

## Panencefalite esclerosante subaguda: mecanismos fisiopatológicos e abordagens terapêuticas

*Subacute sclerosing panencephalitis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches*

Emily Karoline Araujo Nonato dos SANTOS<sup>1</sup>®, Juliana Fontes NOGUCHI<sup>1</sup>®, Bruna Gama TRICHES<sup>1</sup>®, Liya Regina MIKAMI<sup>1</sup>®, Samya Hamad MEHANNA<sup>1</sup>®

### RESUMO

**Introdução:** A panencefalite esclerosante subaguda é doença rara, progressiva, degenerativa e fatal, que afeta o sistema nervoso central. É causada por uma variante genética do vírus do sarampo, acometendo, normalmente, crianças e adolescentes. **Objetivos:** Analisar estudos sobre a panencefalite escler

sante subaguda, com objetivo de compreender sua fisiopatologia e avaliar as opções de tratamento disponíveis, bem como suas efetividades e limitações.

**Método:** Revisão de artigos do PubMed, SciELO e Lilacs. Os descritores foram: "Subacute sclerosing panencephalitis" e "Treatment".

**Resultado:** Totalizou-se 39 artigos publicados entre 1989 e 2022. Com a redução da vacinação contra o sarampo desde o início da pandemia de COVID-19 há risco futuro de que os casos dela aumentem. Dentre os tratamentos utilizados, destacam-se imunomoduladores e antivirais. As terapias com Isoprinosina, Aprepitanto, Ribavirina, Favipiravir e Remdesivir apresentaram bons resultados contra a doença.

**Conclusão:** Por se tratar de doença fatal, mas evitável, é importante o investimento em medidas preventivas, como a vacinação, e a realização de diagnóstico e tratamento precoces. Quanto às opções terapêuticas, os imunomoduladores e antivirais são promissores, mas ainda trabalhos não mostraram resultados totalmente conclusivos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Panencefalite subaguda esclerosante. Panencefalite esclerosante subaguda. Sarampo. Vacina. Vírus.

### Mensagem Central

A panencefalite esclerosante subaguda é doença rara, progressiva, degenerativa e fatal, que afeta o sistema nervoso central. É causada por uma variante genética do vírus do sarampo, acometendo, normalmente, crianças e adolescentes. Com a redução da vacinação contra o sarampo desde o início da pandemia de COVID-19 há risco futuro de que os casos dela aumentem. Dentre os tratamentos utilizados, destacam-se imunomoduladores e antivirais.

### Perspectiva

Por se tratar de doença fatal, mas evitável, é importante o investimento em medidas preventivas, como a vacinação e a realização de diagnóstico e tratamento precoces. Quanto às opções terapêuticas, os imunomoduladores e antivirais são promissores, mas ainda trabalhos não mostraram resultados totalmente conclusivos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Subacute sclerosing panencephalitis is a rare, progressive, degenerative and fatal disease that affects the central nervous system. It is caused by a genetic variant of the measles virus, normally affecting children and teenagers.

**Objective:** To analyze studies about the disease with the purpose of understanding its pathophysiology and evaluate the available treatment options as well as their effectiveness and limitations.

**Methods:** Literature review composed by articles available at PubMed, SciELO and Lilacs database. The descriptors were: "Subacute sclerosing panencephalitis" and "Treatment".

**Results:** Was obtained 39 articles published between 1989 and 2022. With the reduction in measles vaccination since the beginning of the COVID-19, there is a future risk that cases will increase. Among the treatments used, immune modulators and antivirals stand out. Therapies with Isoprinosine, Aprepitant, Ribavirin, Favipiravir and Remdesivir showed good results against the disease.

**Conclusion:** Because it is a fatal, but avoidable disease, it is important to invest in preventive measures, such as vaccination, and early diagnosis and treatment. As for the treatment options, the immune modulators and antivirals are promising, but further are still needed to confirm the real advantages of the existing drugs, since the researches did not present fully conclusive results.

**KEYWORDS:** Subacute sclerosing panencephalitis. Subacute sclerosing panencephalitis. Measles. Vaccine. Virus.

## INTRODUÇÃO

**A**panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é doença rara, de caráter progressivo, degenerativo e fatal que afeta o sistema nervoso central.<sup>1</sup> Ela ocorre devido à infecção causada por variantes genéticas do vírus do sarampo, que interferem na síntese da proteína M (matriz), tornando-a disfuncional e impedindo que sua maturação ocorra normalmente.<sup>2</sup> Após a primeira infecção, o vírus permanece latente por um período de 6-8 anos dentro dos neurônios e oligodendrócitos. Além disso, a PEES está associada com resposta imune deficiente do próprio indivíduo e com alterações celulares causadas pelo patógeno.<sup>3</sup>

Tipicamente, a doença afeta crianças e adolescentes, principalmente aqueles que foram infectados pelo vírus antes de terem completado 2 anos de idade.<sup>3,4</sup> As mulheres são menos afetadas que os homens, e o período para a aparição dos primeiros sintomas é mais tardio nelas.<sup>5</sup>

A incidência da doença está inversamente relacionada com a cobertura vacinal e em países desenvolvidos a prevalência tem declinado constantemente desde a introdução da vacina contra o vírus do sarampo na década de 1960.<sup>5</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde, sua incidência global é de 4-11 pacientes por 100.000 casos de sarampo e entre crianças com menos de 5 anos, 18/100.000, em comparação com 1,1 /100.000 após os 5 anos de idade.<sup>6,7</sup> Já, na Índia, Paquistão, Papua Nova Guiné e Turquia, a incidência parece ser muito maior, de até 27,9/100.000 casos de sarampo, representando a maioria dos casos globais.<sup>8</sup>

Ocorrência da doença pode variar consideravelmente dependendo da idade em que a infecção é adquirida e do estado de vacinação.<sup>9</sup> Em regiões onde ocorrem epidemias de sarampo, os casos de PEES normalmente manifestam-se entre 4-10 anos após a primeira infecção com o vírus, isso devido ao seu período de latência.<sup>10</sup>

O risco da infecção cerebral crônica causada pelo vírus do sarampo depende da resposta do sistema imunológico, uma vez que, quanto mais imaturo o sistema, menos fatores celulares e humorais serão produzidos. Desse modo, pacientes mais jovens expostos ao vírus possuem maior probabilidade de desenvolverem PEES.<sup>11</sup> Outros fatores de risco que tornam as crianças mais suscetíveis ao desenvolvimento do sarampo e as colocam em maior risco de desenvolverem a doença incluem baixo nível socioeconômico, baixo nível de escolaridade parental, não vacinação contra o sarampo e maior número de irmãos.<sup>4</sup> Além disso, pessoas com infecção do vírus da imunodeficiência humana, ou aqueles que nasceram de mães com HIV, podem estar em maior risco de desenvolver PEES após infecção por sarampo.<sup>12</sup>

Inicialmente, acreditava-se que a vacina contra o sarampo levava ao desenvolvimento da doença em alguns indivíduos e, portanto, constituía fator de risco para o seu desenvolvimento. Entretanto, mais tarde foi descoberto que esse achado era atribuído a casos subclínicos e atualmente é amplamente aceito que a

doença não ocorre na ausência de infecção direta pelo vírus do sarampo.<sup>5,10</sup>

O sarampo ainda permanece como preocupação em todo o mundo, devido à sua alta transmissão e consequências clínicas, especialmente nas regiões com recursos limitados que são incapazes de realizar programas de vacinação efetivos.<sup>14</sup> Nesse contexto, em 2021 foram registrados cerca de 9 milhões de casos de sarampo e 128 mil mortes pela doença em todo o mundo. O vírus é considerado um dos mais contagiosos, sendo necessária cobertura de 95% ou mais de 2 doses de vacina para se criar imunidade coletiva. No entanto, atualmente apenas 81% das crianças receberam a primeira dose e 71% duas. Estas são as taxas de cobertura global mais baixas da primeira dose de vacinação contra o sarampo desde 2008.<sup>15</sup> Isto pode ter sido consequência da pandemia de COVID-19, em 2020, pois a vacinação vem diminuindo desde o início desse evento global e, em 2021, quase 40 milhões de pessoas não tomaram todas as doses da vacina. Consequentemente, o risco iminente da PEES pode aumentar, uma vez que, nos últimos anos casos subsequentes foram relatados após períodos de surtos de sarampo documentados em diferentes locais.<sup>16</sup>

Com a redução em doses de vacina contra o sarampo desde o início da pandemia de COVID-19, o risco futuro da PEES tende a acelerar. Concomitantemente, tem havido esforços para avaliar a eficácia de imunomoduladores, antivirais e tratamentos sintomáticos e preventivos que poderiam melhorar os efeitos devastadores desta doença. Isso demonstra a necessidade de se elucidar sobre essas abordagens e suas limitações, bem como a fisiopatologia da PEES, visto que a partir dela é possível desenvolver pesquisas de medicamentos eficientes contra a progressão da doença.

Nesse contexto, o objetivo do presente artigo foi revisar a fisiopatologia da panencefalite esclerosante subaguda e seu mecanismo fisiopatológico, para compreender como o sistema imune do paciente é afetado, quais mecanismos são utilizados pelo vírus para aumentar sua virulência e quais são os medicamentos mais indicados para o tratamento eficaz.

## MÉTODO

Revisão narrativa da literatura sobre a fisiopatologia e abordagem terapêutica da PEES, realizada a partir de artigos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs. A pesquisa contemplou artigos de revisão, relatos de casos, pesquisas clínicas e experimentais. Após a seleção, a amostra foi constituída por 37 artigos em inglês, espanhol e português, dentro de um recorte temporal de 33 anos. Os descritores utilizados foram "Subacute sclerosing panencephalitis" e "Treatment". Além disso, foram excluídos os artigos que não abordavam os mecanismos da doença e seus tratamentos, fossem eles para aumentar a sobrevida ou reduzir as manifestações clínicas da PEES.

## RESULTADOS

### Fisiopatologia da PEES

Tanto as alterações no sistema imunológico do hospedeiro quanto às alterações genéticas no vírus do sarampo têm sido objeto de investigações sobre a patogênese da PEES. Em circunstâncias normais, a infecção pelo vírus do sarampo desencadeia resposta imune mediada por células que compreende a ativação do linfócito T-helper 1 (Th-1) e a liberação de interferon-gama (INF γ) e interleucina 12 (IL-12), levando à erradicação da partícula invasiva das células infectadas. Em seguida, o corpo monta resposta humorar para fornecer proteção em longo prazo contra futuros encontros com o vírus. Essa imunidade mediada por anticorpos é caracterizada pela produção de linfócitos Th2 e liberação predominantemente de IL-4.<sup>5</sup>

Acredita-se que resposta celular inadequada desempenhe papel patogênico central no desenvolvimento da PEES. Há evidências de que, como resultado de polimorfismos genéticos, indivíduos com exposição a ela possuem supressão da produção de citocinas Th1 devido à produção defeituosa de IFN-γ, o que resulta em resposta apenas de células mononucleares.<sup>17</sup>

Quando infectado pela PEES, as células T do paciente produzem níveis mais baixos de interleucina 10 (IL-10) e IFN-γ; este processo é muito mais acentuado na fase crônica da doença. No entanto, essas mesmas células são estimuladas a produzir interleucina 2 (IL-2), o que é compatível com resposta imune alterada das células T, o que é insuficiente para eliminar o vírus da PEES. Além disso, as células monocíticas dos indivíduos afetados possuem produção reduzida de IL-12 devido à ligação do vírus nos receptores cluster de diferenciação (CD) 46 das células monocíticas e, assim, o vírus consegue regular a resposta imune contra a sua atividade.

Além das alterações nas respostas imunes, possivelmente o vírus do sarampo utiliza os receptores CD46 e as proteínas F de fusão para conseguir vencer a barreira hematoencefálica e entrar nos neurônios.<sup>18</sup> Dentro da célula, ele consegue passar por novas mutações, modificando continuamente suas proteínas de ligação, o que contribui para dificultar o seu reconhecimento pela célula do hospedeiro.<sup>19,20</sup> Outra forma de virulência é adotar perfil menos citopático para evitar a destruição dos neurônios infectados e, assim, conseguir se reproduzir por mais tempo dentro da célula.<sup>18</sup>

Para facilitar a disseminação viral entre os neurônios vizinhos, acredita-se que são utilizadas as neurocíninas, especialmente neuroquinina-1; por isso, seus antagonistas, como a substância P e o peptídeo inibidor de fusão, podem diminuir a transmissão do vírus.<sup>5</sup>

Os achados patológicos dependem do estágio da doença e de quando a amostra de tecido foi retirada. Nos períodos iniciais, o edema normalmente é o achado predominante. Além disso, algumas células infectadas apresentam dano oxidativo do DNA e do RNA. Áreas de desmielinização precoce e peroxidação lipídica também foram relatadas. Durante a fase aguda é possível encontrar fragmentos virais dentro das células nervosas e inclusões granulofilamentosas em astrócitos. Infiltração perivasicular cortical e subcortical de células

inflamatórias, espongiose e desmielinização, também são relatados na fase aguda, seguida de perda neuronal. As alterações inflamatórias inicialmente tendem a ser mais predominantes nas áreas posteriores do cérebro, com acentuado envolvimento do tálamo medial e estruturas profundas, e com relativa preservação do cerebelo.<sup>5</sup>

### Diagnóstico

Ele se baseia principalmente na apresentação clínica, a qual é marcada por deficiência intelectual e comportamental, seguida por movimentos paroxísticos, espasmos mioclônicos e/ou mioclonia negativa, apoiada por evidências imunológicas de resposta intratecal de anticorpos contra o vírus do sarampo, bem como achados auxiliares, como os obtidos por eletroencefalografia. Este é marcado por complexos periódicos que incluem 4 ou 5 ondas agudas a cada 2 s.<sup>10</sup> Os achados clínicos da PEES, normalmente, são visíveis após 6 anos da infecção com vírus do sarampo.<sup>5</sup>

### Tratamento da doença

PEES é doença com risco de vida e, na maioria das vezes, sem cura, e geralmente, o paciente vai a óbito dentro de 4 anos. Entretanto, estudos apontam que com terapia direcionada a sobrevida pode se estender, principalmente usando-se imunomoduladores capazes de alterarem a função imune através de mecanismos que afetam a geração, funcionamento e maturação das células do sistema imunológico, e medicamentos antivirais.<sup>10</sup>

### Imunomoduladores

#### Isoprinosina

A isoprinosina é combinação sintética de inosina e acedoben dimepranol com propriedades imunomoduladoras e antivirais. Além dos efeitos imunoestimulantes, como aumento da proliferação de células T, da atividade de células natural killer e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, foi demonstrado efeito direto na redução dos níveis de RNA viral.<sup>16</sup>

Hashimoto e Hosoya (2021)<sup>21</sup> identificaram que a isoprinosina foi capaz de prolongar em 8 anos a taxa de sobrevida de 61% dos pacientes estudados, enquanto apenas 8% que não receberam a medicação conseguiram atingir esse marco. Gascon et al. (2003)<sup>22</sup> tiveram resultados semelhantes ao administrarem de 50-100 mg/kg/dia (máximo de 3 g/dia) de isoprinosina, via oral, pelo período de 3-5 dias. Além disso, os autores identificaram eficácia da monoterapia ou da terapia combinada com interferons (IFN).

Nesse cenário, a administração em longo prazo de isoprinosina já foi comprovada ser segura e sem efeitos colaterais adversos significativos.<sup>23</sup> As reações mais comuns à medicação foram: náuseas transitórias, hiperuricemia e cálculos renais. Este último necessitando de acompanhamento médico.<sup>16</sup> Contudo, em alguns países, ela pode não ser opção devido ao seu alto custo, sendo este ponto negativo do tratamento.<sup>5</sup>

### **Interferons**

Os interferons (IFNs) são imunomoduladores endógenos produzidos por células imunes e utilizadas no tratamento da PEES, pois possuem efeito inibitório na replicação viral<sup>24</sup>; o interferon- $\alpha$  é conhecido por ter efeito imunomodulador contra bom número de doenças. Para a PEES a administração de IFN- $\alpha$  associada à isoprinosina, resultou em remissão ou estabilização da doença em mais de 50% dos indivíduos estudados.<sup>24</sup> A melhor opção para administração desse medicamento é por via intraventricular, a qual irá garantir a circulação da medicação através do líquido cefalorraquidiano.<sup>25</sup> Embora tenham sido obtido resultados positivos, o IFN- $\alpha$  não foi capaz de garantir a remissão permanente em longo prazo. Outro ponto negativo foi a verificação da presença de efeitos colaterais, como meningites assépticas, febre, letargia e perda de apetite.<sup>26</sup>

O IFN- $\beta$  subcutâneo, em combinação com isoprinosina na dosagem de 22  $\mu$ g 3 vezes por semana durante 3 meses, também apresentou capacidade de retardar a progressão na PEES, em pacientes que foram acompanhados por pelo menos 1 ano.<sup>26</sup> Além disso, sua ampla disponibilidade e fácil aplicabilidade favorecem o seu uso.<sup>16</sup> Contudo, mais pesquisas são necessárias para obtenção de dados mais conclusivos a respeito dessas medicações.<sup>25</sup>

### **Amantadina**

Ela é capaz de estimular a liberação de dopamina no interior do cérebro e pode ser tratamento alternativo para PEES, embora seus resultados sejam controversos. Nasirian et al. (2008)<sup>16</sup>, em análise retrospectiva com 38 pacientes com PEES, relacionou a amantadina com melhora clínica e aumento da sobrevida. Já em outro estudo, essa medicação, na dosagem de 10-15 mg/kg por 3-6 meses, via oral, não se mostrou tão satisfatória, uma vez que entre os 15 analisados, 10 não apresentaram resposta clínica significativa.<sup>27</sup> Porém, ao comparar a amantadina, isoprinosina e IFN- $\alpha$  todos tinham algum resultado positivo em relação a progressão da doença; no entanto, a isoprinosina foi 4 vezes mais eficaz do que a amantadina e 2 mais eficaz do que o IFN- $\alpha$ .<sup>28</sup>

### **Imunoglobulina intravenosa**

Intervenções com imunoglobulina intravenosa produziram resultados variados. Enquanto Samia et al. (2022)<sup>16</sup> e Lukban et al. (2013)<sup>29</sup> relataram respostas positivas para o uso dessa medicação no tratamento da PEES, Bale (2014)<sup>30</sup> apresentou que o uso de imunoglobulinas intravenosas para o tratamento da PESS foi totalmente ineficiente.

### **Aprepitanto**

Para se disseminar pelas células hospedeiras durante a infecção, o vírus do sarampo utiliza os próprios receptores de membrana. O principal deles é o receptor de neuroquinina-1, responsável por sua transmissão transsináptica. O aprepitanto é um antagonista deste receptor e aprovado para o tratamento de náuseas induzidas por quimioterapia.<sup>14</sup> Em estudo randomizado, duplo-cego,

controlado por placebo realizado em pacientes com PEES onde foi administrado aprepitanto 250 mg/dia por via oral ou placebo por 15 dias com intervalo de 2 meses entre os cursos, verificou-se que o tratamento não foi responsável por nenhuma melhora clínica, mas houve leve melhora no eletroencefalograma, o que reforçou a necessidade de mais estudos sobre esse medicamento.<sup>31</sup>

### **Antivirais**

#### **Ribavirina**

Ela é antiviral, análogo do ácido nucleico utilizado no tratamento de infecções virais de RNA. No estudo de Hosoya et al. (1989)<sup>32</sup> verificou-se que em experimentos in vitro a ribavarina foi capaz de inibir o crescimento de cepas do vírus do sarampo causadoras da PESS. Além disso, Oncel et al. (2020)<sup>31</sup> relataram que em alguns casos houve redução parcial dos sintomas ou progressão mais lenta da doença ao ser administrado ribavarina por via intraventricular. O método de infusão intraventricular contínua por bomba de infusão implantável subcutânea também apresentou resultados positivos ao evitar punções lombares frequentes e manter a concentração constante de ribavarina no líquido cefalorraquidiano, sendo isto associado à eficácia contra PEES.<sup>33</sup> Apesar desses resultados promissores, Hashimoto e Hosoya (2021)<sup>21</sup> relataram que o uso da ribavarina por via oral não foi positivo, uma vez que a concentração necessária para liberar efeito terapêutico não foi alcançada no líquido cefalorraquidiano.

#### **Favipiravir e remdesivir**

Favipiravir e remdesivir são análogos de ácidos nucleicos que atuam na atividade da RNA polimerase viral, inibindo sua ação. Sua eficácia contra as cepas do vírus do sarampo já foi comprovada.<sup>14</sup> Isso ressalta a necessidade de avaliação contínua de agentes antivirais mais novos e eficazes, incluindo o favipiravir, pois, um estudo in vitro demonstrou a atividade antiviral do favipiravir contra o vírus do sarampo causador da PEES.<sup>34</sup> Além disso, após a administração por meio da via endovenosa, modelos animais indicaram que o remdesivir foi capaz de atingir níveis terapêuticos no cérebro.<sup>35</sup>

### **Tratamento sintomático**

Esses tratamentos são usados para amenizar os espasmos mioclônicos e as convulsões que os pacientes diagnosticados com PEES podem apresentar. O anticonvulsivante mais comum é a carbamazepina, mas é usado como último recurso, pois não interrompe as convulsões mioclônicas.<sup>36</sup> Outras alternativas para mioclonias e convulsões podem ser: clobazam, levetiracetam e valproato.<sup>32</sup> Além disso, opção não medicamentosa para controle dessas consequências é a dieta cetogênica, que levou à melhora temporária nos reflexos mioclônicos no estudo de Bautista (2003).<sup>37</sup> Recentemente, Nathan et al. (2019)<sup>38</sup> também relataram efeito benéfico na função clínica, cognitiva e achados positivos de eletroencefalografia em paciente com PEES após o uso desta dieta.

## Prevenção

Além da vacina, que continua sendo altamente protetora contra a PEES<sup>39</sup>, parece haver relação de que níveis adequados de vitamina A no organismo, auxiliam na prevenção do sarampo, principalmente em crianças abaixo de 2 anos, prevenindo ainda a morte.<sup>16</sup> Isto é reforçado pelo estudo de Samia et al (2022)<sup>16</sup> que apontou que os afetados pela PEES apresentavam baixos níveis séricos de alfa-tocoferol, beta caroteno, retinol, ácido ascórbico e presença de glutatona em eritrócitos e líquido cefalorraquidiano.

Por se tratar de doença fatal e evitável é de muita importância o investimento em medidas preventivas contra a infecção e a mortalidade, tais como a vacinação contra o sarampo e a ingestão de vitamina A. Além disso, é essencial o diagnóstico precoce, pois permite intervenção terapêutica mais rápida, a qual deve ser eficaz e objetivar não só o tratamento sintomático da PEES, mas também a melhora da qualidade de vida e, consequentemente, seu prolongamento. Nesse contexto, compreender a fisiopatologia da doença é fundamental para fornecer contribuição valiosa e dados para o desenvolvimento de pesquisas de medicamentos possivelmente eficientes, visto que resposta celular inadequada desempenha papel patogênico central no desenvolvimento da PESS.

## CONCLUSÃO

Quanto ao tratamento utilizado, o imunomodulador isoprinosina apresentou resultados animadores contra o avanço da doença, dado o fato de aumentar a sobrevida e melhorar as manifestações clínicas. Outro medicamento da mesma classe, o aprepitant, também indicou repercussões positivas, mas faz-se necessário mais pesquisas sobre ambos para confirmar todos os benefícios destes fármacos. Por sua vez, a terapia com interferons, amantadina e imunoglobulina mostraram resultados bastante controversos, sendo preciso melhor investigação da ação destes medicamentos para que se confirme a capacidade de estabilização e, até mesmo, remissão da doença. Já os antivirais, ribavirina, favipiravir e remdesivir, parecem ser promissores para o futuro da PEES, pois até o momento apresentam bons resultados contra a doença, agindo diretamente na maquinaria viral. Além disso, o tratamento das manifestações clínicas por meio da dieta cetogênica apresenta também bons resultados para a diminuição de convulsões e mioclonias.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

Emily Karoline Araújo Nonato dos Santos  
Email: emilynonatoaraudio@gmail.com

Financiamento: Nenhum  
Conflito de interesse: Nenhum

### Contribuição dos autores

Conceituação: Emily Karoline Araújo Nonato dos Santos  
Investigação: Bruna Gama Triches  
Metodologia: Juliana Fontes Noguchi  
Redação (esboço original): Samya Hamad Mehanna  
Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

## REFERÊNCIAS

1. Papetti L, Amodeo ME, Sabatini I, Baggieri M, Capuano A, Graziola F, Marchi A, Bucci P, D'Ugo E, Kojouri M, Gioacchini S, Marras CE, Nucci CG, Ursitti F, Sforza G, Ferilli MAN, Monte G, Moavero R, Vigevano F, Valeriani M, Magurano F. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Children: The Archetype of Non-Vaccination. *Viruses*. 2022 Mar 31;14(4):733.
2. González de la Aleja J, Posada IJ, Sepúlveda JM, Galán L, Conde-Gallego E, Ricoy-Campo JR. Panencefalitis esclerosante subaguda de comienzo en la edad adulta: hallazgos clinicopatológicos. *Rev Neurol* 2005;40 (12):729-732.
3. Yentür SP, Demirkilek V, Gurses C, Baris S, Kuru U, Ayta S, Yapıcı Z, Adincinar S, Uysal S, Celik Yilmaz G, Onal E, Cokar O, Saruhan-Direskeneli G. Immune alterations in subacute sclerosing panencephalitis reflect an incompetent response to eliminate the measles virus. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0245077.
4. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yilmaz G, Demirkilek V, Yentür SP, Ozel S, Yapıcı Z, Tumerdem Y, Gökyigit A. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev*. 2006 Apr;28(3):183-9.
5. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Oct; 52(10):901-7.
6. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019 Sep; 29(5):e2058.
7. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*. 2007 Dec;36(6):1334-48.
8. World Health Organization. Weekly epidemiological record. No. 2, 2006, 81, 13–20. Acess em: 04/02/2023. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/wer8102.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8102.pdf?ua=1).
9. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbaşak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection*. 2001 Aug; 29(4):192-5.
10. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct;61(10):1139-1144.
11. Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol*. 2004 Oct;31(4):291-4.
12. Manesh A, Moorthy M, Bandopadhyay R, Rupali P. HIV-associated subacute sclerosing panencephalitis - an emerging threat? *Int J STD AIDS*. 2017 Aug;28(9):937-939.
13. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf*. 1998 Dec;19(6):435-54.
14. Memon SA, Afzal SS, Tukruna A, Khan AT, Tebha SS, Zaidi ZA. Trends and Treatment of Sub-Acute Sclerosing Panencephalitis: An Updated Review. *Glob Pediatr Health*. 2021 Dec 21;8:2333794X211065330.
15. Nações Unidas Brasil. OMS: cobertura vacinal contra o sarampo é a mais baixa desde 2008. Acess em: 04/02/2013. <https://brasil.un.org/pt-br/208747-oms-cobertura-vacinal-contra-o-sarampo-e-mais-baixa-desde-2008#:~:text%20 sarampo%20%C3%A9%20 um%20dos,vacina%20e%2071%25%20a%20 segunda>.
16. Samia P, Oyieke K, Tunje D, Udwadia-Hegde A, Feemster K, Oncel I, Anlar B. Options in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: Implications for Low Resource Areas. *Curr Treat Options Neurol*. 2022;24(3):99-110.
17. Hara T, Yamashita S, Aiba H, Nihei K, Koide N, Good RA, Takeshita K. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol*. 2000 Apr;6(2):121-6.
18. Makhortova NR, Askovich P, Patterson CE, Gechman LA, Gerard NP, Rall GF. Neurokinin-1 enables transsynaptic propagation of the measles virus in neurons. *Virology* 2007; 362: 235 – 44
19. Inoue T, Kira R, Nakao F, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 2002; 59:822-7.
20. Cattaneo R, Schmid A, Rebmann G, et al. Accumulated measles virus mutations in a case of subacute sclerosing panencephalitis: matrix protein reading frame disruption and transcription alteration. *Virology* 1986; 154 : 97 - 107.
21. Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules*. 2021 Jan 15; 26(2):427.
22. Gascon GG; International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child*

- Neurol. 2003 Dec; 18(12):819-27.
23. Gadoth N. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) the story of a vanishing disease. *Brain Dev.* 2012 Oct; 34(9):705-11.
24. Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi S, Gurcay O, Gucuyener K, Renda Y. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1992 Mar;42(3 Pt 1):488-91.
25. Haspolat S, Anlar B, Köse G, Coskun M, Yegin O. Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Receptor Antagonist Levels in Patients With Subacute Sclerosing Panencephalitis and the Effects of Different Treatment Protocols. *Journal of Child Neurology.* 2001;16(6):417-420.
26. Anlar B, Aydin OF, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther.* 2004 Nov;26(11):1890-4.
27. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haenggeli CA. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr.* 2002 Aug; 161(8):438-41.
28. Nasirian A, Ashrafi M, Ebrahimi Nasrabad S. Use of A-Interferon, Amantadin and Isoprinosine in Subacute Sclerosing Panencephalitis (Sspe): Comparing the Effectiveness. *Iran J Child Neurol [Internet].* 2008 Nov 8;2(2):27-2.
29. Lukban MB, Chua-Macrohon BC, Salonga AM. The Use of Intravenous Immunoglobulin in Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Acta Med Philipp [Internet].* 2013 Sep 23 ;46(4)
30. Bale JF Jr. Measles, mumps, rubella, and human parvovirus B19 infections and neurologic disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1345-53.
31. Oncel I, Sancar M, Konuskan B, Ariozen F, Tezcan S, Arman-Kandirmaz E, Parlak S, Gumeler E, Anlar B. Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol.* 2020 Sep; 110:59-63.
32. Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, De Clercq E. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 1989 Sep; 12(2):87-97.
33. Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M. Maintaining Concentration of Ribavirin in Cerebrospinal Fluid by a New Dosage Method; 3 Cases of Subacute Sclerosing Panencephalitis Treated Using a Subcutaneous Continuous Infusion Pump. *Pediatric Infect Dis J.* 2019 May; 38(5):496-499.
34. Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Mar 24;74(2):154-156.
35. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, Siegel D, Perron M, Bannister R, Hui HC, Larson N, Strickley R, Wells J, Stuthman KS, Van Tongeren SA, Garza NL, Donnelly G, Shurtleff AC, Retterer CJ, Gharaibeh D, Zamani R, Kenny T, Eaton BP, Grimes E, Welch LS, Gomba L, Wilhelmsen CL, Nichols DK, Nuss JE, Nagle ER, Kugelman JR, Palacios G, Doerfler E, Neville S, Carra E, Clarke MO, Zhang L, Lew W, Ross B, Wang Q, Chun K, Wolfe L, Babusis D, Park Y, Stray KM, Trancheva I, Feng JY, Barauskas O, Xu Y, Wong P, Braun MR, Flint M, McMullan LK, Chen SS, Fearn R, Swaminathan S, Mayers DL, Spiropoulou CF, Lee WA, Nichol ST, Cihlar T, Bavari S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016 Mar 17;531(7594):381-5.
36. Pritha A, Medha TN, Garg RK. A Comprehensive Investigation of the Current Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) Treatment Options to Improve Patient Quality of Life. *Cureus.* 2022 Aug 25; 14(8):e28389.
37. Baufista RE. The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure.* 2003 Apr; 12(3):175-7.
38. Nathan J, Khedekar Kale D, Naik VD, Thakker F, Bailur S. Substantial Remission in Subacute Sclerosing Panencephalitis by Following the Ketogenic Diet: A Case Report. *Cureus.* 2019 Aug 25; 11(8):e5485.
39. Gungor S, Olmez A, Firat PA, Haliloglu G, Anlar B. Níveis séricos de retinol e beta-caroteno na panencefalite esclerosante subaguda. *J Child Neurol.* 2007;22(3):341 –343.