



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

FRANCISCO NETO PINHEIRO FARIAS
MAURÍCIO FERREIRA SOUZA

**SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO
UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS**

BELÉM

2022

FRANCISCO NETO PINHEIRO FARIAS
MAURÍCIO FERREIRA SOUZA

**SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO
UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS**

Projeto de pesquisa da monografia de
Conclusão de Curso de Medicina pela
Universidade Federal do Pará. Orientadora:
Prof.^a. Dar^a. Maria Justino

BELÉM

2022

FRANCISCO NETO PINHEIRO FARIAS
MAURÍCIO FERREIRA SOUZA

**SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO
UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS**

Projeto de pesquisa da monografia de Conclusão de Curso de Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientadora: Prof.^a. Dar^a. Maria Justino

Prof.^a. Dar^a. Rita Catarina Medeiros Sousa / UFPA

Prof.^a. Dar^a. Carla Andréa Avelar Pires / UFPA

Aprovado em: _____/_____/_____

Conceito: _____

Dedico este trabalho à Deus, à toda minha família e à minha esposa que me deram todo apoio. Dedico também a minha orientadora Dr^a Maria Justino por todo ensinamento, os quais foram de suma importância para a realização deste projeto.

FRANCISCO NETO PINHEIRO FARIAS

A minha família, especialmente minha avó D. Marcília, aquela que me ensinou o dom de amar e de cuidar antes da academia. A meu avô, Sr. Leonel, que com suas palavras e com sua história mostrou que paciência é uma das ferramentas mais importantes na vida. A minha mãe, D. Nazaré, professora da minha vida, deu-me uma meta: ter sua força e determinação. E sobre os mestres, a todos os docentes que se disponibilizaram a formar o conhecimento técnico e humanístico necessário ao médico. Por fim, à sociedade civil a qual financiou e confiou o desejo de uma saúde acessível e de qualidade por meio da minha formação.

MAURICIO FERREIRA SOUZA

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me proporcionou saúde e discernimento para concluir esse projeto. Aos meus pais Fredison e Domingas que não mediram esforços para me proporcionar a educação necessária para alçar o grau de nível superior. Aos irmãos Dhefesosn, Fredison e Vitória, por todo apoio que recebi. A minha esposa Camila por todo apoio, companheirismo e paciência no decorrer dessa graduação. A minha orientadora Dr^a Maria Justino que sempre esteve presente e deu todo suporte necessário para a realização desse projeto. A Enfermeira Mestrada Deisiane Mesquita que acompanhou toda a pesquisa, apoiando e dando suporte. Todos foram essenciais para a concretização deste trabalho. Por isso, sou grato a cada um de vocês.

FRANCISCO NETO PINHEIRO FARIAS

Gratifico a Deus e a Nossa Senhora de Nazaré pelas bênçãos e fortaleza as quais me possibilitaram chegar até aqui. Além disso, fundamentais foram minha mãe, Nazaré, e meu avô, Leonel, que mesmo de longe se fizeram presentes por meio da confiança, fortalecimento e orações. Gratulo ainda, minha orientadora Dr^a Maria Justino, a qual me ensinou que a cada dia é possível aprender algo para servirmos melhor a carreira médica. A grande amiga e companheira de projeto, Me. Deisiane Mesquita que me cativou a ver a medicina além da academia. Aos amigos e a todos que com uma palavra, gesto ou oração me apoiaram para o cumprimento dessa fase.

MAURICIO FERREIRA SOUZA

RESUMO

A Síndrome Mão-pé-boca (SMPB) consiste em uma doença de etiologia viral altamente contagiosa, causada pelos Enterovírus A71, Coxsackievirus e Echovírus. A doença é caracterizada por estado febril e acompanhada por erupção eritematosa papulovesicular, de ocorrência predominante em crianças menores de cinco anos de idade, mas podendo acometer também adolescentes e adultos. A erupção localiza-se, principalmente, nas mãos, nos pés e na mucosa oral, podendo ocasionar úlceras muito dolorosas que podem dificultar a ingestão de líquidos e alimentos. O diagnóstico é realizado principalmente por meio de isolamento viral nas fezes, porém análises moleculares em *swabs* obtidos de orofaringe e de lesões de pele permitem a identificação RNA viral dos enterovírus envolvidos. De uma maneira geral, a doença evolui de forma benigna e autolimitada em poucas semanas, contudo há relatos na literatura de complicações envolvendo o sistema neurológico e cardiovascular. Na Ásia e nos EUA a doença é de notificação compulsória permitindo o monitoramento das manifestações clínicas e genótipos virais circulantes. No Brasil, apenas surtos extensos suscitam ações de vigilância epidemiológica, não sendo possível estimar o impacto e o perfil da doença no País. O objetivo deste trabalho foi descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes com sintomas de SMPB que procuram o Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU) do Instituto Evandro Chagas (IEC), no Pará, por meio de estudo observacional, prospectivo e longitudinal, realizado no período de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020, e seguimento dos participantes até a resolução dos sintomas após a realização de pelo menos três consultas ambulatoriais em intervalos regulares. Foram obtidas amostras de fezes, *swab* de orofaringe, *swab* de pele e amostra de sangue para detecção dos enterovírus por meio de isolamento viral e RT-PCR, respectivamente, realizados na Seção de Virologia. Foram incluídos na pesquisa 92 participantes, dos quais 81% (75/92) apresentaram confirmação laboratorial da doença. A maioria pertencia ao sexo masculino (53%), predominância da cor parda (66%), faixa etária compreendida entre zero a cinco anos (69%) com predomínio de casos nos meses de maio a julho. As manifestações clínicas predominantes corresponderam à presença de febre (91%), lesões do tipo vesicobolhosas em mãos e pés (68%), úlceras orais (55%) e irritabilidade (67%). A descamação da pele foi observada em 91% dos participantes cerca de 11 dias após início da doença com duração média de 17 dias. Onicomadese ocorreu em 37% dos casos cerca de 20 dias após início dos sintomas com duração média de 22 dias. A genotipagem dos enterovírus detectados na pesquisa observou uma predominância de Coxsackievirus do tipo A6. A presente pesquisa, inédita na região Norte, joga luz sobre as manifestações clínicas tardias da SMPB, pouco difundidas na comunidade médica pediátrica e dermatológica, ressaltando a importância do seguimento ambulatorial desses pacientes por período que ultrapasse o desaparecimento das lesões de pele.

Palavras-chave: Síndrome Mão-pé-boca; Exantema; Onicomadese; Enterovirus; Coxsackievirus.

ABSTRACT

Hand-foot-mouth disease (HFMD) is a highly contagious viral disease caused by Enterovirus A71, Coxsackievirus and Echovirus. The disease is characterized by a feverish state and is accompanied by an erythematous papulovesicular eruption, which occurs predominantly in children under five years of age, but can also affect adolescents and adults. The eruption is located mainly on the hands, feet and oral mucosa, and can cause very painful ulcers that can make it difficult to ingest liquids and food. The diagnosis is made mainly through viral isolation in the feces, but molecular analyzes on swabs obtained from the oropharynx and skin lesions allow the identification of viral RNA of the enteroviruses involved. In general, the disease evolves in a benign and self-limiting way in a few weeks, however there are reports in the literature of complications involving the neurological and cardiovascular systems. In Asia and the USA, the disease is notifiable, allowing the monitoring of clinical manifestations and circulating viral genotypes. In Brazil, only extensive outbreaks trigger epidemiological surveillance actions, and it is not possible to estimate the impact and profile of the disease in the country. The objective of this study was to describe the clinical and epidemiological aspects of patients with HFMD symptoms who seek the Unified Medical Care Sector (SOAMU) of the Evandro Chagas Institute (IEC), in Pará, through an observational, prospective and longitudinal study carried out from January 2019 to February 2020, and follow-up of the participants until the resolution of symptoms after performing at least three outpatient consultations at regular intervals. Stool samples, oropharyngeal swab, skin swab and blood samples were obtained for detection of enteroviruses by viral isolation and RT-PCR, respectively, performed in the Virology Section. A total of 92 participants were included in the research, of which 81% (75/92) had laboratory confirmation of the disease. Most were male (53%), predominantly brown (66%), aged between zero and five years (69%) with a predominance of cases from May to July. The predominant clinical manifestations corresponded to the presence of fever (91%), vesiculobullous lesions on the hands and feet (68%), oral ulcers (55%) and irritability (67%). Peeling of the skin was observed in 91% of the participants about 11 days after the onset of the disease with a mean duration of 17 days. Onychomadesis occurred in 37% of cases about 20 days after onset of symptoms with a mean duration of 22 days. The genotyping of the enteroviruses detected in the research observed a predominance of Coxsackievirus type A6. The present research, unprecedented in the North region, sheds light on the late clinical manifestations of HFMD, little known in the pediatric and dermatological medical community, emphasizing the importance of outpatient follow-up of these patients for a period that goes beyond the disappearance of skin lesions.

Keywords: Hand-foot-mouth Disease; Skin Rash; Onicomadesis; Enterovirus; Coxsackievirus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática partícula viral enterovírus e localização de suas proteínas estruturais

Figura 2 – Representação esquemática do genoma viral de picornavírus mostrando a disposição da proteína VPg, região 3' e 5'NC, proteínas estruturais e não estruturais

Figura 3 – Representação esquemática da replicação do enterovirus

Figura 4 – Esquema da patogenia do Enterovirus causadores de SMPB

Figura 5 – Imagem de lesões típicas/clássica de SMPB localizadas na mão, no pé e na boca

Figura 6 – Imagem de lesões atípicas/generalizadas de SMPB

Figura 7 – Imagem de lesões de descamação e onicomadese associado à SMPB

Figura 8 – Demonstrativo da situação dos incluídos na pesquisa

Figura 9 – Distribuição por municípios de casos de SMPB

Figura 10 – Distribuição temporal dos casos de SMPB

Figura 11 – Distribuição dos resultados laboratoriais para Enterovírus segundo tipo de material biológico

Figura 12 – Lesões orais apresentadas pelos participantes da pesquisa

Figura 13 – Lesões de pele apresentadas pelos participantes com SMPB confirmada laboratorialmente

Figura 14 – Lesões de pele apresentadas pelos participantes com SMPB confirmada laboratorialmente.

Figura 15 – **Figura 15** – Distribuição temporal dos genótipos de enterovírus.

Figura 16 – Descamação apresentada pelos participantes com SPMB confirmada laboratorialmente

Figura 17 – Onicomadese por SMPB apresentada pelos participantes da pesquisa

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFDA – *China Food and Drug Administration*

EPIs – Equipamento de Proteção Individual

EV-A – Enterovírus A

EV-B – Enterovírus B

EV-C – Enterovírus C

EV-D – Enterovírus D

LCR – Líquido Cefalorraquiano

HeLa – Carcinoma epitelial de cervix humano

HEp-2 – Carcioma Epidemóide da Laringe Humana

L20B – Célula de Camundongo Modificado Geneticamente

PBS – Solução Tampão

PCR – Proteína C Reativa

RD – Rabidomiosarcoma

RNA – Ácido Ribonucleico

RT-PCR – PCR real time

SAVIR – Seção de Virologia

SMPB – Síndrome Mão-pé-oca

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SOAMU – Setor de Atendimento Médico Unificado

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VHS – Velocidade de Hemodissementação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. PROBLEMA	13
1.2. JUSTIFICATIVA.	13
1.3. OBJETIVOS	13
1.3.1. OBJETIVO GERAL	13
1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1. EPIDEMIOLOGIA	14
3. CASUÍSTICA / MATERIAL E MÉTODOS.	27
3.1. DESENHO DO ESTUDO	27
3.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO	27
3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
3.3. PERÍODO DA PESQUISA	28
3.4. LOCAL E INSTITUIÇÃO DA PESQUISA	28
3.5. ANÁLISE DOS DADOS	28
3.6. ASPECTOS ÉTICOS E BIOSSEGURANÇA	29
3.7. PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS LABORATORIAIS	29
3.7.1. COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS	30
4. RESULTADOS	30
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	30
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXOS	65
ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	66
APÊNDICE A – ARTIGO JOURNAL OF CLINICAL VIROLOGY	67
APÊNDICE C - TCLE PAIS/RL	72
APÊNDICE D - TCLE ADULTO	76
APÊNDICE E - TERMO DE ASSENTIMENTO	80
APÊNDICE F – FICHA CLÍNICA	82
APÊNDICE G – CARTAZ DE DIVULGAÇÃO	106
APÊNDICE H – CARTÃO RETORNO	107

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Mão-pé-boca (SMPB) consiste em uma doença viral altamente contagiosa, caracterizada por estado febril e acompanhada por erupção eritematosa pápulo-vesicular. Essa erupção encontra-se, principalmente, localizada nas mãos, pés e mucosa oral de evolução autolimitada (SCHMIDT; LENNETTE; HO, 1974).

A SMPB é causada por vírus pertencentes à família *Picornaviridae*, gênero *Enterovirus*, os quais podem ser encontrados nas secreções do nariz, orofaringe, fluídos vesiculares e fezes de pessoas infectadas (PEREIRA; SANTOS; MARQUES, 2017; REPASS; PALMER; STANCAMPIANO, 2014; CHANG; CHEN; CHEN, 2018).

A transmissão da doença ocorre por meio do contato próximo entre pessoas infectadas ao eliminarem gotículas de salivas pelo ar (ato de tossir ou espirrar), contato com fezes, fluído vesicular e objetos ou superfícies contaminadas com esses materiais. A primeira semana de doença é o período de maior contágio, contudo, o vírus pode permanecer presente nas fezes por cerca de meses (CRISTOVAM et al., 2014; CHANG; CHEN; CHEN, 2018; MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

A população comumente afetada pela SMPB constitui-se por lactentes e crianças em idade escolar, com destaque para as crianças com menos de cinco anos de idade, porém adultos também podem ser acometidos pela doença (RAO et al., 2017; WANG et al., 2017; MURASE; AKIYAMA, 2018).

Embora seja caracterizada como uma doença benigna, manifestações atípicas têm sido relatadas nos últimos anos na Europa e na Ásia como acometimento de outros órgãos, incluindo o sistema nervoso central (SNC) e sistema cardiopulmonar (MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

Não há tratamento específico para a doença. Entretanto, pode-se fazer uso de medicações para alívio dos sintomas de dor e febre, além de bochechos ou pulverizações analgésicas nas lesões na cavidade oral (MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconizou, a contar de 2010, a realização de vigilância epidemiológica dos agentes causadores da SMPB e identificação de amostras virais emergentes, além da elaboração de estratégias para o alcance de um agente imunizante capaz de prevenir a doença, especialmente em pacientes suscetíveis (WHO, 2011).

1.1. PROBLEMA

Epidemias da SMPB estão sendo cada vez mais relatadas em todos os continentes, ao mesmo tempo em que estudos vêm demonstrando que a síndrome possui grande capacidade de espalhar-se de forma global (ABEDI. et al., 2018; KIMMIS; DOWNING; TYRING, 2018; NGUYET, et al., 2020).

No Brasil, há poucos estudos publicados sobre a SMPB nas últimas décadas, especialmente envolvendo a Região Norte. À vista disso, torna-se necessário conhecer essa síndrome exantemática por meio da investigação do seu perfil etiológico, epidemiologia molecular, manifestações clínicas associadas e carga viral da doença na região metropolitana de Belém, Pará. Desse modo, será possível fornecer subsídios para novas perspectivas no manejo clínico desses pacientes.

Faz-se necessário investigar a prevalência dos sorotipos do gênero Enterovirus e as manifestações clínicas associadas à SMPB, por meio de vigilância prospectiva clínico-laboratorial em pacientes sintomáticos da doença. Os pacientes em questão são atendidos na região metropolitana de Belém, considerando especialmente a escassez de dados acerca da patologia em nossa região.

1.2. JUSTIFICATIVA.

Na Ásia, região na qual há elevada endemicidade da SMPB, diversas pesquisas vêm sendo conduzidas com o intuito de se obter melhor conhecimento acerca dos surtos da doença e tentar identificar os fatores associados para manifestações clínicas graves e óbito (WHO, 2011). Além disso, estão sendo realizados diversos estudos envolvendo a pesquisa de vacinas em potencial para prevenir a doença (MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

O impacto clínico das enteroviroses associadas à SMPB é desconhecido fora da Ásia, e a prevalência do *Enterovirus A71*, em particular, parece subestimada no Brasil. Fato esse preocupante, pois sabe-se que esse vírus tem potencial neurotrópico, podendo ocasionar manifestações neurológicas e óbitos (CHANG; CHEN; CHEN, 2018; PUENPA, et al., 2019).

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes com SMPB atendidos no Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU) do Instituto Evandro Chagas (IEC/SVS/MS).

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil epidemiológico por faixa etária em pacientes atendidos no SOAMU-IEC/SVS/MS;
- Identificar as manifestações clínicas e possíveis complicações associadas à SMPB em pacientes atendidos no SOAMU-IEC/SVS/MS;
- Identificar os Enterovírus (Coxsackievírus A, Enterovírus 71, Echovírus) causadores da SMPB em pacientes atendidos SOAMU-IEC/SVS/MS;
- Definir a distribuição temporal da SMPB ao longo da pesquisa.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGIA

Casos individuais e surtos de SMPB são descritos globalmente. Em países com clima temperado, os casos ocorrem mais frequentemente na primavera e outono (REPASS; PALMER; STANCAMPIANO, 2014; BIAN et al., 2015).

A infecção por Coxsackievirus ocorre em todas as faixas etárias, porém é mais comum em crianças e bebês. As crianças correm maior risco de infecção durante o primeiro ano de vida, e a taxa de doença diminui muito após a primeira década de vida (MESEGUER; MESEGUER, 2013; REPASS; PALMER, STANCAMPIANO, 2014).

As cepas mais comuns envolvidas na SMPB são Coxsackievirus A16, sendo este o principal agente causador, seguido pelo Enterovírus A71. Além disso, estudos demonstram a possibilidade do Coxsackievirus do tipo A6 estar emergindo. Outros Coxsackievirus foram diretamente implicados na etiologia da síndrome, incluindo os tipos A5, A7, A9, A10, B2 e B5 (REPASS; PALMER; STANCAMPIANO, 2014; HUANG et al., 2013).

A maioria dos casos relacionados ao Coxsackievirus A16 é considerada como de natureza benigna, porém é válido citar que há casos, embora raros, de associação de complicações respiratórias agudas e síndrome nefrótica ou glomerular (PACH; FREY, 2006).

O Enterovírus A71 é o segundo agente causador mais comum da SMPB, sendo inclusive responsável por surtos que, geralmente, resultam em doença benigna. Contudo, é considerado um vírus altamente neurotrópico, podendo resultar em complicações envolvendo o sistema nervoso central (SNC) em crianças (REPASS; PALMER; STANCAMPIANO, 2014; HUANG et al., 2013).

Os fatores de neurovirulência do Enterovírus A71 ainda são desconhecidos; não há provas convincentes de que mutações específicas do genoma do vírus possam facilitar a infecção no SNC. Outros fatores, como maiores doses infectantes iniciais que levam a doenças graves, têm sido aventados em diversos estudos publicados (CHANG; CHEN; CHEN, 2018; YANG et al., 2009; ZHANG et al., 2010).

A vigilância sobre a circulação dos Enterovírus e a análise genética dos mesmos pode fornecer mais evidências de potenciais determinantes de virulência desses agentes virais, especialmente em casos graves da SMPB.

Dados originários de Singapura, China e dos Estados Unidos revelaram números inesperados de casos de SMPB entre adultos e adolescentes imunocompetentes, evidenciando a importância mundial da doença em todas as faixas etárias e não somente na primeira infância (ANG et al., 2009; HARDIN; HABER, 2012; ZHANG et al., 2010; FUJIMOTO, 2012).

Além disso, grandes surtos de SMPB associados ao Enterovírus A 71 foram relatados desde 1997, principalmente em crianças do Leste e do Sudeste Asiático, onde a maioria apresentou sintomas típicos e recuperação sem complicações de saúde. No entanto, um pequeno número de pessoas com essa doença desenvolveu complicações graves que exigiram hospitalização ou mesmo que causaram a morte (LORCA et al., 2018; HERRERO et al., 2003).

Aproximadamente 10 milhões de infecções sintomáticas causadas por Enterovírus são estimadas anualmente nos Estados Unidos. De 2002 a 2004, estima-se que 16,4% a 24,3% dessas doenças foram atribuídas a sorotipos de Coxsackievirus. Durante dois dos três anos de vigilância, o Coxsackievirus B1 foi o sorotipo predominante. Os Enterovirus são responsáveis por cerca de 30.000 a 50.000 hospitalizações por ano nos Estados Unidos. O CDC descobriu que as infecções por Coxsackievirus representavam aproximadamente 25% de todas as infecções por Enterovirus neonatal (26.737) de 1983 a 2003. Aqueles devido ao Coxsackievirus B4 foram associados a uma maior taxa de mortalidade do que qualquer outro sorotipo (MINN et al., 2001; WHO, 2011).

A imaturidade relativa do sistema imune inato e adaptativo em crianças entre um e cinco anos poderia explicar a maior incidência de complicações neurológicas nessa faixa etária (SINGH; POH; CHOW, 2002; LIN et al., 2003).

Os dados sobre as taxas de infecções assintomáticas ou subclínicas são limitados. Um estudo realizado em Singapura descobriu que apenas uma em 124 (0,8%) amostras de crianças

com idades entre 1 e 23 meses apresentaram anticorpos anti-Enterovirus A 71. Nas crianças de 2 a 5 anos, soropositividade de 12% ao ano, sugerindo que a maioria das infecções ocorre em idade pré-escolar (WHO, 2011; OOI et al., 2002).

O significado da contribuição de casos assintomáticos na transmissão de SMPB nos centros pré-escolares é desconhecido, embora a taxa de casos assintomáticos de Enterovirus A71 tenha atingido 71% na comunidade em Taiwan (China). Os Enterovirus podem ser excretados nas fezes por até seis semanas, e nas secreções da garganta por até duas semanas, no entanto, a carga viral e o significado exato disso para a transmissão da doença em centros pré-escolares permanece desconhecida (MA et al., 2010; WEI et al., 2011).

2.2. AGENTE ETIOLÓGICO

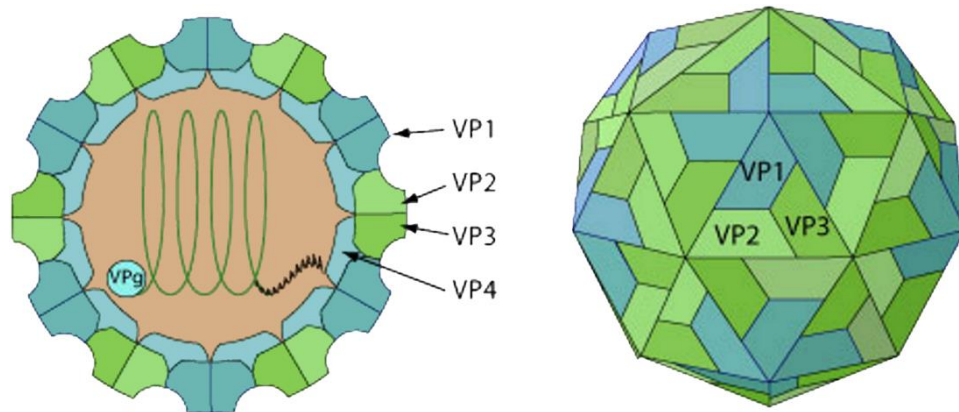
Sobre o agente etiológico da SMPB tem-se os vírus do gênero Enterovirus. A taxonomia desse gênero é complexa e inclui as espécies Coxsackievirus, Poliovirus, Enterovirus e os Echovirus. Todos são pequenos vírus de RNA de cadeia simples e não envelopados (MINN, 2002; CDC, 2019).

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia Viral, o gênero Enterovirus pertence à família *Picornaviridae* (pico = pequeno; rna= ácido ribonucleico), sendo dividido em quatro espécies que podem ou não causar doenças em seres humanos, sendo elas: Enterovirus A (EV-A), a qual é composta por 25 sorotipos; Enterovirus B (EV-B) com 63 sorotipos; Enterovirus C (EV-C) com 23 sorotipos e Enterovirus D (EV-D), por sua vez, com cinco sorotipos (ICTV, 2022).

O RNA desses vírus contém uma única fase de leitura aberta que codifica uma poliproteína, a qual é clivada para produzir as proteínas virais, classificadas como estruturais e não estruturais. As clivagens são realizadas por proteínas codificadas pelo próprio vírus, gerando diversos produtos proteicos com diferentes funções, como as proteínas do capsídeo, proteinase e RNA polimerase (RACANIELLO, 1988).

O capsídeo tem simetria icosaédrica, composto de 60 subunidades idênticas (protômeros), e 4 polipeptídeos ou proteínas, denominadas: VP1, VP2, VP3 e VP4, produtos de reações proteolíticas do segmento P1 (ROTBART, 1995; OXMAN, 1999).

Figura 1 – Representação esquemática partícula viral enterovírus e localização de suas proteínas estruturais.



Fonte: adaptado de <https://viralzone.expasy.org>

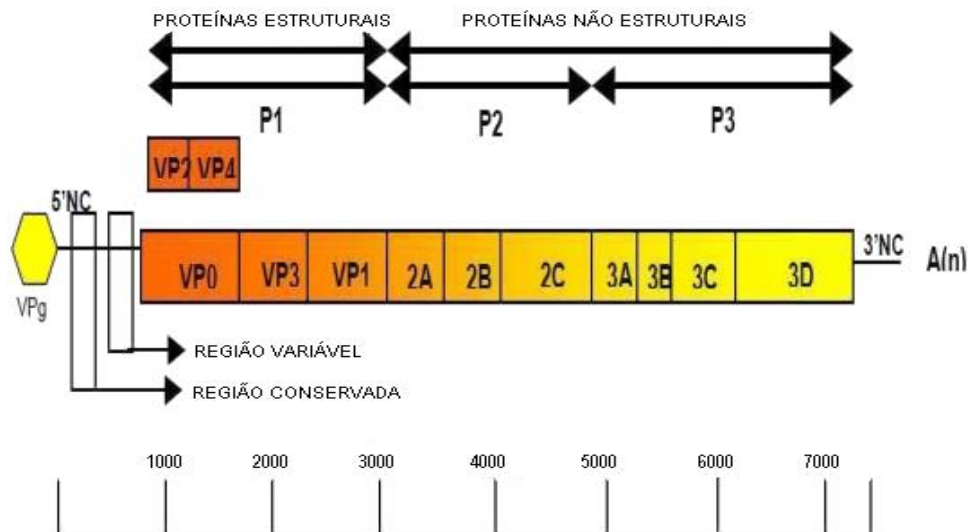
As proteínas VP1, VP2 e VP3 estão expostas na superfície do vírion, enquanto VP4 fica mais internalizada e está diretamente associada ao RNA viral. Os epítomos responsáveis pela indução de anticorpos neutralizantes estão localizados principalmente na VP1 (a proteína mais exposta) e em VP2 e VP3 (HOGLE; CHOW; FILMAN, 1985).

As proteínas VP1, VP2 e VP3 são responsáveis pela diversidade antigênica do vírus. Ademais, a VP1 contém o maior número de epítomos, os quais atuam como receptores de superfície para a ligação celular, enquanto a VP4 liga o RNA ao capsídeo. (HOGLE; CHOW; FILMAN, 1985; KELLY; BUSSE, 2008; LEWIS-ROGERS; BENDALL; CRANDALL, 2009).

A diversidade antigênica do vírus ocorre devido às proteínas VP1, VP2 e VP3 que estão localizadas no capsídeo. Entre essas proteínas, a VP1 contém o maior número de epítomos, que servem como receptores de superfície para a ligação celular. A proteína VP4 serve como âncora para conectar o RNA ao capsídeo. Já as proteínas não estruturais estão envolvidas na replicação e montagem do genoma viral (Figura 2) (HOGLE; CHOW; FILMAN, 1985; KELLY; BUSSE, 2008; LEWIS-ROGERS; BENDALL; CRANDALL, 2009).

Segundo Moore e Morens (1984), o ciclo de replicação tem duração de 5 a 10 horas, levando em consideração desde o momento em que ocorre a infecção da célula até a liberação do vírus. Ressaltam, ainda, que esse tempo pode sofrer variação motivada por alguns fatores como: pH, temperatura, sorotipo do vírus, dose infectante e estado nutricional da célula hospedeira.

Figura 2 – Representação esquemática do genoma viral de picornavírus mostrando a disposição da proteína VPg, região 3' e 5'NC, proteínas estruturais e não estruturais.



Fonte: Costa, 1999; adaptado por Santos, 2005.

O processo de replicação dos *enterovirus* se inicia no momento em que ocorre a interação entre o vírus e a célula hospedeira, ou seja, com a adsorção da partícula viral à célula hospedeira, que ocorre por meio da ligação com o receptor de superfície celular, ICAM-I (molécula de adesão intracelular-I), que está presente em diversos tecidos (RACANIELLO, 2001; PALLANSCH; ROOS, 2001).

Após ocorrer a adsorção, o vírus é internalizado por endocitose em localizações específicas da superfície celular, a qual é revestida por clatrina e onde há concentração de receptores. Dá-se, então, a invaginação e posteriormente acontece a formação de vesículas, e o vírus perde seu capsídeo no citoplasma da célula hospedeira. Nas vesículas acontece a acidificação derivada da atuação da bomba de prótons, que induz modificações estruturais do vírion, resultando na liberação de VP4 e no surgimento de sítios hidrofóbicos que se fazem presentes na região aminoterminal da proteína do capsídeo VP1, ambos escondidos anteriormente na região interna do capsídeo viral (PALLANSCH; ROOS, 2001; PALLANSCH; ROOS, 2007; KOBAYASHI; KOIKE, 2021).

A replicação ocorre após transferência do RNA do virion para o citosol, que acontece posteriormente ao momento da fusão da membrana lipídica com os sítios hidrofóbicos de VP1 (PALLANSCH; ROOS, 2001). O RNA age como RNA mensageiro (RNAm), que é traduzido em uma única poliproteína, a qual ainda no processo de formação é clivada nos intermediários P1, P2 e P3 (RUECKERT, 1996; MURRAY; BARTON, 2003; PALLANSCH; ROOS, 2007; MEIJER et al., 2014).

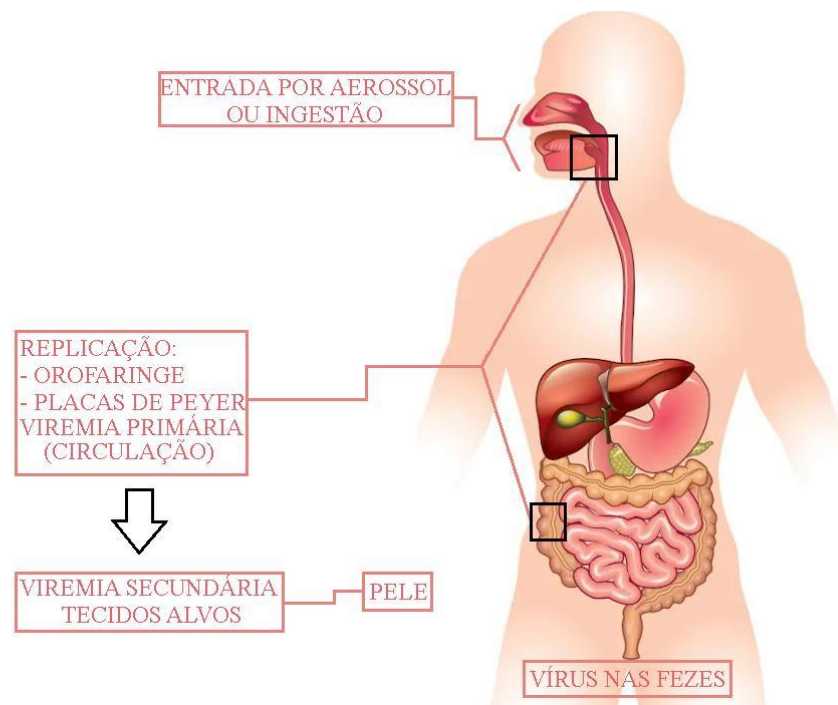
2.3. PATOGÊNESE E IMUNIDADE

Após o *Enterovirus* adentrar no hospedeiro, acontecerá de forma contínua a replicação viral, sendo o tecido linfóide do trato gastrointestinal e o respiratório os principais locais de infecção. Na mucosa intestinal, a replicação dos vírus pode durar semanas, e, durante esse processo, partículas virais serão excretadas nas fezes; nesse momento pode ocorrer a viremia e os vírus atingirem as células do sistema reticuloendotelial e dos órgãos alvos específicos, como: pele, medula espinhal, cérebro, meninges, miocárdio (MELNICK, 1984; OBERSTE et al., 2004; VERONESI, 2014).

Segundo Pallansch e Roos (2001), pode ocasionalmente ter uma disseminação sistêmica, consequência de uma viremia transitória, podendo desencadear em replicação viral em localizações secundárias como: Sistema Nervoso, tanto o Central (SNC) como o Periférico (SNP), e o coração, caracterizando agravamento da doença.

A incubação dos vírus que causam SMPB tem duração de 03 a 07 dias, enquanto a excreção destes pelas fezes pode ter duração superior a dois meses após a infecção, e ficam presentes na faringe por uma ou duas semanas. Tal mecanismo é comum tanto para indivíduos sintomáticos como para aqueles assintomáticos (Figura 4) (MOORE; MORENS, 1984; CHUNG et al., 2001; WHO, 2011; HORSTEN et al., 2018).

Figura 4 – Esquema da patogenia do Enterovirus causadores de SMPB



Fonte: Adaptado de Pallansch; Ross, 2001.

A resposta imunológica nas infecções pelos Enterovirus é considerada como específica e duradora, porém durante a vida uma pessoa pode apresentar sucessivas infecções, sendo

essas causadas por diferentes sorotipos virais (MINOR et al., 1990; CHEN et al., 2018; PENG et al., 2020).

Casos de reinfecção da SMPB têm sido cada vez mais evidenciados na literatura, bem como as consequências que tal situação acarreta ao sistema de saúde pública (HUANG et al., 2013; SHI et al., 2018; PENG et al., 2020).

2.4. SINTOMATOLOGIA

Esta síndrome é caracterizada por erupção cutânea típica, com ou sem úlceras na boca, em crianças. Normalmente, a erupção cutânea é papulovesicular e afeta principalmente mãos, pés e região peri-bucal. Em alguns casos, a erupção cutânea pode ser maculopapular sem vesículas, e pode envolver nádegas, joelhos ou cotovelos, particularmente em crianças e bebês mais jovens. Na prática, não é incomum que as crianças se queixem primeiro de febre e dores de garganta por um ou dois dias para, então, surgirem lesões cutâneas típicas (CHANG; CHEN; CHEN, 2018; WHO, 2011).

Em sua forma clássica, a doença é visualizada pela presença de bolhas na região da orofaringe e de vesículas papulares nas mãos e pés (Figura 5), podendo ter episódios de febre (HORSTEN et al., 2018).

Figura 5 – Imagens de lesões típicas/clássica de SMPB localizadas em mão, pé e boca.



Fonte: A - Ceylan, *et al.*, 2019; B - Repass, *et al.*, 2014; C – Mirand, Peiguel-Lafeuille, 2017.

Como a SMPB pode ser causada por diversos tipos de enterovírus, há possibilidade de presenciar as manifestações clínicas apresentando-se de forma atípica, com erupções cutâneas generalizadas, envolvendo outras partes do corpo, como: tronco, membros superiores e inferiores e face (Figura 6). Ademais, vesículas bolhosas também podem se manifestar. A essa

forma de apresentação, os estudos referem-se de maneira disseminada (MATHES et al., 2013; LIUQI; XIACHAN, 2016; XIAO, 2016; ZHAO et al., 2019; JUSTINO et al., 2020).

Figura 6 – Imagem de lesões atípicas/generalizadas de SMPB.



Fonte: A - Ceylan *et al.*, 2019; B – - Horsten *et al.*, 2018; C - Coronel-Perez *et al.*, 2019; D - Wei *et al.*, 2011; E - Neri *et al.*, 2011.

Estudos recentes demonstram que a evolução das lesões na pele segue com ressecamento, resultando, posteriormente, em descamação. A presença de onicomadese (descolamento da unha causada por doenças sistêmicas e/ou infecções virais incluindo SMPB) também vem sendo registrada em publicações especialmente dos últimos cinco anos (Figura 7). A primeira associação de onicomadese com a SMPB ocorreu no ano 2000, desde então estudos sobre a associação com a síndrome vêm fortalecendo essa relação (DAVIA et al., 2011; LORCA et al., 2018; CHIU et al., 2019; IRVING; BARCLAY-BUCHANAN, 2015).

O problema clínico mais comum associado à SMPB é a desidratação, como resultado de ingestão inadequada de líquido secundária à odinofagia pela presença de úlceras dolorosas na mucosa oral, especialmente em lactentes (CRISTOVAM et al, 2014).

Apesar do espectro de lesões cada vez mais associado à SMPB na Ásia, EUA e países da Europa, a doença evolui de forma benigna e autolimitada na maioria dos casos. As lesões cutâneas curam espontaneamente, sem cicatrizes, e a infecção bacteriana secundária da pele é incomum (SOLOMON et al., 2010; JIANG et al., 2012; HORSTEN et al., 2018).

Epidemias recentes da SMPB na Ásia demonstraram que a infecção causada por Enterovirus A71, em contraste com a que é desenvolvida por vírus Coxsackie, pode envolver o SNC e resultar em formas graves da doença, e às vezes fatais, complicações sistêmicas em uma pequena proporção de crianças, sobretudo aqueles com cinco anos ou menos (LEE; DAVIES, 2007).

Figura 7 – Imagem de lesões de descamação e onicomadese associado à SMPB.



Fonte: A - Kashyap, R. R.; Kashyap, R. C., 2015; B – Xavier; Júnior, 2020; C - Wei et al., 2011.

Na Ásia, aproximadamente 10% a 30% dos casos hospitalizados da SMPB associada a epidemias por Enterovirus A71 desenvolveram um espectro de complicações do SNC, incluindo meningites assépticas, encefalite e paralisia flácida aguda associada a tremores, ataxia e paralisias do nervo craniano. As crianças mais gravemente afetadas podem desenvolver insuficiência cardiorrespiratória, muitas vezes fatal ou com elevada incidência de sequelas neurológicas graves entre sobreviventes, a despeito do suporte de cuidados intensivos (WHO, 2011; SCHMIDT; LENNETTE; HO, 1974; MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

Casos fatais podem surgir com uma breve doença febril e sinais neurológicos sutis antes de sucumbir drasticamente à disfunção aguda do miocárdio e edema pulmonar fulminante em poucas horas, após o desenvolvimento de taquicardia, má perfusão periférica e taquipneia. As anormalidades visualizadas em exames laboratoriais incluem elevação leucócitos com

neutrofilia relativa, hiperglicemia e elevação de lactato do líquido cefalorraquidiano (LCR) (WHO, 2011).

O sítio principal da síndrome no SNC está localizado no tronco encefálico, sendo a ressonância magnética o método diagnóstico de imagem de escolha, evidenciando sinal clínico de elevada intensidade em imagens no nível de T2, medula, mesencéfalo e núcleos dentados do cerebelo (WHO, 2011).

O mecanismo exato da insuficiência cardiopulmonar ainda não está bem definido, embora tenha sido associado à encefalite e às alterações no tronco encefálico após uma série de análises histopatológicas (WHO, 2011; VERONESI, 2014; SHI et al., 2018).

2.5. DIAGNÓSTICO

Amostras obtidas de *swab* de garganta e de vesículas (se disponíveis) são os espécimes mais úteis em termos de detecção de vírus e facilidade para coleta em pacientes hospitalizados e de origem ambulatorial. Os Enterovirus A71 também podem ser detectados nas fezes durante várias semanas, sendo tais amostras também apropriadas para detecção e/ou isolamento de vírus (WHO, 2011).

O risco de uma infecção recente, em vez de uma infecção causal, deve ser considerado, particularmente para amostras de fezes, enquanto isolamentos oriundos de material extraído de vesículas são os mais úteis, pois representam sempre a infecção sistêmica atual (WHO, 2011).

Os diagnósticos diferenciais para a SMPB incluem gengivoestomatite herpética, estomatite com aftas orais, infestação por sarna, varicela, sarampo e rubéola, sendo importantes exames sorológicos para diagnóstico de outras doenças virais que também apresentam febre e exantemas (WHO, 2011).

A anamnese detalhada incluindo tempo de doença, aspecto e localização das lesões, contato prévio com pessoas doentes e situação vacinal são fundamentais para a realização do diagnóstico diferencial.

2.6. TRATAMENTO

Não há medicamento antiviral disponível para a SMPB, entretanto medicamentos para alívio dos sintomas de dor e febre, bochechos ou pulverizações na boca podem ser utilizados. A observação de casos susceptíveis para desenvolvimento de formas graves da doença deve suscitar o encaminhamento do paciente para hospitalização e observação rigorosa, investigação

e tratamento precoce de possíveis complicações, podendo incluir cuidados em unidade de terapia intensiva (WHO, 2011; JI et al., 2019; NGUYET et al., 2020).

2.7. PREVENÇÃO E CONTROLE

Nenhuma intervenção farmacológica foi comprovada para prevenir ou controlar a SMPB ou a circulação dos Enterovírus. As medidas de prevenção e controle atualmente utilizadas são principalmente não farmacêuticas e, em sua maior parte, destinam-se a interromper a cadeia de transmissão, prevenindo doenças graves (WHO, 2011).

A detecção e o reconhecimento precoce de surtos, além da intervenção em casos com alto risco de desenvolver formas graves da doença, também figuram princípios fundamentais para minimizar o impacto da doença (WHO, 2011).

A vigilância realizada deve ser conduzida com o objetivo de promover decisões no contexto da saúde pública. Em locais onde não há um sistema regular de vigilância, a ocorrência de casos graves ou óbitos associados com o Enterovírus A 71, geralmente, é o que desencadeia tais ações. Faz-se necessário garantir que os países colem dados para subsidiar as avaliações de risco e facilitar o início das intervenções (WHO, 2011).

Dada a endemicidade da SMPB na infância não é necessário detectar e relatar cada caso dessa doença, ao invés disso, o foco deve ser a investigação de eventos que indicam uma situação de surto, manifestações graves da doença ou óbitos relacionados (UPALA et al., 2018).

Apesar da falta de evidências concretas sobre a eficácia do fechamento de escolas e creches no controle da transmissão da SMPB, tais medidas são amplamente utilizadas com o pressuposto de reduzir a transmissão junto à comunidade (SINGAPORE, 2019).

Não há um limiar padrão em termos de número de casos como determinante para o fechamento temporário de instituições; a duração média dessa medida pode variar de sete a dez dias. Em Singapura, por exemplo, dependendo da gravidade da situação, dentre as medidas tomadas estão: a emissão de cartas de alerta para as instituições afetadas, a realização de investigações de campo, a mobilização e os esforços para evitar a disseminação da doença. Autoridades de vigilância em saúde locais também são atualizadas sobre a situação local da SMPB (número, tamanho, taxa de ataque e período de transmissão), cerca de duas vezes por semana (CHEN, et al., 2018).

A *China Food and Drug Administration* (CFDA) licenciou, em 2015, a primeira vacina do mundo contra o Enterovírus 71, um dos vírus causadores de SMPB, responsável por milhares

de mortes de crianças chinesas ao longo dos anos, representando um grande avanço. Trata-se de uma vacina inativada administrada por via injetável, em duas doses separadas por um mês, sendo a primeira dose administrada aos seis meses de idade, permitindo a proteção de lactentes e crianças pequenas, as quais correm maior risco de complicação e morte pela doença (CHANG; CHEN; CHEN, 2018; ZHU et al., 2014; YEE et al., 2019; YI et al., 2017).

Um ensaio clínico envolvendo mais de 12.000 crianças mostrou que a vacina é 97% efetiva na prevenção da doença causada por Enterovírus A71. Não foram observados efeitos colaterais sérios e a reação adversa mais comum à vacina foi febre, comum aos imunizantes dessa natureza. A vacina encontra-se disponível somente no mercado privado de imunobiológicos da China (não é fornecida gratuitamente pelo governo chinês), não sendo licenciada para uso fora daquele país até o momento (WHO, 2011).

Recentes estudos têm demonstrado que as vacinas disponíveis apresentam neutralização cruzada para diferentes tipos de enterovirus causadores de SMPB, demonstrando, assim, que a vacina possibilita uma ampla proteção. Porém, foram desenvolvidas de subgenotipos EV71 e atualmente os surtos de SMPB estão sendo ocasionados por outros tipos de enterovirus (MAO et al., 2016; NGUYET, et al., 2020).

Por ser causada por inúmeros tipos de vírus, existem esforços contínuos para que seja desenvolvida uma vacina multivalente que promova proteção em especial para os vírus causadores de novos surtos. Dessa forma, uma vacina multivalente capaz de induzir resistência imunológica contra múltiplos enterovirus apresenta-se como estratégia ideal para minimizar impactos da doença, bem como dos surtos (FANG; LIU, 2018).

Novos estudos estão sendo realizados para entender a causa desses surtos e gravidade em algumas pessoas. Além disso, pesquisas estão sendo conduzidas para desenvolver novos tratamentos e vacinas para ajudar a prevenir a SMPB, globalmente (WHO, 2011).

Até o momento, há três vacinas contra EV71 licenciadas na China, todas utilizam o genogrupo C4, porém vacinas envolvendo outros genogrupos estão em desenvolvimento bem como o envolvimento de outros enterovirus causadores da doença, esperando assim atingir uma proteção multivalente (WHO, 2020).

Alguns autores têm levantado as desvantagens decorrentes das vacinas inativadas, uma vez que não garantem uma imunidade duradoura, necessitando de reforços para alcançar ampla

proteção (ZHU et al., 2013; CHONG et al., 2015). Sobre tal afirmação há controvérsia na literatura, pois estudos têm demonstrado que há persistência da imunidade por pelo menos cinco anos (LI et al., 2016; HU et al., 2018).

3. CASUÍSTICA / MATERIAL E MÉTODOS.

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, prospectivo e longitudinal, envolvendo pacientes atendidos ambulatorialmente no Setor de Atendimento Médico Unificado (SOAMU) do Instituto Evandro Chagas (IEC) com sintomas compatíveis com SMPB. Os pais (ou o responsável legal pelo participante) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o TCLE do Biobanco do Instituto Evandro Chagas/SVS/MS e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), quando aplicável. O TCLE também contemplava a autorização por parte dos pais (ou responsável legal) quanto à importância do registro fotográfico das lesões apresentadas pelos participantes em todas as consultas médicas, a fim de documentar a evolução das lesões ao longo do seguimento ambulatorial.

3.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes de todas as faixas etárias com quadro clínico suspeito de SMPB, cujo médico tenha solicitado investigação diagnóstica para a doença com atendimento ambulatorial no SOAMU/IEC. Não havia restrição quanto ao município de origem ou tempo de sintomas e nem mesmo quanto ao fato de ter realizado atendimento médico prévio em outro local.

3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Pacientes de todas as faixas etárias, inclusive neonatos, atendidas ambulatorialmente no Instituto Evandro Chagas, que apresente dois ou mais dos seguintes sinais: presença de úlcera bucal ou peribucal; erupção nas palmas das mãos, solas dos pés, nádegas, joelhos ou cotovelos; ou uma erupção generalizada.
- b) Pacientes de todas as faixas etárias, inclusive neonatos, que estejam hospitalizados em qualquer estabelecimento da região metropolitana de Belém, apresentando dois ou mais dos seguintes sinais: presença de úlcera bucal ou peribucal; erupção nas palmas das mãos, solas dos pés, nádegas, joelhos ou cotovelos; ou uma erupção generalizada, em que o médico assistente solicite investigação etiológica.
- c) Assinatura de TCLE pelos pais/responsável legal pelo participante e assinatura Termo de Assentimento, quando aplicável (crianças > 10 anos de idade), concordando em

participar da pesquisa, antes de qualquer procedimento pertencente ao protocolo do estudo.

- d) Pais/responsável legal que se comprometam a realizar as consultas preconizadas pelo protocolo do estudo.

3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Pessoas que não tenham coletado qualquer material biológico para investigação laboratorial de Síndrome mão-pé-boca.
- b) Pessoas que não completarem o seguimento mínimo de três consultas com a equipe do estudo a intervalos regulares.

3.3. PERÍODO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada no período de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020, com inclusão e acompanhamento dos casos de SMPB até a resolução dos sintomas por meio de novas consultas ambulatoriais de seguimento realizadas no centro de pesquisa.

3.4. LOCAL E INSTITUIÇÃO DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido no ambulatório SOAMU/IEC, o qual possui demanda de atendimento de agravo de origem infecciosa no Instituto Evandro Chagas - IEC, contemplando pacientes provenientes do estado do Pará e eventualmente de estados circunvizinhos (IEC, 2019).

A região metropolitana de Belém compreende os municípios de Marituba, Benevides e Santa Bárbara do Pará. Em 2010, o município de Santa Isabel do Pará foi integrado à região (Lei Complementar Estadual 72/2010), e logo em 2011 o município de Castanhal também foi incorporado (Lei Complementar Estadual 76/2011) (PEREIRA; VIEIRA, 2016)

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

As análises referentes as características dos sintomas e sua duração foram apresentadas como média (\pm DP) enquanto que para dados contínuos e parâmetros categóricos foram apresentados o número de participantes e as porcentagens associadas.

Os participantes foram classificados de acordo com a distribuição estatística e a relevância epidemiológica em 6 grupos etários: 1) < 12 meses, 2) 12 a < 24 meses de idade, 3) 24 a < 36 meses, 4) 3 a < 5 anos, 5) 5 a <10 anos, 6) 10 < 15 anos, 7) 15 anos a 18 anos, 8) adultos contactantes de participantes.

Os grupos independentes (ie, grupos etários e infecções por diferentes genótipos [sim/não]) foram comparados no Teste Qui-quadrado (χ^2) ou Teste exato de Fisher, quando aplicável, para variáveis categóricas. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados de análises com valores de $p < 0,05$.

Devido ao fato de que todos os participantes incluídos na presente pesquisa apresentavam sintomas compatíveis com suspeita de SMPB, as análises referentes as manifestações clínicas foram realizadas somente naqueles pacientes cuja pesquisa para enterovírus revelou-se positiva por meio de isolamento viral e/ou RT-PCR.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS E BIOSSEGURANÇA

O protocolo de pesquisa deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Evandro Chagas (CEP/IEC), sob nº parecer 3003.048 (ANEXO A), obtido no mês de novembro de 2018. Uma emenda ao protocolo para inclusão de participantes na pesquisa maiores de 15 anos de idade foi submetida ao CEP/IEC, em virtude da observação de casos da doença entre adolescentes e adultos (faixa etária não contemplada no protocolo inicial), sendo esta emenda aprovada, em junho de 2019.

O protocolo de pesquisa foi elaborado obedecendo às Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, Resolução do CNS nº 466 de 12/12/2012.

No que concerne aos aspectos de biossegurança, em todos os procedimentos laboratoriais foram utilizados equipamentos de proteção individual (EPIs) e a manipulação do material potencialmente contaminado foi realizada em laboratório de segurança NB2 com uso de cabine de fluxo laminar tipo 2 no laboratório de vírus entéricos da seção de virologia do IEC.

3.7. PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS LABORATORIAIS

O diagnóstico de Enterovirus foi realizado a partir do RNA viral extraído dos swabs de lesão/orofaringe, amostras de soro e suspensão fecal. Os testes moleculares foram realizados por RT-PCR com iniciadores desenvolvidos especificamente para o gênero Enterovirus descritos por Zoll e colaboradores em 1992.

As amostras foram processadas e a suspensão fecal a 20% foi preparada utilizando PBS com antibiótico e clorofórmio inoculadas em linhagens RD e HEp2-C. Os vírus isolados foram identificados através de sequenciamento nucleotídico parcial do gene VP1 – uma das 4 proteínas que compõe o capsídeo viral. Nas amostras em que não houver efeito citopático em

linhagem celular, o RNA viral previamente extraído foi submetido à reação de PCR para a região VP1 para identificação viral, conforme descrito por Nix e colaboradores, em 2006.

Amostras de soro (3-5ml) foram obtidas para a realização de sorologia para diagnóstico diferencial envolvendo a pesquisa de Dengue, Chikungunya, Citomegalovírus, Epstein-Barr, Varicela, Zikavirus, Herpes simplex 1, Parvovírus B19, quando disponíveis.

3.7.1. COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

No momento da consulta foram coletados dos participantes swabs da garganta e/ou conteúdo de erupção presentes na pele, soro sanguíneo além de fezes.

Os swabs de garganta e/ou conteúdo de erupção coletados foram acondicionados adequadamente em um sistema universal de transporte de vírus (Copan Italia, s.p.a., Brescia, Itália) em frasco coletor universal, respectivamente, conservados a uma temperatura entre 2 °- 8 °C e enviados para o Laboratório de Enterovirus da Seção de Virologia (SAVIR) para a realização dos testes.

Além disso, todas as amostras biológicas obtidas continuam sendo analisadas pelo Laboratório de Vírus Entéricos. Ainda que o período de inclusão e seguimento de participantes tenha sido encerrado, as análises laboratoriais de genotipagem ainda seguem em curso devido à interrupção temporária das atividades de todos os laboratórios da Seção de Virologia IEC para suporte ao diagnóstico de COVID-19.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No período do estudo foram incluídos 106 participantes na pesquisa, sendo excluídos 14 destes por falta de seguimento conforme preconizado no critério de inclusão do estudo. Restaram 92 participantes, dos quais 81% (75/92) apresentaram positividade para *enterovirus* nos exames laboratoriais. Conforme demonstrado na figura 8.

No que tange ao perfil demográfico dos participantes (Tabela 1), a maioria pertencia ao sexo masculino 53% (40/75), raça parda 66% (49/75) com faixa etária entre zero a cinco anos de idade 69% (51/75).

Em relação ao histórico de contato prévio com pessoas doentes, cerca de 60% dos participantes (tanto do grupo positivo quanto do grupo negativo para a pesquisa de enterovirus)

referiu desconhecimento bem como a maioria negou que frequentasse qualquer estabelecimento de ensino ou creche (Tabela 1).

Figura 8 - Demonstrativo da situação dos incluídos na pesquisa.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição dos participantes incluídos na pesquisa em relação ao gênero e histórico de contato prévio, entretanto notou-se diferença na distribuição dos participantes quanto à faixa etária e frequência em escola/creche (p -valor < 0,05).

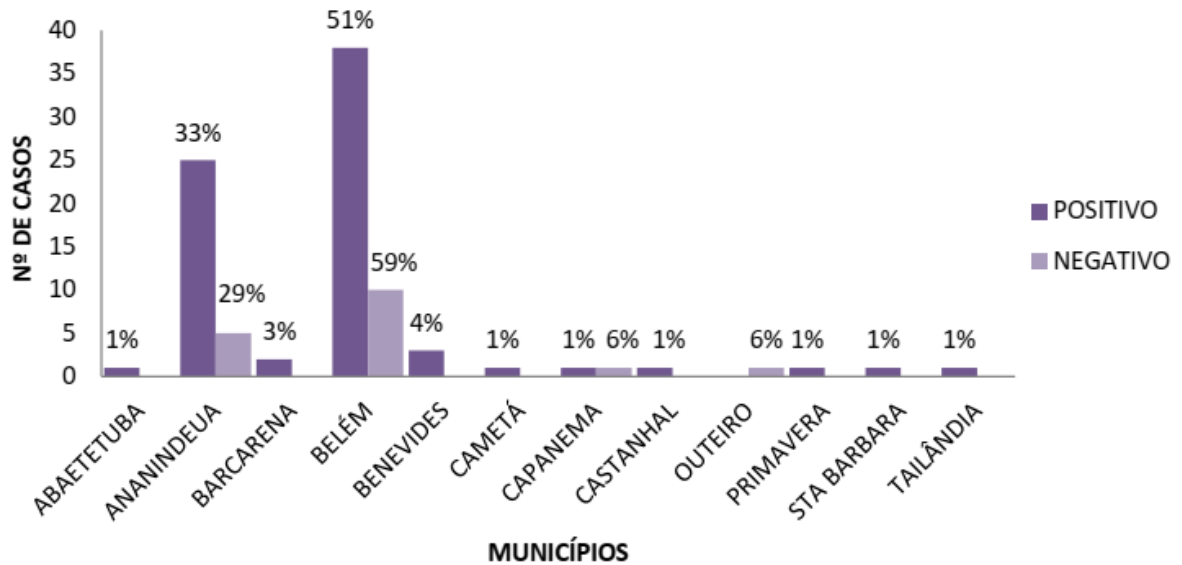
Tabela 1 – Aspectos demográficos dos participantes incluídos na pesquisa

Variável	Categoria	EV Positivo		EV Negativo		Total		χ^2	p -valor
		Qtd.	%	Qtd.	%	Qtd.	%		
Sexo	Masculino	40	53,33	10	58,82	50	54,35	0,168	0,681
	Feminino	35	46,67	7	41,18	42	45,65		
Total	-	75	100,00	17	100,00	92	100,00		
Faixa Etária	< 2 anos	39	52,00	7	41,18	46	50,00	8,546	0,036
	2 a 4 anos	27	36,00	3	17,65	30	32,61		
	5 a 10 anos	5	6,67	4	23,53	9	9,78		
	≥ 11 anos	4	5,33	3	17,65	7	7,61		
Total	-	75	100,00	17	100,01	92	100,00		
Contato Prévio	Sim	28	37,33	7	41,18	35	38,04	0,087	0,768
	Não	47	62,67	10	58,82	57	61,96		
Total	-	75	100,00	17	100,00	92	100,00		
Frequenta Escola/Creche	Sim	28	37,33	11	64,71	39	42,39	4,925	0,026
	Não	45	60,00	5	29,41	50	54,35		
	NA	2	2,67	1	5,88	3	3,26		
Total	-	75	100,00	17	100,00	92	100,00		

Fonte: Pesquisa dos autores.

O município de origem da maioria dos participantes da pesquisa foi Belém (52%), seguido por Ananindeua e Benevides, sendo mantida a mesma ordem quando analisado os casos confirmados (Figura 9).

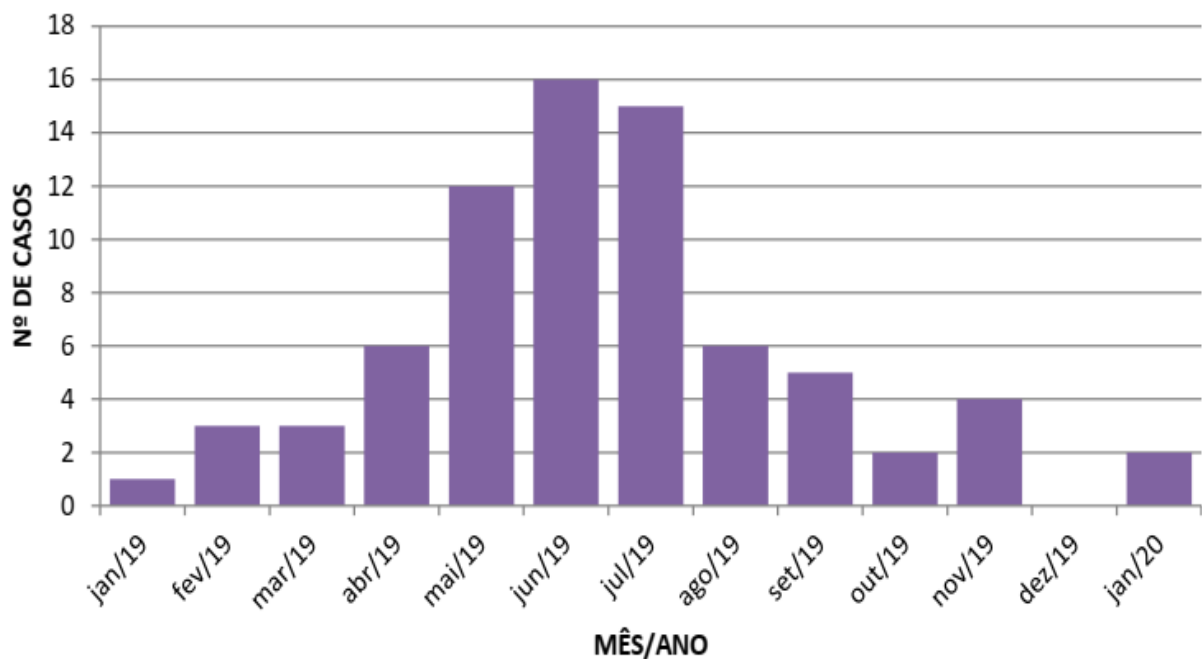
Figura 9 – Distribuição por municípios de casos de SMPB.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Quanto à distribuição temporal observada na pesquisa, foi demonstrado que o mês com maior incidência de casos de SMPB confirmados laboratorialmente na pesquisa correspondeu aos meses de maio, junho e julho (Figura 10).

Figura 10 – Distribuição temporal dos casos de SMPB.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Quanto ao tipo de amostra biológica obtida, 96% (72/75) dos participantes coletaram amostras de fezes, 92% (69/75) de sangue, 96% (72/75) orofaringe e 85% (64/75) lesão de pele (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das amostras biológicas coletadas durante a pesquisa

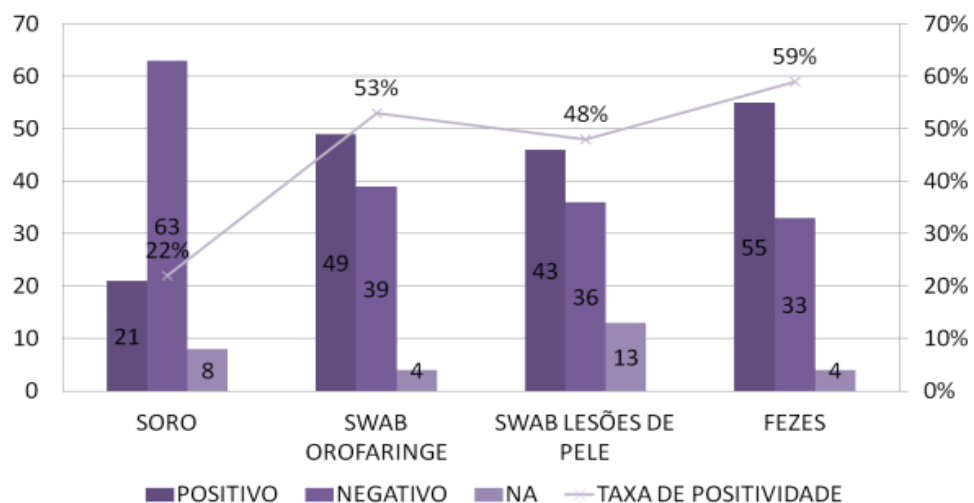
TIPO DE AMOSTRA BIOLÓGICA (N=75)	N (%)
FEZES	
Sim	72 (96%)
Não	3 (4%)
SANGUE	
Sim	69 (92%)
Não	6 (8%)
SWAB OROFARINGE	
Sim	72 (96%)
Não	3 (4%)
SWAB LESÕES DE PELE	
Sim	64 (85%)
Não	11 (15%)

Fonte: Pesquisa dos autores.

A análise dos resultados de exames laboratoriais demonstrou que a maioria dos casos positivos quanto à pesquisa de enterovírus ocorreu em amostras de fezes (73%; 55/75); 65% (49/75) no swab oral: 57% (43/75) no swab de lesões de pele e 28% (21/75) em amostras de sangue. Nove participantes apresentaram resultado positivo em todas as amostras analisadas.

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e a coleta de amostra de fezes dos participantes da pesquisa apresentou uma média de 7,7 dias.

Figura 11 – Distribuição dos resultados laboratoriais para Enterovírus segundo tipo de material biológico.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Adicionalmente, foram analisadas nas amostras de sangue os exames de hemograma, Proteína C-Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS). Leucocitose foi observada em 32% (21/65) dos participantes, elevação de PCR e VHS em 47% (24/51) e 81% (35/43) dos mesmos, respectivamente. Quanto às manifestações clínicas apresentadas pelos participantes (Tabela 3) cuja pesquisa para enterovírus revelou-se positiva em pelo menos uma das amostras laboratoriais, observou-se que a febre foi registrada em 91% (68/75) dos casos, com temperatura média de 38,6°C e duração média de 1,63 dias.

Lesões orais foram observadas em 80% (60/75) dos participantes, com predomínio de lesões ulceradas em 55% dos mesmos, sendo detectado também lesões do tipo gengivostomatite e herpangina (Figura 12).

Já em relação ao tipo de exantema apresentado, 68% (51/75) apresentaram o tipo vesicobolhoso; 15% (11/75) papulovesicular e 15% (11/75) exantema papular.

Tabela 3 – Distribuição dos principais sintomas apresentados pelos participantes com SPMB confirmada laboratorialmente.

PRINCIPAIS SINTOMAS	N (%)	MÉDIA / ±
Febre		
Sim	68 (91%)	
Não	7 (9%)	
Duração (dias)	-	1,63 / 1,05
Tipo de Exantema		
Rash papular	12 (16%)	
Papulovesicular	11 (15%)	
Vesicobolhoso	51 (68%)	
NA	1 (1%)	
Duração (dias)		14,5 / 9,09
Lesões Oraís		
Sim	60 (80%)	
Ulcerações	33 (55%)	
Gengivostomatite	18 (30%)	
Herpangina	9 (12%)	
Duração (dias)		6,85 / 4,40
Não	15 (20%)	
Sintomas Neurológicos		
Sim	21 (28%)	
Cefaleia	1 (5%)	
Irritabilidade	14 (67%)	
Sonolência	6 (28%)	
Duração (dias)		1,77 / 1,11
Não	54 (72%)	
Sintomas Respiratórios		
Sim	27 (36%)	
Tosse	21 (78%)	
Coriza	6 (22%)	
Duração (dias)		2,15 / 1,85
Não	48 (64%)	
Sintomas Digestivos		
Sim	38 (51%)	
Cólica Abdominal	5 (13%)	
Fezes amolecidas	11 (29%)	
Diarreia	17 (45%)	
Vômito	5 (13%)	
Duração (dias)		1,91 / 1,79
Não	37 (49%)	

Fonte: Pesquisa dos autores.

Figura 12 – Lesões orais apresentadas pelos participantes da pesquisa.



Fonte: Pesquisa dos autores.

A duração das lesões exantematosas ocorreu durante 14,5 dias, em média. Quanto à extensão do exantema foi observado que 80% (60/75) apresentou a forma clássica (mão, pé e região perioral); 19% (14/75) a forma disseminada (tronco, pernas e braços) e 1% (1/75) não apresentou lesões em pele (Figura 13).

Figura 13 – Lesões de pele apresentadas pelos participantes com SMPB confirmada laboratorialmente.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Figura 14 – Lesões de pele apresentadas pelos participantes com SMPB confirmada laboratorialmente.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Evolução para descamação foi observado em 91% (68/75) dos participantes, tendo esse evento iniciado em média em 11,6 dias após o início do primeiro sintoma da doença e com duração média de 16,9 dias (Figura 16).

Observou-se que 37% (28/75) dos participantes apresentaram onicomadese, como o descolamento do leito ungueal, após cerca de 22,5 dias, com duração média de 22,7 dias (Figura 17).

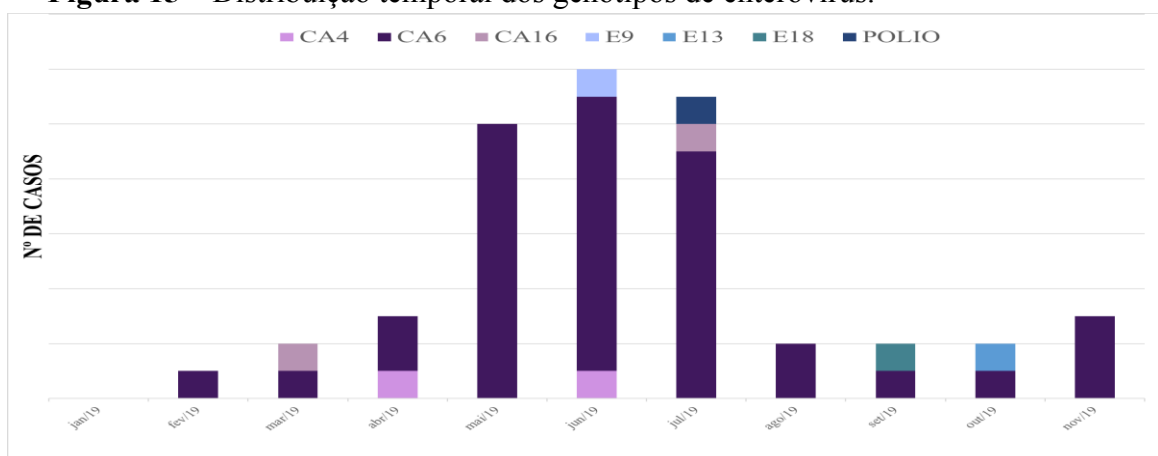
Tabela 4 – Manifestações clínicas tardias referentes à descamação e onicomadese em participantes pelos participantes com SPMB confirmada laboratorialmente

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	N (%)	MÉDIA / DP±
Descamação		
Sim	68 (91%)	
Não	07 (9%)	
Duração (Dias)		16,9 / 9,90
Alteração Ungueal		
Sim	28 (37%)	
Descolamento	13 (46%)	
Coloração	6 (22%)	
Descamação	9 (32%)	
Não	47 (63%)	
Duração (Dias)		22,7 / 15,07

Fonte: Pesquisa dos autores.

A genotipagem dos enterovírus isolados durante a pesquisa foi realizada apenas em 47 amostras fecais, sendo detectado em 85% (40/47) a presença de Coxsackievirus do tipo A6 (Figura 15). A análise parcial dos exames de genotipagem também identificou Coxsackievirus A4 (2/47), Coxsackievirus A16 (2/47), Echovirus 9 (1/47), Echovirus 13 (1/47) e Echovirus 18 (1/47).

Figura 15 – Distribuição temporal dos genótipos de enterovírus.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Ao longo do segmento, participantes com idade entre 18 e 47 anos também foram incluídos na pesquisa, entre os quais, duas mulheres (mães) e um homem (pai), todos contactantes de crianças que também apresentavam sintomas de SMPB na ocasião, pertencentes a três famílias distintas. Todos apresentaram somente sintomas de dor de garganta, sem febre, e discreto exantema nas mãos ou pés, com leve descamação posterior e sem alterações ungueais.

Figura 16 – Descamação apresentada pelos participantes com SPMB confirmada laboratorialmente.



Fonte: Pesquisa dos autores.

Figura 17 – Onicomadese por SMPB apresentada pelos participantes da pesquisa. **Fonte:**



Pesquisa dos autores.

5. DISCUSSÃO

Os dados apresentados no presente estudo originaram-se de um projeto inédito de vigilância epidemiológica de casos de SMPB ocorridos em Belém e região metropolitana no período de um ano. O seguimento prolongado de cada participante (por aproximadamente um mês) até a resolução do quadro clínico permitiu a observação de sequelas dermatológicas que até então não haviam sido descritas na região.

Nos últimos cinco anos houve expressivo aumento do número de relatos sobre a ocorrência de surtos da SMPB, globalmente, alcançando diversos estados do Brasil. Entretanto, ao analisar a literatura científica, ressalta-se a enorme dificuldade em obter artigos que descrevem casos no País e, em especial, na região Norte, uma vez que a SMPB não é doença de notificação compulsória em território brasileiro.

Na América Latina os estudos ainda são limitados, principalmente ao considerar-se a avaliação das manifestações clínicas da doença, embora a SMPB seja de notificação compulsória no Uruguai e na Argentina. Na Ásia e nos Estados Unidos da América, a SMPB é obrigatoriamente notificada possibilitando, portanto, maior robustez de estudos envolvendo a doença abrangendo análises laboratoriais, clínicas e epidemiológicas.

Na presente pesquisa 92 participantes (adultos e crianças) foram acompanhados até o desfecho dos sintomas sendo confirmados, laboratorialmente, 75 casos de SMPB no período de um ano. No Brasil, o único estudo publicado com confirmação laboratorial de número similar de amostras biológicas (fezes e soro) foi conduzido por Sousa et al. (2018) após análises de 75 amostras (69 fezes e 6 soros) enviadas pelos estados do Amapá, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro (no período de 2009 a 2016), essencialmente para identificação de enterovírus circulantes, sem qualquer abordagem de dados clínicos e/ou demográficos associados. Nota-se no referido estudo a ausência de amostras oriundas do estado do Pará.

A faixa etária majoritária no presente estudo compreendeu, predominantemente, participantes com idade inferior a quatro anos, sendo este achado também observado por Xie et al. (2020) em estudos realizados na China, os quais avaliaram os aspectos clínicos e laboratoriais de 1.220 casos da doença, 70% abaixo de quatro anos de idade. No Uruguai, Lizasoain et al. (2019) descreveram estudos de surto em escolas localizadas na zona rural, 90% dos participantes com menos de cinco anos de idade. Na Inglaterra, Teo et al. (2019) observaram 65% dos casos envolvendo crianças e adultos entre os anos de 2014 e 2016 também com predomínio de idade inferior a cinco anos.

No que se refere à análise de gênero, observou-se predominância entre os participantes do gênero masculino, sendo equivalente aos achados publicados por Wang et al. (2017) em metanálise de surtos envolvendo pré-escolares chineses no período de 2009 a 2015, no qual 60% eram do sexo masculino. Upala et al. (2018) realizaram análise da epidemiologia molecular e clínica em crianças do norte da Tailândia com 3.505 casos, 57% pertencentes ao gênero masculino. Ademais, em um estudo realizado por Chen et al. (2018), desenvolvido em Singapura, o número de crianças do sexo masculino também se sobrepôs ao feminino.

Os adultos identificados no trabalho pertenciam à família dos pacientes que estavam em acompanhamento, marcando surtos familiares, entretanto observou-se menor intensidade dos sintomas em adultos comparado àqueles observados nas crianças. O estudo de Slebioda, Bobkowska (2018), realizado na Polônia, também demonstrou casos de SMPB em adultos que apresentaram sintomas de intensidade mais leve.

A maioria dos participantes da pesquisa negou contato prévio com pessoas que apresentavam sintomas da doença. Tal situação pode ser entendida como reflexo do fato de que o período de maior transmissibilidade ocorre na primeira semana da doença com o início das lesões de pele, cerca de três dias após a infecção. Há também que se considerar a possibilidade de casos assintomáticos, esses poucos ainda sob estudo, porém há relatos de estudos realizados durante uma grande epidemia de infecção por Enterovirus A71 os quais revelaram que 30% dos envolvidos apresentaram soroconversão, contudo, sem sintomas, o que infere que 30% das infecções podem se apresentar de forma assintomática (CDC, 2019; CHANG et al., 2004; LEE et al., 2012; YANG et al., 2017).

Ainda a respeito do contato prévio, estudos revelam que casos de SMPB graves apresentam relato de contato prévio bem estabelecido e, em sua maioria, com crianças (KIM et al., 2013; WANG et al., 2011). Ademais, em um estudo feito por Horsten et al. (2018) na Dinamarca durante dois anos, revelou que 50% dos participantes apresentaram contato prévio com pessoas com sintomatologia da doença.

Ao analisar se os participantes frequentavam escola, foi observado que majoritariamente eles não frequentavam nenhuma instituição educacional, tal achado pode ser compreendido pelo fato de que no Brasil, de acordo com a Lei de Diretrizes e Bases, é estabelecido que a educação infantil se iniciasse a partir de quatro anos de idade (BRASIL, 2013).

Nesse cenário, Koh et al. (2016) afirmam que os estudos ainda se apresentam insuficientes para estabelecer os fatores associados à transmissão da doença, enfatizando que ainda não há dados concretos quanto à exposição prévia por meio de contato social.

Na presente pesquisa observou-se que o maior número de participantes pertencia ao município de Belém, seguido do município de Ananindeua de Ananindeua. Tal situação pode ser compreendida devido à localização do centro de pesquisa o qual possui campi em ambos os municípios, facilitando, assim, o acesso dos participantes ao projeto, tendo em vista a extensão territorial do estado. Ainda assim, participantes residentes em municípios mais distantes do centro de pesquisa também procuraram o SOAMU/IEC para diagnóstico laboratorial e acompanhamento da doença, tendo sido incluídos no estudo.

A maior frequência de casos de SMPB foi registrada nos meses de maio, junho e julho, período correspondente ao início do verão amazônico quando se registram temperaturas mais elevadas e menor umidade relativa do ar com período menos chuvoso comparada aos demais meses do ano (INMET, 2019).

Liu et al. (2015) conduziu estudos estabelecendo correlação entre fatores meteorológicos e ocorrência de casos de SMPB em uma província da China, tendo observado que temperaturas moderadas promovem o incremento da circulação e consequente transmissão dos vírus causadores da doença. Ademais, observou-se que em temperaturas inferiores a 25°C a capacidade de infecção do Enterovirus A71 é mais restrita.

Estudos de metanálise realizados por Wang, et al. (2017) revelaram que entre os anos de 2008 e 2015 os casos de SMPB foram mais prevalentes nos meses de abril a junho, período de mais elevada temperatura na China, em contraste, Upala et al. (2018), na Tailândia, revelou que os casos de SMPB ocorreram com maior frequência no período chuvoso.

Em relação ao quantitativo de espécimes biológicos do estudo, ressalta-se que não se obteve 100% de coleta de sangue devido ao fato de alguns participantes já terem coletado este material biológico em outro serviço de saúde nos dias que antecederam o atendimento no centro de pesquisa, sendo evitada uma segunda coleta devido à faixa etária.

Quanto à pesquisa de enterovírus realizada em cada amostra biológica obtida na presente pesquisa, o material onde se registrou a maior positividade correspondeu às amostras de fezes, seguida pelos swabs de orofaringe e de lesões de pele, revela-se compatível com aquele descrito no guia de prevenção de SMPB da China, o qual esclarece que o período propício para

diagnóstico laboratorial deve ser baseado no período de duração da disseminação viral no paciente, que ocorre do início dos sintomas até uma semana após a regressão dos mesmos (CDC, 2009; TENG et al., 2015).

Em relação ao tempo e excreção de enterovírus nas fezes, os estudos apontam dados diferentes de acordo com a metodologia. Han et al., (2010), em estudo realizado na China, revelaram que os enterovírus podem ser detectados até três semanas após o início dos sintomas em *swabs* e nas amostras de fezes até sete semanas, enquanto que Chung et al., (2001), em estudo realizado em Taiwan observaram ser detectável em amostras de orofaringe até seis semanas e em fezes, em até 11 semanas após o surgimento dos sintomas. No presente estudo, essa variável excreção não foi avaliada, entretanto entre aqueles cuja pesquisa para enterovírus revelou-se positiva observou-se média de sete dias de sintomas

Estudo realizado na Dinamarca, entre os anos de 2014 a 2016, por Horsten et al. (2018) observou que as amostras de fezes dos participantes apresentaram-se positivas quanto à pesquisa de enterovírus, com variações desde um dia até 180 dias após o surgimento dos sintomas.

Quanto ao diagnóstico em amostras de sangue, sua baixa positividade quanto ao isolamento de enterovírus pode ser compreendida pelo fato de que o período de viremia da doença acontece entre quatro a sete dias após a infecção (WANG et al., 2017).

Li et al. (2020) assinalam que os resultados quanto à detecção de enterovírus podem sofrer variações por fatores, como a quantidade da amostra biológica, aos diferentes tipos de enterovírus e também quanto à gravidade da doença. Ressaltam, ainda, que estudos isolados não são capazes de fornecer dados seguros sobre o período de duração e detecção viral da doença.

No tocante à genotipagem dos agentes etiológicos, Chen et al. (2020) observou Enterovírus A71 como o principal patógeno em uma província chinesa entre os anos de 2014 e 2018, associando-o ainda a quadros clínicos graves como mioclonias e encefalites assépticas. Contudo, Luchs et al. (2022) caracterizou o Cocksackievírus do tipo A6 como o principal enterovírus circulante no surto de SMPB na região Nordeste, assim como Carmona et al. (2022) em estudo semelhante no estado de São Paulo, convergindo com resultados da presente pesquisa.

Os exames de bioquímica realizados por ocasião do presente estudo demonstraram leucocitose, aumento de proteína C reativa e de VHS, configurando a presença de marcadores de processos inflamatórios. Tais achados são compatíveis com estudo realizado no Vietnã com duração de 3 anos com 1.196 participantes, em que se observou apresentação de elevação de leucócitos e de proteína C reativa, não sendo analisados os exames de VHS (NHAN et al., 2020). Ademais, estudo realizado com crianças hospitalizadas por SMPB na China, durante um período de 2 anos, também possibilitou observar padrões elevados nos marcadores inflamatórios (MEI, et al., 2018).

Ao se avaliar os principais sintomas apresentados pelos participantes da pesquisa observou-se que a maioria apresentou febre, bem como registrado por estudos de Nhan et al. (2020), realizados no Vietnã durante três anos, que revelaram a presença de febre por parte de 80% dos participantes daquele estudo. Inadvertidamente, o registro da temperatura entre os participantes da presente pesquisa não foi realizado em boa parte dos pacientes acompanhados.

No Vietnam estudos realizados por Xie et al. (2020) e por Hoang et al. (2019) apresentaram contraste quanto à análise da presença de febre, sendo observada em 89% dos participantes dos estudos de Xie et al, entretanto não observada nos resultados de Hoang et al.

No tocante à duração média da febre, o presente estudo demonstrou duração média de 1,63 dias para esse evento. Estudos de meta-análise realizados na China demonstraram contraste com esse dado, apresentando média para febre de três dias (FANG et al., 2014).

Ao observar o tipo de exantema apresentado, a presente pesquisa revelou predominância do tipo vesicobolhoso. Em estudo realizado na Argentina, também ficou evidente que o exantema predominante foi o vesicubolhoso, enquanto que, estudo realizado na China o exantema papular foi o mais observado entre os participantes (CISTERNA, et al., 2019; MEI, et al., 2018). Adicionalmente, outros estudos demonstraram que a característica predominante da doença é a presença de pápulas ou vesículas (WHO, 2011; ASWATHYRAJ et al., 2016; ANDREONI, COLTON, 2017).

No que refere ao tempo de duração das lesões de pele, o presente estudo revelou uma média de 14,5 dias, em concordância com estudo de revisão de literatura sobre casos de SMPB intrafamiliar, o qual revelou que as lesões de pele duraram entre uma a duas semanas (KAMINSKA et al., 2013).

Quanto à presença de lesões orais, nosso estudo demonstrou a predominância de lesões do tipo ulceradas em concordância com estudo de Hubiche et al. (2014), realizado na França com duração de dois anos, que analisou aspectos dermatológicos, revelando que 93% dos participantes apresentaram lesões orais ulceradas e odinofagia. Entretanto, um outro estudo realizado na França em um serviço ambulatorial de pediatria, com duração de um ano, revelou que somente 57% dos participantes apresentaram herpangina (MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

Ao avaliar o comprometimento de outros sistemas observou-se que o sistema gastrointestinal (cólica, diarreia e vômito) apresentou maior frequência, seguido do respiratório (tosse e coriza) e neurológico (cefaleia, irritabilidade e sonolência), tais constatações são compatíveis com estudo realizado no Vietnã o qual destacou que entre as manifestações envolvendo outros sistemas, o digestivo apresentou predomínio (NGUYET et al., 2020). Estudos realizados na Tailândia e no Vietnã também demonstraram o envolvimento de sintomas dos sistemas acima citados (UPALA et al., 2018; NHAN et al., 2020; HUANG et al., 2013).

Quanto à forma de apresentação da doença, observou-se que, majoritariamente, os participantes apresentaram a forma clássica da doença, porém também foi identificada a forma disseminada/generalizada em parte dos pacientes, com acometimento extenso de membros inferiores e superiores, atingindo a região crural e axilar, respectivamente. Nesse contexto, Horsten et al. (2018) afirmam que uma das diferenças de grande importância entre as duas é a possibilidade de a forma disseminada apresentar uma extensa necrose na epiderme. Estudo desenvolvido na França com duração de um ano, em crianças atendidas ambulatorialmente, observou que a forma disseminada obteve predominância em relação à forma típica da doença (MIRAND; PEIGUE-LAFEUILLE, 2017).

No tocante às manifestações tardias, foi observado que a maioria dos participantes do presente estudo apresentou descamação de pele após aproximadamente 11 dias do início de sintomas com duração de cerca de duas semanas. A onicomadese revelou-se um achado ainda mais tardio, sendo observada nos participantes após cerca de 20 dias do início dos sintomas, prolongando-se por até 35 dias. O registro de tais achados na presente pesquisa revelou-se inédito na região norte, especialmente no tocante à realização de seguimento ambulatorial até a remissão completa dos sintomas.

Slebioda e Bobkowska (2018), realizaram estudos na Polônia, observando descamação em média após sete dias do surgimento das lesões de pele, enquanto que a onicomadese foi observada aproximadamente cinco semanas após os primeiros sintomas. Outros estudos realizados na China, Argentina e Chile também indicaram a presença de descamação e onicomadese entre os participantes (CORONEL-PEREZ et al., 2019; KAMINSKA et al., 2013; GIORDANO L, et al., 2018; CHIU et al., 2019).

É pertinente relatar que a associação entre onicomadese e a SMPB foi evidenciada pela primeira vez em 2000, em estudo de relato de caso envolvendo cinco crianças com onicomadese após sintomas de SMPB (CLEMENTZ; MANCINI, 2000). Kaminska (2013), no estudo realizado na Suíça, observou que os participantes envolvidos apresentaram onicomadese após dois meses dos sintomas iniciais da SMPB com duração de um a quatro meses.

Embora a descamação e a onicomadese sejam, ambas, manifestações que despertam atenção e preocupação, tais alterações revelaram-se temporárias no presente estudo com posterior crescimento das unhas saudáveis e regeneração completa da pele em todos os participantes acompanhados.

Os eventos de onicomadese observados na presente pesquisa como manifestação tardia demonstram a necessidade de seguimento dos casos de SMPB, até o desaparecimento completo dos sintomas. Embora tais achados venham sendo pontuados por estudos realizados em diferentes continentes, é válido citar que os tratados de virologia, bem como os de pediatria e os de dermatologia, ainda não citam essa manifestação associada à SMPB como achado comum, possivelmente devido à escassez de estudos de seguimento dessa doença.

Uma série de casos resultante da análise parcial dos dados obtidos no presente estudo foi publicada no periódico intitulado *Journal of Clinical Virology*, abrangendo 48 participantes incluídos no período de janeiro a junho de 2019 (JUSTINO et al., 2020), além de terem sido apresentados sob forma de pôster no 39º Congresso Brasileiro de Pediatria (Apêndices A e B).

Os resultados obtidos revelam-se de especial importância ao contribuírem com a observação de sintomas tardios, até então não descritos frente à escassez global de estudos que contemplem seguimento ambulatorial até o desfecho dos sintomas. A genotipagem dos enterovírus detectados no período da presente pesquisa pode contribuir para melhor entendimento da doença e da circulação dos vírus causadores de SMPB na região norte, podendo futuramente serem úteis para o desenvolvimento de ensaios clínicos com vacinas candidatas a prevenção da doença.

6. CONCLUSÃO

Os pacientes atendidos no SOAMU/IEC com quadro clínico suspeito de SMPB no período de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020 pertenciam, predominantemente, ao sexo masculino, com idade inferior a cinco anos, procedentes da região metropolitana de Belém. A maioria dos participantes não frequentava escola/creche e não possuía histórico de contato prévio com outras pessoas doentes.

O diagnóstico laboratorial foi confirmado, principalmente, por meio da análise de amostras de fezes, seguida de swab de orofaringe. Os meses menos chuvosos (maio a julho) apresentaram maior ocorrência de casos da doença.

As principais manifestações clínicas apresentadas pelos participantes da pesquisa compreenderam a presença de febre precedendo o surgimento das lesões de pele. Exantema do tipo vesicobolhoso localizado nas mãos e pés, acompanhado de lesões orais do tipo ulceradas foram as manifestações mais frequentemente observadas durante a pesquisa.

Adicionalmente observou-se o surgimento de descamação de pele em 90% dos pacientes e alterações ungueais em 37% dos mesmos, ambos ocorridos após a terceira semana de evolução da doença e com remissão completa ao longo do seguimento. Por ocasião dessa pesquisa foram detectados adultos contactantes de crianças com sintomas de intensidade leve, porém com confirmação laboratorial da doença caracterizando surtos familiares da doença. A análise parcial dos resultados de genotipagem dos enterovírus detectados evidenciou predomínio do Coxsackievirus do tipo A6.

REFERÊNCIAS

ABEDI, G. R. et al. Enterovirus and Parechovirus Surveillance — United States, 2014–2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 67, n. 18, p. 515-518, 2018. doi:10.15585/mmwr.mm6718a2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746455/>. Acesso em: 2 jul 2020.

ANDREONI, A. R.; COLTON, A. S. Coxsackievirus B5 associated with hand-foot-mouth disease in a healthy adult. **Journal of The American Academy of Dermatology case reports**. v.3, n.2, p. 165-168, 2017. doi:10.1016/j.jdc.2017.01.026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376252/pdf/main.pdf>. Acesso em: 12 jun 2020.

ANG, L. W. et al. Epidemiology and control of Hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. **Ann Acad Med Singapore**. v. 38, n. 2, p. 106-112, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19271036/>. Acesso em: 11 jun 2020.

ASWATHYRAJ, S. et al. Hand, foot and mouth disease (HFMD): emerging epidemiology and the need for a vaccine strategy. **Medical microbiology and immunology**. v. 205, n. 5, p. 397-407, 2016. doi:10.1007/s00430-016-0465-y. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00430-016-0465-y.pdf>. Acesso em: 20 ago 2020.

BALTIMORE, D.; GIRARD, M. An intermediate in the synthesis of poliovirus RNA. **Proc Natl Acad Sci**. v. 56, p. 741-748, 1966. doi:10.1073/pnas.56.2.741. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4291014/>. Acesso em: 15 de jul 2020.

BALTIMORE, D. The replication of picornavirus. **The Biochemistry of viruses**. v. 101, p. 176, 1969. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+replication+of+picornaviruses&author=D.+Baltimore&journal=Biochemistry+of+Viruses&pages=101-176&publication_year=1969&. Acesso em: 10 jun 2020.

BIAN, L.; WANG, Y.; YAO, X.; MAO, Q.; XU, M.; LIANG, Z. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. **Expert Rev Anti Infect Ther**. v. 13, n.9, p. 1061-1071. doi:10.1586/14787210.2015.1058156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112307/>. Acesso em: 5 jun 2020.

BRASIL. Ministério da Educação. **Crianças Terão Que Ir Pra Escola A Partir Dos 4 Anos**. MEC, 2013. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/ultimas-noticias/211-218175739/18563-criancas-terao-de-ir-a-escola-a-partir-do-4-anos-de-idade#:~:text=As%20crian%C3%A7as%20brasileiras%20devem%20ser,de%204%20a%2017%20anos>. Acesso em: 20 ago. 2020.

KIMMIS, B. D.; DOWNING, C.; TYRING, S. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise. **Cutis**. v. 102, n. 5, p. 353-356, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566537/>. Acesso em: 11 jun 2020.

CARMONA, R. C. C. et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak by Coxsackievirus A6 during COVID-19 pandemic in 2021, São Paulo, Brazil. **J Clin Virol**. v.154, p.105245, 2022. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105245. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301960/>. Acesso em: 13 set. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hand, foot, and mouth disease (HFMD)**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hand-foot-mouth>. Acesso em: 10 jun 2020.

CEYLAN, A. N. et al. Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: A Preliminary Report from Istanbul. *Polish Journal of Microbioly*. v. 68, n. 2, p. 165-171, 2019. doi:10.21307/pjm-2019-016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260638/pdf/pjm-68-2-165.pdf>. Acesso em: 04 abr 2020.

CHANG, L. Y. et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. **JAMA**. v. 291, n. 2, p. 222–227, 2004. doi: 10.1001/jama.291.2.222. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14722149/>. Acesso em: 12 jun 2020.

CHANG, Y. K.; CHEN, K. H.; CHEN, K. T. Hand, foot and mouth disease and herpangina caused by enterovirus A71 infections: a review of enterovirus A71 molecular epidemiology, pathogenesis, and current vaccine development. **Rev Inst Med Trop**. v. 60, p. 70-77, 2018. doi: 10.1590/S1678-9946201860070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427405/>. Acesso em: 9 jul 2020.

CHEN, Y.; BADARUDDIN, H.; LEE, V. J.; CUTTER, J.; COOK, A. R. The effect of school closure on Hand, foot, and mouth disease transmission in singapore: a modeling approach. **Am**

J. Trop. Med Hyg. v. 99, n. 6, p. 1625–1632, 2018. doi:10.4269/ajtmh.18-0099. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350767/>. Acesso em: 10 jul 2020.

CHEN, L. et al. Molecular epidemiology of enteroviruses associated with severe hand, foot and mouth disease in Shenzhen, China, 2014-2018. **Arch Virol.** v.165, n.10, p. 2213-2227, 2020. doi: 10.1007/s00705-020-04734-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360124/?report=classic>. Acesso em: 13 set 2022.

CHIU, H. H. et al. The Mechanism of Onychomadesis (Nail Shedding) and Beau's Lines Following Hand-Foot-Mouth Disease. **Viruses.** v.11, n. 6, p. 522-529, 2019. doi:10.3390/v11060522. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174263/>. Acesso em: 10 jul 2020.

CHONG, P. et al. Review of Enterovirus 71 Vaccines. **Clin. Infectar. Dis.** v. 60, n. 5, p. 797–803, 2015. doi:10.1093/cid/ciu852. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352588/>. Acesso em: 10 jun 2020.

CHUNG, P. W. et al. Duration of enterovirus shedding in stool. **J Microbiol Immunol Infect.** v. 34, n. 3, p. 167–170, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11605806/>. Acesso em: 11 jun 2020.

CISTERNA, D. M. et al. Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015. **Rev Argent Microbiol.** v. 51, n. 2, p. 140-143, 2019. doi:10.1016/j.ram.2018.05.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269935/>. Acesso em: 11 jul 2020.

CLEMENTZ, G. C.; MANCINI, A. J. Nail matrix arrest following hand-foot-mouth disease: a report of five children. **Pediatr Dermatol.** v. 17, n. 1, p. 7-11, 2000. doi:10.1046/j.1525-1470.2000.01702.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720980/>. Acesso em: 10 jun 2020.

CORONEL-PÉREZ, I. M. et al. Enfermedad boca-mano-pie atípica infantil con rasgos de eczema herpético y de acrodermatitis. **Arch Argent Pediatr.** v. 117, n. 1, p 59-62, 2019. doi:10.5546/aap.2019.e59. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652458/>. Acesso em: 10 jun 2020.

CRISTOVAM, M. A. et al. SMPB: relato de caso (Hand, foot, and mouth disease: case report). **Rev Médico Residente, Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP).** v. 16, n. 1, p. 42-

45, 2014. Disponível em: https://www.crmpr.org.br/uploadAddress/2014_-_vol_16_-_n_1%5B3579%5D.pdf. Acesso em: 11 jun 2020.

DAVIA, J. L. et al. Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain associated with hand, foot, and mouth disease caused by enteroviruses. **Pediatr Dermatol.** v.28, n.1, p.1-5, 2011. doi:10.1111/j.1525-1470.2010.01161.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553401/>. Acesso em: 11 ago 2020.

FANG, C. Y.; LIU C. C. Recent development of enterovirus A vaccine candidates for the prevention of hand, foot, and mouth disease. **Expert Rev Vaccines.** v. 17, n. 9, p. 819–831, 2018. doi:10.1080/14760584.2018.1510326. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095317/>. Acesso em: 9 jul 2020.

FANG, Y. R. et al. Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis. **Scand J Infect Dis.** v. 46, n. 7, p. 515–522, 2014. doi:10.3109/00365548.2014.907929. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832848/>. Acesso em: 9 jul 2020.

FUJIMOTO, T. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus a6, japan, 2011. **Emerg Infect Dis.** v. 18, n. 2, p. 337-339, 2012. doi:10.3201/eid1802.111147. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22304983/>. Acesso em: 9 jun 2020.

GIORDANO L, M. C. et al. Onychomadesis secondary to hand-foot-mouth disease: a frequent manifestation and cause of concern for parents. **Revista chilena de pediatria.** v. 89, n. 3, p. 380-383, 2018. doi:10.4067/S0370-41062018005000203. Disponível em: https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v89n3/en_0370-4106-rcp-00203.pdf. Acesso em: 02 out 2019.

HAN, J. 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.** v. 10, p. 178, 2010. doi:10.1186/1471-2334-10-178. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565813/>. Acesso em: 4 jun 2020.

HARDIN, J.; HABER, R. M. Idiopathic sporadic onychomadesis: case report and literature review. **Arch Dermatol.** v. 148, n. 6, p. 769-770, 2012. doi:10.1001/archdermatol.2012.81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710471/>. Acesso em: 4 jun 2020.

HERRERO, L. J. et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71 in peninsular Malaysia, 1997-2000. **Arch Virol.** v. 148, n. 7, p. 1369-1385, 2003. doi:10.1007/s00705-003-0100-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12827466/>. Acesso em: 5 jun 2020.

HOANG, M.T.V. et al. Clinical and aetiological study of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam, 2013-2015: Inpatients and outpatients. **Int J Infect Dis.** v. 80, p.1-9, 2019. doi:10.1016/j.ijid.2018.12.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550944/>. Acesso em: 15 jun 2020.

HOGLE, J. M.; CHOW, M.; FILMAN, D. J. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. **Science.** v. 229, n. 4720, p. 1358-1365, 1985. doi:10.1126/science.2994218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2994218/#:~:text=Abstract,barrel%20with%20two%20flanking%20helices>. Acesso em: 6 jun 2020.

HORSTEN, H. H. et al. Atypical Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6 in denmark: a diagnostic mimicker. **Acta Derm Venereol.** v. 98, n. 3, p. 350-354, 2018. doi:10.2340/00015555-2853. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182793/>. Acesso em: 5 jul 2020.

HU, Y. et al. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. **Hum Vaccin Immunother,** v. 14, n. 61, p. 1517–1523, 2018. doi:10.1080/21645515.2018.1442997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482422/>. Acesso em: 5 jul 2020.

HUANG, W. C. Atypical Hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. **Viology Journal.** v. 10, n. 209, p. 209, 2013. doi:10.1186/1743-422X-10-209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800163/>. Acesso em: 10 jul. 2020.

HUBICHE, T. et al. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. **Pediatr Infect Dis J.** v. 33, n. 4, p. 92-98, 2014. doi:10.1097/INF.000000000000120. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463804/>. Acesso em: 7 jun 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA DO BRASIL (INMET). **Normais Climatológicas.** Brasília - DF, 2019. <https://portal.inmet.gov.br/>. Acesso em: 10 de outubro de 2020.

NERI, I. et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. **Pediatric Dermatology.** v. 33, n. 4, p. 429-437, 2016. doi:10.1111/pde.12871. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27292085/>. Acesso em 10 jul. 2020.

TAXONOMY browser. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2022. Disponível em: <https://ictv.global/taxonomy>. Acesso em: 01/03/2022.

IRVING, S.; BARCLAY-BUCHANAN, C. Onychomadesis: a rare sequela of hand, foot, and mouth disease. **J Emerg Med.** v. 49, n. 4, p. 127128, 2015. doi:10.1016/j.jemermed.2015.04.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113378/>. Acesso em: 20 jun 2020.

JI, H. et al. Surveillance for severe Hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden. **BMC Infectious Diseases.** v. 19, n. 1, p. 79, 2019. doi:10.1186/s12879-018-3659-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669973/>. Acesso em 20 jun 2020.

JIANG, M. et al. Autopsy findings in children with Hand, foot, and mouth disease. **N Engl J MED.** v. 367, n. 1, p. 91-92, 2012. doi:10.1056/NEJMc1110981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762340/>. Acesso em: 7 jun 2020.

JUSTINO, M. C. A. et al. Atypical hand-foot-mouth disease in Belém, Amazon region, northern Brazil, with detection of coxsackievirus A6. **J Clin Virol.** v. 126, p. 104307, 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104307. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302950/>. Acesso em: 10 jun 2020.

KAMINSKA, K. et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot and Mouth Disease: Three Case Reports of Familial Child-to-Immunocompetent Adult Transmission and a Literature Review. **Case Rep Dermatol.** v. 5, n. 2, p. 203-209, 2013. doi:10.1159/000354533. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019771/>. Acesso em: 20 jun 2020.

KASHYAP, R. R.; KASHYAP, R. S. Hand, foot and mouth disease- a short case report. **J Clin Exp Dent.** v. 7, n. 2, p. 336-338, 2015. doi:10.4317/jced.52031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26155357/>. Acesso em: 10 jul. 2020.

KELLY, J. T.; BUSSE, W. W. Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma. **Journal Allergy Clinical Immunology.** v. 122, n. 4, p. 671-682, 2008. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19014757/>. Acesso em: 11 jun 2020.

KIM, S. J. et al. Risk factors for neurologic complications of hand, foot and mouth disease in the Republic of Korea, 2009. **J Korean Med Sci.** v. 28, n. 1, p. 120–127, 2013.

doi:10.3346/jkms.2013.28.1.120. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341722/>. Acesso em: 4 jun 2020.

KOBAYASHI, K.; KOIKE, S. Adaptation and Virulence of Enterovirus-A71. **Viruses**. 2021; v. 13, n. 1661, p. 1-14, 202. DOI: 10.3390/v13081661. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8402912/>. Acesso em: 17 set 2022.

KOH, W. M. et al. The Epidemiology of Hand, Foot and Mouth Disease in Asia A Systematic Review and Analysis. **Pediatric Infectious Disease Journal**. v. 35, n. 10, p. 285-300, 2016. doi:10.1097/INF.0000000000001242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273688/>. Acesso em: 15 jun 2020.

LEE, M. S. et al. Incidence rates of enterovirus 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008–09. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 6, n. 2, p. 1476, 2012. doi:10.1371/journal.pntd.0001476. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348156/>. Acesso em: 10 jun 2020.

LEE, B. E.; DAVIES, H. D. Meningite asséptica. **Curr Opin Infect Dis**. v. 20, n. 3, p. 272-277, 2007. doi:10.1097/QCO.0b013e3280ad4672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17471037/>. Acesso em: 15 jun 2020.

LEWIS-ROGERS, N.; BENDALL, M. L.; CRANDALL, K. A. Phylogenetic relationships and molecular adaptation dynamics of SHIhuman rhinoviruses. **Molecular Biology and Evolution**. v. 26, n. 5, p. 969-981, 2009. doi:10.1093/molbev/msp009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19182223/>. Acesso em: 9 jun 2020.

LI, J. X. et al. Two-year efficacy and immunogenicity of Sinovac Enterovirus 71 vaccine against hand, foot and mouth disease in children. **Expert Rev Vaccines**. v. 15, n. 1, p. 129–137, 2016. doi:10.1586/14760584.2016.1096782. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460695/#:~:text=Results%3A%20The%20EV71%20vaccine%20showed,%2C%2097.6\)%20for%20two%20years](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460695/#:~:text=Results%3A%20The%20EV71%20vaccine%20showed,%2C%2097.6)%20for%20two%20years). Acesso em: 10 jun 2020.

LIN, T. Y.; TWU, S.; HO, M.; CHANG, L.; LEE, C. Enterovirus 71 outbreaks, taiwan: occurrence and recognition. **Emerging Infectious Diseases**. v. 9, n. 3, p. 291-293, 2003. doi:10.3201/eid0903.020285. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643822/#:~:text=Enterovirus%2071%20\(EV71\)%20cause%20a,of%20children%20with%20the%20disease](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643822/#:~:text=Enterovirus%2071%20(EV71)%20cause%20a,of%20children%20with%20the%20disease). Acesso em: 15 jun 2020.

LIUQI, Z.; XIACHAN, C. Clinical characteristics and molecular epidemiology of coxsackievirus A6 hand,foot,and mouth disease in Wenzhou, 2014. **Chinese Journal of Infectious Diseases**. v. 11, p. 655-659, 2016. Disponível em: https://caod.oriprobe.com/articles/50527048/Clinical_characteristics_and_molecular_epidemiolog.htm. Acesso em: 6 jul. 2020.

LI, X. et al. Viral Shedding In Patients With Hand, Foot And Mouth Disease Induced BY EV71, CA16, OR CA6 A Protocol For Systematic Review And Meta Analysis. **Medicine**. v. 99, n. 29, p. 21258, 2020. doi:10.1097/MD.00000000000021258. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702909/>. Acesso em: 10 ago 2020.

LIU, Y. et al. Spatio-temporal analysis of the relationship between climate and hand, foot, and mouth disease in Shandong province, China, 2008–2012. **BMC Infect Dis**. v. 15, p. 146, 2015. doi:10.1186/s12879-015-0901-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25887074/>. Acesso em: 20 jun 2020.

LIZASOAIN, A. *et al.* Hand-foot-and-mouth disease in uruguay: Coxsackievirus A6 identified as causative of an outbreak in a rural childcare center. **Journal of Medical Virology**. v. 92, ed. 2, p. 167 - 173, 19 set. 2019. doi:10.1002/jmv.25590. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25590> . Acesso em: 6 ago. 2020.

LORCA, M. C. G. et al. Onicomadesis secundaria a enfermedad pie-mano-boca: una manifestación frecuente y motivo de preocupación de los padres. **Rev Chil Pediatr**. v. 89, n. 3, p. 380-383, 2018. doi:10.4067/S0370-41062018005000203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999145/>. Acesso em 7 ago 2020.

LUCHS, A. et al. Coxsackievirus A6 strains causing an outbreak of hand-foot-and-mouth disease in Northeastern Brazil in 2018. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. v 64, p. e16, 2022. doi: 10.1590/S1678-9946202264016. PMID: 35195198; PMCID: PMC8862545. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195198/>. Acesso em: 13 set. 2022.

MA, E. et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008 - public health implications for hong kong. **Int J Infect dis**. v. 14, n. 9, p. 775-780, 2010. doi:10.1016/j.ijid.2010.02.2265. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599410/>. Acesso 10 jun 2020.

MAO, Q. Y. et al. EV 71 vaccine, a new tool to control outbreaks of Hand, foot and mouth disease (HFMD). **Expert rev vaccines**. v. 15, n. 5, p. 599-606, 2016.

doi:10.1586/14760584.2016.1138862. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732723/>. Acesso em: 7 jun 2020.

MATHES, E. F. et al. “Eczema Cocksackium” and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. **Pediatrics**. v. 132, n. 1, p. 149-157, 2013. doi:10.1542/peds.2012-3175. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776120/#:~:text=Conclusions%3A%20The%20CVA6%20Dassociated%20enterovirus,vasculitis%2C%20and%20primary%20immunobullous%20disease>. Acesso em: 20 jun 2020.

MEI, L. et al. “An assessment of a pediatric early warning system score in severe hand-foot-and-mouth disease children: To detect clinical deterioration in hospitalized children.” *Medicine (Baltimore)*. v.97, n.26, p. 1-6, 2018. doi:10.1097/MD.00000000000011355. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039599/pdf/medi-97-e11355.pdf>. Acesso em: 25 jun 2020.

MEIJER, A. et al. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in the Netherlands, 2011–2014. **Euro Surveill**. v. 19, n. 42, p. 20935, 2014. doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20935. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358039/>. Acesso em: 10 jul 2020.

MELNICK, J. L. Enterovirus type 71 infections: a varied clinical pattern sometimes mimicking paralytic poliomyelitis. **Rev infect Dis**. v. 6, supl. 2, p. 387 – 390, 1984. doi:10.1093/clinids/6.supplement_2.s387. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6330839/>. Acesso em: 7 jun 2020.

MESEGUER, Y. P.; MESEGUER, Y. C. Cuando las uñas se caen: la onicomadesis. **REV Pediatr Aten Primaria**. v. 15, n. 58, p. 67-70, 2013. doi:10.4321/S1139-76322013000200011. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000200011. Acesso em: 12 jun 2020.

MINN, P. C. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. **Fems microbiol Rev**. v. 26, n. 1, p. 91-107, 2002. doi:10.1111/j.1574-6976.2002.tb00601.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12007645/>. Acesso em: 10 jul 2020.

MINN, P.; LINDSAY, K.; PERERA, D.; CHAN, H. M.; CARDOSA, M. J. Phylogenetic analysis of enterovirus 71 strains isolated during linked epidemics in Malaysia, Singapore, and

Western Australia. **Journal of Virology**. v. 75, n. 16, p. 7732-7738, 2001. doi:10.1128/JVI.75.16.7732-7738.2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11462047/>. Acesso em: 7 jul 2020.

MINOR, P. D. Antigenic structure of picornaviruses. **Curr Top immunol Microbiol**. v.161, p. 121-154. doi:10.1007/978-3-642-75602-3_5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2169382/>. Acesso em: 10 jun 2020.

MIRAND, A.; PEIGUE-LAFEUILLE, H. Symptomatology and evolution of the disease hand-foot-and-mouth. Clinical characteristics and course of hand, foot, and mouth disease. **Archives de Pédiatrie**. v. 24, n. 10, p. 1036–1046, 2017. doi:10.1016/j.arcped.2017.08.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X17302968>. Acesso em: 01 jun 2019.

MOORE, M. et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory features of Coxsackie B1–B5 infections in the United States, 1970–79. **Public Health Rep**. v. 99, n. 5, p. 515–522, 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6091168/>. Acesso em: 12 jun 2020.

MURASE, C.; AKIYAMA, M. Hand, Foot, and Mouth Disease in an Adult. **The New England Journal of Medicine**. v. 378, n. 14, p. 20, 2018. Disponível em: <http://www.iaclد.com/UpFiles/Documents/310574993.pdf>. Acesso em: 8 jul 2020.

MURRAY, K. E.; BARTON, D. J. Poliovirus CRE-dependent VPg uridylylation is required for positive-strand RNA synthesis but not for negative-strand RNA synthesis. **J. Virol**. v. 77, n. 8; p. 4739-4750, 2003. doi:10.1128/jvi.77.8.4739-4750.2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12663781/>. Acesso em: 11 jun 2020.

NGUYET, L. A. et al. Neutralizing Antibodies against Enteroviruses in Patients with Hand, Foot and Mouth Disease. **Emerging Infectious Diseases**. v. 26, n. 2, p. 298-306, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986819/pdf/19-0721.pdf>. Acesso em: 15 jun 2020.

NHAN, L. N. T. et al. Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015 – 2018. **PLOS Negl Trop Dis**. v. 14, n. 8, p. 8544, 2020. doi:10.1371/journal.pntd.0008544. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804980/>. Acesso em: 6 set 2020.

OBERSTE, M. S. et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. **Journal of General**

Virology. v. 85, n. 9, p. 2577-2584, 2004. doi:10.1099/vir.0.79925-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302951/>. Acesso em: 5 jun 2020.

OOI, E. E. et al. Seroepidemiology of human enterovirus 71, singapore. **Emerging Infectious diseases**. v. 8, n. 9, p. 995-997, 2002. doi:10.3201/eid0809.010397. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12194783/>. Acesso em: 10 jul 2020.

OXMAN, M. Enterovirus. In: OXMAN, M. **Tratado de Medicina Interna**, Ed. Bennett & Plum. v. 01, n. 20, p. 1968-1978, 1999.

PACH, A.; FREY, F. J. Coxsackie B viruses and the kidney - a neglected topic. **Nephrol Dial Transplant**. v. 21, n. 5, p. 1184-1187, 2006. doi:10.1093/ndt/gfl016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490748/>. Acesso em: 10 jul 2020.

PALLANSCH, M.; ROOS, R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M.; GRIFFIN, D. E.; LAMB, R. A.; MARTIN, M. A.; ROIZMAN, B. (Ed.). **Fields virology**. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, v. 1, p. 839-893, 2007.

PALLANSCH, M.A.; ROSS, R. Enterovirus: Poliovirus, Coxsachieviruses, Echoviruses and newer Enterovirus. In: IN: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M.; GRIFFIN, D.E.; LAMB, R.A.; MARTIN, M.A.; ROIZMAN, B.; STRAUS, S.E. **Fields Virology**, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.723-775, 2001.

PENG, L. et al. Prevalence of latent infection of pathogens of hand, foot and mouth disease in healthy people in China: A meta-analysis. **Journal of Preventive Medicine**. v. 12, p. 659-665, 2020. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-823064#fulltext_urls_wpr-823064. Acesso em: 4 nov 2020.

PEREIRA, A. S.; SANTOS, N. S.; MARQUES, J. G. Doença Mão-Pé-Boca: Apresentação Atípica (Hand-Foot-and-Mouth Disease: Atypical Presentation). **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 48, n. 2, p. 182-3, 2017.

PEREIRA, F. S.; VIEIRA, I. C. G. Expansão urbana da Região Metropolitana de Belém sob a ótica de um sistema de índices de sustentabilidade. **Rev. Ambient. Água** v. 11, n. 3, p. 731-744, 2016. doi:10.4136/ambi-agua.1878 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ambiagua/a/PGkfrVNkHt54FB4nGQJss8d/abstract/?lang=pt#:~:text=Resumo-,Resumo,que%20influenciam%20a%20sustentabilidade%20urbana>. Acesso em: 15 jun 2020.

PUENPA, J. et al. The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. **J Biomed Sci.** v. 26, n. 1, p. 75, 2019. doi:10.1186/s12929-019-0573-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627753/>. Acesso em: 4 jul 2020.

RACANIELLO, V. R. Picornaviridae: The viruses and their replication. IN: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M.; GRIFFIN, D.E.; LAMB, R.A.; MARTIN, M.A.; ROIZMAN, B.; STRAUS, S.E. **Fields Virology**, 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 685-723, 2001.

RACANIELLO, V. R. Poliovirus neurovirulence. **Adv Virus Res.** v. 34, p. 217- 246, 1988. doi:10.1016/s0065-3527(08)60519-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2843017/>. Acesso em: 8 jul 2020.

RAO, D. C. et al. Large-scale HFMD epidemics caused by Coxsackievirus A16 in Bangalore, India during 2013 and 2015. **Infect Genet Evol.** v. 55, p. 228-235, 2017. doi:10.1016/j.meegid.2017.08.030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864155/>. Acesso em: 10 jun 2020.

REPASS, G. L.; PALMER, W. C.; STANCAMPIANO, F. F. Hand, foot, and mouth disease: Identifying and managing an acute viral syndrome. **Cleveland clinic journal of medicine.** v. 81, n. 9, p. 537-543, 2014. doi:10.3949/ccjm.81a.13132. Disponível em: <https://www.ccjm.org/content/ccjom/81/9/537.full.pdf>. Acesso em: 5 jul 2020.

ROTBART, H. Meningitis and encephalitis, In: Rotbart H, ed. **Human Enterovirus Infections.** Washington, DC: ASM Press. p. 271–289, 1995. doi:10.1128/9781555818326.ch13. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555818326.ch13>. Acesso em: 4 ago 2020.

RUECKERT, R. R. Picornaviridae: The viruses and their replication. In: **Fields Virology.** v. 1, p. 609-654. Third edition. New York. Lippincott-Raven Publishers. 1996.

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.** v. 129, n. 3, p. 304-309, 1974. doi:10.1093/infdis/129.3.304. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4361245/>. Acesso em 15 jun 2020.

SHI, C. et al. Epidemiological characteristics and influential factors of hand, foot, and mouth disease reinfection in Wuxi, China, 2008-2016. **BMC Infectious diseases.** v. 18, n. 1, p. 472,

2018. doi:10.1186/s12879-018-3385-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231857/>. Acesso em: 7 jun 2020.

SINGAPORE. Ministry of Health. **HFMD outbreaks: what you can do.** available at: https://www.childcarelink.gov.sg/ccls/attachments/outbreak_of_hfmd_and_guide_on_screening_of_hfmd.pdf.

SINGH, S.; POH, C. L.; CHOW, V. T. Complete sequence analyses of enterovirus 71 strains from fatal and non-fatal cases of the Hand, foot and mouth disease outbreak in singapore (2000). **Microbiol immunol.** v. 46, p. 801-808, 2002. doi:10.1111/j.1348-0421.2002.tb02767.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12516778/>. Acesso em: 12 jun 2020.

SOLOMON, T. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. **Lancet infect dis.** v. 10, n. 11, p. 778-790, 2010. doi:10.1016/S1473-3099(10)70194-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961813/>. Acesso em: 5 jun 2020.

SOUSA, I. P. J. et al. Enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Brazil. **The Journal of infection.** v. 77, n. 5, p. 448-454, 2018. doi:10.1016/j.jinf.2018.08.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149028/>. Acesso em: 7 jul 2020.

TENG, S. et al. Intestinal detoxification time of hand-foot-and- mouth disease in children with EV71 infection and the related factors. **World J Pediatr.** v. 11, n. 4, p. 380–385, 2015. doi:10.1007/s12519-015-0045-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454441/#:~:text=Conclusions%3A%20The%20longest%20intestinal%20detoxification,HFMD%20children%20with%20EV71%20infection>. Acesso em: 10 jun 2020.

TEO, K. W. et al. Emergence of Coxsackie A6 hand-foot-and-mouth disease and comparative severity of Coxsackie B vs. echovirus infections, 2014-2016, UK. **J Infect.** v. 78, n. 1, p. 75-86, 2019. doi:10.1016/j.jinf.2018.08.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134142/>. Acesso em: 10 jun 2020.

UPALA, P. et al. Molecular epidemiology and clinical features of hand, foot and mouth disease in northern Thailand in 2016: a prospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n.1, p. 630, 2018. doi:10.1186/s12879-018-3560-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522440/>. Acesso em: 15 jun 2020.

VERONESI. **Tratado de Infectologia.** Edition: 5a Edição, Chapter: 12.1, Publisher: Editora Atheneu, Editor: Roberto Focaccia, p. 405 - 411, 2014. ISBN:978-85-388-0648-6.

WANG, J. et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Shandong, China, 2009-2016. **Scientific Reports**. v. 7, n.1, p. 8900, 2017. doi:10.1038/s41598-017-09196-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827733/>. Acesso em: 6 jun 2020.

WANG, J. et al. Pathologic and immunologic characteristics of coxsackievirus A16 infection in rhesus macaques. **Virology**. v. 500, p. 198-208, 2017. doi:10.1016/j.virol.2016.10.031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829175/#:~:text=In%20rhesus%20macaques%2C%20CV%2DA16,pathologic%20process%20of%20the%20infection>. Acesso em: 15 jun 2020.

WEI, S. H. et al. An outbreak of coxsackievirus a6 Hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in taiwan, 2010. **Infectious diseases**. v. 11, p. 346, 2011. doi: 10.1186/1471-2334-11-346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22168544/>. Acesso em: 10 jun 2020.

WELLS, A.; COYNE, C. Enteroviruses: A Gut-Wrenching Game of Entry, Detection, and Evasion. **Viruses**. v. 11, n. 460, 2019. doi:10.3390/v11050460. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563291/pdf/viruses-11-00460.pdf>. Acesso em: 20 fev 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD)**. ISBN 978 92 9061 525 5. **Diseases**. v.22, n.11, p.1884-1893, 2011. Disponível em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207490/9789290615255_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of Enterovirus 71 vaccines (inactivated)**, 2020.

XAVIER, J. P O., JUNIOR, J. C. C. X. Onychomadesis secondary to hand-foot-and-mouth disease: report of two cases. **An. Bras. Dermatol**. v. 95, n. 2, p. 266-268, 2020. doi:10.1016/j.abd.2019.06.011 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165023/>. Acesso em: 20 jun 2020.

XIE, J. et al. Co-circulation of coxsackieviruses A-6, A-10, and A-16 causes hand, foot, and mouth disease in Guangzhou city, China. **BMC Infectious Diseases**. v. 20, n. 1, p. 271, 2020. doi:10.1186/s12879-020-04992-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264839/>. Acesso em: 10 jun 2020.

XIAO, X. et al. Comparisons between mild and severe cases of hand, foot and mouth disease in temporal trends: a comparative time series study from mainland China. **BMC Public Health**. v. 16, n. 1109, 2016. doi:[10.1186/s12889-016-3762-x](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3762-x). Disponível em: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-016-3762-x.pdf>.

YANG, Z.; ZHANG, Q.; COWLING, B. J.; LAU, E. H. Y. Estimating the incubation period of hand, foot and mouth disease for children in different age groups. **Sci Rep**. v. 7, n. 1, p. 16464, 2017. doi:[10.1038/s41598-017-16705-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-16705-7). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184105/>. Acesso em: 8 jun 2020.

YANG, Y. et al. Neuropathology in 2 cases of fatal enterovirus type 71 infection from a recent epidemic in the People's Republic of China: a histopathologic, immunohistochemical, and reverse transcription polymerase chain reaction study. **Hum Pathol**. v. 40, n. 9, p. 1288-1295, 2009. doi:[10.1016/j.humpath.2009.01.015](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.01.015). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386354/>. Acesso em: 15 jun 2020.

YEE, P. T. I. et al. Development of live attenuated Enterovirus 71 vaccine strains that confer protection against lethal challenge in mice. **Sci Rep**. v. 9, n. 1, p. 4805, 2019. doi:[10.1038/s41598-019-41285-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-41285-z). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886246/>. Acesso em: 10 jul 2020.

YI, E. J. et al. Enterovirus 71 infection and vaccines. **Clin Exp Vaccine Res**. v. 6, n. 1, p. 4-14, 2017. doi:[10.7774/cevr.2017.6.1.4](https://doi.org/10.7774/cevr.2017.6.1.4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168168/>. Acesso em: 15 jun. 2020.

ZHANG, Y. et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of Hand foot and mouth disease in fuyang city of china. **Virol J**. v. 7, p. 94, 2010. doi:[10.1186/1743-422X-7-94](https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-94). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459851/>. Acesso em: 7 jun. 2020.

ZHAO, S. et al. Progress in diagnosis and treatment of severe hand, foot and mouth disease. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*. v. 34 n. 22 p. 1689-1692, 2019. Disponível em:<http://www.chinadoi.cn/portal/mr.action?doi=10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.22.003>. Acesso em: 7 jul. 2020.

ZHU, F. et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. **N. Engl. J. Med**. v. 370, n. 9, p. 818–828, 2014. doi:[10.1056/NEJMoa1304923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304923). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571754/>. Acesso em: 8 jul. 2020.

ZHU, F. C. et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. **Lancet**. v. 381, n.9882, p. 2024-2032, 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)61049-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726161/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

ŚLEBIODA, Z.; DOROCKA-BOBKOWSKA, B. Hand, foot and mouth disease as an emerging public health problem: Case report of familial child-to-adult transmission. **Dent Med Probl**. v. 55, n. 1, p. 99-104, 2018. doi:10.17219/dmp/80995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152643/>. Acesso em: 10 jun. 2020.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

**INSTITUTO EVANDRO
CHAGAS/IEC/SVS/MS**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR, EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS.

Pesquisador: Maria Cleonice Aguiar Justino

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 90744218.0.0000.0019

Instituição Proponente: Instituto Evandro Chagas/SVS/MS

Patrocinador Principal: Instituto Evandro Chagas/SVS/MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.003.048

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa a ser desenvolvido por pesquisadora da Seção de Virologia do Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, propõem investigar as manifestações clínicas, etiologia, bem como aspectos de epidemiologia molecular da Síndrome mão-pé-boca entre crianças em Belém, Pará. Relata sobre a necessidade do estudo devido: (i) a inexistência de um tratamento específico de uma doença causada vírus pertencentes ao gênero Enterovirus, que acomete principalmente lactentes e crianças em idade escolar; (ii) o surgimento de formas atípicas da doença na Europa e Ásia, com o acometimento do sistema nervoso central; e (iii) a necessidade de vigilância laboratorial para conhecimento de sorotipos circulantes e elaboração de estratégias voltadas para desenvolvimento de agentes imunizantes. O pesquisador principal aponta que: " O principal objetivo desse estudo é avaliar a prevalência dos sorotipos de Enterovírus e as manifestações clínicas associadas à Síndrome mão-pé-boca, por meio de vigilância prospectiva laboratorial em crianças acometidas por sintomas compatíveis com a doença na região metropolitana de Belém,Pará, onde não há disponibilidade de dados publicados acerca da doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

a) Identificar as manifestações clínicas associadas à Síndrome mão-pé-boca entre crianças e

Endereço: Rodovia BR-316, Km 07, S/N	CEP: 67.030-000
Bairro: Levilândia	
UF: PA	Município: ANANINDEUA
Telefone: (91)3214-2237	Fax: (91)3214-2233
	E-mail: cep@iec.pa.gov.br

APÊNDICE A – ARTIGO JOURNAL OF CLINICAL VIROLOGY

Journal of Clinical Virology 126 (2020) 104307



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv



Short communication

Atypical hand-foot-mouth disease in Belém, Amazon region, northern Brazil, with detection of coxsackievirus A6



Maria Cleonice A. Justino^a, Deisiane da S. Mesquita, Maurício F. Souza, Francisco P. Farias, Jainara Cristina dos S. Alves, James L. Ferreira, Daniela P. Lopes, Fernando N. Tavares

^a Instituto Evandro Chagas, Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health, Belém, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Rash
Hand-foot-mouth disease
Enteroviruses
Coxsackievirus

ABSTRACT

Background: Enterovirus (EV) A71 and coxsackievirus (CV) A16 were the most frequent serotypes involved in hand, foot, and mouth disease (HFMD) outbreaks throughout Asia. In the past 5 years, however, CV-A6 has emerged as a new important pathogen worldwide, and more severe and extensive dermatologic presentations has been reported.

Objectives: Identify the clinical spectrum for atypical HFMD and enterovirus serotypes in Belém, Pará, Amazon region of northern Brazil.

Study design: A prospective ambulatory clinic-based surveillance conducted from January to June 2019, involving patients under 15 years with symptoms of HFMD. Stool, serum, oropharyngeal, and skin swab samples were analyzed. Real-time RT-PCR was performed to detect the viral genome of enteroviruses. Positive specimens were submitted to semi-nested PCR. Physical examinations and demographic data were recorded on a standardized form.

Results: 48 patients with symptoms of HFMD were included in the study and collected all samples according to protocol. Enteroviruses were detected in 83 % of patients. An atypical form of HFMD with vesiculobullous exanthema was present in 70 % (28/40); desquamation of the palms and soles detected in 90 % (36/40) and onychomadesis in 30 % (12/40) of patients. The serotype was identified in 22 patients, CV-A6 occurred in 81.8 % of them.

Conclusion: This is the first ambulatory surveillance and virologic investigation involving HFMD performed in outpatients from Amazon region, Brazil. The detection of CV-A6 was related to atypical forms HFMD. Desquamation of the palms and soles and nail changes occurred with frequency, such as a late sequel in the HFMD disease.

1. Background

HFMD is an infectious disease with high contagiousness and global prevalence, which mainly affects children under five years old. Typically, it manifests as fever, papulovesicular rash on the hands, feet, and buttocks, and oral mucosa ulcerations caused by enteroviruses [1]. Since 2010, the World Health Organization (WHO) recommends surveillance of suspected cases and identification of circulating viral types [2,3]. Unusual types of skin lesions have been reported in children from Asia and Europe since 2010 [4–7]. Conditions such as geographical location, socioeconomic status and ethnicity were suspected to

contribute to the different patterns of HFMD serotype in children and to impact the severity of clinical features. In Brazil, differently from other countries, HFMD is not a notifiable disease and epidemiological data are scarce due to the absence of systematic laboratorial surveillance. A previous study identified CV-A16 and A6 as the main causative agents of HFMD cases in approximately 75 stool samples typed from eight Brazilian states, from 2009 to 2016 [8], however these results did not include samples from the Amazon region or details about the characteristics and symptoms presented by patients.

^a Corresponding author at: Virology Section, Instituto Evandro Chagas, Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health, Rodovia BR 316, Km 7, s/n, Levilândia, 67.030-000, Belém, Brazil.

E-mail addresses: mariajustino@iec.gov.br, mariaclonicejustino@iec.gov.br (M.C.A. Justino), deisi_mesquita@hotmail.com (D. da S. Mesquita), mauricio.souza@ics.ufpa.br (M.F. Souza), francisco.farias@ics.ufpa.br (F.P. Farias), jainaraalves@iec.gov.br (J.C. dos S. Alves), dlf01@hotmail.com (J.L. Ferreira), danmee1997@gmail.com (D.P. Lopes), fernandotavares@iec.gov.br (F.N. Tavares).

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104307>

Received 27 January 2020; Accepted 5 March 2020

1386-6532/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

2. Objective

This study describes the clinical features and the enterovirus serotype causing HFMD among children in Belém, Pará, in the Amazon region of northern Brazil.

3. Study design

Since January 2019, the Virology Section of Instituto Evandro Chagas (Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health) has been conducting a prospective study in children with HFMD who



Fig. 1. Vesiculobullous exanthema in children with atypical lesions of hand-mouth-foot disease in Belém, Pará, Amazon region of northern Brazil.

were seen by a pediatrician in the outpatient care sector. From January to June 2019, outbreaks in different districts of Pará state were detected, and children under 15 years with symptoms of HFMD were included in the study after informed consent signed given by parents or legal guardians. A standardized case report form collected anonymous information regarding patient's demographic data, and clinical signs at presentation including fever, eruption type, and localization, as well as date of the onset of symptoms and sample collection. Fever was defined as an axillary temperature ≥ 38 °C. Stool, serum, oropharyngeal, and skin swab samples were collected, from each patient, and transported to the Enterovirus Laboratory, Virology Section, at Instituto Evandro Chagas. Stool specimens were processed and suspensions were clarified with chloroform and centrifugation according to the WHO polio manual [9]. Viral RNA was extracted from both skin and oropharyngeal lesions, serum samples, and stool suspension using the QIAGEN[®] Viral RNA Mini Kit according to the manufacturer's instructions. Real-time RT-PCR was also performed to detect the viral genome of enteroviruses as previously described by Kilpatrick and colleagues in 2009 [10]. The attempt of viral isolation was performed in RD and HEp2-C as described in the WHO polio manual to facilitate virus identification. In addition, cDNA was synthesized using AN32-35 and SuperScript III reverse transcriptase (Invitrogen) in a 20 μ L reaction volume following the manufacturer's instructions. Semi-nested PCR for partial VP1 amplification was performed as described by Nix and colleagues in 2006 and then sequencing analysis for identification was performed. Positive specimens were submitted to semi-nested PCR.

4. Results

From January to June 2019, 48 children under 15 years with symptoms of HFMD were included in the study, each patient collected stool and serum sample, and both oropharyngeal and skin swab. Enteroviruses were detected in 83 % (40/48) of patients, most of them detected in a stool sample (29/40) followed by oropharyngeal and skin swab (22/40, each one). The majority of participants were male (28/40), 55 % between the ages of 12 and 36 months (age range from 10 months to 15 years). Fever (axillary temperature ≥ 38 °C) was registered in 92.5 % (37/40) of patients, with a mean duration of 1.5 days and a temperature of 38.5 °C (mean value). An atypical form of HFMD with vesiculobullous exanthema was present in 70 % (28/40) of patients with lesions on their face, limbs (knee and/or elbows), buttocks, and thighs for about two weeks (median: 13.5 days, range: 3–34 days) of duration (Fig. 1). Desquamation of the palms and soles (Fig. 2) was detected in 90 % (36/40) of patients with onset about 15 days after the first symptoms and for nearly three weeks in duration. Another late clinical manifestation observed in the study was onychomadesis in 30 % (12/40) of patients (Fig. 2) about 14 days after onset of HFMD with a mean duration of 20 days (Table 1). All participants were considered immunocompetent and were followed until symptoms resolved. Initially, 22 patients were identified as having the enterovirus identified: 18 CV-A6 (81.8 %, 14 from stool suspension and four from lesion swab), two CV-B5 (9.1 %, viral isolation), one CV-A4 (4.5 %, from lesion swab), and one enterovirus C116 (4.5 %, from stool suspension). Only CV-B5 was able to show the cytopathic effect in both inoculated cell lines.



Fig. 2. Desquamation of palms, arms, soles and onychomadesis in patients with hand-mouth-foot disease in Belém, Pará, Amazon region of northern Brazil.

Table 1
Demographics and clinical presentations of HFMD among children in Belém, Pará, Amazon region of northern Brazil.

	TOTAL n ^a (%) N = 48	EV ^a POSITIVES n ^a (%) N = 40
Demographics		
Age (years)		
0-2	18 (37.5 %)	17 (42.5 %)
2-4	24 (50 %)	21 (52.5 %)
5-10	5 (10.4 %)	2 (5 %)
11-18	1 (2 %)	0 (0 %)
Gender		
Male	32 (66.6 %)	28 (70 %)
Female	16 (33.3 %)	12 (30 %)
Previous contact		
Yes	15 (31.2 %)	12 (30 %)
No	33 (68.7 %)	28 (70 %)
Symptoms		
Type of rashes		
Maculopapular	4 (8.4 %)	4 (10 %)
Papulovesicular	8 (16.6 %)	8 (20 %)
Vesiculobullous	36 (75 %)	28 (70 %)
Fever		
Yes	46 (95.8 %)	38 (95 %)
No	2 (4.1 %)	02 (5 %)
Desquamation		
Yes	38 (79.1 %)	36 (90 %)
No	10 (20.8 %)	04 (10 %)
Time to onset (median)		15.2 (± 8.3) days
Duration		17.1 (± 10.9) days
Onychomadesis		
Yes	11 (23 %)	12 (30 %)
No	37 (77 %)	28 (70 %)
Time to onset		14.1 (± 7.8) days
Duration		20.0 (± 11.9) days

^a EV - Enterovirus detected by Real-time RT-PCR.

5. Conclusions

This research was the first epidemiological study with both follow-up of patients and laboratorial confirmation for atypical forms of HFMD in Brazilian patients. The detection of CV-A6 appear to be related to an atypical form of HFMD with more polymorphic lesions which are much more extensive and lead to widespread exanthema, including desquamation of the palms and soles and nail alterations in Amazon region, as previously reported in Europe and the United States [11–15]. This surveillance will continue for another two years, highlighting the importance of intensifying clinical and laboratory studies of HFMD-causing enteroviruses to assess their occurrence and serotypes outside Asia, especially in tropical regions such as the Amazon.

Authors' contributions

MCAJ designed the study. MCAJ, DSM, MFS and FPF collected the data. FNT, JCSA, JLF, DPL performed the laboratory procedures. MCAJ and DSM made the interpretation of data and statistical analysis. MCAJ and FTN wrote the first draft of the paper with input from all the authors who each approved the final version.

Funding

and Technological Development (CNPq) provided scholarship to author Deisiane Mesquita during her Master's degree in the Postgraduate Program in Health Epidemiology and Surveillance/IEC and for scholarships for Maurício Souza, Francisco Farias and Daniela Lopes from the IEC/CNPq's Scientific Initiation Program for undergraduate student.

Ethics approval

The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Instituto Evandro Chagas, Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health (protocol 90744218.0.0000.0019), and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, as well as in compliance with the Good Clinical Practice guidelines. Children were recruited for the study after informed written consent was obtained from the parent or guardian.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge valuable technical support provided by the laboratory team of the SOAMU (Setor de Atendimento Médico Unificado), Instituto Evandro Chagas (IEC).

References

- [1] M.H. Ooi, S.C. Wong, P. Lewthwaite, M.J. Cardoso, T. Solomon, Clinical features, diagnosis and management of human enterovirus 71 infection, *Lancet Neurol.* 9 (11) (2010) 1097–1105.
- [2] World Health Organization, A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease, [cited 2015 Apr 2] The Organization, Geneva, 2011 http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/documents/HFMDGuidance/en.
- [3] L. Wang, B. Zhu, L. Jia, P. Li, S. Qiu, R. Han, Y. Sun, Z. Li, H. Song, Epidemiologic characteristics of hand, foot, and mouth disease in China from 2006 to 2015, *J. Infect.* 73 (5) (2016) 512–515.
- [4] W.C. Huang, I.M. Huang, C.Y. Lu, A.L. Cheng, L.Y. Chang, Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study, *Virology* 10 (2013) 209.
- [5] R. Fölscher-Holst, Classical hand, foot and mouth disease replaced by atypical on hand, foot and mouth disease, *Acta Derm. Venereol.* 98 (2018) 303.
- [6] A.S. Pereira, N.S. Santos, J.G. Marques, Duença Mão-Pé-Boca: Apresentação Atípica (Hand-Foot-and-Mouth Disease: Atypical Presentation), *Acta Pediatr. Port.* 48 (2) (2017) 182–183.
- [7] T. Hubiche, L. Schuff'enecker, F. Borzilevi, C. Leaute-Labreze, L. Bornebusch, C. Chiaverini, et al., Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33 (4) (2014) 92–98.
- [8] I.P. Sousa Jr, F.M. Burlandy, E.V. Costa, F.N. Tavares, E.E. Silva, Enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Brazil. Letter to the Editor, *J. Infect.* 77 (2018) 448–454.
- [9] World Health Organization, *Polio Laboratory Manual*, 4th ed., World Health Organization, 2004, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68762>.
- [10] D.R. Kilpatrick, C.F. Yang, R. Chang, A. Vincent, J. Iber, R. Campagnoli, M. Mandilbaum, L. De, S.J. Yang, A. Nix, O.M. Kew, Rapid group-, serotype-, and vaccine strain-specific identification of poliovirus isolates by real-time reverse transcription-PCR using degenerate primers and probes containing deoxynosine residues, *J. Clin. Microbiol.* 47 (6) (2009) 1939–1941.
- [11] Centers for Disease C, Prevention, Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 - Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 61 (12) (2012) 213–214.
- [12] M.A. Bracho, F. González-Gandelas, A. Valero, J. Córdoba, A. Salazar, Enterovirus infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008, *Emerging Infect. Dis.* 17 (12) (2011) 2223–2231.
- [13] H.H. Hersten, M. Kemp, T.K. Fischer, K.H. Lindahl, A. Bygn, Atypical on hand, foot, and mouth disease by coxsackievirus A6 in Denmark: a diagnostic mimic, *Acta Derm. Venereol.* 98 (2018) 350–354, <https://doi.org/10.2340/00015555-2853>.
- [14] C.H. Wu, Y.P. Huang, M.P. Lin, T.D. Tsou, M.P. Lin, T.T. Lin, et al., An outbreak of

APÊNDICE B – RESUMO POSTER 39º CONGRESSO BRAS PED

Síndrome Mão-pé-boca: manifestações cutâneas atípicas e detecção de Coxsackievirus B5 em Belém, Pará.

MARIA CLEONICE AGUIAR JUSTINO (INSTITUTO EVANDRO CHAGAS); DEISIANE DA SILVA MESQUITA (INSTITUTO EVANDRO CHAGAS); MAURÍCIO FERREIRA SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ); FRANCISCO NETO PINHEIRO FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ); JAINARA CRISTINA DOS SANTOS ALVES (INSTITUTO EVANDRO CHAGAS); JAMES LIMA FERREIRA (INSTITUTO EVANDRO CHAGAS); FERNANDO NETO TAVARES (INSTITUTO EVANDRO CHAGAS).

Relato de Caso: NÃO

Área: Infectologia

Resumo: INTRODUÇÃO: A Síndrome Mão-Pé-Boca (SMPB) é uma doença infecciosa, de elevada contagiosidade e prevalência global, que atinge principalmente crianças menores de 5 anos. Tipicamente, manifesta-se por febre, rash papulovesicular em mãos, pés, nádegas e úlceras em mucosa oral sendo causada pelos Enterovírus. Desde 2010, a Organização Mundial de Saúde recomenda a vigilância de casos suspeitos e identificação dos tipos virais circulantes. No Brasil há poucos estudos publicados acerca da doença, uma vez que a mesma não requer notificação compulsória. OBJETIVO: Descrever o perfil clínico epidemiológico, confirmação laboratorial e seguimento clínico em pacientes acometidos com SMPB até a resolução dos sintomas. MÉTODOS: estudo observacional, longitudinal, realizado em ambulatório, em menores de 15 anos com sintomas da doença no período de janeiro a junho de 2019. Amostras de fezes, soro, swab de orofaringe e de pele foram coletadas de cada paciente e submetidas à Isolamento Viral nas fezes; Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciamento genético para detecção e identificação dos Enterovírus foi realizada no soro e swabs. RESULTADOS: Após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais/responsável legal, foram incluídos 48 participantes, a maioria (66%) pertencente ao sexo masculino, com idade entre 10 meses e 15 anos (54% entre 12 e 36 meses). Enterovírus foram detectados em 83% (40/48) das amostras biológicas obtidas; a maioria nas fezes (28/40) seguida de swab. As lesões cutâneas apresentaram caráter bolhoso em 32,5% dos pacientes, com alterações ungueais em 30% dos mesmos. Descamação laminar foi observada em todos os participantes com duração de 7-14 dias em 70% (28/40) dos casos. Lesões disseminadas foram observadas em 17,5% dos pacientes. Preliminarmente foi detectado e identificado Coxsackievirus B5 em algumas amostras. CONCLUSÃO: Esta vigilância, pioneira no Brasil, revelou que a SMPB pode apresentar lesões bolhosas e disseminadas e identificou o Coxsackievirus B5, inédito na região.

Palavras-Chave: Síndrome Mão-pé-boca, exantema, coxsackievirus, enterovírus.

Agradecimentos: PIBIC/IEC/CNPq

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PAIS/RL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



O seu filho(a)/tutelado(a) está sendo convidado para participar da pesquisa intitulada: “SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS”.

Para autorizar a participação de seu filho(a)/tutelado(a) na pesquisa e saber tudo o que precisa a respeito, por favor, leia com atenção todos os esclarecimentos abaixo, para que a sua manifestação seja realizada de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

A Síndrome mão-pé-boca é uma doença viral contagiosa que ocorre em várias partes do mundo e apresenta sintomas de febre, aftas na boca, lesões na pele do tipo bolinhas com água e/ou manchas vermelhas pelo corpo, principalmente nas mãos, pés e nádegas. A maioria dos casos ocorre em crianças menores de 10 anos, entretanto há casos relatados entre adolescentes e adultos que apresentam também falta de apetite e dor de garganta devido o desenvolvimento de feridas/aftas dolorosas na boca. Não há tratamento específico para Síndrome mão-pé-boca, entretanto pode-se fazer uso de medicação para aliviar os sintomas de dor e febre, além de bochechos para aliviar o desconforto causado pelas lesões na boca.

A doença é causada por vírus pertencentes ao gênero *Enterovirus* (incluindo Poliovírus, Coxsackievirus e Echovírus) que podem ser encontrados nas secreções do nariz, da garganta, nas lesões de pele, nas fezes e no sangue de pessoas infectadas. A maioria dos casos de Síndrome mão-pé-boca não se desenvolve além desses sintomas, porém em alguns casos a doença pode progredir para meningite ou encefalite (inflamações do cérebro ou das membranas que revestem o cérebro) – causando problemas neurológicos muito graves que podem causar a morte.

Uma pessoa infectada pode espalhar os vírus que causam a Síndrome mão-pé-boca para outra pessoa através do ar (tosse ou espirros), contato com fezes, contato com objetos contaminados com essas secreções. Geralmente, a doença é mais contagiosa durante a primeira semana, mas às vezes pode ser contagiosa por dias ou semanas após os sintomas desaparecerem. O diagnóstico é feito pela pesquisa dos *Enterovirus* em amostras de fezes, sangue, secreção de garganta e também no líquido

obtido das bolinhas de água da pele (se houver). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a vigilância dos vírus causadores da doença e a elaboração de estratégias para obter uma vacina capaz de prevenir a doença. No Brasil, há poucos estudos sobre a Síndrome mão-pé-boca, e nenhum estudo realizado na Região Norte, sendo necessário maior conhecimento-da doença na população em Belém, Pará.

O seu filho(a)/tutelado(a) apresenta sintomas compatíveis com a Síndrome mão-pé-boca (febre, acompanhada de manchas vermelhas ou bolinhas de água na pele, especialmente mãos, nádegas e pés e/ou aftas na boca) e seu médico solicitou investigação diagnóstica para a causa do exantema (manchas vermelhas) a ser realizada pelo Instituto Evandro Chagas. Solicitamos sua autorização para a participação do seu filho(a)/tutelado(a) na pesquisa para identificar quais os vírus causadores da doença em Belém, Pará e quais as características dos sintomas até o seu desaparecimento. Ao participar dessa pesquisa, seu filho(a)/tutelado(a) será identificado por um código para manter sigilo sobre sua identidade. Um médico do estudo e um aluno do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará e/ou uma enfermeira conversarão com você sobre informações de seu filho(a)/tutelado(a) tais como: dados pessoais, data de início dos sintomas, descrição dos sintomas, dados de meio ambiente (ex: número de irmãos, atendimento na escola ou creche), adoecimentos anteriores, alimentação e histórico de vacinas realizadas. O seu filho(a)/tutelado(a) realizará uma coleta de fezes e uma coleta de sangue (volume aproximado de 5 ml) para investigar a presença de *Enterovírus* e de outros agentes causadores de manchas no corpo (dengue, febre do chikungunya, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, varicela, zikavirus, herpes simples, parvovírus B19) para diagnóstico diferencial. Também será realizada uma coleta de líquido das lesões presente na garganta e/ou do líquido das vesículas presentes na pele (quando possível), utilizando um *swab* (uma espécie de “cotonete” usado em laboratório). Durante a coleta de sangue e do *swab* de garganta, pode ocorrer algum desconforto (dor de leve intensidade ou reflexo de vômito).

Se seu filho(a)/tutelado(a) sofrer algum dano comprovadamente resultante da participação neste estudo, será fornecida assistência integral e imediata para qualquer emergência, sem nenhum tipo de custo para você. O pesquisador e a instituição envolvida na pesquisa assumirão a responsabilidade pela assistência integral para providenciar o tratamento do dano causado e as complicações que aparecerem por causa da pesquisa pelo tempo que for necessário para trata-los até que as implicações de emergência estejam resolvidas. Caso isso ocorra, você também terá o direito de pedir uma indenização por danos decorrentes da pesquisa, de acordo com a legislação brasileira em vigor. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você não está abrindo mão de nenhum de seus direitos legais.

Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira em participar dessa pesquisa. Sua participação é voluntária e você pode tirar dúvidas antes e durante o curso da pesquisa ou desistir de colaborar a qualquer momento, sem prejuízo aos seus resultados de exame e nem quanto ao seu atendimento ambulatorial no Instituto Evandro Chagas. Os resultados de todos os exames realizados serão entregues a você e ao médico que os solicitou assim que possível.

Por ocasião dos seus retornos ao ambulatório do SOAMU/IEC/SVS para receber seus resultados de exames e acompanhamento dos sintomas, a equipe do estudo fará novamente perguntas sobre o estado de saúde do seu filho(a)/tutelado(a). Fotografias das regiões acometidas pelas lesões serão realizadas com a finalidade de registrar a evolução das mesmas durante a pesquisa, não abrangendo qualquer área que possa identificar seu filho(a)/tutelado(o). Todos os dados obtidos no estudo serão mantidos em sigilo e registrados nos documentos da pesquisa. O tratamento médico de seu filho(a)/tutelado(o) continuará sob a responsabilidade do seu médico assistente. O material coletado ficará armazenado no laboratório Biobanco do Instituto Evandro Chagas. O Biobanco é um lugar onde as amostras biológicas das pessoas ficam guardadas após a finalização das análises e dos resultados obtidos. As amostras de seu filho/sua filha serão usadas somente para os testes e exames listados neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, caso seja necessário realizar novas pesquisas nas amostras coletadas, antes entraremos em contato com você para pedir novamente a sua autorização. Ao participar dessa pesquisa, o seu filho(a)/tutelado(a) estará contribuindo para um maior conhecimento por parte da comunidade científica a respeito da doença Síndrome mão-pé-boca e os dados obtidos por essa pesquisa poderão ajudar, na obtenção de uma vacina eficaz para a prevenção dessa doença, futuramente. Caso haja alguma dúvida adicional, você pode entrar em contato com a médica responsável pela pesquisa (Dra. Maria Cleonice Justino) pelo telefone 3214-2062 ou diretamente no Instituto Evandro Chagas no endereço Av. Almirante Barroso, nº 482, Bairro: Marco (esquina com a Tv.Curuzú), CEP:66095-000, Belém-Pará, telefone: 3214-2046 ou 3214-2053. Se você quiser alguma informação sobre os direitos de seu filho/sua filha como participante de uma pesquisa, ou se tiver reclamações em relação a este estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas (CEP/IEC), que é um comitê independente criado para ajudar a proteger os direitos dos participantes de pesquisas e que aprovou a realização do estudo neste centro. As informações de contato deste comitê são as seguintes: Comitê de Ética em Pesquisa - CEP Instituto Evandro Chagas, Rodovia BR-316 km 7 s/n - Levilândia - 67030-000 - Ananindeua / Pará, de segunda a sexta das 09h às 18h, telefone (91) 3214-2237.

Para autorizar a participação de seu filho(a)/tutelado(a) neste estudo basta assinar, rubricar e datar este documento em duas vias, juntamente com a pessoa que o explicou. Você receberá sua via devidamente assinada, rubricada e datada.

Confirmo que li e entendi as informações sobre o estudo contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de fazer perguntas, concordando com a participação de meu filho(a) ou tutelado(a).

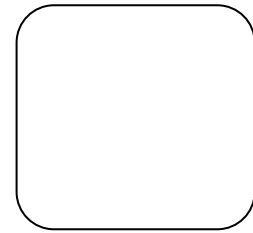
Nome da pessoa que consente (parentesco)

Data do consentimento

Assinatura da pessoa que consente

Nome da pessoa que obteve o consentimento

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento



Digital da pessoa que consente

(na impossibilidade assinatura)

TESTEMUNHA (quando necessário)

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Data da assinatura

APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ADULTO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada: “SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS”.

Para participar da pesquisa e saber tudo o que precisa a respeito, por favor, leia com atenção todos os esclarecimentos abaixo, para que a sua manifestação seja realizada de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

A Síndrome mão-pé-boca é uma doença viral contagiosa que ocorre em várias partes do mundo e apresenta sintomas de febre, aftas na boca, lesões na pele do tipo bolinhas com água e/ou manchas vermelhas pelo corpo, principalmente nas mãos, pés e nádegas. A maioria dos casos ocorre em crianças menores de 10 anos, entretanto há casos relatados entre adolescentes e adultos que apresentam também falta de apetite e dor de garganta devido o desenvolvimento de feridas/aftas dolorosas na boca. Não há tratamento específico para Síndrome mão-pé-boca, entretanto pode-se fazer uso de medicação para aliviar os sintomas de dor e febre, além de bochechos para aliviar o desconforto causado pelas lesões na boca.

A doença é causada por vírus pertencentes ao gênero *Enterovirus* (incluindo Poliovírus, Coxsackievirus e Echovírus) que podem ser encontrados nas secreções do nariz, da garganta, nas lesões de pele, nas fezes e no sangue de pessoas infectadas. A maioria dos casos de Síndrome mão-pé-boca não se desenvolve além desses sintomas, porém em alguns casos a doença pode progredir para meningite ou encefalite (inflamações do cérebro ou das membranas que revestem o cérebro) – causando problemas neurológicos muito graves que podem causar a morte.

Uma pessoa infectada pode espalhar os vírus que causam a Síndrome mão-pé-boca para outra pessoa através do ar (tosse ou espirros), contato com fezes, contato com objetos contaminados com essas secreções. Geralmente, a doença é mais contagiosa durante a primeira semana, mas às vezes pode ser contagiosa por dias ou semanas após os sintomas desaparecerem. O diagnóstico é feito pela

pesquisa dos *Enterovirus* em amostras de fezes, sangue, secreção de garganta e também no líquido obtido das bolinhas de água da pele (se houver). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a vigilância dos vírus causadores da doença e a elaboração de estratégias para obter uma vacina capaz de prevenir a doença. No Brasil, há poucos estudos sobre a Síndrome mão-pé-boca, e nenhum estudo realizado na Região Norte, sendo necessário maior conhecimento-da doença na população em Belém, Pará.

Você teve contato com alguém que apresentou sintomas compatíveis com a Síndrome mão-pé-boca (febre, acompanhada de manchas vermelhas ou bolinhas de água na pele, especialmente mãos, nádegas e pés e/ou aftas na boca), e agora por esta apresentando manifestações comuns à doença, solicitamos sua autorização para que você seja incluído na pesquisa para identificar quais os vírus causadores da doença em Belém, Pará e quais as características dos sintomas até o seu desaparecimento. Ao participar dessa pesquisa, você será identificado por um código para manter sigilo sobre sua identidade. Um médico do estudo e um aluno do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará e/ou uma enfermeira conversarão com você sobre informações tais como: dados pessoais, data de início dos sintomas, descrição dos sintomas, dados de meio ambiente (ex: contato com pessoa que estava apresentando sintomatologia característica da doença). Será necessário realizar uma coleta de fezes e uma coleta de sangue (volume aproximado de 5 ml) para investigar a presença de *Enterovirus* e de outros agentes causadores de manchas no corpo (dengue, febre do chikungunya, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, varicela, zikavirus, herpes simples, parvovírus B19) para diagnóstico diferencial. Também será realizada uma coleta de líquido das lesões presente na garganta e/ou do líquido das vesículas presentes na pele (quando possível), utilizando um *swab* (uma espécie de “cotonete” usado em laboratório).

Durante a coleta de sangue e do *swab* de garganta, pode ocorrer algum desconforto (dor de leve intensidade ou reflexo de vômito). Fotografias das regiões acometidas pelas lesões serão realizadas com a finalidade de registrar a evolução das mesmas durante a pesquisa, não abrangendo qualquer área que possa lhe identificar. Caso você venha sofrer algum dano comprovadamente resultante da participação neste estudo, será fornecida assistência integral e imediata para qualquer emergência, sem nenhum tipo de custo para você. O pesquisador e a instituição envolvida na pesquisa assumirão a responsabilidade pela assistência integral para providenciar o tratamento do dano causado e as complicações que aparecerem por causa da pesquisa pelo tempo que for necessário para trata-los até que as implicações de emergência estejam resolvidas. Caso isso ocorra, você também terá o direito de pedir uma indenização por danos decorrentes da pesquisa, de acordo com a legislação brasileira em vigor. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você não está abrindo mão de nenhum de seus direitos legais.

Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira em participar dessa pesquisa. Sua participação é voluntária e você pode tirar dúvidas antes e durante o curso da pesquisa ou desistir de colaborar a qualquer momento, sem prejuízo aos seus resultados de exame e nem quanto ao seu atendimento ambulatorial no Instituto Evandro Chagas. Os resultados de todos os exames realizados serão entregues a você assim que possível. Por ocasião dos seus retornos ao ambulatório do SOAMU/IEC/SVS para receber seus resultados de exames e acompanhamento dos sintomas, a equipe do estudo fará novamente perguntas sobre seu estado de saúde. Todos os dados obtidos no estudo serão mantidos em sigilo e registrados nos documentos da pesquisa. O material coletado ficará armazenado no laboratório Biobanco do Instituto Evandro Chagas. O Biobanco é um lugar onde as amostras biológicas das pessoas ficam guardadas após a finalização das análises e dos resultados obtidos. As amostras serão usadas somente para os testes e exames listados neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, caso seja necessário realizar novas pesquisas nas amostras coletadas, antes entraremos em contato com você para pedir novamente a sua autorização. Ao participar dessa pesquisa você estará contribuindo para um maior conhecimento por parte da comunidade científica a respeito da doença Síndrome mão-pé-boca e os dados obtidos por essa pesquisa poderão ajudar na obtenção de uma vacina eficaz para a prevenção dessa doença, futuramente. Caso haja alguma dúvida adicional, você pode entrar em contato com a médica responsável pela pesquisa (Dra. Maria Cleonice Justino) pelo telefone 3214-2062 ou diretamente no Instituto Evandro Chagas no endereço Av. Almirante Barroso, nº 482, Bairro: Marco (esquina com a Tv.Curuzú), CEP:66095-000, Belém-Pará, telefone: 3214-2046 ou 3214-2053. Se você quiser alguma informação sobre os direitos de seu filho/sua filha como participante de uma pesquisa, ou se tiver reclamações em relação a este estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas (CEP/IEC), que é um comitê independente criado para ajudar a proteger os direitos dos participantes de pesquisas e que aprovou a realização do estudo neste centro. As informações de contato deste comitê são as seguintes: Comitê de Ética em Pesquisa - CEP Instituto Evandro Chagas, Rodovia BR-316 km 7 s/n - Levilândia - 67030-000 - Ananindeua / Pará, de segunda a sexta das 09h às 18h, telefone (91) 3214-2237.

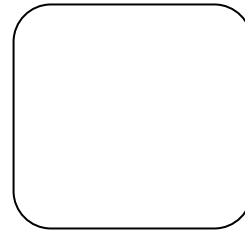
Para autorizar a sua participação neste estudo basta assinar, rubricar e datar este documento em duas vias, juntamente com a pessoa que o explicou. Você receberá sua via devidamente assinada, rubricada e datada.

Confirmo que li e entendi as informações sobre o estudo contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de fazer perguntas, concordando com a minha participação.

Nome da pessoa que consente

Data do consentimento

Assinatura da pessoa que consente



Digital da pessoa que consente

(na impossibilidade assinatura)

Nome da pessoa que obteve o consentimento

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

TESTEMUNHA (quando necessário)

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Data da assinatura

APÊNDICE E - TERMO DE ASSENTIMENTO



TERMO DE ASSENTIMENTO

(No caso do menor entre 10 a 18 anos)

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS”. A Síndrome mão-pé-boca é uma doença viral contagiosa que ocorre em várias partes do mundo e apresenta sintomas de febre, aftas na boca, lesões na pele do tipo bolinhas com água ou manchas vermelhas principalmente nas mãos, pés e bumbum. Seu médico solicitou exames para ver qual a causa desses sintomas, para serem realizados pelo Instituto Evandro Chagas. Nesta pesquisa pretendemos conhecer os agentes que causam a Síndrome mão-pé-boca e assim colaborar com o alcance de uma vacina capaz de prevenir a doença no futuro. No Brasil, há poucos estudos sobre a Síndrome mão-pé-boca, principalmente na Região Norte, sendo necessário maior conhecimento da doença na nossa população.

Para esta pesquisa adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): coleta de sangue, coleta de fezes, *swab* (uma espécie de “cotonete” usado em laboratório) de garganta e/ou do líquido das lesões da pele e visitas ao setor de atendimento médico unificado (SOAMU) do Instituto Evandro Chagas para resultado dos exames e acompanhamento dos sintomas. Durante a coleta de sangue e do *swab* de garganta, pode ocorrer algum desconforto (dor de leve intensidade ou reflexo de vômito) sem maiores riscos para a sua saúde, mas se você sofrer algum dano à sua saúde comprovadamente por causa da sua participação neste estudo, você receberá todos os cuidados médicos de emergência, sem nenhum tipo de custo. Caso você autorize, fotografias das áreas com lesões poderão ser realizadas para registrar a evolução durante a pesquisa, não sendo feito registro de qualquer área que possa lhe identificar (rosto). O pesquisador e a instituição envolvida na pesquisa assumirão a responsabilidade de providenciar o tratamento do dano eventualmente causado e as complicações que aparecerem por causa da pesquisa, pelo tempo que for necessário para trata-los até que esteja resolvido. Caso isso ocorra, você também terá o direito de pedir uma indenização, de acordo com a lei brasileira em vigor. Para participar desta pesquisa, os seus pais ou seu responsável legal deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento. Você não terá nenhum gasto, nem receberá qualquer pagamento para participar. Você poderá tirar dúvidas sobre a pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se. A sua participação é de sua livre e espontânea vontade, e a sua recusa em participar não mudará a forma do seu atendimento. Os seus pais ou seu responsável legal também poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação na pesquisa a qualquer momento.. Todas as informações sobre seus sintomas e dados serão mantidas em segredo médico você não será identificado pelo nome em nenhuma publicação científica.

Os resultados dos exames realizados estarão à sua disposição quando estiverem prontos; Ao participar dessa pesquisa, você estará contribuindo para um maior conhecimento por parte da comunidade científica a respeito da doença Síndrome mão-pé-boca e os dados obtidos poderão ajudar para a composição de uma vacina eficaz para a prevenção dessa doença, futuramente.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

NOME DO PESQUISADOR: Dra. Maria Cleonice Aguiar Justino

TELEFONE: 3214-2062; 3214-2053.

E-MAIL: mariajustino@iec.pa.gov.br

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO SETOR DE ATENDIMENTO MÉDICO UNIFICADO (SOAMU) DO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e me retirar do estudo a qualquer momento sem qualquer prejuízo, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Você autoriza que sejam realizadas fotografias das lesões de pele e boca que apresentar durante suas consultas de retorno? Informamos que seu rosto não aparecerá em momento algum, sendo garantido o sigilo absoluto de sua identidade.

SIM

NÃO

Belém, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do (a) menor

APÊNDICE F – FICHA CLÍNICA



Ficha Clínica

SÍNDROME MÃO-PÉ-BOCA: ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EM CRIANÇAS COM SÍNDROME EXANTEMÁTICA EM BELÉM, PARÁ.

Nº Participante: _____

Data do TCLE: _____

Data da Entrevista: _____

OS DADOS A SEGUIR FORAM OBTIDOS SOMENTE APÓS ASSINATURA DO TCLE PELOS PAIS/RESPONSÁVEL LEGAL.

DADOS DEMOGRÁFICOS

Nome: _____

Sexo: M F Data do nascimento: _____

Endereço de residência: _____

Quantas pessoas moram residência do participante? _____

Idade das pessoas que moram na mesma residência do participante:

Telefone contato participante: _____

Origem encaminhamento: _____

Data admissão: _____ Leito: _____

Diagnóstico à admissão: _____

Nº do prontuário médico no hospital: _____

- Raça: Negra
 Oriental
 Branca
 Indígena
 Pardo

Peso ao nascimento: _____ g Peso atual: _____

O participante frequenta creche ou escola? (se sim, registrar nome local e endereço)

VERIFICAÇÃO DE ELEGIBILIDADE

Critérios de Inclusão

- Pessoa menor de 15 anos de idade, inclusive neonatos, atendidas ambulatorialmente no Instituto Evandro Chagas, que apresente dois ou mais dos seguintes sinais: presença de ulcera bucal ou peribucal; erupção nas palmas das mãos, solas dos pés, nádegas, joelhos ou cotovelos; ou uma erupção generalizada.
- Pessoa menor de 15 anos de idade, inclusive neonatos, que esteja hospitalizada em qualquer estabelecimento da região metropolitana de Belém, apresentando dois ou mais dos seguintes sinais: presença de ulcera bucal ou peribucal; erupção nas palmas das mãos, solas dos pés, nádegas, joelhos ou cotovelos; ou uma erupção generalizada, e cujo médico assistente solicite investigação etiológica.
- Assinatura de TCLE pelos pais/responsável legal pelo participante e assinatura Termo de Assentimento, quando aplicável (crianças > 10 anos de idade) concordando em participar da pesquisa, antes de qualquer procedimento pertencente ao protocolo do estudo.
- Pais/responsável legal que se comprometam a realizar as consultas preconizadas pelo protocolo do estudo.

Critérios de Exclusão

- Pessoas fora da faixa etária preconizada pelo estudo no momento da assinatura do TCLE.
- Pessoas que não preencham os critérios de inclusão preconizados pelo protocolo da pesquisa.
- Pessoas que não tenham coletado qualquer material biológico para investigação laboratorial de Síndrome mão-pé-boca.
- Pessoas residentes fora da região metropolitana de Belém.
- Pessoas que não completarem o seguimento de consultas preconizado pelo protocolo do estudo.

ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS (quadros anteriores similares, internações anteriores, doenças crônicas)

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou pápulas?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou vesículas?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou bolhas?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou descamação?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

- nádegas braços
- joelho generalizada
- Outra localização: _____

LESÕES ORAIS

Apresentou ulcera bucal ou peribuca?

- Sim, data do início: _____ Não

Apresentou gengivoestomatite?

- Sim, data do início: _____ Não

Apresentou herpangina?

- Sim, data do início: _____ Não

SINTOMAS DIGESTIVOS

Apresentou sintomas digestivos? Quais? Data início sintomas: _____

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Apresentou sintomas respiratórios? Quais? Data início sintomas: _____

SINTOMAS NEUROLÓGICOS

Apresentou sintomas neurológicos? Quais? Data início sintomas: _____

Avaliação do estado geral da criança ATUAL

- Não houve alteração Letargia _____

Irritabilidade

Convulsões

Outros sistemas envolvidos, especificar: _____

COLETA DE AMOSTRAS E ANÁLISE LABORATORIAL

Amostras de Fezes

Colheu amostra de fezes?

Sim, data coleta: _____ Hora da coleta: _____

Não

Amostras sangue

Colheu amostra de sangue?

Sim, data coleta: _____ Hora da coleta: _____

Não

Swab garganta

Colheu swab garganta?

Sim, data coleta: _____ Hora da coleta: _____

Não

Swab úlceras orais

Colheu swab úlceras orais?

Sim, data coleta: _____ Hora da coleta: _____

Não

Swab lesões pele

Colheu swab lesões pele?

Sim, data coleta: _____ Hora da coleta: _____

Não

Análise Líquen (LCR)

Colheu LCR?

Sim, data coleta: _____ Hora da coleta de LCR: _____

Não

Realizou algum exame de imagem? Se sim, qual exame e qual resultado do laudo?

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Descrever todas as medicações usadas no período da doença até o momento, incluindo data de início e dosagem.

EM CASO HOSPITALIZAÇÃO:

Data da alta hospitalar: _____

Diagnostico de alta:

Qual o quadro clínico apresentado pela criança no momento da alta?

Melhorado

Transferido para outro hospital

Óbito Data do óbito: _____ Causa do óbito: _____

Alta a pedido

Desconhecido

Observações gerais:

VISITA RETORNO

Visita 2 – Deverá ocorrer no período de 7-10 dias após a assinatura TCLE

Data da visita: _____

O participante ainda apresenta algum tipo de erupção cutânea no momento da visita?

Sim Não

Apresenta rash cutâneo no momento da visita?

Não. Data última dia: _____ Não se aplica

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou pápulas?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou vesículas?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou bolhas?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços

joelho generalizada

Outra localização: _____

Apresentou descamação?

Sim, data do início: _____ Não

palmas das mãos cotovelos

solas dos pés pernas

nádegas braços joelho generalizada Outra localização: _____**LESÕES ORAIS****Apresentou ulcera bucal ou peribucal?** Sim, data do início: _____ Não**Apresentou gengivoestomatite?** Sim, data do início: _____ Não**Apresentou herpangina?** Sim, data do início: _____ Não**SINTOMAS DIGESTIVOS****Apresentou sintomas digestivos? Quais? Data início sintomas: _____**

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS**Apresentou sintomas respiratórios? Quais? Data início sintomas: _____**

SINTOMAS NEUROLÓGICOS**Apresentou sintomas neurológicos? Quais? Data início sintomas: _____**

Avaliação do estado geral da criança ATUAL

- Não houve alteração Letargia _____
- Irritabilidade Convulsões
- Outros sistemas envolvidos, especificar: _____
- _____

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Descrever todas as medicações usadas no período da doença até o momento, incluindo data de início e dosagem.

Observações gerais:

VISITA RETORNO**Visita 3 – Deverá ocorrer no período de 14-17 dias após a assinatura TCLE**

Data da visita: _____

O participante ainda apresenta algum tipo de erupção cutânea no momento da visita?

- Sim Não

Apresenta rash cutâneo no momento da visita?

- Não. Data última dia: _____ Não se aplica
- palmas das mãos cotovelos

- solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou pápulas?

- Sim, data do início: _____ Não
 palmas das mãos cotovelos
 solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou vesículas?

- Sim, data do início: _____ Não
 palmas das mãos cotovelos
 solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou bolhas?

- Sim, data do início: _____ Não
 palmas das mãos cotovelos
 solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou descamação?

- Sim, data do início: _____ Não
- palmas das mãos cotovelos
- solas dos pés pernas
- nádegas braços
- joelho generalizada
- Outra localização: _____

LESÕES ORAIS

Apresentou ulcera bucal ou peribucal?

- Sim, data do início: _____ Não

Apresentou gengivoestomatite?

- Sim, data do início: _____ Não

Apresentou herpangina?

- Sim, data do início: _____ Não

SINTOMAS DIGESTIVOS

Apresentou sintomas digestivos? Quais? Data início sintomas: _____

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Apresentou sintomas respiratórios? Quais? Data início sintomas: _____

SINTOMAS NEUROLÓGICOS

Apresentou sintomas neurológicos? Quais? Data início sintomas: _____

Avaliação do estado geral da criança ATUAL

- Não houve alteração Letargia _____
- Irritabilidade Convulsões
- Outros sistemas envolvidos, especificar: _____
-

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Descrever todas as medicações usadas no período da doença até o momento, incluindo data de início e dosagem.

Observações gerais:

VISITA RETORNO

Visita 4 – Deverá ocorrer no período de 21-24 dias após a assinatura TCLE

Data da visita: _____

O participante ainda apresenta algum tipo de erupção cutânea no momento da visita?

- Sim Não

Apresenta rash cutâneo no momento da visita?

- Não. Data última dia: _____ Não se aplica
- palmas das mãos cotovelos
- solas dos pés pernas

- nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou pápulas?

- Sim, data do início: _____ Não
 palmas das mãos cotovelos
 solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou vesículas?

- Sim, data do início: _____ Não
 palmas das mãos cotovelos
 solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou bolhas?

- Sim, data do início: _____ Não
 palmas das mãos cotovelos
 solas dos pés pernas
 nádegas braços
 joelho generalizada
 Outra localização: _____

Apresentou descamação?

- Sim, data do início: _____ Não

Não houve alteração Letargia _____

Irritabilidade Convulsões

Outros sistemas envolvidos, especificar: _____

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Descrever todas as medicações usadas no período da doença até o momento, incluindo data de início e dosagem.

Observações gerais:

RESULTADOS ANÁLISES LABORATORIAIS

A amostra de FEZES foi positiva para Enterovírus?

Não

Sim, tipos encontrados: _____

Não coletada: _____

A amostra de SANGUE foi positiva para Enterovírus?

Não

Sim, tipos encontrados: _____

Não coletada: _____

A amostra de SANGUE foi positiva para outros agentes infecciosos? Não Sim, qual: _____ Não coletada: _____**RESULTADO DO HEMOGRAMA**

Data da coleta: _____

Hemácias: _____ Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____

Leucócitos: _____ Segmentados: _____ Linfócitos: _____

Eosinófilos: _____ Basófilos: _____ Monócitos: _____

Bastões: _____ Plaquetas: _____

A amostra de LCR foi positiva para Enterovírus? Não Sim, tipos encontrados: _____ Não coletada: _____

Análise bioquímica Líquen:

O SWAB OBTIDO DA GARGANTA foi positivo para Enterovírus? Não Sim, tipos encontrados: _____

HISTÓRICO DE VACINAÇÃO

Alguma vacina foi administrada desde o nascimento?

- Não
- Sim, registrar todas as vacinas administradas, via e data de administração.

Nome	Data de Administração			Via
	dia	mês	ano	
VORH	_ _	_ _	_ _ _ _	VO
VORH	_ _	_ _	_ _ _ _	VO
BCG	_ _	_ _	_ _ _ _	ID
HEPATITE B	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
VIP				IM
VIP				IM
VIP				IM
PENTAVALENTE	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
PENTAVALENTE	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
PENTAVALENTE	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
TRÍPLICE BACTERIANA (DTP)	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
FEBRE AMARELA	_ _	_ _	_ _ _ _	SC
TRÍPLICE VIRAL (SCR)	_ _	_ _	_ _ _ _	SC
TETRAVIRAL (SCRV)				IM
PNEUMOCOCICA 10 VALENTE	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
PNEUMOCOCICA 10 VALENTE	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
PNEUMOCOCICA 10 VALENTE	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
MENINGO C	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
MENINGO C	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
MENINGO C	_ _	_ _	_ _ _ _	IM
SABIN	_ _	_ _	_ _ _ _	VO
SABIN	_ _	_ _	_ _ _ _	VO
SABIN	_ _	_ _	_ _ _ _	VO
SABIN	_ _	_ _	_ _ _ _	VO

APÊNDICE G – CARTAZ DE DIVULGAÇÃO



A **Seção de Virologia do Instituto Evandro Chagas/SVS/MS** está realizando uma pesquisa sobre a **Síndrome Mão-pé-boca**, doença viral contagiosa de prevalência global. O objetivo principal é identificar os tipos virais circulantes e o perfil clínico epidemiológico da doença em Belém.

Crianças e adolescentes com sintomas de febre, exantema papulo-vesicular atingindo mãos, pés e/ou lesões em mucosa oral podem ser **encaminhados por um médico**, a fim de realizar exames de sangue, saliva e fezes para a pesquisa de **Enterovírus no Instituto Evandro Chagas, BR-316, Ananindeua.**

**SETOR DE ATENDIMENTO: SOAMU, PREFERENCIALMENTE ÀS
TERÇAS-FEIRAS E QUINTAS-FEIRAS, DAS 07:30 ÀS 11H.**

**TODOS OS RESULTADOS SERÃO COMPARTILHADOS COM O MÉDICO
RESPONSÁVEL PELO PACIENTE.**

Pesquisadora responsável
Dra. Cleonice Aguiar
 Médica Pediatra
 Pesquisadora em Saúde Pública - IEC/SVS/MS
 PhD em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
mariajustino@iec.pa.gov.br
 Fone: (91) 3214-2053; 3214-2062.

APÊNDICE H – CARTÃO RETORNO

Projeto MÃO-PÉ-BOCA

Consulta de Retorno

Nome _____

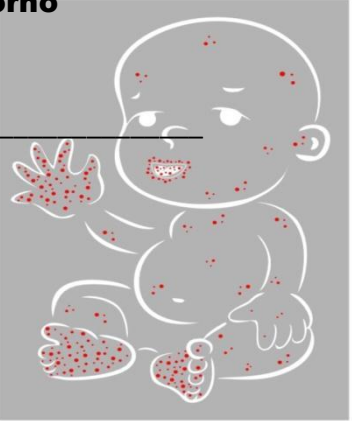
Código _____

Data _____

Horário _____

Local _____

Responsável pela marcação _____



IEC/SVS/MS