



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Encefalite Autoimune com Apresentação Psiquiátrica Predominante: Diagnóstico Diferencial, Biomarcadores e Manejo Imunoterápico

Gabriel Francisco Tadra ¹, Vinicius Coelho Pizzato ¹, Bruno Mazzochi Binotto¹, Luiza Sulzbach Silveira ¹, Eduarda Corrêa Néis ¹, Tonny Venancio de Melo ², Walker Alves Costa ², Marivaldo de Moraes e Silva ³, Luciana Inácia de Souza ⁴, Eduarda Silva Guedes ⁵, Rodrigo Burock de Oliveira ⁵, Valentina Cavalheiro Gomes ⁶, Tâmilis de Azevedo Neves ⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n7p373-392>

Artigo recebido em 10 de Junho e publicado em 10 de Julho de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente a diferenciação diagnóstica, os biomarcadores e o manejo imunoterápico da encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante. **Métodos:** Revisão narrativa estruturada, conduzida em bases biomédicas internacionais e nacionais, com inclusão de revisões, consensos, séries clínicas, estudos diagnósticos e estudos terapêuticos sobre encefalite autoimune, encefalite anti-NMDAR, manifestações psiquiátricas, líquido cefalorraquidiano, biomarcadores e imunoterapia.

Resultados: A encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante pode iniciar-se como psicose, alteração comportamental, síndrome afetiva ou distúrbio do sono, mimetizando transtornos psiquiátricos primários. Em adultos com encefalite anti-NMDAR e apresentação psiquiátrica, séries clínicas descrevem convulsões, desorientação ou confusão, discinesias orofaciais e mutismo ou olhar fixo em 60,4%, 42,6%, 39,1% e 37,4% dos casos, respectivamente. Assim, a distinção diagnóstica depende menos de um marcador isolado e mais da integração entre início agudo ou subagudo, progressão para sinais neurológicos, disfunção cognitiva desproporcional, disautonomia e achados paraclínicos. A ressonância magnética, o eletroencefalograma e o líquido cefalorraquidiano podem ser normais ou inespecíficos nas fases iniciais, o que amplia a zona cinzenta entre inflamação encefálica e transtorno psiquiátrico primário. Nesse contexto, anticorpos pareados em soro e líquido, cadeias leves livres kappa, CD27 solúvel e cadeia leve de neurofilamento podem aumentar a acurácia inferencial. O

tratamento baseia-se em imunoterapia precoce e escalonada, com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese na primeira linha, rituximabe ou ciclofosfamida na segunda linha e terapias emergentes em casos refratários. **Conclusão:** A decisão clínica mais segura resulta de uma cadeia probabilística que combina temporalidade, fenótipo neuropsiquiátrico, biomarcadores, exames paraclínicos e resposta terapêutica.

Palavras-chave: Encefalite autoimune; Líquido cefalorraquidiano; Biomarcadores; Imunoterapia.

Autoimmune Encephalitis with Predominant Psychiatric Presentation: Differential Diagnosis, Biomarkers and Immunotherapeutic Management

ABSTRACT

Objective: To critically analyze diagnostic differentiation, biomarkers and immunotherapeutic management of autoimmune encephalitis with predominant psychiatric presentation. **Methods:** Structured narrative review conducted in international and national biomedical databases, including reviews, consensus statements, clinical series, diagnostic studies and therapeutic studies on autoimmune encephalitis, anti-NMDAR encephalitis, psychiatric manifestations, cerebrospinal fluid, biomarkers and immunotherapy. **Results:** Autoimmune encephalitis with predominant psychiatric presentation may begin as psychosis, behavioral change, affective syndrome or sleep disturbance, thereby mimicking primary psychiatric disorders. In adults with anti-NMDAR encephalitis and psychiatric presentation, clinical series report seizures, disorientation or confusion, orofacial dyskinesias and mutism or staring in 60.4%, 42.6%, 39.1% and 37.4% of cases, respectively. Therefore, diagnostic distinction depends less on a single marker and more on the integration of acute or subacute onset, progression to neurological signs, disproportionate cognitive dysfunction, dysautonomia and paraclinical findings. Magnetic resonance imaging, electroencephalography and cerebrospinal fluid may be normal or nonspecific in early stages, expanding the gray zone between encephalic inflammation and primary psychiatric disorder. In this context, paired serum-CSF antibodies, intrathecal kappa free light chains, soluble CD27 and neurofilament light chain may improve inferential accuracy. Treatment relies on early and escalated immunotherapy, with corticosteroids, intravenous immunoglobulin or plasma exchange as first-line therapy, rituximab or cyclophosphamide as second-line therapy and emerging agents for refractory cases. **Conclusion:** The safest clinical decision results from a probabilistic chain combining temporality, neuropsychiatric phenotype, biomarkers, paraclinical tests and therapeutic response.

Keywords: Autoimmune encephalitis; Cerebrospinal fluid; Biomarkers; Immunotherapy.

Instituições afiliadas:

1. UNIVALI
2. AFYA PALMAS
3. UNIFAMAZ
4. UEPA
5. UNIGRANRIO
6. UNIFEBE
7. UFPA

Autor correspondente: Gabriel Francisco Tadra | gabrieltadra@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A encefalite autoimune tornou-se uma hipótese diagnóstica indispensável no primeiro contato com psicose aguda, catatonia, alteração comportamental ou síndrome afetiva atípica porque, em subtipos como a encefalite anti-NMDAR, a apresentação psiquiátrica pode anteceder a consolidação dos sinais neurológicos. Em adultos com encefalite anti-NMDAR inicialmente avaliados por sintomas psiquiátricos, Gurrera (2019) descreveu convulsões em 60,4%, desorientação ou confusão em 42,6%, discinesias orofaciais em 39,1% e mutismo ou olhar fixo em 37,4%. Portanto, a pergunta clínica inicial não é se a apresentação parece psiquiátrica, mas se sua velocidade, polimorfismo e evolução corporal sustentam uma etiologia inflamatória do sistema nervoso central.

Esse imperativo de suspeita diagnóstica precoce se apoia em uma base nosológica progressivamente consolidada: o estado atual do conhecimento já estabelece que a encefalite autoimune compreende síndromes mediadas por anticorpos contra antígenos de superfície neuronal, proteínas sinápticas ou alvos intracelulares, com manifestações que atravessam neurologia, psiquiatria, infectologia, oncologia e terapia intensiva (Graus et al., 2016; Dalmau; Graus, 2018). Revisões recentes consolidaram os critérios clínicos para diagnóstico provável, o papel da testagem pareada de soro e líquido cefalorraquidiano, a utilidade do eletroencefalograma e da neuroimagem, e a lógica de imunoterapia precoce e escalonada (Venkatesan et al., 2019; Abboud et al., 2021; Binks et al., 2026). Essa base é suficiente para reconhecer o fenômeno, mas ainda não resolve a decisão de fronteira diante de um paciente que chega primeiro à psiquiatria.

A incompletude dessa base, contudo, não é acidental - ela reflete uma assimetria estrutural entre o fenótipo pelo qual o paciente é captado e o fenótipo para o qual os critérios diagnósticos foram construídos. A lacuna surge porque a apresentação psiquiátrica predominante desloca o diagnóstico para um momento anterior ao fenótipo neurológico completo. Nessa fase, a ressonância magnética pode ser normal, o eletroencefalograma pode ser inespecífico, a pleocitose pode estar ausente e os anticorpos podem depender do compartimento testado, de modo que a simples dicotomia entre "orgânico" e "primário" perde valor operacional (Warren et al., 2020; Gilligan; McGuigan; McKeon, 2024). Consequentemente, a prática precisa de uma síntese que una cronologia clínica, sinais de alerta, biomarcadores emergentes e resposta

terapêutica sem transformar cada achado isolado em prova definitiva.

É nesse espaço de incerteza estruturada - entre a suspeita clinicamente necessária e a confirmação metodologicamente exigente - que o presente trabalho se situa. O objetivo é analisar criticamente a diferenciação diagnóstica, os biomarcadores e o manejo imunoterápico da encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante.

METODOLOGIA

Realizou-se revisão narrativa estruturada da literatura sobre encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante, orientada pela pergunta: *“quais elementos clínicos, laboratoriais, eletroencefalográficos, radiológicos e terapêuticos permitem diferenciar encefalite autoimune de transtornos psiquiátricos primários e orientar manejo imunoterápico?”* A busca foi conduzida em maio de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS, com consulta complementar às listas de referências de revisões, diretrizes e artigos de maior centralidade temática.

Foram utilizados os descritores MeSH e termos livres “autoimmune encephalitis”, “anti-NMDA receptor encephalitis”, “antibody-mediated encephalitis”, “psychiatric presentation”, “first episode psychosis”, “neuropsychiatric syndrome”, “cerebrospinal fluid”, “biomarkers”, “neurofilament light chain”, “soluble CD27”, “kappa free light chains”, “electroencephalography”, “magnetic resonance imaging”, “FDG-PET”, “immunotherapy”, “rituximab”, “tocilizumab” e seus equivalentes em português. As combinações empregaram os operadores booleanos AND e OR, priorizando a intersecção entre encefalite autoimune, manifestações psiquiátricas, diagnóstico diferencial, biomarcadores e tratamento.

O período principal de elegibilidade compreendeu publicações de janeiro de 2016 a maio de 2026, porque os critérios clínicos contemporâneos para encefalite autoimune foram consolidados a partir de 2016. Estudos anteriores foram incorporados apenas quando representavam referências conceituais ou clínicas sem substituto metodologicamente equivalente. Incluíram-se revisões sistemáticas, meta-análises, diretrizes, recomendações de especialistas, ensaios clínicos, coortes prospectivas ou

retrospectivas, séries clínicas com definição diagnóstica explícita e estudos de biomarcadores com aplicabilidade neuropsiquiátrica. Excluíram-se resumos de congresso sem texto completo, estudos sem definição de encefalite autoimune, relatos isolados sem contribuição mecanística ou terapêutica clara, artigos sem relação com apresentação psiquiátrica e publicações redundantes da mesma coorte quando uma análise mais completa estava disponível.

A triagem seguiu sequência operacional em quatro etapas: identificação, remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos, e leitura integral dos textos elegíveis. Foram identificados 512 registros, dos quais 139 foram removidos por duplicidade. Entre 373 registros triados por título e resumo, 288 foram excluídos por inadequação temática, desenho insuficiente ou ausência de vínculo com apresentação psiquiátrica. Oitenta e cinco textos foram avaliados integralmente e 42 publicações compuseram a síntese final. A extração priorizou tipo de estudo, população, subtipo de anticorpo, critério diagnóstico, manifestações psiquiátricas, sinais neurológicos associados, achados de líquido cefalorraquidiano, EEG, neuroimagem, biomarcadores, terapia empregada e desfechos funcionais.

A síntese foi organizada por hierarquia inferencial. Assim, recomendações clínicas, revisões sistemáticas e meta-análises foram usadas para estabelecer o eixo de conhecimento consolidado; coortes e séries prospectivas foram usadas para delimitar frequência, sequência temporal e desempenho diagnóstico; estudos mecanísticos e de biomarcadores foram usados para explicar plausibilidade e limites; relatos e pequenas séries foram considerados apenas para terapias emergentes ou cenários refratários. A análise adotou linguagem calibrada ao desenho dos estudos, distinguindo associação, plausibilidade mecanística, utilidade diagnóstica e evidência de efeito terapêutico.

REVISÃO DE LITERATURA

Fenótipo neuroimunológico e apresentação psiquiátrica

A encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante deve ser entendida como uma síndrome neuroimunológica que atravessa categorias clínicas tradicionais, porque autoanticorpos contra antígenos de superfície neuronal podem

alterar função sináptica antes de produzir lesão estrutural detectável. Na encefalite anti-NMDAR, por exemplo, a internalização funcional de receptores glutamatérgicos fornece plausibilidade para psicose, desorganização comportamental, catatonia, distúrbios do sono e disfunção cognitiva, enquanto a progressão para convulsões, discinesias e disautonomia desloca o quadro para encefalite franca (Dalmau et al., 2019). Essa sequência explica por que a primeira impressão psiquiátrica pode ser verdadeira fenomenologicamente, mas insuficiente etiologicamente.

A heterogeneidade por subtipo modifica a velocidade da cadeia clínica. A anti-NMDAR tende a produzir pródromo, sintomas psiquiátricos floridos e rápida entrada de manifestações neurológicas; a anti-LGI1 frequentemente combina crises focais, comprometimento cognitivo e sinais límbicos em adultos mais velhos; a anti-CASPR2 associa-se a fenótipos periféricos e centrais; e a anti-GAD65 pode assumir curso mais arrastado, com resposta imunoterápica menos robusta (Dalmau; Graus, 2018; Binks et al., 2026). Logo, a apresentação psiquiátrica não deve ser usada como categoria única: sua interpretação depende de idade, sexo, tempo de evolução, tipo de anticorpo provável e presença de sinais sistêmicos ou neurológicos.

Essa leitura também impede o erro oposto: transformar todo primeiro episódio psicótico em encefalite autoimune. A inferência só se fortalece quando a psicopatologia é acompanhada por progressão subaguda, flutuação do nível de consciência, crise epiléptica de novo, disfunção autonômica, movimento anormal, disfunção de fala, amnésia desproporcional ou achado paraclínico incompatível com transtorno psiquiátrico primário (Graus et al., 2016; Warren et al., 2020). Portanto, a utilidade do conceito está menos em ampliar indiscriminadamente a investigação e mais em criar um filtro de risco para não perder casos tratáveis.

Tabela 1 – Sinais de alerta para encefalite autoimune em pacientes com apresentação psiquiátrica predominante

Domínio	Achado prioritário	Racional diagnóstico	Implicação prática
Tempo de evolução	Início agudo ou subagudo em dias a semanas	Transtornos psiquiátricos primários podem iniciar de modo agudo, mas a progressão rápida e multidomínio aumenta a probabilidade de encefalite.	Reavaliar diariamente a emergência de sinais neurológicos e antecipar investigação paraclínica.
Cognição	Desorientação, amnésia curta, flutuação atencional	Disfunção desproporcional comprometimento cognitiva sugere encefálico	Priorizar LCR, EEG e neuroimagem mesmo quando a psicose domina

Domínio	Achado prioritário	Racional diagnóstico	Implicação prática
Neurologia	Convulsão de novo, discinesias, distonia, coreia, catatonias, mutismo	difuso ou límbico. A combinação de psicose com sinais motores ou epiléticos reduz a plausibilidade de etiologia psiquiátrica isolada.	o quadro. Acionar neurologia e considerar critérios de encefalite autoimune provável.
Autonomia	Disautonomia, hipoventilação, arritmias, instabilidade térmica	Comprometimento autonômico indica extensão sistêmica e risco crítico.	Monitorização intensiva e manejo simultâneo de suporte e imunoterapia.
Paraclínica	Pleocitose, bandas oligoclonais, EEG ou encefalopático ou epilético, RM compatível	Achado objetivo de inflamação ou disfunção cortical desloca a decisão para investigação neuroimune.	Pesquisar anticorpos em soro e LCR e excluir mimetizadores infecciosos, tóxicos e metabólicos.

Fonte: elaboração própria, a partir da síntese de Graus et al. (2016), Gurrera (2019), Warren et al. (2020), Endres et al. (2022) e Binks et al. (2026).

Diagnóstico diferencial: da suspeita clínica à probabilidade operacional

A diferenciação entre encefalite autoimune e transtorno psiquiátrico primário depende primeiro da cronologia, porque a sequência temporal organiza o valor de cada sintoma. Se a psicose surge isoladamente e permanece estável, a hipótese psiquiátrica primária conserva força; se a psicose se expande em poucos dias para confusão, convulsão, distúrbio do movimento, alteração da fala ou disautonomia, a cadeia causal passa a favorecer encefalite (Gurrera, 2019). Esse raciocínio é mais robusto que a busca por um sintoma “patognomônico”, pois a maioria dos achados isolados tem baixa especificidade.

Os critérios clínicos propostos por Graus et al. (2016) foram desenhados justamente para permitir tratamento antes da confirmação laboratorial definitiva. Eles valorizam início subagudo de memória alterada, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos, associados a novos achados focais, crises, pleocitose ou neuroimagem sugestiva, com exclusão razoável de diagnósticos alternativos. Entretanto, em pacientes avaliados inicialmente pela psiquiatria, Warren et al. (2020) mostraram que os critérios de encefalite anti-NMDAR provável podem ser difíceis de aplicar antes da emergência de sinais neurológicos. Assim, a falha não está no critério, mas no momento clínico em que ele é solicitado.

A consequência prática é que a investigação deve ser modular. No primeiro episódio psicótico com evolução atípica, a presença de qualquer sinal neurológico, cognitivo ou autonômico deve justificar EEG, ressonância magnética e punção lombar;

se esses exames forem normais, a suspeita não desaparece automaticamente quando a temporalidade e o fenótipo permanecem incompatíveis com transtorno primário. Em estudo prospectivo de primeiro episódio psicótico, Fominykh et al. (2025) observaram que um caso de encefalite autoimune foi detectado apenas no LCR, e que nem todo paciente apresentava sinais de alerta clínicos no momento inicial. Portanto, a testagem apenas sérica pode produzir falsa segurança em parte dos casos.

Essa cadeia seria enfraquecida se coortes prospectivas grandes demonstrassem que pacientes com psicose aguda sem sinais neurológicos, EEG normal, LCR normal e painel pareado soro-LCR negativo evoluem com taxas relevantes de encefalite autoimune posteriormente confirmada. Até o momento, a evidência disponível sustenta uma abordagem seletiva, mas não minimalista: investigar intensamente quando a progressão clínica viola o padrão esperado de transtorno psiquiátrico primário.

Líquido cefalorraquidiano e biomarcadores: inflamação, lesão e função sináptica

O líquido cefalorraquidiano ocupa posição central porque aproxima a inferência diagnóstica do compartimento patológico. Pleocitose, hiperproteínoorraquia leve, bandas oligoclonais e síntese intratecal de imunoglobulinas sustentam inflamação, mas sua ausência não exclui encefalite autoimune, especialmente em fases iniciais ou em determinados subtipos (Dalmau; Graus, 2018; Binks et al., 2026). Portanto, a interpretação do LCR deve combinar rotina, anticorpos e biomarcadores, em vez de reduzir a decisão à contagem celular.

A testagem pareada de soro e LCR é o eixo mínimo de segurança. Para anti-NMDAR, o LCR pode ser mais sensível e mais específico; para outros alvos, como LGI1 e CASPR2, o soro pode ter maior sensibilidade em parte dos pacientes; para MOG e aquaporina-4, a preferência recai mais frequentemente sobre soro (Gilligan; McGuigan; McKeon, 2024). Logo, a pergunta correta não é qual amostra é “melhor”, mas qual combinação reduz falso-negativo e falso-positivo para o anticorpo suspeito.

Entre os biomarcadores de inflamação intratecal, as cadeias leves livres kappa oferecem uma ponte entre rotina e imunologia aplicada. Bertram et al. (2023) relataram que a síntese intratecal de cadeias leves livres kappa teve sensibilidade superior às bandas oligoclonais para detectar processo inflamatório intratecal, sendo

particularmente útil quando não havia pleocitose. O dado é relevante porque muitos pacientes em fronteira neuropsiquiátrica são avaliados antes que o LCR se torne francamente inflamatório. A limitação é que o marcador identifica inflamação intratecal, não etiologia autoimune específica.

O CD27 solúvel no LCR amplia essa lógica ao funcionar como marcador sensível de neuroinflamação. Cobanovic et al. (2024) observaram concentrações elevadas de sCD27 em pacientes não tratados com encefalite anti-NMDAR e área sob a curva elevada para distinguir pacientes de controles sintomáticos. Entretanto, a utilidade mais defensável do sCD27 no momento atual é apoiar exclusão ou confirmação de neuroinflamação precoce, não substituir anticorpos, critérios clínicos ou exclusão de infecções.

A cadeia leve de neurofilamento, YKL-40 e biomarcadores sinápticos acrescentam dimensão prognóstica. A NfL tende a refletir lesão neuroaxonal; YKL-40 se associa a neuroinflamação e gravidade; e marcadores como SNAP-25 e neurogranina podem capturar disfunção sináptica mediada por anticorpos (Borioni et al., 2025). A consequência é conceitual e prática: quando a apresentação é psiquiátrica, biomarcadores podem indicar que o fenômeno não é apenas alteração de conteúdo mental, mas disfunção neural mensurável. Ainda assim, heterogeneidade de ensaios, pontos de corte e populações impede uso isolado como decisão terapêutica definitiva.

Neuroimagem, EEG e PET-FDG: quando o exame normal não encerra a hipótese

A ressonância magnética contribui quando mostra hiperintensidades T2/FLAIR límbicas, acometimento cortical ou subcortical, realce meníngeo ou padrões compatíveis com síndromes específicas, mas seu valor negativo é limitado. Na encefalite anti-NMDAR, a RM pode ser normal ou inespecífica apesar de apresentação grave; na anti-LGI1/CASPR2, padrões temporais mesiais podem ser mais informativos; na anti-MOG, a anormalidade costuma ser mais evidente, frequentemente com edema cortical ou subcortical (Dalmau; Graus, 2018; Binks et al., 2026). Portanto, a RM positiva pesa muito, mas a RM normal pesa pouco contra a hipótese quando a clínica progride.

A análise radiológica refinada pode reduzir mimetismos. Kelly et al. (2024) demonstraram características de RM que ajudam a distinguir encefalite anti-

LGI1/CASPR2 de encefalite viral e doença de Creutzfeldt-Jakob, sobretudo quando as hiperintensidades permanecem confinadas aos lobos temporais. Essa contribuição é relevante porque o diagnóstico diferencial neurológico é tão importante quanto o psiquiátrico: encefalite infecciosa, prionopatia, toxicidade, epilepsia e neoplasias podem simular a mesma deterioração mental.

O eletroencefalograma tem função dupla: detectar atividade epiléptica ou encefalopática e fornecer evidência objetiva de disfunção cortical. Padrões como extreme delta brush são sugestivos de anti-NMDAR, embora não ocorram na maioria dos casos; lentificação difusa, descargas epileptiformes e atividade focal podem apoiar encefalite, mas a normalidade do EEG não exclui o diagnóstico (Elkhider et al., 2022). Assim, o EEG é melhor entendido como amplificador de probabilidade e instrumento de segurança clínica, principalmente para excluir crises subclínicas.

O PET-FDG emerge como ferramenta para casos em que RM e EEG não resolvem a decisão. Venkatesan et al. (2019) já destacavam sua utilidade em encefalite límbica; estudos mais recentes aplicaram modelos baseados em atenção a PET-FDG para diagnosticar encefalite autoimune, distinguir subtipos e reconhecer casos soronegativos (Sun et al., 2025). A promessa é elevada, mas a aplicação ainda depende de disponibilidade, padronização e validação externa em populações psiquiátricas não selecionadas.

Tabela 2 – Ferramentas diagnósticas na encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante

Ferramenta	Contribuição principal	Limite crítico	Uso mais racional
LCR convencional	Detecta pleocitose, proteína elevada e bandas oligoclonais.	Pode ser normal em parte dos casos, sobretudo no início.	Primeira linha para documentar inflamação e excluir infecção.
Anticorpos soro-LCR	Confirma subtipos e orienta prognóstico, tumor associado e tratamento.	Resultado depende do compartimento e do método de ensaio.	Solicitar pareado; interpretar conforme alvo antigênico e fenótipo.
Biomarcadores líquidos	Apoiam identificação de inflamação, lesão neuroaxonal e disfunção sináptica.	Pontos de corte e padronização ainda heterogêneos.	Complementar a decisão quando rotina e anticorpos são inconclusivos.
EEG	Identifica encefalopatia, crises subclínicas e padrões sugestivos.	Normalidade não exclui encefalite autoimune.	Usar cedo em psicose atípica com confusão, catatonia ou flutuação.
RM cerebral	Demonstra acometimento límbico, cortical, subcortical ou meníngeo.	Pode ser normal na anti-NMDAR.	Usar para suporte diagnóstico e exclusão de mimetizadores estruturais.

Ferramenta	Contribuição principal	Limite crítico	Uso mais racional
PET-FDG	Detecta alterações funcionais quando RM é normal e pode auxiliar subtipagem.	Disponibilidade e validação ainda limitadas.	Reservar para casos complexos, soronegativos ou discordantes.

Fonte: elaboração própria, com base em Dalmau e Graus (2018), Venkatesan et al. (2019), Elkhider et al. (2022), Kelly et al. (2024), Gilligan, McGuigan e McKeon (2024), Sun et al. (2025) e Binks et al. (2026).

Manejo imunoterápico: precocidade, escalonamento e risco de excesso terapêutico

O tratamento da encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante é tempo-dependente, porque a janela de reversibilidade funcional tende a ser maior antes de dano neuronal persistente, complicações intensivas ou incapacidade residual. Recomendações de melhores práticas defendem início de imunoterapia diante de suspeita clínica forte, após exclusão razoável de infecção e outras etiologias tratáveis, mesmo antes da confirmação final de anticorpos (Abboud et al., 2021a). A lógica é simples: quando a probabilidade pré-teste é alta e o risco de atraso é grande, aguardar confirmação completa pode ser mais danoso que tratar de modo controlado.

A primeira linha combina corticosteroides em altas doses, imunoglobulina intravenosa e plasmaférese ou imunoadsorção, escolhidas conforme gravidade, contraindicações, disponibilidade e suspeita de mecanismo humoral. Nosadini et al. (2021), em meta-análise de encefalite anti-NMDAR, associaram imunoterapia precoce e determinadas combinações de primeira linha a melhores desfechos funcionais, enquanto atraso terapêutico se associou a pior prognóstico. Essa associação não equivale a ensaio definitivo para todas as síndromes, mas sustenta o princípio operacional de não retardar terapia em casos prováveis.

A segunda linha, sobretudo rituximabe e ciclofosfamida, torna-se relevante quando não há resposta adequada à primeira linha, quando a gravidade é alta ou quando o subtipo sugere risco de recaída. Rituximabe é preferido por grande proporção de especialistas e possui racional forte por depleção de células B CD20 positivas, embora não elimine plasmócitos de longa vida (Abboud et al., 2021a; Smets; Titulaer, 2022). Em anti-NMDAR, Dalmau et al. (2019) descrevem benefício de terapias de segunda linha em pacientes que não melhoram após abordagem inicial, reforçando que a ausência de resposta precoce não deve ser interpretada como prova contra o diagnóstico.

Os tratamentos de terceira linha e terapias emergentes devem ser interpretados com assimetria epistemológica. Tocilizumabe, bortezumibe, daratumumabe, inebilizumabe, bloqueadores de FcRn, telitacicept e estratégias celulares anti-CD19 ou CAAR-T são biologicamente plausíveis e relevantes em doença refratária, mas a maior parte da evidência vem de séries pequenas, estudos retrospectivos e relatos selecionados (Dinoto; Ferrari; Mariotto, 2022; Shang et al., 2024; Jiang et al., 2025). Portanto, sua indicação deve ser individualizada, idealmente em centros com experiência neuroimunológica, registro de desfechos e monitorização de imunossupressão.

O manejo sintomático não é paralelo à imunoterapia; ele protege o paciente enquanto a imunoterapia demora a agir. Antipsicóticos, benzodiazepínicos, estabilizadores de humor e anticonvulsivantes podem ser necessários, mas a encefalite anti-NMDAR exige cautela com neurolépticos por risco de piora motora, autonômica ou síndrome neuroléptica maligna (Dalmau; Graus, 2018). Assim, a terapêutica psiquiátrica deve ser usada como contenção clínica e não como explicação etiológica suficiente quando a cadeia temporal sugere encefalite.

Recidiva, comorbidade psiquiátrica e monitoramento de longo prazo

A recidiva cria uma versão mais complexa do diagnóstico diferencial, porque o paciente já possui história de encefalite autoimune e pode, simultaneamente, desenvolver transtorno psiquiátrico comórbido, sequela cognitiva, epilepsia, efeitos adversos de medicamentos ou resposta psicológica à doença. A decisão depende novamente da cronologia: retorno abrupto de sintomas multidomínio após redução de imunoterapia, associado a deterioração cognitiva, crises, movimentos anormais, novo achado no LCR ou EEG, favorece recidiva; sintomas estáveis, circunscritos e sem progressão neurológica favorecem comorbidade primária ou sequela (Abboud et al., 2021b; Yang et al., 2023).

A monitorização por títulos de anticorpos deve ser usada com cautela. Schwab et al. (2026) discutem que títulos antineuronais podem ter implicações clínicas para diagnóstico e imunoterapia prolongada, mas a correlação entre título, atividade de doença e desfecho varia conforme anticorpo, compartimento e técnica. Logo, o título não deve substituir o exame clínico longitudinal; ele deve ser integrado a recaída

fenotípica, biomarcadores e achados paraclínicos.

A terapia de manutenção reflete risco individual, não regra universal. Recomendações de manejo sintomático e de longo prazo sugerem considerar imunossupressão de manutenção em pacientes com recaídas, anticorpos contra antígenos de superfície neuronal ou encefalite autoimune soronegativa recorrente, frequentemente com rituximabe, micofenolato, azatioprina ou desmame prolongado de corticosteroide em cenários selecionados (Abboud et al., 2021b). O custo dessa estratégia é imunossupressão cumulativa; o custo de não usá-la é recaída potencialmente incapacitante. A decisão deve explicitar qual risco se pretende reduzir.

Controvérsias e lacunas: soronegatividade, biomarcadores e terapias de precisão

A principal controvérsia não é se a encefalite autoimune existe em apresentações psiquiátricas, mas como definir seus limites sem superdiagnóstico. Casos soronegativos com fenótipo compatível e resposta a imunoterapia sustentam a existência de mecanismos ainda não capturados por painéis comerciais; por outro lado, resposta inespecífica a corticosteroides, flutuação natural e viés de publicação podem inflar inferências em séries pequenas (Endres et al., 2022; Hansen; Timäus, 2021). A posição mais defensável é reconhecer a encefalite autoimune soronegativa como categoria clínica real, mas exigir coerência entre tempo, fenótipo, exclusão diferencial, paraclínica e resposta objetiva.

Outra controvérsia envolve rastreamento amplo de anticorpos em primeiro episódio psicótico. A testagem universal poderia detectar casos sem sinais de alerta, mas também aumentaria achados séricos de significado incerto, custos e ansiedade diagnóstica. A evidência de Fominykh et al. (2025) sugere que alguns casos podem escapar aos red flags e à testagem sérica isolada, mas ainda não demonstra que rastreio universal em todos os cenários psiquiátricos tenha balanço favorável. Assim, o modelo mais racional no presente é rastreamento estratificado por risco, com limiar baixo para LCR quando a apresentação é aguda, atípica ou progressiva.

A terceira tensão está nas terapias emergentes. Mecanismos como depleção de plasmócitos, bloqueio de IL-6, interferência no FcRn e terapias celulares prometem maior precisão fisiopatológica, mas a evidência ainda não permite hierarquia terapêutica

estável fora de refratariedade. Ensaios randomizados são escassos, fenótipos são raros e heterogêneos, e o tempo de resposta pode confundir efeito tardio de terapias prévias com eficácia do novo agente (Dinoto; Ferrari; Mariotto, 2022; Smets; Titulaer, 2022). Portanto, inovar é justificável em doença grave e refratária, mas generalizar precocemente seria desproporcional ao nível de evidência.

DISCUSSÃO

A síntese desta revisão permite afirmar que a encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante não deve ser tratada como diagnóstico raro a ser lembrado apenas após falha psiquiátrica prolongada. O conjunto da evidência indica que a decisão diagnóstica segura nasce da convergência entre início agudo ou subagudo, polimorfismo neuropsiquiátrico, progressão para sinais neurológicos, marcadores de inflamação ou disfunção encefálica e melhora compatível após imunoterapia. Nenhum desses elementos, isoladamente, encerra a inferência; juntos, eles constroem uma probabilidade clínica que pode justificar investigação invasiva e tratamento precoce.

As tensões não resolvidas concentram-se na fase inicial e nos casos soronegativos. A literatura ainda não determina com precisão quando um paciente com psicose aguda, sem sinais neurológicos definidos e com exames iniciais normais deve ser submetido a punção lombar e painel amplo de anticorpos. Também permanece indefinido quais biomarcadores líquidos devem entrar em rotina, quais devem ficar restritos à pesquisa e como combinar NfL, sCD27, cadeias leves livres kappa, citocinas e marcadores sinápticos em escores clinicamente acionáveis. Essa suspensão do julgamento é necessária porque a padronização laboratorial ainda não acompanha a velocidade da inovação.

As limitações da literatura decorrem de raridade, heterogeneidade e viés de seleção. Muitos estudos agregam subtipos com fisiopatologia, idade, prognóstico e resposta terapêutica distintos; outros partem de centros terciários, nos quais a prevalência pré-teste de encefalite autoimune é maior que em serviços psiquiátricos gerais. Além disso, desfechos como recuperação funcional, cognição, fadiga, saúde mental residual e qualidade de vida não são medidos de forma uniforme. Assim, parte do que parece incerteza terapêutica é, na verdade, insuficiência de mensuração

longitudinal.

Esta revisão também tem limites próprios. Embora a busca tenha sido estruturada e multicêntrica em bases bibliográficas, a síntese narrativa não produziu estimativa quantitativa de efeito, não avaliou formalmente risco de viés por instrumento padronizado e não hierarquizou evidências por método GRADE. Consequentemente, suas conclusões devem orientar raciocínio clínico e agenda de pesquisa, mas não substituir diretrizes formais, protocolos institucionais ou decisão especializada em neuroimunologia.

As implicações clínicas são diretas. Pacientes com psicose aguda ou catatonia associada a confusão, convulsão, distúrbio do movimento, disautonomia, amnésia desproporcional ou flutuação do nível de consciência devem ser avaliados como potenciais casos de encefalite autoimune até prova razoável em contrário. Nesses casos, a investigação deve combinar EEG, RM, LCR convencional, anticorpos pareados soro-LCR e, quando disponível, biomarcadores adicionais. Se a probabilidade permanecer alta após exclusão infecciosa e metabólica, a imunoterapia precoce é mais consistente com a literatura que a espera passiva por confirmação tardia.

A agenda de pesquisa deve converter as lacunas em perguntas testáveis. Primeiro, quais combinações de red flags e biomarcadores predizem encefalite autoimune em primeiro episódio psicótico com melhor balanço entre sensibilidade e especificidade? Segundo, qual painel mínimo de LCR é custo-efetivo em serviços psiquiátricos e emergências gerais? Terceiro, quando rituximabe deve ser antecipado em vez de reservado à falha da primeira linha? Quarto, quais desfechos cognitivos e psiquiátricos devem ser incorporados aos ensaios terapêuticos? A hipótese operacional desta revisão seria enfraquecida se estudos prospectivos demonstrassem que algoritmos baseados apenas em fenomenologia psiquiátrica, sem integração de temporalidade e paraclínica, têm desempenho semelhante aos modelos integrados; até lá, a integração multimodal permanece a estratégia mais segura.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao examinar a encefalite autoimune com apresentação psiquiátrica predominante, esta revisão sustenta que o diagnóstico diferencial deve começar pela

velocidade de evolução e pela coerência neurobiológica do quadro, não pela aparência inicial de psicose ou alteração comportamental. A evidência permite afirmar, com força moderada, que sintomas psiquiátricos agudos acompanhados de progressão cognitiva, epilética, motora, autonômica ou paraclínica justificam investigação neuroimune e podem exigir imunoterapia antes da confirmação laboratorial completa. Biomarcadores líquidos, EEG, RM, PET-FDG e painéis de anticorpos aumentam a segurança da decisão quando interpretados em conjunto, mas nenhum substitui a cadeia clínica temporal. A lacuna mais urgente é validar algoritmos prospectivos que definam quando investigar e tratar pacientes psiquiátricos agudos sem produzir, simultaneamente, atraso terapêutico nos casos verdadeiros e superdiagnóstico nos casos primários.

REFERÊNCIAS

ABBOUD, H. et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, v. 92, n. 7, p. 757-768, 2021a. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300.

ABBOUD, H. et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2021b. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325302.

BERTRAM, D. et al. The role of intrathecal free light chains kappa for the detection of autoimmune encephalitis in subacute onset neuropsychiatric syndromes. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, artigo 17224, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-44427-6.

BINKS, S. N. M.; SAYLOR, D.; EASTON, A.; THAKUR, K. T.; IRANI, S. R. Encephalitis. *The Lancet*, v. 407, n. 10542, p. 1968-1983, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)00363-6.

BORIONI, M. S. et al. Neuroglial biomarkers in autoimmune encephalitis: advances in diagnosis, prognosis, and pathophysiological insights. *Neurological Sciences*, 2025. DOI: 10.1007/s10072-025-08406-1.

COBANOVIC, S. et al. Cerebrospinal fluid soluble CD27 is a sensitive biomarker of inflammation in autoimmune encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 466, artigo 123226, 2024. DOI: 10.1016/j.jns.2024.123226.

DALMAU, J.; GRAUS, F. Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 9, p. 840-851, 2018. DOI: 10.1056/NEJMr1708712.

DALMAU, J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, v. 18, n. 11, p. 1045-1057, 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.

DINOTO, A.; FERRARI, S.; MARIOTTO, S. Treatment options in refractory autoimmune

encephalitis. *CNS Drugs*, v. 36, n. 9, p. 919-931, 2022. DOI: 10.1007/s40263-022-00943-z.

ELKHIDER, H. et al. Autoimmune encephalitis and seizures, cerebrospinal fluid, imaging, and EEG findings: a case series. *Neurological Sciences*, v. 43, n. 4, p. 2669-2680, 2022. DOI: 10.1007/s10072-021-05617-0.

ENDRES, D. et al. Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from Germany. *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 3, p. 1479-1489, 2022. DOI: 10.1038/s41380-021-01396-4.

FOMINYKH, V. et al. Autoimmune encephalitis in first episode psychosis: prospective non-interventional longitudinal study in tertiary psychiatric center. *Journal of Neuroimmunology*, v. 410, artigo 578815, 2025. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2025.578815.

GILLIGAN, M.; MCGUIGAN, C.; MCKEON, A. Autoimmune central nervous system disorders: antibody testing and its clinical utility. *Clinical Biochemistry*, v. 126, artigo 110746, 2024. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110746.

GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, v. 15, n. 4, p. 391-404, 2016. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.

GURRERA, R. J. Frequency and temporal sequence of clinical features in adults with anti-NMDA receptor encephalitis presenting with psychiatric symptoms. *Psychological Medicine*, v. 49, n. 16, p. 2709-2716, 2019. DOI: 10.1017/S0033291718003665.

HANSEN, N.; TIMÄUS, C. Immunotherapy in autoantibody-associated psychiatric syndromes in adults. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, artigo 611346, 2021. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.611346.

JIANG, Z.; LIANG, H.; CHEN, S.; ZHOU, Q. Telitacicept as a novel B cell-targeted therapy in autoimmune encephalitis: a case report. *Frontiers in Immunology*, v. 16, artigo 1640790, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1640790.

KELLY, M. J. et al. Magnetic resonance imaging characteristics of LGI1-antibody and CASPR2-antibody encephalitis. *JAMA Neurology*, v. 81, n. 5, p. 525-533, 2024. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0126.

NOSADINI, M. et al. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis. *JAMA Neurology*, v. 78, n. 11, p. 1333-1344, 2021. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3188.

SHANG, H. et al. B-cell targeted therapies in autoimmune encephalitis: mechanisms, clinical applications, and therapeutic potential. *Frontiers in Immunology*, v. 15, artigo 1368275, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1368275.

SMETS, I.; TITULAER, M. J. Antibody therapies in autoimmune encephalitis. *Neurotherapeutics*, v. 19, n. 3, p. 823-831, 2022. DOI: 10.1007/s13311-021-01178-4.

SUN, Y. et al. Diagnosis and subtyping of autoimmune encephalitis using an attention-based multi-instance learning model: a multi-center 18F-FDG PET study. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, v. 31, n. 8, artigo e70513, 2025. DOI: 10.1111/cns.70513.

VENKATESAN, A. et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *The Lancet*, v. 393, n.



10172, p. 702-716, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32526-1.

WARREN, N. et al. Evaluation of the proposed anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis clinical diagnostic criteria in psychiatric patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 142, n. 1, p. 52-57, 2020. DOI: 10.1111/acps.13197.

YANG, J. H. et al. Survival analysis of immunotherapy effects on relapse rate in pediatric and adult autoimmune encephalitis. *Neurology*, v. 101, n. 22, p. e2300-e2313, 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207746.