

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 20 Câmara Cível

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006545

**IDADE:** 54 anos

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: G05

**PEDIDO DA AÇÃO:** Encefalite autoimune

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMSP 152.431

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento é de uso domiciliar ou de uso hospitalar/ambulatorial? Consta na bula do medicamento indicação para encefalite autoimune (medicamento off-label? O medicamento consta do rol de cobertura obrigatória pelos planos de saúde, editado pela ANS? Caso negativo, existem outros medicamentos igualmente eficazes para o tratamento da parte autora, e, não havendo, o medicamento solicitado (Privigen ou Kiovig) possui comprovada eficácia para patologia da requerente? E, ainda, existe recomendação da Conitec ou de órgão de avaliação de tecnologias em saúde com renome internacional para uso de tal medicamento para o quadro em análise?

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação médica apresentada datada de 10/06/2024, trata-se de **paciente de 54 anos, com diagnóstico encefalite autoimune. Internação recente em 13/05/2024 por pneumonia aspirativa com necessidade de internação em CTI e entubação orotraqueal. Vinha com piora do padrão ventilatório, nos últimos meses, principalmente a noite com estridor laríngeo, além de disfagia, disfonia, dificuldade de deambulação, e oftalmoparesia. Apresentando ao exame neurológico, fraqueza muscular em membros inferiores, fasciculações e exaltação de reflexos, sinais de parkinsonismo e oftalmoparesia horizontal.**

**Ressonância de crânio teto mesencefálico com aparência retificada discretamente contava e índice de parkinsonismo alterado 19,5. Eletroneuromiografia desnervação aguda e reiteração crônica difusa em miotomos centrais (bulvbares), cervicais, torácicos e lombossacrais. Polissonografia apneia obstrutiva grau moderado/acentuado. Pela gravidade do quadro neurológico, optado por realizar ciclo de imunoglobulina e rituximabe, durante internação, apresentando boa resposta clínica alta em 30/06/2024, com melhora do distúrbio do sono, estridor e das fasciculações. Necessita de novo ciclo de imunoglobulina humana 10% (Privigen ou Kiovig) 30g/ por dia, durante 5 dias, diante da boa resposta clínica com intuito de manutenção da imunossupressão até que o rituximabe exerça seu efeito pleno.**

**A encefalite autoimune (EA), outrora chamada de encefalite límbica, é um distúrbio inflamatório do sistema nervoso central (SNC) com consequente degeneração de neurônios, afetando principalmente estruturas límbicas, nomeadamente o hipocampo, amígdala, frontobasal e regiões insulares, com um espectro de sintomas, mais comumente caracterizado por um comprometimento progressivo e subagudo da memória de curto prazo, características psiquiátricas e convulsões. Já foi considerada uma doença rara, de etiologia paraneoplásica e com mau prognóstico. Os avanços atuais da neuro-onco-imunologia com a descoberta dos anticorpos dirigidos à superfície da membrana, permitiram reconhecer sua etiologia e descartar, na grande parte dos casos a existência de neoplasia subjacente. A EA pode ser classificada em tipos distintos conforme sua associação a anticorpos em EA:**

- anti-receptor NMDA: o tipo mais comum de EA. Nesse tipo, os anticorpos atacam o receptor NMDA no cérebro. Afeta frequentemente mulheres jovens e crianças, podendo causar convulsões, movimentos faciais, psicose e outros sintomas.**
- anti-receptor GABA-B: relacionado a um tumor, frequentemente câncer de pulmão de pequenas células. Pode causar convulsões, confusão**

- mental e perda de memória. A idade média de diagnóstico é de 60 anos.
- **anti-receptor GABA-A:** é comum seu diagnóstico por volta dos 40 anos, mas crianças também podem desenvolvê-la. Pode causar convulsões, distúrbios do movimento e alterações no pensamento e no comportamento.
  - **anti-receptor AMPA:** geralmente afeta mulheres e pode causar confusão mental e perda de memória. A idade média do diagnóstico é de 62 anos.
  - **límbica anti-LGI1:** tende a afetar homens. Pode causar perda de memória, confusão e convulsões. A idade média do diagnóstico é de 60 anos.
  - **associada ao anticorpo anti-CASPR2:** pessoas frequentemente apresentam sintomas como confusão mental, perda de memória, insônia, dor neuropática e outros. Também pode causar uma doença rara conhecida como síndrome de Morvan. A síndrome de Morvan pode causar alucinações, perda de memória, alterações na pressão arterial e câibras dolorosas. Homens são mais propensos a desenvolver esse tipo de EA. A idade média do diagnóstico é de 60 anos.
  - **Doença anti-IgLON5:** surge sintomas relacionados ao sono, incluindo alterações comportamentais e movimentos após adormecer. A idade média do diagnóstico é de 64 anos

Todas as formas apresentam reversibilidade dos sintomas com o tratamento, entretanto as paraneoplásicas são de pior prognóstico.

Dada a diversidade de sintomas na apresentação, o diagnóstico diferencial é um verdadeiro desafio e frequentemente se faz tardiamente. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a encefalite herpética, já vez que ambas têm apresentação clínica e radiológica semelhantes e podem ter desfecho fatal sem tratamento. O surgimento de febre e afasia são altamente indicativos de etiologia herpética, enquanto que os sintomas psiquiátricos são característicos da EA. **Como a forma mais comum manifesta-se com alterações de comportamento os**

**pacientes com EA são inicialmente, observados por um psiquiatra, pois, clinicamente, a síndrome clássica evolui ao longo de dias ou semanas e inclui alterações psiquiátricas, com déficit cognitivos, perda de memória de curto prazo ou episódica que rapidamente progride e pode evoluir para demência, irritabilidade, depressão, alucinações, perturbações de personalidade, distúrbios do sono e/ou estado confusional. As crises convulsivas são comuns e podem preceder em meses o início do déficit cognitivo. Muitos pacientes apresentam sintomas que sugerem o envolvimento de outras áreas do sistema nervoso. Também é comum presença de alterações da consciência, problemas de memória, dificuldade de linguagem, movimentos involuntários, insônia no início do quadro e sonolência excessiva na recuperação, cefaleia, fraqueza ou alterações de sensibilidade em várias partes do corpo, dificuldade com a fala, alterações visuais, perda do equilíbrio, alterações do paladar, agitação frequente. As principais complicações são as convulsões, a falta de ar com risco de insuficiência respiratória, febre; problemas com as funções autonômicas a saber: frequência cardíacas pressão arterial, digestão e micção Os sintomas costumam piorar com o tempo .**

Apesar de seu crescente reconhecimento como uma causa rara de estado mental alterado, a EA **continua sendo um diagnóstico de exclusão com causas mais comuns, frequentemente identificadas durante a avaliação diagnóstica padrão. Para o diagnóstico é necessário a realização de painéis especializados de anticorpos séricos, exame do líquido cefalorraquidiano, eletroencefalograma e exames de neuroimagem. Os achados dos exames de imagem podem ser bastante variáveis, mas o reconhecimento de alterações características nas estruturas límbicas sugestivas de EAI é um passo fundamental para o potencial diagnóstico.**

**A EA é uma emergência médica e o tratamento precoce é fundamental para evitar danos neurológicos permanentes. A literatura**

reforça que o reconhecimento de síndromes clínicas, métodos confiáveis de diagnóstico e imunoterapia dirigida precoce podem levar a um desfecho favorável nesta doença, se associa à índices de morbidade e mortalidade significativos se não tratada. Assim o diagnóstico precoce e o rápido início do tratamento são cruciais para a reversibilidade dos sintomas da EA favorecendo um bom prognóstico, já que a doença pode ser grave e levar a danos permanentes se não for tratada. Como nas demais doenças autoimunes, o tratamento preconizado baseia-se sempre no tratamento medicamentoso com drogas imunodepressoras (sobretudo a prednisona) e drogas estimulantes da imunidade, como a imunoglobulina, além da extirpação do tumor quando ele é a causa. A resposta imunológica aos agentes imunoterápicos de primeira linha (corticosteróides, imunoglobulina intravenosa, troca de plasma e imunoadsorção) é justa, mas aproximadamente metade ou mais dos pacientes recebem imunoterapia de segunda linha (rituximabe e ciclofosfamida). Uma pequena mas significativa proporção de pacientes é refratária a todas as terapias de primeira e segunda linha e requer tratamento adicional. As EA associada a anticorpos contra antígenos na membrana celular/sinápticos apresentam ótimo prognóstico se tratadas precocemente. Cerca de 80% dos doentes apresentam melhora neurológica e radiológica com tratamento com altas doses de corticóides, imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese. Por último, e apesar de muitas vezes a reversão dos sinais e sintomas ser bem sucedida, **vários doentes que recuperam continuam em risco de recidivas**. As readmissões hospitalares, a permanência de perturbações psiquiátricas, nomeadamente do humor, ansiedade crônica e problemas sociais, tais como, desemprego e deterioração das relações interpessoais, levam a um acréscimo de custos diretos e indiretos associados à EA. O seu seguimento e orientação adequados devem ser reforçados por equipa multidisciplinar.

A **imunoglobulina humana é uma imunoglobulina polivalente,**

purificada de plasma humano de milhares de doadores, garantindo amplo e consistente espectro de anticorpos opsonizantes e neutralizantes contra bactérias, vírus, toxinas bacterianas e outros agentes patogênicos. Tem sido o tratamento de escolha em vários países nas imunodeficiências primárias, síndrome de Guillian Barré, polineuropatias e EA. Sua eficácia em muitas situações é similar à da plasmaférese, com a vantagem de evitar as complicações inerentes a esta segunda modalidade terapêutica (hipotensão, necessidade de cateter venoso e trombofilia, além de aparelhagem própria e pessoal qualificado). Vale ressaltar que conforme o **Projeto Diretriz da Associação Brasileira de Medicina (AMB) EA paraneoplásica e neoclássicas, a despeito das evidências disponíveis comparando corticoides com imunoglobulina, essas são limitadas e de qualidade baixa**, com poucos pacientes estudados por meio de relato de casos e coortes observacionais. **Portanto, neste tipo de EA 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.**

**Pode considerar iniciar a imunossupressão a longo prazo após o primeiro ataque em pacientes com apresentação inicial grave ou fatores de risco para recaída (por exemplo, bandas oligoclonais persistentemente positivas), com agentes de longo prazo e corticosteróides orais de curto prazo. A duração da imunossupressão a longo prazo depende da taxa de recidiva, gravidade da recidiva e tolerabilidade do agente imunossupressor.**

**No Sistema Único de Saúde (SUS) seu uso é restrito às situações específicas como a descrita no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Guillian Barré. Inexiste referências quanto a sua dispensação em quadro de EA. A imunoglobulina humana tem cobertura obrigatória listado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para diversas indicações. A cobertura é garantida sempre que houver uma justificativa médica**

sólida e baseada em evidências científicas, independentemente de a doença específica estar explicitamente listada para aquela indicação no rol. A lei dos planos de saúde determina que o plano pode estabelecer quais doenças serão cobertas, mas não pode limitar o tipo de tratamento prescrito pelo médico para aquela doença

**Conclusão:** paciente paciente de 54 anos, com encefalite autoimune. **Internação** recente em 13/05/2024 por pneumonia aspirativa com necessidade de internação em CTI e entubação orotraqueal. Vinha com piora do padrão ventilatório, nos últimos meses, principalmente a noite com estridor laríngeo, além de disfagia, disfonia, dificuldade de deambulação, e oftalmoparesia. Ao exame neurológico, fraqueza muscular em membros inferiores, fasciculações e exaltação de reflexos, sinais de parkinsonismo e oftalmoparesia horizontal. Ressonância de crânio teto mesencefálico com aparência retificada discretamente contava e índice de parkinsonismo alterado 19,5. Eletroneuromiografia desnervação aguda e reiteração crônica difusa em miotomos centrais (bulbares), cervicais, torácicos e lombossacrais. Polissonografia apneia obstrutiva grau moderado/acentuado. Pela gravidade do quadro neurológico, optado por realizar ciclo de imunoglobulina e rituximabe, durante internação, apresentando boa resposta clinica alta em 30/06/2024, com melhora do distúrbio do sono, estridor e das fasciculações. Necessita de novo ciclo de imunoglobulina humana 10% (Privigen ou Kiovig) 30g/ por dia, durante 5 dias, diante da boa resposta clínica com intuito de manutenção da imunossupressão até que o rituximabe exerça seu efeito pleno.

A EA é um distúrbio inflamatório do SNC com conseqüente degeneração de neurônios, afetando principalmente estruturas límbicas, nomeadamente o hipocampo, amígdala, frontobasal e regiões insulares, com um espectro de sintomas, mais comumente caracterizado por um comprometimento progressivo e subagudo da memória de curto prazo, características psiquiátricas e convulsões. Seu

**diagnóstico é um desafio e uma vez estabelecido o tratamento preconizado baseia-se sempre em drogas imunodepressoras (sobretudo a prednisona) e drogas estimulantes da imunidade, como a imunoglobulina, além da extirpação do tumor quando ele é a causa. Há consenso que a imunoterapia dirigida precoce pode levar a um desfecho favorável nesta doença associada à morbidade e mortalidade significativas quando não tratada. A resposta imunológica aos agentes imunoterápicos de primeira linha (corticosteróides, imunoglobulina intravenosa, troca de plasma e imunoadsorção) é justa, mas aproximadamente metade ou mais dos pacientes recebem imunoterapia de segunda linha (rituximabe e ciclofosfamida). Uma pequena mas significativa proporção de pacientes é refratária a todas as terapias de primeira e segunda linha e requer tratamento adicional. Cerca de 80% dos doentes apresentam melhora neurológica e radiológica com altas doses de corticóides, imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese. Assim tão logo se suspeite e tenha o diagnóstico, o tratamento precoce e rápido deve ser instituído. A corticoterapia e a imunoglobulina humana parecem cruciais para alteração do desfecho da doença nas formas não neoplásicas ou paraneoplásicas, para as quais as evidências disponíveis não permitem estimar o benefício e/ou o risco do uso da imunoglobulina. Diante do exposto, considerando que o diagnóstico EA sem a classificação da mesma não é possível afirmar quando a indicação da imunoglobulina ao mesmo, mas é fundamental destacar que a necessidade do paciente receber o quanto antes o tratamento mais adequado de modo a evitar sequelas graves. Pode considerar iniciar a imunossupressão a longo prazo após o primeiro ataque em pacientes com apresentação inicial grave ou fatores de risco para recaída (por exemplo, bandas oligoclonais persistentemente positivas), com agentes de longo prazo e corticosteróides orais de curto prazo. A duração da imunossupressão a longo prazo depende da taxa de recidiva, gravidade da recidiva e tolerabilidade do agente**

imunossupressor.

No SUS seu uso é restrito às situações específicas como a descrita no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Guillian Barré. Inexiste referências quanto a sua dispensação em quadro de EA. A imunoglobulina humana tem cobertura obrigatória listado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para diversas indicações. A cobertura é garantida sempre que houver uma justificativa médica sólida e baseada em evidências científicas, independentemente de a doença específica estar explicitamente listada para aquela indicação no rol. A lei dos planos de saúde determina que o plano pode estabelecer quais doenças serão cobertas, mas não pode limitar o tipo de tratamento prescrito pelo médico para aquela doença

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- 1) Gonçalves ALS, Venâncio A, Sousa GD. A Importância do Diagnóstico Diferencial de Encefalite Límbica Autoimune. **PsiLogos** 2016; 1(14):66-77. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/psilogos/article/view/8931/8954>.
- 2) Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? **Arq Neuropsiquiatr** 2012; 70(10):817-22. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/4KwcSsQnFr6DWPZHVBVHR6RG/?format=pdf&lang=en>.
- 3) Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Encefalite auto-imune: atualizações recentes e desafios emergentes. **J Clin Neurosci** 2014;21(5):722-30. Disponível em: [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(13\)00487-6/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(13)00487-6/fulltext)
- 4) Cafalli CZ, Amorim EZ, Silva FRV, Alves Junior JM, Anhesini MR, e Bernardo WM. Projeto diretrizes AMB. Encefalites autoimune Bernardo. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/wp-content/uploads/2021/04/ENCEFALITE-AUTOIMUNE-FINAL-17.08.2020.pdf>.
- 5) Ellu MA, Wood G, Tooren HVD, Easton A, Babu A, Michael BD. Update

on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis **Clin Med J**  
2020; 4: 389–92. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385764/>.

6) Ministério da Saúde. Portaria nº 1171 de 19 de novembro de 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Guillain-Barré.. Disponível em:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/20/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Guilain-Barr---ATUALIZADO-11-11-2015.pdf>.

7) Associação Médica Brasileira Projeto Diretrizes. Encefalite autoimune. São Paulo. Agosto de 2020 p. Disponível em:

8) Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. **Am J Neuroradiol**. 2017;38(6):1070-78. Disponível em: [https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC7960083/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=pt&\\_x\\_tr\\_hl=pt&\\_x\\_tr\\_pto=tc](https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC7960083/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=tc)

9) Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PR, Dale RC, Fernandez-Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, AMorse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S.

Pittock SJ, Titulaer M. Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long- term management. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2021;92:897–907. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/92/8/897.full.pdf>

#### **V – DATA:**

14/11/2025 NATJUS – TJMG