta análise apoia que a prática clínica deve abandonar o regime de manutenção de genérica para abraçar uma estratégia personalizada e biologicamente informada.

O monitoramento das células B periféricas ( $CD19+$  ou  $CD20+$ ), defendido por esta revisão, permite que ajustemos o timing da reinfusão de forma otimizada, garantindo uma depleção sustentada e minimizando a exposição desnecessária. É um paradigma onde a vigilância molecular se torna o melhor protocolo de segurança.

Apesar dos avanços substanciais, o campo ainda enfrenta desafios significativos que delineiam a agenda de pesquisa futura. A otimização da manutenção permanece uma lacuna crítica, uma vez que a duração ideal dos regimes de RTX (seja semestral ou anual) e os critérios mais seguros para a descontinuação da imunoterapia continuam incertos e demandam a realização de ensaios clínicos prospectivos e controlados.

Adicionalmente, é imperativo expandir a evidência sobre a eficácia e segurança de agentes de terceira linha (como o Tocilizumabe ou o Bortezomibe) para o pequeno, mas clinicamente desafiador, grupo de pacientes que demonstram refratariedade às terapias padrão. Por fim, as pesquisas futuras não devem se restringir apenas à prevenção da recaída motora ou psiquiátrica, mas também focar na otimização do tratamento das sequelas neurocognitivas de longo prazo, um fator que impacta substancialmente a reabilitação funcional e a qualidade de vida dos pacientes.

2396

Em suma, a imunoterapia estabelece um alto padrão de cuidado na EAI, mas a medicina personalizada, baseada em biomarcadores de resposta e risco de recaída, será o próximo grande avanço para otimizar os desfechos clínicos e garantir o gerenciamento mais seguro e eficaz para cada paciente.

## REFERÊNCIAS

- AALTONEN, A. J. et al. Immunotherapies for autoimmune encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2023; 80(6): 574–585.
- ALVAREZ-PALAZUELOS, L. E. et al. Outcomes of rituximab for autoimmune encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023; 16: 1–11.
- BHALLA, R. C. et al. Long-term relapse rate and outcome of autoimmune encephalitis: a multicenter observational study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022; 9(6): e200056.
- CHEN, Y. et al. Treatment of autoimmune encephalitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Neurol*, 2023; 14: 1–15.

COHN, E. et al. Maintenance immunotherapy for autoimmune encephalitis: a survey of expert opinions and systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2023; 76: 104712.

DE SILVA, S. et al. Relapse prevention strategies in autoimmune encephalitis. *Pract Neurol*, 2022; 22(5): 396–403.

ESKELINEN, S. et al. Factors associated with clinical outcomes in autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Neurol*, 2023; 270(1): 248–259.

FARINA, D. et al. Relapse in autoimmune encephalitis: frequency, risk factors, and impact on long-term outcome. *Lancet Neurol*, 2023; 22(10): 883–894.

GOLZ, K. et al. Treatment of autoimmune encephalitis with rituximab: efficacy, safety, and predictors of response. *Neurology*, 2022; 98(23): e2314–e2324.

GUO, Z. et al. Efficacy of second-line immunotherapy in autoimmune encephalitis with poor response to first-line therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*, 2023; 110: 1–9.

HUANG, C. et al. Risk factors for relapse in anti-NMDAR encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*, 2023; 14: 1–12.

JUN, C. et al. Relapse rate and risk factors for autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Neuroimmunol*, 2023; 370: 577907.

2397

KOENIG, M. et al. Immunotherapy in autoimmune encephalitis: a long-term observational study. *Brain Commun*, 2023; 5(4): fcad213.

LAN, R. et al. Efficacy and safety of rituximab for autoimmune encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2022; 29(8): 2486–2495.

LI, H. et al. Risk factors for relapse in anti-LGI1 encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*, 2023; 377: 578051.

LI, T. M. et al. Predictors of relapse in autoimmune encephalitis: a single-center experience. *J Neurol Sci*, 2023; 455: 120536.

LIU, Y. et al. Maintenance treatment for autoimmune encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 2023; 14: 1–15.

MOHAMMAD, S. S. et al. Relapse in autoimmune encephalitis: risk factors and long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol*, 2022; 64(10): 1279–1285.

NOOR, A. et al. Immunotherapy options for refractory autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Clin Neurosci*, 2023; 109: 12–21.



TUZUN, E. et al. Relapse risk in autoimmune encephalitis: an observational study. *Mult Scler Relat Disord*, 2022; 62: 103759.

WANG, Y. et al. Maintenance immunotherapy for anti-NMDAR encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2022; 269(7): 3448–3456.

WILSON, J. B. et al. Long-term follow-up of patients with autoimmune encephalitis treated with maintenance immunotherapy. *Neurology*, 2021; 97(15): e1504–e1515.