

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS  
INSTITUTO ADOLFO LUTZ

ADRIANA MARIA VIEIRA JORGE

**DOENÇA DE MÃO, PÉ E BOCA POR ENTEROVIRUS: REVISÃO  
DA LITERATURA.**

SÃO PAULO – SP

2019

ADRIANA MARIA VIEIRA JORGE

**DOENÇA DE MÃO, PÉ E BOCA POR ENTEROVIRUS: REVISÃO  
DA LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Adolfo Lutz – Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP – Doutor Antônio Guilherme de Souza como parte das exigências para a obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Rita de Cássia Compagnoli Carmona.

SÃO PAULO – SP

2019

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

Jorge, Adriana

Doença de Mão, Pé e Boca por Enterovirus: Revisão da Literatura/  
Adriana Jorge – São Paulo, 2020.

27 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância  
Laboratorial em Saúde Pública)-Secretaria de Estado da Saúde de São  
Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2020.

Área de concentração: Diagnóstico laboratorial e Molecular de  
Vírus Entéricos de importância em Saúde Pública

Orientação: Profa. Doutora. Rita de Cássia Carmona

1 Surtos; 2 Epidemiologia.

SES/CEFOR/IAL-74/2020

## RESUMO

A Doença de Mão, Pé e Boca (DMPB) é uma afecção exantemática ocasionada pelos enterovirus, principalmente pelo coxsackievirus A-6 e enterovirus A-71. Acomete principalmente indivíduos de 0 a 5 anos com manifestações clínicas como febre e odinofagia e, em casos mais graves, infecção no Sistema Nervoso Central e óbito. Os agentes etiológicos da DMPB são relatados no mundo todo, especialmente em países asiáticos e regiões do Pacífico. Por se tratar de um problema de saúde pública, diversos países realizam a vigilância epidemiológica, inclusive a Organização Mundial da Saúde. No Brasil, a notificação não é compulsória sendo realizada somente em casos de surto. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a Doença de Mão, Pé e Boca no Brasil e no mundo, considerando os aspectos epidemiológicos, prevenção e as características dos agentes etiológicos. Para tal, 61 referências foram selecionadas em buscadores. Diversos trabalhos demonstraram que os agentes etiológicos da DMPB foram se alterando ao longo do tempo com circulação de sorotipos diferentes em diferentes localidades. Também se destaca a possível influência das alterações climáticas na ocorrência de surtos em países da Ásia. Portanto ações governamentais e de vigilância faz-se necessária também no Brasil a fim de maiores informações a DMPB, seus agravos e surtos.

**Palavras chave:** Coxsackievirus, Surtos, Epidemiologia.

## **ABSTRACT**

Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD) is an occasional enterovirus infection, mainly coxsackievirus A-6 and enterovirus A-71. It mainly accompanies individuals aged 0 to 5 years with clinical manifestations such as fever and odynophagia and, in more severe cases, central nervous system infection and death. HFMD etiological agents are related worldwide, especially in Asian countries and Pacific regions. As this is a public health problem, several countries carry out epidemiology, including the World Health Organization. In Brazil, a notification is not mandatory but only in cases of an outbreak. Therefore, this study aimed to conduct a literature review on Hand, Foot and Mouth Disease in Brazil and worldwide, considering the epidemiological aspects, prevention and characteristics of etiological agents. For this, 61 references were selected in the search engines. Several studies have shown that HFMD etiological agents have been altered over time with circulation of different serotypes in different locations. It can also affect climate change caused by outbreaks in Asian countries. Therefore, the actions taken and the determining factors can also cause more information in Brazil about the HFMD, its diseases and outbreaks.

**Keywords:** Coxsackievirus, Outbreaks, Epidemiology.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação pelo Diagrama de Venn para detecção dos gêneros pertencentes à família *Picornaviridae* que infectam humanos e animais. .... 11
- Figura 2.** Máculas da Doença de Mão, Pé e Boca ..... 15

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Classificação do gênero enterovirus que infectam humanos. ....	12
---	----

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. OBJETIVO .....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	10
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4.1 Caracterização Geral <i>Picornaviridae</i> .....	10
4.2 Propriedade dos enterovirus.....	11
4.3 Doença de Mão, Pé e Boca.....	13
4.4 Transmissão e incubação.....	14
4.5 Aspectos Clínicos .....	14
4.6 Imunidade.....	16
4.7 Diagnóstico Laboratorial .....	16
4.8 Diagnóstico Diferencial .....	17
3.9 Epidemiologia e Vigilância.....	17
4.10 Tratamento, Prevenção e Controle.....	19
5. DISCUSSÃO.....	20
6. CONCLUSÃO .....	21
7. REFERÊNCIAS .....	22



## **1. INTRODUÇÃO**

A Doença de Mão, Pé e Boca (DMPB) é uma afecção exantemática, ocasionada pelos enterovirus, sobretudo o enterovirus A-71 (EV-A71) e coxsackievirus A-16 (CV-A16). É uma doença autolimitada e apresenta características clínicas como febre, úlceras orais e erupções nas mãos, pés e nádegas, acometendo principalmente crianças menores de 5 anos. (FANG et al., 2014). Sua transmissão ocorre pelas vias fecal-oral, oral-oral e respiratória por contato com gotículas de saliva. (VENTAROLA & BORDONE & SILVERBERG, 2015).

Em diversos países do mundo a DMPB não está listada como uma doença que requer maior atenção, contudo diversos surtos ocorrem na região do Pacífico com evidências de complicações neurológicas. (ESPOSITO & PRINCIPI, 2018).

Majoritariamente os pacientes afetados pela DMPB apresentam sintomas leves ou são assintomáticos, porém em alguns casos há relatos de manifestações graves do Sistema Nervoso Central (SNC) como encefalite, meningite, paralisia flácida aguda (PFA), edema pulmonar, miocardite, entre outros. (OOI et al., 2010).

Os casos de surto da DMPB são relatados em muitos países da Europa e América, mas principalmente em locais como Austrália, China, Taiwan, Japão e demais regiões do Pacífico (WHO, 2011) com atuação da Organização Mundial da Saúde para vigilância da doença nessas localidades.

Outros estudos, especialmente aqueles desenvolvidos no continente asiático, buscam compreender de maneira mais efetiva a relação entre a ocorrência de surtos da DMPB e as alterações climáticas. Sendo assim a revisão bibliográfica torna-se um caminho para a busca de maiores informações da DMPB e suas mudanças ao longo do tempo.

## **2. OBJETIVO**

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a Doença de Mão, Pé e Boca no Brasil e no mundo, considerando os 9

aspectos epidemiológicos, prevenção e as características dos agentes etiológicos.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa sobre Doença de Mão, Pé e Boca em revistas e periódicos acadêmico científico, além de buscadores on-line como *Google Scholar*, *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *MEDLINE* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os trabalhos foram selecionados e comparados, reunindo diferentes abordagens, listagens e informações importantes sobre a Doença de Mão, Pé e Boca.

Foram incluídos neste estudo artigos que apresentassem descritores e/ou palavras chave tais como: doença de mão, pé e boca, *hand foot mouth disease*, epidemiologia, *epidemiology*, *climate change and mouth foot mouth disease*, alterações climáticas e doença de mão, pé e boca, vigilância da doença de mão, pé e boca, *surveillance hand foot mouth disease*.

A busca foi realizada em português e inglês entre agosto e dezembro de 2019 sem definição do período de publicação. Nos artigos previamente selecionados realizou-se uma leitura exploratória e seletiva com intuito de eleger os materiais que se adequassem aos objetivos e tema deste trabalho. Posteriormente, as referências foram lidas de maneira analítica com a realização de leitura interpretativa e confecção de redações.

### 4. REVISÃO DE LITERATURA

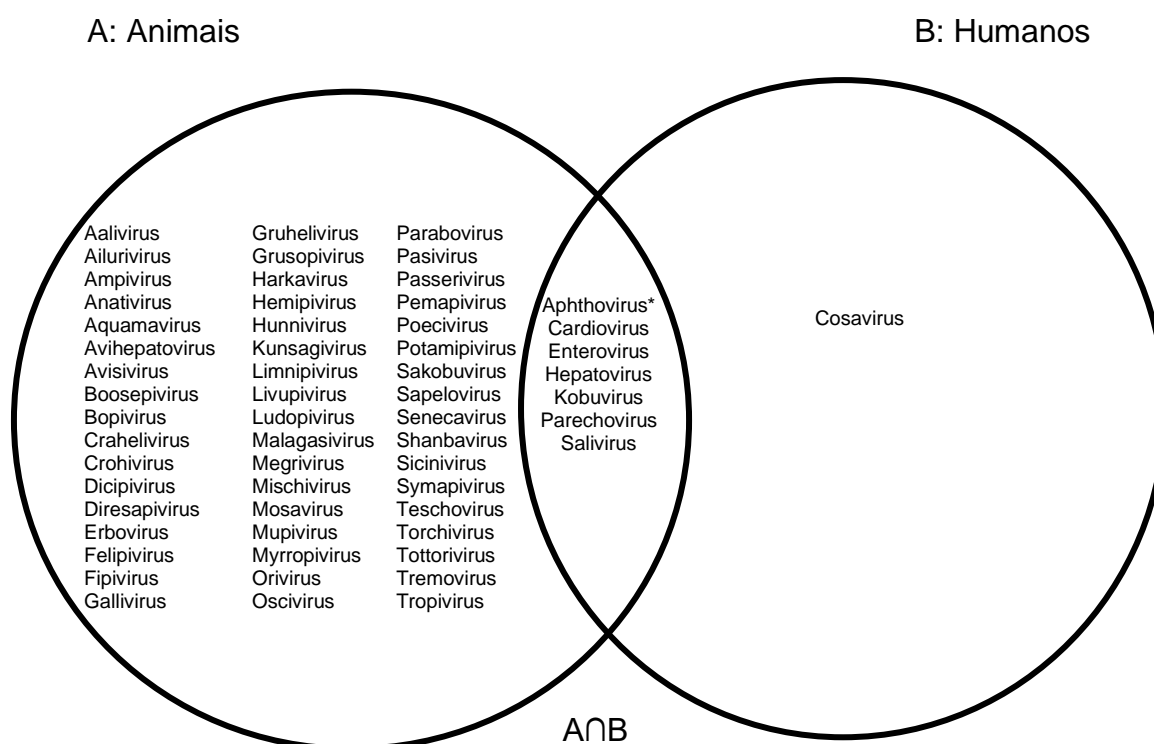
A DMPB é uma doença causada pelo enterovirus (EV), gênero da família *Picornaviridae* que, com base nas características genéticas, são divididos em quatro espécies (EV-A, EV-B, EV-C e EV-D).

#### 4.1 Caracterização Geral *Picornaviridae*

A família *Picornaviridae*, Ordem *Picornavirales* é composta por vírus pequenos que não apresentam envelope, possuem fita de RNA simples com sentido positivo, formato icosaédrico de capsídeo e genoma entre 7 e 8.8 kb.

(KNOWLES et al., 2012). Estes vírus podem infectar humanos e animais (Fig. 1). Por sua importância econômica e médica, Picornavirus tiveram um grande destaque na virologia moderna quando Loeffler & Frosch em 1898, com o vírus da febre aftosa, descobriram ser possível a sua não retenção em filtros, diferentemente das bactérias. Esta evidência levou a criação do conceito de vírus filtráveis (GONÇALVES et al., 2008).

**Figura 1.** Representação pelo Diagrama de Venn para identificação dos gêneros pertencentes à família *Picornaviridae* que infectam humanos e animais



No círculo A estão presentes os gêneros que são detectados somente animais. O círculo B representa o gênero encontrado apenas em humanos. Já na congruência estão os gêneros que podem ser achados tanto nos animais quanto nos seres humanos. Adaptado e atualizado de Tapparel et al., 2013. Baseado em (([www.picornaviridae.com](http://www.picornaviridae.com)) Agosto 2019).

\*O gênero Aphthovirus raramente infecta humanos. (BAUER, 1997).

## 4.2 Propriedade dos enterovirus

Os EV são vírus pequenos, não envelopados, apresentam capsídeo em formato icosaedro com 60 subunidades e 4 proteínas estruturais (VP1-VP4). Também apresentam genoma de RNA de fita simples com polaridade positiva e tamanho de 28 a 30 nanômetros de diâmetro. (ROMERO, 1999). Sua classificação era baseada em semelhanças epidemiológicas, características

físico-químicas, patogenicidade e manifestações clínicas. (MORTARI et al., 2018). Tapparel et al., (2013) destacam que com o constante aprimoramento das técnicas moleculares, foi possível compreender melhor as relações entre as espécies e produzir novas atualizações taxonômicas (Tab 1).

**Tabela 1.** Classificação do gênero enterovirus que infectam humanos.

Espécie	Sorotipos
<b>Enterovirus</b>	A coxsackievirus A2 (CV-A2) CV-A3, CV-A4, CV-A5, CVA6, CV-A7, CV-A8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CVA16; enterovirus A-71 (EV-A71), EV-A76, EV-A89, EVA90, EV-A91, EV-A114, EV-A119, EV-A120, EV-A121.
	B coxsackievirus B1 (CV-B1), CV-B2, CV-B3, CV-B4, CV-B5, CV-B6, CV-A9; echovirus 1 (E-1), E-2, E-3, E4, E-5, E-6, E-7, E-9, E-11, E-12, E-13, E-14, E-15, E16, E-17, E-18, E-19, E-20,E21,E-24, E-25, E-26, E27, E-29, E-30, E-31, E-32, E-33; enterovirus B69 (EVB69), EV-B73, EV-B74, EV-B75, EV-B77, EV-B88, EVB93, EV-B97, EVB98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111.
	C poliovirus 1 (PV-1), PV-2, PV-3; coxsackievirus A 1 (CV-A1), CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19, CV-A20, CV-A21, CV-A22, CV-A24; enterovirus C 95 (EV-C95), EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EVC109, EV-C113, EV-C116 EV-117, EV-C118.
	D enterovirus EV-D68, EV-D70, EV-D94, EV-D111.
<b>Rinovirus</b>	A rinovirus de humanos A (HRV): A1, A2, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A15, A16, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A36, A38, A39, A40, A41, A43, A45, A46, A47, A49, A50, A51, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A71, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A80, A81, A82, A85, A88, A89, A90, A94, A96, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109.
	B rinovirus de humanos B (HRV): B3, B4, B5, B6, B14, B17, B26, B27, B35, B37, B42, B48, B52, B69, B70, B72, B79, B83, B84, B86, B91, B92, B93, B97, B99, B100, B101, B102, B103, B104, B105, B106.
	C rinovirus de humanos C: HRV-C1-C57

Fonte: Adaptado de: SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M. Introdução à virologia humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2008. Baseado em: [www.picornaviridae.com](http://www.picornaviridae.com) (Dezembro de 2019).

O rinovírus humano é conhecido como principal patógeno causador de resfriado comum sendo associado a infecções no trato respiratório. (MACKAY, 2008). Contudo, o presente trabalho discorrerá apenas sobre a espécie enterovírus.

Grande parte das infecções decorrentes dos enterovírus é considerada assintomática, contudo 1% delas podem ocasionar doenças graves alta morbidade e mortalidade, especialmente em crianças, jovens e adultos imunocomprometidos. (PALLANSCH & ROOS, 2001).

### **4.3 Doença de Mão, Pé e Boca**

A Doença de Mão, Pé e Boca (DMPB) é uma afecção exantemática causada pelos coxsackievírus (CV) A-5, A-6, A-7, A-9, A-10, A-16, B-2, B-5 e pelo enterovírus A-71 (EV-A71), (CRISTOVAM et al., 2014). O coxsackie A-16 é um dos sorotipos mais encontrados relacionados à DMPB e desde 2008 vem sendo identificado em locais como Estados Unidos, sudeste da Ásia e norte da Europa em decorrência das alterações genéticas (ANH et al., 2018). Neonatos e crianças pequenas podem apresentar casos mais graves da doença e todas as faixas etárias estão sujeitas às infecções (VAISBICH et al. 2010).

A primeira vez que um coxsackievírus foi isolado e identificado aconteceu em 1947 por Dalldorf & Sickles e o primeiro reporte de surto em Toronto, Canadá relatado por Robinson et al., (1958). Nesta ocasião, 60 pacientes apresentaram febre em 56,6% dos casos, dor de garganta ou boca em 51,6% e mal-estar em 48,3 %. Lesões na garganta ou orofaringe apareceram em 76,5% dos pacientes, seguido de rash maculopapular em 40,0%. A maior incidência da doença ocorreu em crianças de 0 a 9 anos. Provavelmente as crianças foram responsáveis pela introdução do vírus em seu grupo familiar. Para isolamento do vírus em cultura de células, amostras de sangue, fezes e swab da garganta foram coletadas e 71% dos pacientes apresentaram o vírus coxsackie A com alguma relação sorológica para o sorotipo A-16.

Já o enterovírus A-71 foi descrito pela primeira vez por Schmidt et al., (1947) quando 20 pacientes apresentaram comprometimento do Sistema Nervoso Central, com um óbito, nos Estados Unidos da América entre 1969 e

1972. Novos surtos nos EUA, Austrália, Suécia, Japão, Bulgária, Hungria, França e Hong Kong foram relacionados ao EV-A71 entre 1972 e 1987.

A região do Pacífico Ocidental concentra diversos episódios de surtos e epidemias da Doença de Mão, Pé e Boca com muitos casos fatais e grave comprometimento do Sistema Nervoso Central. (WHO, 2011).

#### **4.4 Transmissão e incubação**

Os vírus causadores da Doença de Mão, Pé e Boca são transmitidos diretamente pessoa-a-pessoa pela via fecal-oral, oral-oral ou em contato com gotículas de saliva. (VENTAROLA & BORDONE & SILVERBERG, 2015). É possível que ocorra a transmissão indireta por contato com superfícies ou objetos contaminados, uma vez que os enterovirus continuam viáveis mesmo em temperatura ambiente. Esses vírus se replicam nas tonsilas palatinas, mucosa oral e no trato digestório e possuem resistência às variações de pH. Quando ultrapassam a barreira gástrica, se multiplicam no intestino delgado. (PHYU & ONG & WONG, 2017). Maus et al., (2008) e Franzel et al., (2014) também observaram os vírus causadores da DMPB no leite materno podendo haver transmissão transplacentária.

Phyu & Ong & Wong, (2017) observaram que o período de incubação pode variar, geralmente durando de 3 a 7 dias. Han et al., (2010) destacam que os enterovirus podem continuar viáveis em secreções da mucosa oral por até 2 semanas e nas fezes por até 8 semanas após a infecção.

#### **4.5 Aspectos Clínicos**

Lugo et al., (2016) caracterizam a Doença de Mão, Pé e Boca em 3 fases:

- Pródromo: antes do aparecimento do exantema (de dois a quatro dias) é possível observar o surgimento de febre, adinamia (fraqueza muscular intensa), prostração, diarreia, odinofagia (dor na deglutição dos alimentos) e vômitos.

- Fase Aguda: ocorre o surgimento de máculas eritematosas nas mãos e pés com vesículas pequenas, de 2 a 5 milímetros, não pruriginosas. Também

aparecem lesões aftóides bastante dolorosas na mucosa oral. As vesículas tendem a persistir de 7 a 10 dias, causam dificuldade na alimentação e ingestão de líquidos, levando a desidratação (Fig. 2).

- Fase de Convalescência: o indivíduo infectado apresenta sinais de prostração. Não raro, outro sintoma que pode acontecer até dois meses após o início da doença, é a onicomadese, deslocamento indolor da unha de sua matriz. (CLEMENTZ & MANCINI, 2000; BERNIER et al., 2001).

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011) categoriza a Doença de Mão, Pé e Boca conforme sua gravidade em:

- Doença de Mão, Pé e Boca sem maiores complicações. Doença autolimitada;
- Doença de Mão, Pé e Boca com comprometimento do Sistema Nervoso Central Involuntário;
- DMPB que apresenta desregulação do Sistema Nervoso Autônomo;
- DMPB com falência cardiopulmonar.

**Figura 2.** Máculas da Doença de Mão, Pé e Boca.



Fonte: University of Iowa College of Medicine, USA, 1996.

#### **4.6 Imunidade**

Segundo Notkins & Oldstone, (1986), quando ocorre a infecção por enterovírus, a inflamação exerce papel crítico no desenvolvimento da doença no hospedeiro. Pathinayake & Hsu & Wark (2015) destacam que os enterovírus podem acarretar inflamações complexas nos locais onde o vírus se replica, provocar a evasão imunológica, múltiplas respostas celulares imunes e liberação pró-inflamatória de citocinas.

#### **4.7 Diagnóstico Laboratorial**

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011) preconiza para diagnóstico de DMPB os seguintes exames: isolamento viral em cultura de células (RD – Rabdiossarcoma, Vero – Células de Rim do Macaco Verde Africano); teste de neutralização; transcrição reversa – reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); sequenciamento; imunofluorescência indireta; Nested RT-PCR e PCR em Tempo Real (Real-Time PCR). Para detecção de anticorpos é necessário realizar o método de soroneutralização. Esta técnica não é recomendada para diagnósticos rotineiros, sendo preconizado somente para vigilância epidemiológica, uma vez que a interpretação dos títulos de anticorpos pode ser difícil. Para os enterovírus, o isolamento e identificação viral em cultura de células já foram vastamente utilizados, entretanto por ser dispendiosa e demorada esta técnica está dando lugar para a Biologia Molecular.

As amostras que podem ser coletadas para detecção de enterovírus são: fezes, swab da orofaringe, líquido das vesículas (se disponível), líquido cefalorraquidiano (casos com complicações neurológicas) e em caso de óbito, fragmentos do tecido nervoso central. Uma rápida detecção do agente causador da Doença de Mão, Pé e Boca, principalmente em casos de EV-A71, pode melhorar a atenção para os casos onde ocorram complicações. Para um diagnóstico eficaz é importante destacar o momento oportuno para coleta, boas condições de transporte e armazenamento das amostras. Portanto, faz-se necessária a cooperação de todos os envolvidos no processo. (WHO, 2011).



#### **4.8 Diagnóstico Diferencial**

Para um diagnóstico diferencial é importante considerar o sarampo, escarlatina, rubéola, varicela, mononucleose, gengivostomatite herpética, aftose, infestações por sarna e afecções exantemáticas. (WHO, 2011).

#### **4.9 Epidemiologia e Vigilância**

Os enterovirus estão entre os vírus com maior incidência no mundo. Nos ambientes tropicais sua ocorrência é observada durante todo o ano. Já em países de clima temperado, as infecções atingem seu ápice no período do verão e outono. (KHETSURIANI & PARASHAR, 2009).

A partir dos anos de 1970 pequenos e grandes surtos da Doença de Mão, Pé e Boca ocorreram em todo o mundo. Segundo dados de vigilância, o coxsackievirus CV-A16 foi o mais frequente vírus relacionado com DMPB até a década de 80 (WHO, 2011) e a partir da década de 90 o EV-A71 torna-se mais protagonista (MCMINN, 2003). Os sorotipos CV-A6 e CV-A10 despontaram nos últimos anos como causadores da DMPB e associados à presença de complicações neurológicas e mortes. (BIAN et al., 2015).

Grande parte dos surtos e ocorrência de morte por consequência da Doença de Mão, Pé e Boca aconteceu na região na Ásia (SHIMIZU & NAKASHIMA, 2014). Embora os surtos aconteçam no mundo todo, os países que compõem o continente asiático e aqueles banhados pelo Pacífico são os que mais sofrem com a magnitude e severidade da doença (WHO, 2011), com pelo menos uma ocorrência de surto anualmente. A Organização Mundial da Saúde, através do Sistema Regional de Vigilância Baseada em Eventos, monitora os surtos que ocorrem na Ásia-Pacífico. (WHO, 2011).

Ishimaru et al., (1980) detectaram no Japão, pela primeira vez, o enterovirus A-71 durante o ano de 1973 e desde então diversos surtos foram relatados. De 1970 até o ano 2000 a Doença de Mão, Pé e Boca associada ao EV-A71 ocorreu na China com o primeiro caso da doença em 1987 (TAN et al., 2011). Grandes surtos foram reportados em Taiwan em 1998, com 13.000 crianças afetadas durante 8 meses (LIU et al., 2000), na Austrália com 6.000 crianças em 6 meses. As duas primeiras décadas do século XXI também

registraram surtos em Cingapura, Malásia, Austrália e outros países banhados pelo oceano Pacífico (LIU et al., 2011). Demais surtos foram relatados na Tailândia, Vietnam, Índia, Japão, Inglaterra e País de Gales, este último onde em 1994 um surto de DMPB causado pelo sorotipo CV-A16 gerou grandes impactos com alta taxa de morbidade por um período maior de tempo. (BENDIG & FLEMING, 1996).

Na Europa, o EV-A71 foi relatado pela primeira vez na Bulgária em 1975 com uma alta taxa da ocorrência de paralisia flácida aguda e mortalidade (CHUMAKOV et al., 1979). Atualmente os sub-genótipos C1, C2 e C4 são mais associados a surtos da DMPB na Europa. (MCMINN, 2012).

O coxsackievirus A16 (CV-A16) foi isolado pela primeira vez na África do Sul em 1951 (SICKLES et al., 1955). CV-A16 pode circular alternadamente ou em conjunto com o EV-A71. Mao et al., (2014) encontraram evidências que a co-infecção aumenta a gravidade da DMPB. O coxsackievirus A6 (CV-A6) tem sido associado cada vez mais a casos esporádicos da DMPB e a surtos em muitos países. Manifestações cutâneas atípicas podem ocorrer e vários relatos indicam que o surgimento de lesões de pele com morfologia ou extensão incomum está associado ao CV-A6. A erupção cutânea pelo CV-A6 geralmente ocorre de forma generalizada e em qualquer parte do corpo, incluindo tronco, membros e face e a seqüela da onicomadese. Em termos de gravidade da doença, o CV-A6 tem sido está associado à DMPB de forma leve. (ZHAO, et al., 2019).

Cisterna et al., (2019) relataram a ocorrência atípica do CV-A6 sublinhagem E2 causando DMPB e pela primeira vez detectado na Argentina e América Latina. Em 2018 o Uruguai registrou 149 casos da Doença de Mão Pé e Boca em um surto rural em dez instituições educacionais. O coxsackievirus CV-A6 foi identificado como o responsável, porém as cepas circulantes foram relacionadas àquelas relatadas de 2014-2017 na Alemanha e Turquia. Este estudo também evidencia a ampla distribuição geográfica do vírus na América Latina (LIZASOAIN, et al., 2019).

Diferente de outros países do mundo, a Doença de Mão Pé e Boca no Brasil não é de notificação compulsória, tornando escassos dados de circulação de genótipos e relato de agravos. Porém os surtos da doença devem ser notificados (MORTARI et al., 2018).

Takimoto et al., (1998) encontraram EV-A71 em crianças brasileiras entre 1988 a 1990 com doenças neurológicas agudas. Sousa et al., (2018) observaram que de um total de 75 amostras clínicas (69 de fezes e 6 de soro) colhidas no Amapá, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro entre 2009-2016, 62 casos (82%) foram confirmados para Doença de Mão, Pé e Boca (com destaque para os sorotipos CVA-16 e CVA-6). O mesmo trabalho apresenta dois casos de co-infecção entre enterovirus e não enterovirus, como adenovírus, citomagalovirus, norovirus e rotavirus demonstrando um possível fator patogênico associado em diversos pacientes com DMPB.

Considerando outros fatores correlacionados à DMPB, diversos estudos conectam as alterações climáticas e surtos da doença. Cheng et al., (2018) trabalhando com a relação entre temperatura ambiente, umidade e incidência da Doença de Mão, Pé e Boca na China verificaram que o incremento de 1 °C na temperatura e 1% de aumento na umidade foram significativamente associados ao aumento da doença. Xu et al., (2015) também sugeriram que o aumento da temperatura incide sobre a DMPB com maior associação de 25 °C ~ 27°C.

#### **4.10 Tratamento, Prevenção e Controle**

Atualmente, nenhum tratamento antiviral específico aprovado para DMPB está disponível (ESPOSITO, 2018). O tratamento da doença é baseado na redução do desconforto dos sintomas como o uso de analgésicos, antitérmicos e hidratação (WHO, 2011).

A prevenção e o controle de disseminação da Doença de Mão Pé e Boca incluem:

- Cuidados dentro dos domicílios e ambientes fechados: isolamento social no período agudo da doença. Nos casos de DMPB em crianças é importante que o paciente não entre em contato com outras crianças até o desaparecimento dos sintomas ou aproximadamente 7 dias. (MORTARI et al., 2018).

- Cuidadores e funcionários de creches e escolas devem ficar atentos com as medidas de higiene pessoal, haja vista que a excreção viral pode ocorrer nas fezes durante semanas (CHAN, 2017).

- Limpeza e desinfecção do ambiente com álcool 70% e em casos de sujidade, realizar a limpeza com solução de cloro com alta concentração. (MORTARI et al., 2018).

- Não expor crianças menores de 5 anos em aglomerações públicas em épocas de surto. (MORTARI et al., 2018).

As gestantes e puérperas devem evitar contato com acometidos pela DMPB. Para lactentes, o recomendado é que as nutrizes utilizem máscaras e higienizem mãos e os mamilos na hora da amamentação. (MORTARI et al., 2018).

Não há vacina disponível para Doença de Mão, Pé e Boca, porém na China Li et al., (2014), em um experimento com 12000 crianças, desenvolveram uma vacina com 97,4% de eficácia. Mortari et al., (2018) concluíram que o desenvolvimento de vacinas para prevenção de infecções por enterovirus ainda é um desafio. Waldman (2015) destaca que o caráter emergente deste gênero pode ser relacionado à plasticidade de seu genoma, condições propícias para recombinação, o que pode dificultar o desenvolvimento de vacinas.

## **5. DISCUSSÃO**

Dos artigos previamente selecionados, 61 referências foram utilizadas para confecção desta revisão bibliográfica. Cervo, Bervian e Da Silva (2007) observaram que a pesquisa bibliográfica é uma etapa básica para os estudos monográficos onde o objetivo é possuir maior domínio do estado da arte de um estipulado tema. Já Alves-Mazzoti (2002) afirma que uma revisão bibliográfica ou revisão de literatura possui duas finalidades: a contextualização do problema e uma análise das possibilidades que a literatura consultada oferece para crítica do referencial teórico.

Diversos estudos indicam que os vírus causadores da DMPB foram se alterando ao longo do tempo. Enquanto o CV-A16 era mais associado à doença até os anos 1980, a partir dos anos 1990 o EV-A71 destaca-se sendo o causador de diversos surtos em todo o mundo e recentemente a emergência do CV-A6 (WHO, 2011; ZHAO et al, 2019).

Thao et al., 2017 observaram que o enterovirus A-71 apresenta 4 linhagens (C1, C4, C5 e B5) circulantes no Vietnã. Através do sequenciamento do gene VP1 o estudo identificou o modelo migratório, epidêmico e de diversidade dos genótipos encontrando padrões endêmicos para determinadas regiões (C4 na China, C5 no Vietnã e B5 em Taiwan e Malásia). Este e outros estudos associaram a linhagem C4 do EV-A71 com as maiores taxas de mortalidade na Ásia, porém este genótipo não é o único que causa óbitos e não é predominante em outras localidades do mundo.

A China utiliza e apresenta diversos trabalhos para o desenvolvimento de vacinas para DMPB e outras enfermidades causadas pelos enterovirus. Porém, Zhu et al., 2014 observaram que a vacina para EV-A71 não apresenta proteção cruzada para outros enterovirus o que pode inviabilizar sua utilização no mundo e até mesmo dentro de um mesmo país já que várias espécies contribuem para o aparecimento da doença. Consequentemente, é possível que as vacinas desenvolvidas atualmente não sejam as melhores estratégias em longo prazo, considerando as mutações e recombinações genéticas que ocorrem naturalmente com os enterovirus.

## **6. CONCLUSÃO**

Os vírus causadores da Doença de Mão, Pé e Boca são monitorados por pesquisadores e vigilância em diversos países da Ásia e Pacífico, porém no Brasil são escassas as informações sobre epidemiologia, casos graves e circulação de genótipos e sub-genótipos. Isto posto, é necessária e urgente ações governamentais aliadas com pesquisa e desenvolvimento para uma melhor compreensão da doença, os agentes etiológicos e mutações, o papel das alterações climáticas e vigilância epidemiológica a fim de evitar e prevenir surtos e mortes precoces, além de fornecer subsídios para novas construções teóricas sobre o assunto.

## 7. REFERÊNCIAS

ALVES-MAZZOTTI, A. J. **O método nas ciências sociais.** In: ALVES-MAZZOTTI, A. J.; GEWANDSZNAJDER, F. O método nas ciências naturais e sociais: pesquisa quantitativa e qualitativa. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2002.

ANH N.T, NHU L.N.T, VAN H.M.T, et al. **Emerging Coxsackievirus A6 Causing Hand, Foot and Mouth Disease, Vietnam.** Emerg Infect Dis 2018.

BAUER K. **Febre aftosa como zoonose.** Arch Virol. 13 (supl) : 95-97, 1997.

BENDIG J.W., FLEMING D.M. **Epidemiological, virological, and clinical features of an epidemic of hand, foot, and mouth disease in England and Wales.** Commun Dis Rep CDR Rev 6:R81–R86, 1996.

BERNIER V., LABRÈZE C., BURY F., TAÏEB A.: **Nail matrix arrest in the course of hand, foot and mouth disease.** Eur J Pediatr 2001.

BIAN L., WANG Y., YAO X. et al. **Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide.** Expert Rev Anti Infect Ther 13:1061–1071, 2015.

CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A.; DA SILVA, R. **Metodologia Científica.** 6. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2007.

CHAN, J.H.; LAW, C.K.; HAMBLION, E.; FUNG, H.; RUDGE, J.; **Best practices to prevent transmission and control outbreaks of hand, foot, and mouth disease in childcare facilities: a systematic review.** Hong Kong medical journal /Hong Kong Academy of Medicine, 2017.

CHENG, Q., BAI, L., ZHANG, Y., ZHANG, H., WANG, S., XIE, M., et al., **Ambient temperature, humidity and hand, foot, and mouth disease: a systematic review and meta-analysis.** Sci. Total Environ. 2018.

CHUMAKOV M., VOROSHILOVA M., SHINDAROV L., et al. **Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria.** Arch Virol 60:329–340, 1979.

CISTERNA D.M., LEMA C.L., MARTINEZ L.M., VERÓN E., CONTARINO L.P., ACOSTA D., et al. **Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015.** Rev Argent Microbiol. 2019.

CLEMENTZ G.C., MANCINI A.J.: **Nail matrix arrest following hand-foot-mouth disease: a report of five children.** Pediatr Dermatol 2000.

CRISTOVAM M.A.S., OSAKU N.O., GABRIEL G.F.C.P., RODRIGUES S.P.S.G., POMPEU C.B., PIRES T.G. **Síndrome mão-pé-boca: relato de caso.** Rev. Med. Res. Curitiba, v.16, n.1, p. 42-45, jan./mar. 2014.

DALLDORF G.; SICKLES G.M. **An unidentified, filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis.** Science. 108(2794):61–62, 1948.

ESPOSITO S., PRINCIPI N. **Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018.

FANG Y., WANG S., ZHANG L., et al. **Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis.** Scand J Infect Dis 2014.

FRANZEL J., SABIR H., GRUND S., ADAMS O., MAYATEPEK E., HOEHN T. **Is Vertical Enterovirus Infection Transmission Possible By Breast Milk?** Arch Dis Child 2014

GONÇALVES J.L.S.; HUBINGER M.G; SANTOS N.S.O.; FERREIRA D.F. **Viroses do Sistema Nervoso Central.** In: SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M. **Introdução à virologia humana.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2008.

HAN J., MA X.J., WAN J.F., et al. **Long persistence of EV71 specific nucleotides in respiratory and feces samples of the patients with Hand-Foot-Mouth Disease after recovery**, BMC Infect Dis, 2010.

HUANG C.C., LIU C.C., CHANG Y.C., CHEN C.Y., WANG S.T., YEH T.F., **Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection**. N Engl J Med, 341, 1999.

HUANG J., LIAO Q., OOI M.H., COWLING B.J., CHANG Z., WU P., et al. **Epidemiology of Recurrent Hand, Foot and Mouth Disease, China, 2008–2015**. Emerg Infect Dis. 2018.

ISHIMARU Y., NAKANO S., YAMAOKA K., TAKAMI S. **Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71. High incidence of complication disorders of central nervous system**. Arch Dis Child 55:583–588, 1980.

KHETSURIANI N., PARASHAR U.D. **Enteric viral infections**. ACP Medicine. 1-11, 2009.

KNOWLES N. J., HOVI T., HYYPIA T., KING A. M. Q., LINDBERG A. M., PALLANSCH M. A., PALMENBERG A. C., SIMMONDS P., SKERN T., STANWAY G., YAMASHITA T., ZELL R. **Picornaviridae. In Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. Academic Press, 2012.

LI R., LIU L., MO Z., et al. **An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children**. N Engl J Med 2014.

LIU C.C., CHOU A.H., LIEN S.P et al **Identification and characterization of a cross-neutralization epitope of enterovirus 71**. Vaccine 29:4362–4372, 2011.

LIU C.C., TSENG H.W., WANG S.M. et al. **An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations**. J Clin Virol 17:23–30, 2000.



LIZASOAIN A., PIEGAS S., VICTORIA M., DA SILVA E.E., COLINA R. **Hand-foot-and-mouth disease in Uruguay: Coxsackievirus A6 identified as causative of an outbreak in a rural childcare center.** J Med Virol, 2019.

LOEFFLER, F., P. FROSCH. **Report of the Commission for Research on Foot-and-Mouth Disease.** Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J, 1964.

LUGO D., KROGSTAD P. **Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges.** Curr Opin Ped. 2016.

MACKAY I.M. **Human rhinoviruses: the cold war's resume.** J CLIN VIROL. 2008.

MAO Q., WANG Y., YAO X. et al. **Coxsackievirus A16: epidemiology, diagnosis, and vaccine.** Hum Vaccines Immunother 10:360–367, 2014.

MAUS M.V, POSENCHEG M.A, GEDDES K., et al. **Detection of echovirus 18 in human breast milk.** J Clin Microbiol 2008.

MCMINN P.C. **Enterovirus 71 in the Asia-Pacific region: an emerging cause of acute neurological disease in young children.** Neurol J Southeast Asia 8:57–63, 2003.

MCMINN P.C. **Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection.** Curr Opin Virol 2:199–205, 2012.

MCMINN P.C., **An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance.** FEMS Microbiol Rev. 2002.

MORTARI N., YU A.L.F., LIPHAUS B.L., FERREIRA P.M., RODRIGUES M., ANDO J. A. G., YASSUDA Y. Y., ASSIS D. B., CARMONA R. C. C., MACHADO B. C., TIMENETSKY M. C. S., CARVALHANAS T. R. **Hand-Foot-Mouth Disease: guidelines and outbreaks management.** BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Impresso), v. 15, p. 11-28, 2018.

NOTKINS, A.L.; OLDSTONE, M. **Concepts in Viral Pathogenesis I.** Q. Rev. Biol. 1986.

OOI M.H., WONG S.C., LEWTHWAITE P., et al. **Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71.** Lancet Neurol 2010.

PALLANSCH M.A., ROOS R.P. **Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses.** In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B & Straus SE. Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. V2: 723767, 2001.

PATHINAYAKE, P.S.; HSU, A.C.; WARK, P.A. **Innate immunity and immune evasion by enterovirus 71.** Viruses 2015.

PHYU W.K., ONG K.C., WONG K.T. **Modelling person-to-person transmission in an Enterovirus A71 orally infected hamster model of hand-foot-and-mouth disease and encephalomyelitis.** Emerg Microbes Infect 6:e62, 2017.

ROBINSON, C.R.; DOANE, F.W. & RHODES, A.J. - **Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus.** Canad. med. Ass. J., 79: 615-621, 1958.

ROMERO J.R. **Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction: Detection of the Enteroviruses.** Pediatric Infectious Disease Journal 123: 1161-1169, 1999.

SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M. **Introdução à virologia humana.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2008.

SCHMIDT N.J., LENNETTE E.H., HO H.H. **An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system.** Journal of Infectious Diseases, 1974.

SHIMIZU H., NAKASHIMA K. **Surveillance of hand, foot, and mouth disease for a vaccine.** Lancet Infect Dis 14:262–263, 2014.

SICKLES G.M., MUTTERER M., FEORINO P., PLAGER H. **Recently classified types of coxsackievirus, group A. Behavior in tissue culture.** Exp Biol Med 90:529–531, 1955.

SOUSA I.P. JR, BURLANDY F.M., COSTA E.V., TAVARES F.N., DA SILVA E.E. **Enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Brazil.** J Infect. 2018.

TAKIMOTO S., WALDMAN E.A., MOREIRA R.C., et al. **Enterovirus 71 infection and acute neurological disease among children in Brazil (1988-1990).** Trans R Soc Trop Med Hyg 1998.

TAN X., HUANG X., ZHU S., et al. **The persistent circulation of enterovirus 71 in People's Republic of China: causing emerging nationwide epidemics since 2008.** PLoS One 6:e2566, 2011.

TAPPAREL C., SIEGRIST F., PETTY T.J., KAISER L. **Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases.** Infect Genet Evol 14:282–293, 2013.

THAO N.T.T., DONATO C., TRANG V.T.H., KIEN N.T., TRANG P.M.M.T., KHANH T.Q., et al. **Evolution and spatiotemporal dynamics of enterovirus A71 subgenogroups in Vietnam.** J Infect Dis. 2017

THE DERMATOLOGIC IMAGE DATABASE, **Department of Dermatology, University of Iowa College of Medicine, USA.** 1996.

VAISBICH M. H., TOZZE R., BALDACCI E. **Miosite e rabdomiólise na doença mão-pé-boca na infância.** Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, v.28, n.1, 2010.

VENTAROLA D., BORDONE L., SILVERBERG N. **Update on hand-foot-and-mouth disease.** Clin Dermatol. 2015.

WALDMAN E. A., **Enteroviroses Emergentes.** In: Veronesi - Tratado de Infectologia, 5ª Edição, Editora Atheneu, pp.412 – 418; 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR THE WESTERN PACIFIC. **A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) .** Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2011.

XU, M., YU, W., TONG, S., JIA, L., LIANG, F., PAN, X., **Non-linear association between exposure to ambient temperature and children's hand-foot-and-mouth disease in Beijing, China.** PLoS One 10, 2015.

ZHAO T.S., DU J., SUN D.P. et al. **A review and meta-analysis of the epidemiology and clinical presentation of coxsackievirus A6 causing hand-foot-mouth disease in China and global implications.** Rev Med Virol. 2019

ZHU F., XU W., XIA J. et al. **Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China.** N Engl J Med 2014.