

Revisão

SISTEMÁTICA



Data de publicação: 4 de Novembro de 2020

Encefalite Autoimune (EAI).

Claudia Cafalli, Eliane Amorim, Flavio Silva, José Mario Alves Junior, Mauricio R. Anhesini, Prof. Wanderley M. Bernardo.

INTRODUÇÃO.

A encefalite autoimune, é doença inflamatória caracterizada por envolvimento subagudo da memória de curto prazo e de sintomatologia muito diversa (sintomas psicóticos, manifestações clínicas atípicas e crises epiléticas) o que torna o diagnóstico diferencial um verdadeiro desafio. As síndromes neurológicas paraneoplásicas (SNP) são raras e estão associadas aos anticorpos da proteína mediadora de resposta à colapsina (CV2/CRMP5), tendo mau prognóstico. No entanto, com a recente descoberta dos anticorpos dirigidos à superfície da membrana, hoje se reconhece que uma grande parte dos casos não tem uma neoplasia subjacente (não paraneoplásico) apresentando um melhor prognóstico. A encefalite límbica paraneoplásica (PLE) é uma das formas de encefalite autoimune que envolve as regiões hipocampo, amígdala, fronto basal e insular, vinculada a tumor e a auto-anticorpo contra antígenos neuronais intracelulares, manifestando-se tipicamente com convulsões, alterações mentais e comportamentais. Embora em alguns casos pareça envolver exclusivamente regiões límbicas, há várias características clínicas que implicam no envolvimento de outras áreas que não o sistema límbico. Por esse motivo, os autores preferem o termo encefalite autoimune (EAI). Na fisiopatologia, a EAI pode ser feita uma divisão da doença em relação à localização, os antígenos causais e os prováveis mecanismos da doença. Geralmente, anticorpos para antígenos intracelulares são associados a malignidades subjacentes, em contraste aos antígenos de membrana que geralmente não refletem a presença de um tumor, mas podem estar associados a tumores em alguns casos. Assim, em todos pacientes que apresentam suspeita de EAI, uma ampla pesquisa de uma malignidade subjacente deve ser sempre considerada.

Os anticorpos para antígenos intracelulares (neurônio) são descarboxilase do ácido glutâmico (GAED), Hu ou ANNA1 (Hu-Abs), Ma2, CV2, anhipisina. As lesões neuronais autoimunes desencadeadas pelos anticorpos, as quais seguem a ação deletéria de linfócitos T citotóxicos, são os mecanismos patogênicos mais prováveis. Esses danos parecem ser irreversíveis e o prognóstico é geralmente

ruim. Uma exceção parece existir em pacientes com anticorpos GAED: esses pacientes podem ter EAI, epilepsia ou outras síndromes neurológicas, a sua associação com tumores é incomum e a recuperação é possível, embora os pacientes geralmente sejam menos responsivos às imunoterapias. Os anticorpos contra antígenos da superfície da membrana celular são complexos VGKC (LGI1, CASPR2), o NMDA, AMPA, GABAB e receptores de glicina. Essa categoria é cada vez mais reconhecida como sendo muito menos associada a doenças malignas e acredita-se que a doença seja mediada pelos próprios anticorpos. Essas doenças tendem a ter uma melhor resposta à imunoterapia. A primeira síndrome reconhecida nesta categoria foi a síndrome do anticorpo do complexo VGKC. Devido à grande variedade de doenças que devem ser excluídas no diagnóstico diferencial, o reconhecimento de encefalite é frequentemente difícil e atrasado.

CENÁRIO CLÍNICO

Pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune associada a uma neoplasia.

DÚVIDA CLÍNICA

Na encefalite autoimune, o tratamento com imunoglobulinas é melhor do que com corticoterapia ou plasmaferese, utilizados convencionalmente?

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.

P (paciente) – Pacientes com encefalite autoimune paraneoplásica.

I (intervenção) – Tratamento com imunoglobulina.

C (comparação) – Tratamento com corticoides ou plasmaferese.

O (outcome/ desfecho) – Eficácia ou dano.

Estratégia de busca. Bases consultadas – Medline – Pubmed. Ensaio clínico randomizado (ECR). Sem restrição de período ou idioma. Texto completo ou resumo de dado. Desfechos clínicos e não intermediários.

BUSCA

Encephalitis AND (((((Immunoglobulin OR Immunoglobulins OR Globulins)) AND ((Autoimmune OR Autoimmune Diseases OR N-methyl-D-aspartate receptor OR NMDAR OR leucine-rich OR glioma-inactivated protein-1 OR LGI1 OR contactin-associated protein-2 OR Caspr2 OR α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor OR AMPAR OR γ -aminobutyric acid-A receptor OR GABAAR OR γ -aminobutyric acid-B receptor OR GABABR OR Glycine R) OR (N-methyl-D-aspartate receptor OR NMDAR OR leucine-rich OR glioma-inactivated protein-1 OR LGI1 OR contactin-associated protein-2 OR Caspr2 OR α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor OR AMPAR OR γ -aminobutyric acid-A receptor OR GABAAR OR γ -aminobutyric acid-B receptor OR GABABR OR Glycine R)))) = 3036

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS TRABALHOS.

- 1.** Pacientes Com Encefalite Autoimune Paraneoplásica.
- 2.** Tratados Com Imunoglobulina.
- 3.** Desenho De Estudo: Série De Casos Ou Coortes Observacionais Ou Ensaio Clínicos.
- 4.** Sem Limite De Período.
- 5.** Idiomas: Português, Inglês, Espanhol, Italiano.

Avaliação de estudos pelo título, desenho do estudo e idioma selecionou 450. A avaliação de resumos e a seleção final resultaram em 33 artigos, a saber:- 32228575 32123047 31782181 31874360 31796119 31473641 30449706 31286710 30979857 30182259 30177907 29166136 29759996 28585453 28935354 28959704 29399043 28154970 28150403 26940288 27632180 27242065 27776544 27056053 27428233 26694143 26889260 26770517 26277996 25465439 23290630 20159432 17397768 para análise do texto completo.

Anexos:- Tabela 1 – inclusão e exclusão. Tabela 2 – análise dos textos completos incluídos.

Tabela 3 – Tabela.

Revisão SISTEMÁTICA



Trabalhos selecionados pela estratégia de busca – 3036

Excluídos 2586 por não responder ao PICO em avaliação do título.

Seleção de 450 trabalhos

Seleção por resumo: excluídos 417 sem relação com questão clínica.

Seleção de 33 trabalhos

Avaliação dos textos completos: excluídos 28 – revisão
– Não paraneoplásico – relato de casos – guidelines –
Sem comparação. Tabela 1 anexa.

Selecionados 5 trabalhos – incluídos na avaliação.

RESULTADOS

Onze pacientes de idade média de 63 anos foram avaliados no Hospital de Hebei Medical University, de fevereiro de 2016 a outubro de 2016, com encefalite de etiologia desconhecida e exame positivo para anticorpo receptor (anti-GABA-B) no sangue e/ou no líquido¹³. Cinco pacientes foram diagnosticados com tumor pulmonar de pequenas células. A terapia instituída de início foi medicação sintomática neurológica e imunoterapia de 1ª linha (esteroide e/ou imunoglobulina). Os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão receberam também tratamento específico (cirurgia e/ou quimioterapia e/ou radioterapia). Na avaliação de resultado foi utilizada a escala de Rankin modificada (mRS) para efeito terapêutico (mRS <2: quadro neurológico completo, mRS 2: melhora neurológica parcial) e resultado funcional (mRS 2: prognóstico favorável, mRS > 2: prognóstico ruim). Nos pacientes oncológicos a evolução da escala mRS foi em 2 pacientes 2 → 1 (resposta completa), em 1 paciente de 3 → 2 (resposta parcial), 1 paciente de 4 → 3 (resposta parcial), e outro de 5 → 5 (sem resposta).¹³ (Tabela 3 anexa).

Revisão SISTEMÁTICA

No Peking Union Medical College Hospital, entre junho de 2011 e outubro de 2014, foram avaliadas 10 mulheres com idade média de 23 anos com diagnóstico de teratoma ovariano associado à encefalite paraneoplásica com anticorpo contra receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR) positivo.²⁴ Após ressecção de tumores, todas as pacientes receberam imunoterapia de primeira linha com terapia de imunoglobulina intravenosa (IVIG) associada ou não ao corticoide e plasmaferese. Em caso de falha, uma 2ª linha de medicação foi instituída. Nove pacientes tiveram um alívio significativo dos sintomas neurológicos no tempo médio de seguimento de 14,2 meses, com tempo de alívio dos sintomas de $13,7 \pm 5,5$ dias após a cirurgia²⁴.

Um estudo observacional multi-institucional (2007–2012) avaliou 135 pacientes com anticorpos NMDAR positivo determinados no soro ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) e que preencheram os critérios previamente relatados.³¹ Nos hospitais das universidades da Pensilvânia e Barcelona, todos outros pacientes foram coletados em 200 centros em todo o mundo (32 países) com total de 577 pacientes. O tratamento, que não tinha um protocolo predefinido, incluiu imunoterapia de primeira linha (esteroides, imunoglobulina, plasmaferese), imunoterapia de segunda linha (rituximabe, ciclofosfamida) e remoção de tumor. Na avaliação de resultados, os anticorpos foram avaliados no início dos sintomas e em 4, 8, 12, 18 e 24 meses. De 501 pacientes (acompanhamento médio de 24 meses): 472 (94%) foram tratados com imunoterapia de primeira linha ou remoção de tumor com melhora em 251 pacientes (53%) em 30 dias. A terapia de primeira linha falhou em 221 pacientes, destes 125 (57%) receberam tratamento de segunda linha com melhora frente aos que não o fizeram (OR 2,69, IC 1,24 a 5,80, $p = 0,012$).

Nos primeiros 24 meses, 394 pacientes dos 501 alcançaram um bom resultado (mRS de 0 a 2 na média de 6 meses) e continuaram a melhorar por 18 meses após o início dos sintomas, com óbito de 30 pacientes. Os preditores de bom resultado foram tratamento precoce (OR 0,62, IC 0,50 a 0,76, $p < 0,0001$) e falta de admissão na UTI (OR 0,12, IC 0,06 a 0,22, $p < 0,0001$).³¹

Uma análise retrospectivamente de 24 pacientes com diagnóstico de encefalite e déficit neuropsiquiátrico recém-adquiridos por exames para receptor anti-NMDA positivo em um centro médico de Taiwan⁹. Todos foram medicados com corticoide e/ou imunoglobulina e/ou plasmaferese com terapia de 1ª linha. Com falha de tratamento em 14, estes receberam uma medicação chamada de

2ª linha com imunoglobulina e rituximabe e/ou ciclofosfamida. Não houve um braço comparativo de terapia. Dezesete pacientes foram internados em unidade de terapia intensiva devido ao nível de consciência alterado, estado epilético e insuficiência respiratória eminente. O tempo médio de internação foi de 60,38 +/- 62,2 dias. Isso pode ser devido a uma maior conscientização dos médicos em combinação de terapia. Nos primeiros 6 meses, 20 pacientes (20/24), ou seja, 83% alcançaram um bom resultado com mRS ≤ 2 e 15 pacientes (15/24), ou seja, 62,5% se recuperaram completamente.⁹ Trinta e três paciente (21 mulheres e 12 homens), com idade média de 29,7 anos, com diagnóstico de encefalite, anormalidades neuropsiquiátricas e exame positivo anti-NMDAR no líquido associado ou não a outros diagnósticos e que foram atendidos no Departamento de Neurologia do Beijing Xuan Wu Hospital entre janeiro de 2011 a dezembro de 2013.²⁸ O tratamento utilizando corticoides, imunoglobulina intravenosa e troca de plasma de forma isolada ou em combinação terapia é denominado de primeira linha. Ciclofosfamida ou azatiopropina foram utilizados na falha da 1ª linha de forma isolada ou em combinação. Na avaliação de resultados, a escala de Rankin modificada (mRS) foi utilizada para estimar o estado neurológico: mRS = 0 correspondente à restauração completa; mRS = 1-2 correspondente à melhora significativa; mRS > 2 correspondentes à melhora parcial. O resultado do tratamento de 3 dos 33 pacientes com teratoma foi: uma paciente de 29 anos tratada com imunoglobulina por 9 dias mais medicações sintomáticas apresentou recuperação gradual em avaliação por 2 meses e mRS = 3. Em outra de 34 anos, a medicação utilizada foi corticoide em associação com imunoglobulina e sintomáticos, a recuperação foi total na avaliação em 3 meses com mRS = 0. A terceira paciente de 23 anos foi medicada com corticoides, imunoglobulina e plasmaférese tendo apresentado melhora gradual em avaliação de 12 meses e mRS=3 (tabela 4 - anexa)²⁸

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Após busca detalhada na literatura, não encontramos ensaio clínico randomizado tratando especificamente da dúvida clínica levantada. Obtivemos uma relação de coortes observacionais, relato de casos e revisões. Essas também não respondiam à comparação de drogas proposta no PICO. Nas análises dos estudos coorte selecionados não há diretriz clara da conduta terapêutica

Revisão SISTEMÁTICA

para a encefalite paraneoplásica. As terapias não são apresentadas ou testadas de forma isolada, mas sempre associadas de várias maneiras como de 1ª linha – esteroide, imunoglobulina, plasmaferese e como 2ª linha rituximabe, ciclofosfamida, azatioprina, devido à gravidade dos casos e, também, muitas vezes pela ineficácia da terapia inicialmente escolhida, situação esta que leva o médico a optar por outras terapias e suas associações. Isso mostra uma aparente contradição de que quanto mais você trata, pior o resultado, mas na verdade é: quanto pior o paciente está, mais tratamentos são mesclados. Assim as terapias e associações parecem ser semelhantes em relação à eficácia, com qualidade da evidência baixa.

RECOMENDAÇÃO.

As evidências disponíveis comparando corticosteroides com imunoglobulina no tratamento de pacientes com quadro clínico de encefalite paraneoplásica são limitadas e de qualidade baixa, com poucos pacientes estudados por meio de relato de casos e coortes observacionais. Portanto, não há evidência consistente disponível no momento que permita estimar o benefício e/ou o risco do uso da imunoglobulina em comparação ao uso atual de corticosteroides nesses pacientes.

Este trabalho foi elaborado tendo a participação de membros do Comitê estadual de Medicina Baseada em Evidência Científica das Unimeds do Estado de São Paulo, por meio de reuniões (virtuais).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li TR, Zhang YD, Wang Q, Shao XQ, Li ZM, Lv RJ. Intravenous methylprednisolone or immunoglobulin for anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody autoimmune encephalitis: which is better? *BMC Neurosci* 2020; 21(1):13. doi: 10.1186/s12868-020-00561-9. PMID: 32228575.
2. Muñoz-Lopetegui A, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, Bastiaansen AEM, Nagtzaam MMP, Hulsenboom ESP, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(3): e696. doi: 10.1212/NXI.0000000000000696. PMID: 32123047.

3. Zhang L, Lu Y, Xu L, Liu L, Wu X, Zhang Y, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with accompanying ovarian teratoma in female patients from East China: Clinical features, treatment, and prognostic outcomes. *Seizure* 2020; 75:55-62. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.016. PMID: 31874360.
4. Dubey D, Britton J, McKeon A, Gadoth A, Zekeridou A, Lopez Chiriboga SA, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol* 2020; 87: 313-323. doi: 10.1002/ana.25655. PMID: 31782181.
5. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, Danlos FX, Kostine M, Brosseau S, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):337. doi: 10.1186/s40425-019-0821-8. PMID: 31796119
6. Liu H, Edson RS. Thymoma associated paraneoplastic encephalitis (TAPE), a potential cause of limbic encephalitis. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e230709. doi: 10.1136/bcr-2019-230709. PMID: 31473641.
7. Zhang X, Wang C, Zhu W, Wang B, Liang H, Guo S. Factors Affecting the Response to First-Line Treatments in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *J Clin Neurol* 2019; 15: 369-375. doi: 10.3988/jcn.2019.15.3.369. PMID: 31286710.
8. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology* 2019; 92(19): e2185-e2196. doi: 10.1212/WNL.00000000000007475. PMID: 30979857.
9. Kong SS, Chen YJ, Su IC, Lin JJ, Chou IJ, Chou ML, et al. Immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: Experience from a single center in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2019; 60(4): 417-422. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.10.006. PMID: 30449706.
10. Melamud LI, Fernández VC, Manin A, Villa AM. Autoimmune encephalitis and immune therapy: lessons from Argentina. *Acta Neurol Belg* 2020; 120(3):565-572. doi: 10.1007/s13760-018-1013-x. PMID: 30182259.
11. Chen Z, Wu D, Wang K, Luo B. Cognitive Function Recovery Pattern in Adult Patients with Severe Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Longitudinal Study. *Front Neurol* 2018; 9:675. doi: 10.3389/fneur.2018.00675. PMID: 30177907
12. Chiang S, Garg T, Hu A, Amin H, Davalos-Balderas A, Alfradique-Dunham I, et al. Pearls & Oysters: Relapse of anti-NMDA receptor encephalitis after prior first- and second-line immunotherapy. *Neurology* 2018; 90: 936-939. doi: 10.1212/WNL.0000000000005517. PMID: 29759996.
13. Cui J, Bu H, He J, Zhao Z, Han W, Gao R, et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci* 2018; 128(7):627-633. doi: 10.1080/00207454.2017.1408618. PMID: 29166136.
14. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, Tominaga N, Nonoda Y, Hara A, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(6): e396. doi: 10.1212/NXI.0000000000000396. PMID: 28959704.
15. Wang Y, Zhang W, Yin J, Lu Q, Yin F, He F, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children of Cen-

tral South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol* 2017; 312:59-65. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.005. PMID: 28935354.

16. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 11:1756285617722347. doi: 10.1177/1756285617722347. PMID: 29399043.

17. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, Blum S, Gillis D, Finke C, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018; 40(3):234-252. doi: 10.1080/13803395.2017.1329408. PMID: 28585453.

18. Bartolini L, Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol* 2017; 264(4):647-653. doi: 10.1007/s00415-017-8407-1. PMID: 28154970.

19. Hattori Y, Yamashita Y, Mizuno M, Katano K, Sugiura-Ogasawara M, Matsukawa N. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis associated with mature cystic teratoma of the fallopian tube. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43(2):412-415. doi: 10.1111/jog.13221. PMID: 28150403.

20. Abdul-Rahman ZM, Panegyres PK, Roeck M, Hawkins D, Bharath J, Grolman P, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with an imaging-invisible ovarian teratoma: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10(1):296. doi: 10.1186/s13256-016-1067-4. PMID: 27776544.

21. Huang Q, Wu Y, Qin R, Wei X, Ma M. Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2016; 263(12):2446-2455. doi: 10.1007/s00415-016-8282-1. PMID: 27632180.

22. Li Z, Cui T, Shi W, Wang Q. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(28):e4244. doi: 10.1097/MD.0000000000004244. PMID: 27428233.

23. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC; IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(11):1180-1192. doi: 10.1111/dmcn.13159. PMID: 27242065.

24. Bai Y, Guan Q, Jiang J, Zhang Z. Treatment principles of ovarian teratoma with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(3):623-9. doi: 10.1007/s00404-016-4050-9. PMID: 27056053.

25. von Rhein B, Wagner J, Widman G, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(1): 134-141. doi: 10.1111/ane.12575. PMID: 26940288.

26. Yu J, Yu X, Fang S, Zhang Y, Lin W. The Treatment and Follow-Up of Anti-LGI1 Limbic Encephalitis. *Eur Neurol* 2016; 75(1-2):5-11. doi: 10.1159/000441944. PMID: 26694143.

27. Liu J, Li M, Li G, Zhou C, Zhang R. Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 limbic encephalitis: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2016; 11(1):315-317. doi: 10.3892/etm.2015.2866. PMID: 26889260.

28. Huang X, Fan C, Wu J, Ye J, Zhan S, Song H, et al. Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(10):18927-35. PMID: 26770517.

29 Liu J, Wang D, Xiong Y, Liu B, Liu M. Anti-NMDAR Encephalitis of 11 Cases in China - Detailed Clinical, Laboratory and Radiological Description. *Eur Neurol* 2015;74(1-2):73-8. doi: 10.1159/000435953. PMID: 26277996.

30. Dubey D, Konikkara J, Modur PN, Agostini M, Gupta P, Shu F, et al. Effectiveness of multimodality treatment for autoimmune limbic epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16(4):494-9. doi: 10.1684/epd.2014.0703. PMID: 25465439.

31. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1. PMID: 23290630.

32. Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, Apiwattanakul M, Sokol DK. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol* 2010; 42(3):213-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.003. PMID: 20159432.

33. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2 Suppl 1): S57-107. doi: 10.1016/j.tmr.2007.01.002.

Revisão SISTEMÁTICA

Tabela 1 – estudos excluídos – encefalite autoimune

Estudo	Desenho	Motivo exclusão
Li tr (2020)	Revisão	Revisão
Munöz la (2020)	Coorte retrospectiva	Não paraneoplásica
Zhang l (2020)	Coorte retrospectiva	Sem comparação
Dubey d (2019)	Ecr	Não paraneoplásica
Mason g (2019)	Coorte	Sem comparação
Liu h (2019)	Relato de caso	Relato de caso
Zhang x (2019)	Coorte retrospectiva	Sem comparação
De bruijn maam (2019)	Coorte observacional	Não paraneoplásica
Melamud li (2018)	Revisão de prontuário	Não paraneoplásica
Chen z (2018)	Coorte	Não paraneoplásica
Chiang s (2018)	Relato de caso	Não paraneoplásica
Iizuka t (2017)	Serie de casos	Sem imunoglobulina
Wang y (2017)	Coorte retro	Crianças
Shin yw (2017)	Coorte observacional	Revisão
Mackeen g (2017)	Revisão sistemática	Revisão
Bartolini l (2017)	Pesquisa eletrônica	Decisão de tratamento
Hattori y (2017)	Relato de caso	Relato de caso
Abdul-rahman (2016)	Coorte	Relato de caso
Huang q (2016)	Coorte observacional	Não paraneoplásica
Li z (2016)	Coorte	Não paraneoplásica
Nosadini m (2016)	Coorte retrospectiva	Crianças
Von rhein b (2017)	Coorte retrospectiva	Não paraneoplásica

Yu j (2016)	Coorte retro	Sem comparação
Liu.J (2016)	Relato de caso	Sem imunoglobulina
Liu j (2015)	Revisão	Relato de caso
Dubey d (2014)	Revisão relato de casos	Não paraneoplasica
Breese eh (2010)	Relato de caso	Relato de caso
Feasby t (2007)	Revisão	Guideline

Tabela 2 - característica dos estudos incluídos

Estudo	População	Intervenção	Comparação	Outcome	Tempo de seguimento
Cui J 2018 ¹³	Suspeita de encefalite com anticorpos receptores anti-GABAB de etiologia desconhecida. 5 pacientes com tumor de pequenas células (N: 11)	Imunoterapia em primeira linha + tratamento padrão para câncer de pulmão (cirurgia e/ou QT e/ou RT)	Corticoide associado ou não	Resposta neurológica e funcional completa; resposta parcial e sem resposta	11 meses
Bai Y 2016 ²⁴	Teratoma ovariano associado a encefalite anti-NMDAR. Tratadas com ressecção do TU e imunoterapia combinada ou não (N: 10)	Imunoterapia de primeira linha imunoglobulina intravenosa (IVIG) (N: 3)	Associado a corticoide e/ou plasmafereze (N: 7)	Melhora dos sintomas mentais e neurológicos	14,2 meses
Titulaer MJ 2013 ³¹	Encefalite autoimune (N: 577)	Imunoterapia de primeira linha (corticosteroides, IVIG ou troca de plasma isoladamente ou combinada)	Segunda linha a imunoterapia (rituximabe ou ciclofosfamida isolada ou combinada).	Melhora mRS, sem internação em UTI, tratamento precoce, baixa gravidade	24 meses

Revisão SISTEMÁTICA

Kong SS 2019 ⁹	Encefalite autoimune positiva para receptor anti-NMDA (N: 16) 3 neoplasias	Corticoide e/ou imunoglobulina e/ou plasmaferese como 1ª linha (N: 24) (14 receberam 2ª linha com imunoglobulina e rituximabe e/ou ciclofosfamida) Nenhum paciente foi tratado com IVIG isoladamente	Estudo não comparativo	Recorrência, complicações, admissão em UTI	6 meses
Huang X 2015 28	Encefalite Autoimune (N: 33) anti-NMDAR Teratoma de Ovário (3) Tu cervical (1)	Antiretroviral (N: 20) 1ª linha com imuno esteroide e plasmaferese (N: 33) Nenhum dos pacientes recebeu IGIV isoladamente	Estudo não comparativo	Tempo de Hospitalização Recuperação Plena (assintomáticos) e parcial (sintomas leves residuais)	7.8 meses

Tabela 3 – resultados pacientes com Ca de pulmão¹³

Pacientes	Tumor	Imunoterapia	Tumor tratamento	Terapia anti-epilética	Resposta ao tratamento	Inicial → follow-up mRS	Follow-up Meses
1	SCLC	Cort	Cirurgia	sim	Completa	2 → 1	11
5	SCLC	IVlg + Cort	QT + Rad	sim	Completa	2 → 1	14
8	SCLC	IVlg	Cirurgia/QT	sim	Parcial	4 → 3	12,5
9	SCLC	IVlg	Cirurgia/QT	sim	Sem resp	5 → 5	7
11	SCLC	IVlg + Cort	QT	sim	Parcial	3 → 2	7

SCLC=câncer de pulmão de pequenas células; IVlg = imunoglobulina IV; Cort = corticoides. QT= quimioterapia. Rad = radioterapia. mRS = modified Rankin Scale score

Tabela 4 – Resultados pacientes com teratoma²⁸

Idade (anos)	Duração terapia (dias)	Corticoides	Imunoglobulina	Plasmaferese	Outras drogas	Follow-up (meses)	Curso Clínico	mRS
29	9	sim	não	não	sim	2	G	3
34	20	sim	sim	não	sim	3	F	0
23	10	Sim	sim	sim	sim	12	G	3

Outras drogas – aciclovir – anticonvulsivantes – antiepiléticos; Curso Clínico – G melhora gradual; F melhora total