

A INFEÇÃO PELO PARVOVIRUS B19*

FERNANDO ARAÚJO, M. CARMO KOCH, FÁTIMA MONTEIRO, A. ROSA ARAÚJO
Serviço de Imuno-Hemoterapia. Hospital de S. João. Porto.

RESUMO

O parvovírus B19 foi descoberto ocasionalmente em 1975 na Inglaterra. É um vírus de DNA, sendo o único da sua família confirmado como agente patogénico para o homem. Ele está distribuído por todo o mundo, com 20-80% dos adultos da Europa e Estados Unidos da América a mostrar evidência de infecção antiga. Os vírus estão presentes no sangue e nas secreções respiratórias de doentes virémicos, sendo o contacto directo o modo preferencial de transmissão. Esta raramente ocorre durante a transfusão de um componente sanguíneo de um único dador, mas é comum durante o tratamento com concentrados de factores da coagulação. A infecção assintomática, é observada em 10-50% das crianças e adultos. Nas infecções aparentes e de acordo com o hospedeiro, destacam-se os quadros clínicos mais frequentes: Eritema Infeccioso, artropatia, Hidropsis Fetalis e abortamento espontâneo, crise aplásica temporária, infecções persistentes ou recorrentes associadas a anemias graves. O diagnóstico pode ser efectuado por métodos indirectos (dependendo da identificação de anticorpos contra o vírus) ou directos (que se baseiam na detecção de partículas antigénicas do vírus, dos seus ácidos nucleicos ou na cultura celular). Não existem ainda vacinas ou terapêutica específica contra este vírus. No entanto, nos indivíduos saudáveis, a resolução da infecção é espontânea e sem complicações. Devido ao perigo de infecção nosocomial, quando estes doentes são internados devem ser colocados em isolamento.

SUMMARY

Parvovirus B19 Infection

In 1975, during blood screening for Hepatitis B, Cossart et al discovered the human parvovirus B19 (B19). It is a small, single strand DNA virus of the Parvoviridae family. This virus is widespread with 40-80% of adults showing evidence of infection. It is found in the respiratory secretions of viraemic patients and direct contact has been suggested as the most likely mode of transmission. Parenteral transmission is common during treatment with clotting-factor concentrates, but rarely occurs during transfusion with single donor products. Although B19 usually causes a self-limited illness, complications of infection can be severe and at times life threatening. In pregnant women, infection can lead to spontaneous abortions and hydrops fetalis and, in patients with haemolytic anaemias or in immunocompromised individuals, can induce aplastic crisis and chronic anaemias. The diagnosis can be made by indirect (testing for B19 antibodies) or direct methods (detecting B19 viremia). There are no vaccines or specific therapy currently available. Contact isolation is recommended for hospitalized patients.

* Menção
Honrosa do
Prémio Prof.
Gil da Costa
2º Congresso
Médicos
Nacional dos
Hospitais

INTRODUÇÃO

O parvovírus B19 (B19) foi descoberto ocasionalmente em 1975 na Inglaterra, durante o rastreio de dadores de sangue¹. Foi identificado inicialmente como o agente causador do Eritema Infeccioso^{2,3}, mas estudos posteriores implicaram-no em casos de abortamentos espontâneos, aplasias eritróides temporárias⁴⁻⁸ e anemias crónicas em doentes imunodeprimidos^{3,9,10}.

É um pequeno vírus de cadeia simples de DNA, com

cerca de 20 a 25 nm de diâmetro, sem invólucro lipídico, da família Parvoviridae^{11,12}. É o único desta família confirmado como agente patogénico para o homem¹³.

PATOGÉNESE

O parvovírus B19 replica-se selectivamente nas células progenitoras eritróides, lisando-as e provocando uma aplasia eritróide^{6,9}, resultando desse facto e da resposta imunológica do hospedeiro a sua repercussão clínica¹⁴.

No entanto nem todos estão de acordo com esta explicação. Alguns autores observaram efeitos teratogênicos do vírus, nomeadamente anemias crônicas, em crianças que já não apresentavam vestígios de ácidos nucleicos do vírus no sangue ou na medula óssea¹⁵. Este facto pode significar que a patogenicidade do vírus seria devida especialmente à resposta auto-imune do hospedeiro após um estímulo inicial (fenómeno *hit and run*).

O vírus liga-se a um antígeno do grupo sanguíneo do sistema P, conhecido como antígeno P ou globosídeo. O antígeno P está presente não só nos eritrócitos como também nos megacariócitos, células endoteliais e células da placenta, fígado e coração fetal. A distribuição do antígeno P é consistente com os aspectos clínicos e laboratoriais causados pela infecção viral. As raras pessoas com o fenótipo p (1:200.000), não possuem antígeno P, sendo naturalmente imunes à infecção pelo vírus¹³.

Em condições normais, a recuperação da infecção aguda caracteriza-se por uma resposta de imunoglobulinas, as quais constituem a principal defesa contra os parvovírus. Os anticorpos neutralizantes começam a ser produzidos dentro de uma semana a seguir à infecção, inicialmente IgM e posteriormente IgG.

A recuperação da infecção é seguida normalmente por imunidade duradoura^{9,10}. Contudo, existem casos descritos de reinfeção, manifestada por uma segunda resposta IgM e aumento dos níveis de IgG¹⁶.

Dentro da população existem quatro grandes grupos de pessoas, com riscos diferentes:

1. Indivíduos saudáveis, nos quais a infecção provoca uma aplasia eritróide devido a uma paragem na eritropoiese medular durante 5 a 7 dias, acompanhada de rash e artropatia; o sistema imune normal neutraliza o vírus e a infecção acaba com uma resolução espontânea, sem sequelas^{2,11,17};

2. Grávidas, nas quais pode provocar abortamento espontâneo e *Hidropsis Fetalis*^{18,19};

3. Doentes com patologia hematológica, podendo originar anemias agudas²⁰;

4. Doentes imunodeprimidos, nos quais pode induzir anemias crônicas^{9,10}.

EPIDEMIOLOGIA

O parvovírus B19 está distribuído por todo o mundo, com 20-80% dos adultos da Europa e Estados Unidos da América a mostrar evidência de infecção antiga^{1-3,5,7,19,21-25,32}. Possui uma alta infecciosidade, estando descritos episódios com características epidémicas em muitas comunidades, nomeadamente em famílias^{5,26}, escolas^{21,27}, hospitais^{14,19}, regiões¹⁸ e países⁴.

O risco estimado de desenvolver infecção em indivíduos não imunes, após contacto com o B19, depende dos estudos. Normalmente, varia de 3-37,9% e de 10-61,9% entre membros da mesma família, conforme se tratam respectivamente de adultos ou de crianças. Esta diferença reflecte certamente a pequena proporção de adultos susceptíveis^{4,7,19}. Nas infecções nosocomiais esta taxa atinge valores entre 36-48 %^{14,19}.

Nas crianças dos 0-1 anos a prevalência de IgG anti-parvovírus B19 é alta, devido à aquisição passiva de anticorpos maternos, baixando muito após o primeiro ano²². A seroconversão desenvolve-se em geral entre os 4 e os 11 anos de idade (30-35% dos casos)^{24,25,28,29}.

A infecção com carácter epidémico, é mais frequente no Inverno e Primavera, mas pode ocorrer esporadicamente em qualquer altura do ano^{3,17}.

Em relação ao sexo há estudos que revelam uma preponderância do feminino para esta infecção. No entanto ela não deve ser real. Poderá dever-se à infecção nos adultos ser transmitida preferencialmente através do contacto com crianças infectadas, a ela ser clinicamente menos aparente nos homens ou por as mulheres serem mais investigadas devido ao perigo do *rash* na gravidez^{14,27}.

Os vírus estão presentes no sangue e nas secreções respiratórias de doentes virémicos, sendo o contacto directo o modo preferencial de transmissão^{16,19}. A transmissão vertical da mãe ao feto, também está documentada¹⁸.

Ela raramente ocorre durante a transfusão de um componente sanguíneo de um único dador, mas é comum com a administração de concentrados de factores da coagulação^{9,14,21-23}. Assim, os hemofílicos tratados com estes concentrados apresentam uma elevada prevalência de anticorpos IgG contra o parvovírus (cerca de 69-97%), correlacionando-se o número em certos estudos com a quantidade de factor administrado, sendo por isso mais significativa nos hemofílicos graves. Os que foram apenas tratados com crioprecipitados apresentam valores de prevalência muito mais baixos (48%), similares mesmo à população em geral^{21,22}.

Isto é devido aos concentrados de factores da coagulação serem preparados a partir de *pools* de plasma derivados de mais de 2.000 colheitas de sangue (podendo atingir as 50.000), do vírus induzir viremias elevadas (104-1014 cópias de DNA viral/ml de soro) e ser altamente resistente aos vários processos de inactivação. Estes três factores associados levam a que, apesar da frequência de uma infecção aguda pelo parvovírus B19 num dador de sangue ser rara (estando estimada entre

1:3.300 a 1:50.000), uma única colheita positiva num largo lote de plasmas, pode causar um alto número de infecções^{16,21-25,28,30}.

Os avanços que têm sido realizados nos métodos de inactivação viral dos derivados do sangue, relativamente eficazes contra outras infecções como a hepatite B e C e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), mostram-se insuficientes contra este agente. Os estudos realizados com diferentes processos de inactivação vírica utilizando o calor, como o aquecimento dos concentrados a 80°C durante 72 horas, ou a temperaturas de 100°C durante 30 minutos, ou pelo vapor de água sob pressão positiva, mostram que apesar de haver uma redução no risco de transmissão do vírus, eles não são suficientes para o destruir completamente^{16,22,25,28,30-33}.

Também os concentrados de factor de alta pureza, aplicando novos métodos de fraccionamento do plasma (como a cromatografia de afinidade) e posterior tratamento pelo solvente detergente ou pela pasteurização (inactivação pelo calor a 60°C em solução durante dez horas), se bem que reduzam a carga viral em dois logs (quando o Instituto Paul-Ehrlich da Alemanha sugere que a redução para os vírus sem invólucro lipídico seja de pelo menos seis logs), mostraram-se ainda capazes de transmitir o vírus. No caso dos tratados com solvente-detergente não é de admirar, visto o vírus não possuir invólucro, sendo a pasteurização o método que apresenta, em alguns estudos, melhores resultados^{16,23,25,28,30,32-34}.

Mesmo com a utilização de duplos processos de inactivação (químico pelo solvente-detergente, e físico pelo aquecimento terminal do produto liofilizado a 100°C durante 30 minutos), estão descritos casos de seroconversão acompanhados de sintomatologia clínica típica de infecção por parvovírus^{16,21-24,28,32,34}.

No entanto temos que ter presente que quando os hemofílicos são expostos aos concentrados de factor contaminados com parvovírus, é difícil distinguir entre uma infecção real e uma imunização contra vírus inactivados. Uma alta prevalência de anticorpos específicos IgG pode resultar das duas possibilidades.

Por outro lado, a presença de ácidos nucleicos do parvovírus B19 no plasma não distingue entre a aquisição passiva do vírus a partir dos concentrados de factor, ou uma infecção activa no hemofílico. E embora a passagem passiva não seja provável, porque neste caso a quantidade de ácidos nucleicos que seria detectada seria muito baixa e deveria ser eliminada rapidamente se não ocorresse uma infecção, não pode ser teoricamente excluída.

A infecção real só pode ser provada pelo aparecimen-

to de doença clínica típica, ou então por estudos de infeciosidade que foram recentemente desenvolvidos em sistemas de cultura *in vitro*^{16,25,28,30,32}.

A transmissão parentérica após tatuagens, também já foi descrita²¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A infecção assintomática, confirmada serologicamente, é observada em 10-50% das crianças e adultos^{3,11,14,17}. Nas infecções aparentes, o quadro clínico inicia-se cerca de 7-13 dias a seguir à exposição^{16,19} provocando sintomas e sinais gerais, como astenia, mal-estar, arrepios, cefaleias, mialgias, faringite e hipertermia^{6,7,11,14,19,21,35,36}. Por vezes são acompanhados por dores abdominais, vômitos^{6,7,14,37} e diarreia^{14,35}. Pode existir também esplenomegalia²⁰ e adenomegalias, especialmente cervicais posteriores^{19,36}.

O Eritema Infecioso ou 5ª doença é a manifestação mais comum da infecção pelo parvovírus, ocorrendo principalmente nas crianças^{2,11,21} e é devido à formação de complexos imunes^{9,14}. Inicia-se cerca de quatro dias após os primeiros sintomas^{14,19}.

Caracteriza-se por um *rash* (eritematoso maculo-papular, vermelho brilhante) da face, tronco e extremidades, podendo também ocorrer *rash* atípicos como por exemplo o *rash* cobrir todo o corpo com excepção da face^{11,14,19,20}. O *rash* pode ser acompanhado de pruido (em 50% dos casos) e pode ser mais intenso após exposição à luz solar e ao exercício¹⁹.

Geralmente desaparece em 1 a 3 semanas, mas pode persistir durante meses e recorrer devido a estímulos não específicos como alterações da temperatura^{11,14,19}. Em certos casos o Eritema Infecioso pode ser confundido com a Rubéola¹¹.

A artropatia, manifestada especialmente por artralgias com ou sem edema articular, é mais frequentemente observada nas mulheres adultas (em 80% dos casos), do que nos homens ou nas crianças (só em 10% dos casos)^{11,17,38}. Desenvolve-se logo após o aparecimento do *rash* (podendo aparecer sem ele), sendo de início súbito e moderadamente grave³⁸. As artrites são geralmente simétricas, afectando as pequenas articulações das mãos (interfalângicas proximais e metacarpofalângicas), pulsos, cotovelos, joelhos e tornozelos^{11,17,19,38}.

Geralmente resolve espontaneamente em 1-4 semanas¹⁹, se bem que por vezes os sintomas possam permanecer durante meses^{11,17,38} e anos^{17,38}, havendo em 30% dos casos recorrências^{17,38}.

A etiopatogenese desta lesão não é bem clara sendo a

hipótese mais provável a deposição de complexos imunes na sinovial e a vasculite mediada por fenómenos imunes^{9,11,14}. Deve-se realizar sempre o diagnóstico diferencial com a artrite reumatóide.

No caso da gravidez as manifestações são variáveis, desde a infecção assintomática à *Hidropsis Fetalis* e abortamento espontâneo, especialmente no 2º trimestre^{14,15,19}. Estudos prospectivos parecem indicar que não existe um aumento significativo do número de abortamentos no 1º trimestre, mas que no segundo o risco é em geral de 10-30%^{4,5,18,39}.

O vírus está associado com 8-10% das mortes por *Hidropsis Fetalis* não imunogénica, atingindo valores de 33% durante os surtos epidémicos^{17,21}.

O parvovírus B 19 é um vírus fetotrópico, tendo afinidade por células que se dividam rapidamente, particularmente eritroblastos. Como eles destroem as células do hospedeiro, a hemólise, a anemia e nalguns casos a miocardite vão-se desenvolver nos fetos infectados, levando à insuficiência cardíaca congestiva, edema generalizado e eventualmente à morte³⁹. Geralmente os fetos têm características histopatológicas semelhantes, com uma reacção leucoeritroblástica marcada, hepatite e deposição em excesso de ferro no fígado²¹.

Nos casos de abortamento espontâneo, geralmente não há história de contactos (em mais de 50% dos casos) nem sintomatologia (em mais de 70%). No entanto, a infecção materna sub-clínica ou atípica, não exclui a possibilidade de infecção transplacentar, semelhante ao que acontece com outras infecções víricas^{21,39}. No caso da mãe ter sintomas claros de infecção, o abortamento acontece cerca de 4 a 6 semanas após o início da doença¹⁷.

A teratogenicidade do vírus está descrita no homem, estando associada a anomalias congénitas (aplasia congénita dos eritrócitos, hipogamaglobulinemia, alterações do sistema nervoso central), mas o risco é baixo (menor do que 1% nas grávidas que desenvolvem esta infecção)^{15,17,18}. Isto pode ser devido ao parvovírus destruir rapidamente as células em divisão em vez de simplesmente inibir a sua actividade mitótica, tornando-se mais embriocida do que teratogénico, se bem que sejam necessários estudos a longo prazo para excluir efeitos teratogénicos tardios^{17,18}.

Uma crise aplástica temporária pode ser induzida em doentes hematológicos que não tiveram contacto anterior com o vírus, sendo estes episódios raros após os 15 anos de idade. Eles são mais frequentes em indivíduos com anemia de células falciformes^{4,5,7}, esferocitose e eliptocitose hereditária^{6,7,20,26,40}, deficiência de piruvato-cínase⁶, talassemias (α e β , formas *major* e intermé-

dias)^{7,35} estomatocitose hereditária⁴⁰, hemoglobinúria paroxística nocturna⁴⁰, ou anemias hemolíticas auto-imunes^{37,40}.

Estas patologias (anemias hemolíticas congénitas ou adquiridas) têm em comum uma vida média dos eritrócitos reduzida, e assim os acontecimentos que se passem na medula óssea são rapidamente reflectidos no sangue periférico. A aplasia também ocorre nos indivíduos saudáveis, mas devido à longa sobrevivência dos glóbulos rubros e à curta e auto-limitada duração da aplasia, estes episódios passam geralmente sem serem reconhecidos.

Esta crise caracteriza-se por uma paragem eritropoiética quase total, que dura 5-10 dias⁴. Na altura da apresentação o doente está gravemente anémico com uma baixa contagem de reticulócitos (estes geralmente reaparecem 7-10 dias depois) e com uma quase ausência de eritroblastos na medula óssea.

Os doentes com deficiências imunológicas congénitas (como o síndrome de Nezelof)^{9,17,29} ou adquiridas, podem desenvolver infecções persistentes ou recorrentes associadas a anemias graves^{3,9,10,17,29}. Neste segundo grupo, incluem-se as leucemias agudas^{17,29,31}, as doenças linfoproliferativas, a mielofibrose⁴¹, a SIDA^{17,29,30,42}, os tumores sólidos a receber quimioterapia^{29,43}, os transplantes de medula óssea⁴², fígado⁴² e possivelmente coração e rins. Este risco é devido quer às deficiências imunológicas provocadas pelas doenças, quer à terapia imunossupressora utilizada em algumas situações^{3,29}. A persistência do vírus depende tanto do seu carácter biológico como da resposta imunológica do hospedeiro⁹.

A infecção provoca insuficiência grave da medula óssea, geralmente na ausência de sintomas de infecção pelo parvovírus⁹. Caracteristicamente nestes doentes e em contraste com as crises aplásticas, tanto a anemia como a viremia são prolongadas. As recuperações hematológicas, estão associadas ao desaparecimento do vírus do sangue e as recorrências com o seu reaparecimento⁹.

Estes doentes não produzem anticorpos contra o vírus (como na leucemia linfóide aguda), ou então os que possuem são de baixa afinidade ou especificidade não sendo por isso capazes de reconhecer especificamente as proteínas da cápside. Em casos raros, existe um defeito na resposta humoral, havendo altos níveis de IgM e ausência de IgG específica, provocando na mesma infecções persistentes^{9,10,29}.

Por isso, eles muitas vezes não apresentam de início sintomas ou sinais da infecção, nomeadamente *rash* e artralgias, aparecendo só após a produção ou a adminis-

tração de anticorpos específicos¹⁴.

A infecção provocada pelo parvovírus B19 deve ser sempre considerada em doentes imunodeprimidos que possuam falência da medula óssea, quer pelas implicações terapêuticas que pode ter, quer pela prevenção dos contactos^{3,9}.

Deve-se ter um cuidado especial com os hemofílicos seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) não imunes contra o parvovírus B19, particularmente os que estejam a realizar terapêuticas imunossupressoras. Isto porque, a administração de concentrados de factor pode ser um possível veículo para a sua entrada, tendo depois grandes hipóteses de se pode tornar numa infecção crónica^{23,24}. Por outro lado, existe o perigo da transactivação do VIH pelo B19, facto já observado *in vitro*³⁰.

A infecção por este agente, também pode provocar púrpura vascular (púrpura petéquia não necrótica), de início nas extremidades inferiores e extendendo-se posteriormente para o abdómen, tórax e membros superiores^{8,44}. Não é associada a hemorragia das mucosas ou exantema e resolve-se espontaneamente em poucos dias. Em crianças impõe-se o diagnóstico diferencial com a púrpura de Henoch-Schönlein, visto ambas poderem ser acompanhadas de hipertermia, artralgiás e dor abdominal.

Outras manifestações clínicas incluem aspectos neurológicos, nomeadamente parestesias e uma possível associação com encefalite⁴⁰, e a miocardite aguda.

Estudos recentes, parecem demonstrar que o B19 pode também ter um papel patogénico na síndrome de hemafagocitose associada a vírus (SHAV)^{45,46} e no desenvolvimento da doença de Kawasaki⁴⁷.

Nalguns casos, durante a infecção pelo parvovírus foram observadas manifestações dermatológicas, como a descamação palmar e plantar nos adultos⁴⁰ e uma provável relação com a vasculite necrotizante sistémica⁴⁸. Uma infecção oportunista desencadeada pelo B19 em doentes predispostos à vasculite necrotizante sistémica, ou uma relação etiológica no desenvolvimento da mesma, é algo que ainda está por definir. Neste segundo caso, a deposição de complexos imunes circulantes no endotélio vascular, ou a invasão directa do mesmo pelo B19, seriam dois mecanismos que poderiam explicar a sua provável patogénese⁴⁸.

Quanto às alterações laboratoriais, as mais frequentes são a descida do nível de hemoglobina (que pode diminuir 1 a 6 g/dl comparada com os valores numa situação estável)^{6,7} e o decréscimo do número de reticulócitos durante o decorrer da infecção (a contagem de reti-

culócitos pode ser menor do que 1%)^{6,7}. Pode também ocorrer leucocitopenia e trombocitopenia^{6,7,9,11,37}, não sendo em geral, clinicamente significativas³. No entanto estão descritos episódios de hemorragias graves, associados a trombocitopenia, provocados pelo B19⁴⁹.

O diagnóstico diferencial da infecção por parvovírus B19, deve ser assim sempre realizado nos doentes com anemia e reticulocitopenia, com ou sem imunodeficiência reconhecida³.

A medula óssea caracteriza-se por um desaparecimento quase total das células progenitoras eritróides e a existência de proeritroblastos gigantes anormais, havendo posteriormente uma hiperplasia eritróide coincidente com a recuperação hematológica observada^{6,7,9}. Não existem alterações consistentes nos precursores dos leucócitos e plaquetas, apesar de, por vezes, se observar megacariocitose medular^{6,7}.

A velocidade de sedimentação é geralmente normal e a pesquisa de factores reumatóides, anticorpos antinucleares e da proteína C-reactiva são negativas^{11,38}. No entanto, resultados falsos positivos podem acontecer na Reacção de Paul-Bunnell (reacção de aglutinação em lâmina para pesquisa de anticorpos heterófilos associados à Mononucleose Infecciosa), e como os quadros clínicos das duas infecções podem ser muito semelhantes, deve-se fazer sempre o diagnóstico diferencial³⁶.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser efectuado por métodos directos ou indirectos.

Estes últimos dependem da identificação de anticorpos contra o vírus. São os métodos mais utilizados, quer por ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*)^{10,19,28}, radioimunoensaio (RIA)^{9,15,16,22,31,42}, imunofluorescência, ou RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*)²⁸. O diagnóstico de infecção aguda é apoiado pela determinação da IgM específica para o vírus, que atinge o máximo durante a primeira semana e declina durante as 4 seguintes, chegando a níveis próximo do zero após 60 dias¹¹. A infecção antiga é diagnosticada pela determinação da IgG, que demora cerca de 40 dias a atingir o pico e declina lentamente durante os próximos 60 dias, persistindo no entanto por anos, podendo durar toda a vida^{6,7,11}.

Contudo, na fase aguda, e enquanto os anticorpos específicos não são detectados, os métodos directos são muito importantes. Eles baseiam-se na detecção de partículas antigénicas do vírus, dos seus ácidos nucleicos ou na cultura celular.

A detecção de antigénios pode ser efectuada por imu-

noelectroforese⁷, imunofluorescência^{9,13}, RIA^{10,22,30} ou pela utilização da microscopia electrónica^{1,5,6,16,19}. A detecção dos ácidos nucleicos faz-se por hibridização *in situ*^{9,13}, *dot blot*^{9,10,13-15,29,31,42}, ou por PCR (*Polymerase Chain Reaction*)^{14-16,28,30,31}. No caso da utilização de provas com células progenitoras eritróides, os autores baseiam-se no facto do parvovírus B19 inibir de uma maneira dependente da dose, a formação de colónias eritróides em culturas de medula óssea¹³.

No entanto, devemos ter sempre presente que quando os sintomas aparecem, normalmente o doente já deixou de ter vírus presentes em circulação. O período de viremia é curto, durando 1 a 2 dias e ocorrendo cerca de 7-9 após a exposição. Precede normalmente o início do rash^{16,18,20,21,29,35}.

É de realçar o facto da PCR tanto amplificar os ácidos nucleicos intactos, como os degradados e os métodos de inactivação viral que destroem a infecciosidade viral dos produtos sanguíneos não alteram necessariamente o conteúdo dos ácidos nucleicos. Assim, o rastreio por PCR pode levar a interpretações erróneas se usado como indicador de infecciosidade.

Contudo estes resultados contrastam com o que se passa com outros vírus, como o da Hepatite C, nos quais o mesmo tratamento não só aparentemente elimina a infecciosidade como também destrói completamente todos os vestígios dos seus ácidos nucleicos^{20,25,30,32,50}.

Actualmente, devido aos elevados custos e à reduzida automatização da PCR, existem duas maneiras de abordar o problema do diagnóstico da infecção aguda por parvovirus B19: os que pensam que apesar da PCR ser muito sensível para a detecção de infecção activa, a determinação dos anticorpos IgM e IgG continua a ser o método de eleição para o diagnóstico de infecções agudas ou antigas (exceptuando os doentes imunodeprimidos que além de não possuírem uma resposta pelos anticorpos podem ter uma baixa viremia, e no líquido amniótico e tecidos fetais em caso de *Hidropsis Fetalis*, nos quais a PCR deve ser realizada)^{3,28}; e o outro grupo que pensa que devido aos métodos serológicos serem só parcialmente efectivos, sugere a realização da PCR para diagnóstico das infecções agudas, das crónicas em doentes imunodeprimidos, além do rastreio a todas as colheitas de sangue, de modo a prevenir a transmissão iatrogénica da infecção^{16,28,30,51}.

No entanto, devido à alta prevalência da infecção na maioria dos países, ao curso benigno da doença em pessoas saudáveis, e ao custo da realização dos meios auxiliares de diagnóstico (incluindo a eliminação das unidades infectadas, o aconselhamento e a investigação

futura desses dadores), considera-se que o rastreio por rotina das colheitas possui uma relação custo/benefício muito baixa, e como tal não deve ser realizado. Talvez o mais correcto será só testar e seleccionar as unidades de sangue para os indivíduos de alto risco (como as grávidas, os doentes com anemias hemolíticas e os imunodeprimidos), aliás como já se faz em relação ao citomegalovírus⁴⁶.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não existem ainda vacinas ou terapêutica específica contra este vírus^{17,39}. No entanto, nos indivíduos saudáveis, a resolução da infecção é espontânea e sem complicações^{9,10,30}.

No caso dos doentes imunodeprimidos a sua melhoria também pode acontecer espontaneamente, mas é mais rápida quando a terapia imunossupressora é reduzida e sendo por vezes necessário recorrer à administração de imunoglobulinas intravenosas periódicamente. Estas, têm-se mostrado eficientes a controlar as infecções persistentes, e por vezes a aparentemente proporcionar a cura^{3,9,10,14,15,17,42}. A monitorização da eficácia da terapêutica deve ser realizada por PCR⁴⁶.

Existem autores que aconselham a terapêutica profiláctica com imunoglobulinas, a todos os doentes imunodeprimidos que tiveram contacto com indivíduos infectados, mesmo que possuam IgG específica para o vírus^{3,14}. A sua explicação baseia-se no facto de que por um lado a infecção pelo B19 nestes doentes pode levar a anemias crónicas graves, e por outro não ser ainda claro se esta complicação é devida a uma infecção primária, a uma reinfeção ou a uma reactivação de infecção latente¹⁴.

Outros autores recomendam também, nos doentes que mantêm o estado de imunodeficiência, o uso regular da administração de imunoglobulinas para prevenir as recorrências⁴².

A imunização passiva através de plasma contendo anticorpos contra o vírus, já foi testada com bons resultados, apesar de a quantidade de anticorpos ser baixa²⁹.

Em certos casos, a associação ao uso de imunoglobulinas intravenosas, da plasmaferese ou então de ciclosporina e esteróides, mostrou-se eficiente em suprimir o vírus^{15,42}.

Devido à possibilidade de infecção dos concentrados de factor, devem ser tomadas medidas para prevenir o seu risco transfusional, especialmente nos doentes imunodeprimidos pela infecção pelo VIH^{30,34}. Por exemplo, através do rastreio de ácidos nucleicos do B19 por PCR, nos *pools* de plasma⁴⁶.

Como alguns estudos demonstram que o aquecimento pode reduzir o risco da sua transmissão, é preferível escolher aqueles que incluam este método numa das suas etapas de inactivação viral.

No futuro, a introdução de novos processos de filtração (nanofiltração), usando membranas com poros de 10 a 35 nm de diâmetro, pode ser essencial em eliminar os riscos da transmissão do parvovírus pelos derivados do plasma.

A redução dos leucócitos na administração de componentes celulares sanguíneos, com a utilização de filtros, não reduz a infecciosidade deste vírus⁴⁶.

Nos doentes com doenças hematológicas ou com imunodeficiências, em que o vírus provoque uma anemia aguda grave, a terapia transfusional pode ser usada como suporte temporário, até à recuperação dos níveis de hemoglobina do indivíduo^{9,10,42}. Pode-se também usar eritropoietina para estimular a produção de glóbulos rubros¹⁵.

A transfusão de sangue intra-uterina já foi usada em alguns casos de *Hidropsis Fetalis*, mas a relação entre a sua eficácia e a sua segurança ainda não foi determinada. Por outro lado nem sempre é necessária, visto a resolução espontânea poder acontecer. Há quem ponha também a hipótese do tratamento com imunoglobulinas intravenosas do feto infectado^{3,40}.

A *Hidropsis Fetalis* associada com anemia fetal, pode ter consequências graves a longo prazo. Contudo, na ausência de uma evidência forte de qualquer anormalidade congénita, não há indicação para o abortamento terapêutico^{17,40}.

Nestes casos devem ser realizadas determinações seriadas de α -fetoproteína no soro materno, já que vários estudos sugerem uma elevação com o desenvolvimento de *Hidropsis Fetalis*⁴⁰.

Como os doentes com crises aplásticas são potenciais transmissores da doença, quando são internados levantam a possibilidade de infecção nosocomial, devendo ser por isso colocados em isolamento¹⁴. Devem ser tratados por pessoal médico e paramédico IgG positivo para o parvovírus B19, já que nos indivíduos imunocompetentes a imunidade é de longa duração. Deve-se ter em especial atenção o evitar qualquer contacto das mulheres grávidas com esses doentes.

O Comité de Doenças Infecciosas da Academia Americana dos Pediatras, recomenda o uso de máscaras e de luvas para os profissionais de saúde que contactem com doentes infectados por parvovírus. No entanto, isto é discutível, pois se só o pessoal médico previamente imunizado tiver contacto com esses doentes é pouco

provável que eles vão disseminar o vírus mesmo sem o uso das máscaras e luvas^{14,19}.

O risco estimado de desenvolver infecção, em indivíduos não imunes, após contacto com o B19, é elevado e pode ter consequências nefastas. Por isso, há autores que recomendam que todos os doentes com anemias hemolíticas admitidos no hospital por hipertermia, sejam avaliados para o despiste de aplasia, e sejam rapidamente colocados em isolamento caso uma crise aplástica seja suspeitada¹⁹. De notar que é diferente a infecciosidade dos doentes com crises aplásticas durante a fase prodrómica da doença e a dos doentes com Eritema Infeccioso, cujo *rash* significa um estágio tardio da doença, quando os vírus já estão virtualmente ausentes das secreções respiratórias. Nesta fase naturalmente já não é necessário isolamento^{14,16,19}.

Um diagnóstico de infecção pelo parvovírus deve ser sempre considerado em qualquer doente que desenvolve anemia grave ou persistente enquanto está a receber quimioterapia⁴³ e suspeitado em crianças com aplasia congénita dos glóbulos rubros (anemia de Blackfan-Diamond)¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

- COSSART YE, CANT B, FIELD AM et al: Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1: 2-3.
- COUROUCE AM, FERCHAL F, MORINET F et al: Human parvovirus infections in France. *Lancet* 1984; 1: 160.
- ANDERSON LJ, TÖRÖK TJ: Human parvovirus B19. *N Engl J Med* 1989; 321: 536-8.
- SERJEANT GR, MASON K, TOPLEY JM et al: Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981; 2: 595-7.
- PATTISON JR, JONES SE, HODGSON J et al: Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981; 1: 664-5.
- DUNCAN JR, CAPPELLINI MD, ANDERSON MJ et al: Aplastic crisis due to parvovirus infectin in pyruvate kinase deficiency. *Lancet* 1983; 2: 14-6.
- RAO KR, PATEL AR, ANDERSON MJ et al: Infection with parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 930-2.
- BHAMBHANI K, INOUE S, SARNAIK SA et al: Transient erythroblastopenia of childhood not associated with human parvovirus infection. *Lancet* 1986; 1: 509.
- KURTZMAN GJ, OZAWA K, COHEN B et al: Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 1987; 317: 287-94.
- KURTZMAN G, FRICKHOFEN N, KIMBALL J et al: Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 519-23.
- REID DM, REID TM, BROWN T et al: Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet* 1985; 1: 422-5.
- BURNOUF T: Safety aspects in the manufacturing of plasma-derived coagulation factor concentrates. *Biologicals* 1992; 20: 91-100.
- BROWN KE, HIBBS JR, GALLINELLA G et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330: 1192-6.

14. PILLAY D, PATOU G, HURT S et al: Parvovirus B19 outbreak in a children's ward. *Lancet* 1992; 339: 107-9.
15. BROWN KE, GREEN SW, MAYOLO JA et al: Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 1994; 343: 895-6.
16. MCOMISH F, YAP PL, JORDAN A et al: Detection of Parvovirus B19 in donated blood: a model system for screening by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 323-8.
17. PATTISON JR: Human parvovirus B19: the cause of an illness with an erythematous rash and a possible problem in pregnancy. *BMJ* 1994; 308: 149-50.
18. ANAND A, GRAV ES, BROWN T et al: Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 183-6.
19. BELL LM, NAIDES SJ, STOFFMAN PS et al: Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 485-91. ●
20. LEFRÈRE JJ, COUROUCE AM, GIROT R et al: Six cases of hereditary spherocytosis revealed by human parvovirus infection. *Br J Haematol* 1986; 62: 653-8.
21. LUBAN NL, KELLEHER JF, COHEN BJ: Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet* 1983; 2: 482-4.
22. WILLIAMS MD, COHEN BJ, BEDDALL AC et al: Transmission of human parvovirus B19 by coagulation factor concentrates. *Vox Sang* 1990; 58: 177-81.
23. AZZI A, CIAPPI S, ZAKVRZEWSKA K et al: Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Haematol* 1992; 39: 228-30.
24. MORFINI M, LONGO G, FERRINI PR et al: Hypoplastic anemia in a haemophiliac first infused with a solvent/detergent treated factor VIII concentrate: the role of human B19 parvovirus. *Am J Haematol* 1992; 39: 149-50.
25. PROWSE CV: Parvovirus B19 and blood products. *Lancet* 1994; 343: 1101.
26. LEFRÈRE JJ, BOUTARD P, COUROUCÉ AM et al: Familial human parvovirus infections. *Lancet* 1985; 1: 333-4.
27. MORGAN-CAPNER P, WRIGHT J, LONGLEY JP et al: Sex ratio in outbreaks of parvovirus B19 infection. *Lancet* 1987; 2: 98.
28. GROBE-BLEY A, EIS-HÜBINGER AM, KAISER R et al: Serological and virological markers of human parvovirus B19 infection in sera of hemophiliacs. *Thromb Haemost* 1994; 72: 503-7.
29. KURTZMAN GJ, MEYERS P, COHEN B et al: Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1988; 2: 1159-62.
30. LEFRÈRE JJ, MARIOTTI M, THAUVINM: B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-hemophilia concentrates. *Lancet* 1994; 343: 211-2.
31. LYON DJ, CHAPMAN CS, MARTIN C et al: Symptomatic parvovirus B19 infection and heat-treated factor IX concentrate. *Lancet* 1989; 1: 1085.
32. SANTAGOSTINO E, MANNUCCI PM, GRINGERI A et al: Eliminating parvovirus B19 from blood products. *Lancet* 1994; 343: 798.
33. MANNUCCI PM: Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993; 64: 197-203.
34. KASPER CK, LUSHER JM: Recent evolution of clotting factor concentrates for hemophilia A and B. *Transfusion* 1993; 33: 422-34.
35. LEFRÈRE JJ, COUROUCE AM, GIROT R, et al: Human parvovirus and thalassemia. *J Infect* 1986; 13: 45-9.
36. JONES JW, PETHER JV, FROST RW: Human parvovirus B19: hard to differentiate from infectious mononucleosis. *BMJ* 1994; 308: 595.
37. BERTRAND Y, LEFRÈRE JJ, LEVERGER G, et al: Autoimmune haemolytic anaemia revealed by human parvovirus linked erythroblastopenia. *Lancet* 1985; 2: 382-3.
38. WHITE DG, WOOLF AD, MORTIMER PP, et al: Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985; 1: 419-21.
39. SMOLENIEC JS, PILLAI M, CAUL EO, et al: Subclinical transplacental parvovirus B19 infection: an increased fetal risk?. *Lancet* 1994; 343: 1100-1.
40. HARRIS JW: Parvovirus B19 for the Hematologist. *Am J Hematol* 1992; 39: 119-30.
41. SOUTAR RL, BIRNIE DH, BENNET B, et al: Parvovirus B19 induced red cell aplasia in myelofibrosis. *Br J Haematol* 1993; 85: 623-4.
42. RAMAGE JK, HALE A, GANE E, et al: Parvovirus B19- induced red cell aplasia treated with plasmapheresis and immunoglobulin. *Lancet* 1994; 343: 667-8.
43. RAO SP, MILLER ST, COHEN BJ, et al: B19 parvovirus infection in children with malignant solid tumors receiving chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 225-7.
44. LEFRÈRE JJ, COUROUCÉ AM, MULLER JY, et al: Human parvovirus and purpura. *Lancet* 1985; 2: 730-1.
45. TSUDA H, MAEDA Y, NAKAGAWA K, et al: Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with prominent neutrophilia. *Br J Haematol* 1994; 86: 413-4.
46. LUBAN NLC: Human parvoviruses: implications for transfusion medicine. *Transfusion* 1994; 34: 821-7.
47. NIGRO G, ZERBINI M, KRZSZTOFIK A, et al: Active recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 343: 1260-1.
48. FINKEL TH, TROK TJ, FERGUSON PJ, et al: Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent?. *Lancet* 1994; 343: 1255-6.
49. OEDA E, SHINOARA K, INQUE H, et al: Parvovirus B19 infection causing severe peripheral blood thrombocytopenia and persistent viremia. *Am J Hematol* 1994; 45: 274-5.
50. GUO ZP, YU MW: Hepatitis C virus RNA in factor VIII concentrates. *Transfusion* 1995; 35: 112-6.
51. MOSLEY JW: Should measures be taken to reduce the risk of human parvovirus (B19) infection by transfusion of blood components and clotting concentrates?. *Transfusion* 1994; 34: 744-6.