
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO PARVOVÍRUS HUMANO B19, INCLUINDO A ANEMIA PERSISTENTE NA AIDS E EM OUTRAS FORMAS DE IMUNODEPRESSÃO.

CLINICAL PROBLEMS RELATED TO HUMAN PARVOVIRUS B19, INCLUDING PROTRACTED ANEMIA IN AIDS AND OTHER FORMS OF IMMUNODEFICIENCY

Sérgio Setúbal¹, Solange A Oliveira², Flávia De Angelis¹, Ana Cristina Seródio⁴, Jussara P Nascimento⁵

RESUMO

A descoberta acidental do parvovírus humano B19 em 1974 levou ao esclarecimento da etiologia de algumas síndromes clínicas já desde há muito conhecidas, e hoje comprovadamente associadas à infecção por este vírus. Com base na revisão da literatura, são descritas estas síndromes, bem como os eventos que permitiram associá-las ao parvovírus B19, na ordem aproximada em que ocorreram. A literatura brasileira foi também revista. O texto aborda também a infecção por parvovírus B19 no contexto da Aids e de outras formas de imunodepressão.

Palavras-chave: síndrome de imunodeficiência adquirida, parvovírus humano B19, hidropisia fetal, anemia falciforme, eritema infeccioso

ABSTRACT

The fortuitous discovery of Human Parvovirus B19 in 1974 made possible to establish the etiology of some long known clinical syndromes, now definitely linked to the infection with this virus. After a literature review, these syndromes are described, as well as the events that made possible to link them with parvovirus B19, in the approximate sequence in which these events occurred. Brazilian literature was also reviewed. The text also addresses parvovirus B19 infection in AIDS and other forms of immunodeficiency.

Keywords: acquired immunodeficiency syndrome; human parvovirus B19; hydrops fetalis; sickle cell anemia; erythema infectiosum

ISSN: 0103-0465

DST – *J bras Doenças Sex Transm* 13(4):55-60, 2001

INTRODUÇÃO

A descoberta acidental do parvovírus B19 em 1974, e a sua posterior associação a diversas síndromes clínicas desde há muito conhecidas veio resolver alguns antigos enigmas etiológicos: a causa do eritema infeccioso, ou quinta doença; a origem da crise aplásica transitória, evento único na história

mórbida dos indivíduos acometidos de anemia falciforme; a causa de certos casos de eritroblastose fetal não imune. Da mesma forma, o vírus foi associado com aplasias medulares eritrocitárias puras em indivíduos com Aids e outras formas de imunodepressão. Este artigo descreve, após revisão da literatura, as síndromes clínicas associadas a este vírus e as descobertas que permitiram estabelecer tal associação, procurando manter um nexos histórico e fisiopatogenético. As publicações brasileiras foram também revistas.

PARVOVÍRUS

Os parvovírus estão entre os menores vírus DNA existentes (*Parvum* é a palavra latina para significar pequeno): os vírus têm um diâmetro que varia entre 18 a 26 nanômetros e uma arquitetura simples, sendo constituídos inteiramente de proteí-

¹ Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFF.

² Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFF.

³ Graduanda em Medicina, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFF.

⁴ Graduanda em Medicina, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFF.

⁵ Doutora em Ciências (Microbiologia), Departamento do Desenvolvimento Tecnológico, BioManguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil.

na e de DNA de cadeia única. A família *Parvoviridae* abrange duas subfamílias, *Parvovirinae*, que compreende os vírus que infectam vertebrados, e *Densovirinae*, que inclui os que infectam insetos. Cada uma delas contém três gêneros. Os gêneros *Densovirus*, *Iteravirus* e *Contravirus*, da família *Densovirinae*, não têm interesse para a medicina humana, a não ser talvez na produção de antígenos recombinantes, uma vez que a obtenção de antígenos por cultivo do principal parvovírus humano, o parvovírus B19, é difícil. Os *Parvovirinae* compreendem: os gêneros *Parvovirus*, *Dependovirus* e *Erythrovirus*. Os *Parvovirus* conseguem replicar-se de forma autônoma, enquanto que os *Dependovirus* dependem da presença de um vírus auxiliar, que é geralmente (mas nem sempre) um adenovírus, donde serem chamados também adeno-associados. Os *Erythrovirus* replicam-se apenas em células eritróides.

O parvovírus B19 é o único *Parvoviridae* considerado patogênico para seres humanos: infecta e destrói precursores eritróides, sendo, por este motivo, incluído no gênero *Erythrovirus*, do qual é a espécie-tipo. Yvonne Cossart *et al.* descobriram-no acidentalmente em 1974, quando tentavam detectar HBsAg em lotes de soro humano. A detecção deste antígeno era feita submetendo os soros dos lotes a contra-imunoelectroforese (CIE) frente a outros soros humanos, usados como fonte de anticorpo. Os soros positivos para HBsAg eram novamente testados por hemaglutinação e radioimunoensaio, empregando soros de origem animal como fonte de anticorpo. Inesperadamente, um dos soros positivos por CIE, o de número 19 no lote B, não mostrou, ao contrário do que seria de esperar, nenhuma reatividade quando testado por hemaglutinação ou radioimunoensaio, técnicas muito mais sensíveis. Cossart *et al.* retiraram o fragmento do gel onde se formara a linha de precipitação na CIE, e submeteram-no à microscopia eletrônica, verificando a presença de partículas virais de 23 nanômetros, muito semelhantes a parvovírus. Supuseram então, acertadamente, estar diante de um novo parvovírus humano, não reconhecido pelos antissoros de origem animal que tinha empregado. A denominação B19 tem assim origens históricas. O novo vírus, não reagia também com antissoros humanos contra vírus adenoassociados, nem com antissoros contra parvovírus murinos. Testando novamente os soros de todos os lotes, obtidos geralmente de indivíduos ingleses adultos, Cossart *et al.* demonstraram que 30% deles tinham anticorpos contra o vírus. Estes pesquisadores denominaram *serum-parvovirus-like particle* ao novo vírus, em decorrência de sua aparência. Entretanto, uma década mais tarde, a caracterização do material genético de partículas presentes no soro de crianças com crise aplástica transitória (veja abaixo) como sendo constituído de DNA de cadeia simples permitiu a apropriada classificação do agente como um membro da família *Parvoviridae*.

Dois anos depois de descoberto por Cossart *et al.*, o vírus foi novamente identificado em dois doadores de sangue, e seis anos depois, em dois soldados britânicos que retornavam da África, acometidos de doença inespecífica febril. Mais tarde, investigadores britânicos detectaram, usando radioimunoensaio com anticorpos monoclonais, a presença de anticor-

pos IgG contra o novo parvovírus em 61% dos doadores de sangue. O parvovírus B19 determina em muitas ocasiões infecção assintomática ou doença febril inespecífica. Não obstante, o vírus foi posteriormente associado a síndromes e quadros clínicos específicos.

No Brasil, a primeira menção à infecção por parvovírus B19 parece ter sido feita por Yoshida e Gaspar, que encontraram anticorpos por contra-imunoelectroforese em alguns doadores de sangue do Rio de Janeiro, em 1983. Nogueira, em 1985, também no Rio de Janeiro, encontrou anticorpos anti-B19 por radioimunoensaio em três soros de mulheres grávidas, enviados para detecção de anticorpos contra rubéola. Aparentemente, nenhum destes autores publicou os seus achados, sendo apenas citados por Silva Cruz *et al.*

Em 1988, Nascimento *et al.* relataram, no IV Congresso Brasileiro de Virologia, uma prevalência de anticorpos IgG de 52% nos adultos entre 20 e 30 anos no Rio de Janeiro. Estes dados foram refinados e posteriormente publicados. Segundo estes autores, a presença de anticorpos IgG contra B19 variava, em amostras de soro colhidas entre 1985 e 1986, de 35% em crianças com menos de 5 anos, até 80%, em crianças entre 11 e 15 anos. A prevalência em indivíduos maiores que 50 anos era maior que 90%. Em 1990 Freitas *et al.* publicam um estudo em Belém do Pará, pesquisando a soroprevalência em habitantes de Belém e em tribos amazônicas. Havia imunidade prévia em 42,6% da população urbana de Belém, mas em apenas 4,7 a 10,7% dos índios.

Num trabalho de revisão feito em 1996, Freitas *et al.* descrevem a ocorrência, ao lado da sazonalidade anual, de um padrão epidemiológico cíclico, caracterizado por alguns anos de altas taxas de infecção, seguidos por períodos com baixa atividade viral. Um estudo epidemiológico de doenças exantemáticas, levado a cabo em Niterói, RJ, detectou um aumento do número de casos de parvovírus B19 entre agosto de 1998 e dezembro de 1999.

CRISE APLÁSTICA TRANSITÓRIA (CAT)

A primeira síndrome clínica indubitavelmente associada ao parvovírus B19 foi a CAT, acometendo pacientes com doença falciforme. Em 1981, viremias por parvovírus foram descritas em duas crianças em uma clínica em Londres, levando Pattison *et al.* a procurarem infecção aguda em mais de 800 soros estocados. Surpreendentemente, foram encontradas antigenemia ou soroconversão em seis outras amostras, que eram todas similares pelo fato de pertencerem a crianças portadoras de anemia falciforme, imigrantes da Jamaica, que tinham sido admitidas com complicações da CAT. Também em 1981, a soroconversão, a subida significativa dos títulos ou a presença de partículas virais foram demonstradas em 24 de 28 soros obtidos de crianças jamaicanas portadores de anemia falciforme, acometidas de CAT, com a qual o vírus foi, finalmente, associado como agente causal. Nos pacientes com CAT o vírus pode ser demonstrado no plasma por microscopia eletrônica durante a crise, e há sempre evidência de soroconversão durante a convalescença — ocasião em que o vírus não é mais

detectável. Sabe-se hoje que a invasão direta e a destruição dos progenitores eritróides na medula óssea resultam na interrupção transitória da eritropoiese. As manifestações clínicas de anemia aguda ocorrem apenas nos pacientes com grande taxa de reposição de eritrócitos (tal como ocorre na doença falciforme e em outras anemias hemolíticas), isto é, naqueles indivíduos cujas hemácias têm uma vida curta. Em pessoas normais, nas quais os eritrócitos circulam por 120 dias, a infecção resolve espontaneamente antes que surjam quaisquer sintomas hematológicos.

O parvovírus B19 é considerado a mais importante causa de CAT em pacientes com doença falciforme. A CAT, devida ao parvovírus B19 também foi descrita em uma ampla gama de outros distúrbios hemolíticos, como a esferocitose hereditária, talassemia, distúrbios das enzimas eritrocitárias (como deficiência de piruvato quinase) e anemias hemolíticas auto-imunes. Uma CAT pode ser a primeira manifestação de uma doença hemolítica num paciente que tinha até então estado bem controlado. Também pode ocorrer CAT em certas condições marcadas por um “stress eritrocitário”, tais como hemorragias, malária, anemia ferropriva, ou no período que se segue ao transplante de medula óssea. Anemia aguda, seguindo-se à infecção pelo parvovírus B19, também foi descrita em pessoas normais, mas, apesar de que uma queda no hematócrito ocorre mesmo em voluntários normais, habitualmente a boa reserva eritrocitária impede o aparecimento de sintomas hematológicos.

Embora sofrendo de uma doença que é, afinal, autolimitada, o paciente com CAT pode progredir para uma situação crítica, ou mesmo para o óbito. Sinais e sintomas incluem não somente dispnéia e cansaço decorrentes da anemia progressiva, mas também confusão mental e evidência de insuficiência cardíaca congestiva. A infecção pelo parvovírus é frequentemente associada a alterações de outras linhagens medulares que não a eritrocitária: graus diversos de neutropenia e trombocitopenia, devida ao efeito sobre os megacariócitos, não são incomuns. Alguns pacientes evoluem com necrose maciça da medula óssea. -

Durante a CAT, o paciente está agudamente infectado e elimina enormes quantidades de vírus por via respiratória, constituindo-se numa fonte potencial de infecção nosocomial. Uma contagem de reticulócitos zero ou baixa num paciente com anemia hemolítica hereditária deve chamar a atenção para a possibilidade de CAT devida ao parvovírus B19, indicando a realização de testes sorológicos. Do ponto de vista do epidemiologista hospitalar, a presteza do diagnóstico diminuirá o risco de um possível surto nosocomial.

O tratamento da CAT é simples e consiste na transfusão de concentrado de hemácias, embora possa haver alguma vantagem teórica no emprego do sangue total, uma vez que metade dos doadores do Rio de Janeiro têm anticorpos anti-B19, o que possivelmente aceleraria a cura da infecção.

ERITEMA INFECCIOSO

Em 1983, um surto de eritema infeccioso eclodiu num subúrbio ao norte de Londres, e um novo teste para IgM ligou

claramente esta doença exantemática infantil desde há muito conhecida, à primoinfecção pelo B19. O advento de técnicas de detecção de anticorpos da classe IgM tornou mais fácil determinar que o parvovírus B19 é o único agente etiológico desta benigna, antiga, e comum doença exantemática infantil. O eritema infeccioso, doença descrita no final do século XVII, é também conhecida como quinta doença, ou megalocitose infecciosa. Não há sintomas de origem hematológica .

No Brasil, a associação comprovada entre os eritema infeccioso e a infecção por parvovírus B19 foi feita em Belém do Pará. Nesta cidade, o B19 foi associado à doença exantemática de uma forma geral por Freitas *et al.* e ao eritema infeccioso em particular por Miranda *et al.*, que estudaram casos ocorridos entre os anos 1984 e 1987, sempre no segundo semestre, ao contrário do que ocorre no Rio de Janeiro. Em outro estudo, publicado em 1990, Freitas *et al.* afirmam que, em Belém, deve-se ao B19 um quarto dos exantemas não causados por rubéola, sarampo ou arbovírus. Os mesmos resultados não se repetiram em estudos feitos em 1993 e em 1999. No primeiro destes trabalhos, a taxa de infecção recente em 42 pacientes com exantema inexplicado foi de 4,8% e a imunidade prévia de 26,2%. Não foram encontrados anticorpos em crianças menores que um ano, e a maior soroprevalência ocorreu na faixa etária entre 6 e 15 anos. No estudo de 1999, os autores notam 84,5% de imunidade prévia em mulheres gestantes.

Em 1996 Cubel *et al.* demonstraram infecção por B19 em apenas 27 de 1095 casos de doença exantemática notificados como sarampo (segundo critérios que se baseavam na presença de febre, exantema, e de um dos seguintes sinais, coriza, conjuntivite, tosse). Destes 1095 casos, o sarampo foi confirmado em 52, a rubéola em 476 e a infecção por B19 em 27. A sazonalidade do B19 acompanhou a da rubéola, com casos na segunda metade do ano, no final do inverno e no início da primavera.

Em 1996, Oliveira *et al.* publicaram um estudo clínico e epidemiológico de 24 casos de infecção por B19, detectados pela presença de IgM em enzima-imunoensaio de captura, durante vigilância epidemiológica de doenças exantemáticas feita entre março de 1994 até novembro de 1995 em Niterói, RJ. Sinais clássicos de eritema infeccioso (“sinal da bofetada”) foram descritos em apenas oito dos pacientes, todos crianças. Também oito pacientes, seis adultos e duas crianças, apresentaram poliartropatia simétrica, mais freqüente em mulheres. Os autores alertam para a impossibilidade de diagnóstico clínico, e para a necessidade de considerar a infecção por B19 em casos de artrite reumatóide em início.

ERITROBLASTOSE FETAL

O B19 foi encontrado numa criança hidrópica e a semelhança clínica entre a quinta doença e a rubéola, assim como a propensão das parvovirose animais causarem perda fetal levou à descoberta do papel do parvovírus como determinante de doença fetal na espécie humana. Quando infecta mulheres grávidas, o parvovírus B19 pode levar a grave dano fetal, a despeito de seu pouco ou talvez nenhum potencial teratogêni-

co. Durante a vida fetal, particularmente no segundo trimestre, há normalmente um grande aumento na massa eritrocitária fetal. O feto infectado, incapaz de manter a taxa de eritropoiese necessária a tal aumento, desenvolve grave anemia intrauterina, que habitualmente determina insuficiência cardíaca fetal (para a qual também contribui um certo grau de miocardite) e anasarca, num quadro chamado eritroblastose fetal, ou hidropisia fetal não imune.

Em 1990, Nascimento *et al.* descrevem pela primeira vez no Brasil a infecção por B19 em um feto hidrópico do Rio de Janeiro. A infecção durante a gravidez depende da taxa de imunidade entre as mulheres em idade fértil, que parece ser alta no Brasil. Como já foi dito, uma das primeiras menções ao parvovírus B19 em nosso país foi a de Nogueira, em 1985, também no Rio de Janeiro, que encontrou anticorpos IgG em três soros de mulheres grávidas, enviados para o diagnóstico de rubéola. Segundo alguns estudos, a taxa de imunidade nas mulheres brasileiras em idade fértil está entre 30% e 60%, podendo atingir até 84%.

Em 1996, Cubel *et al.* publicam uma revisão de 23 casos de hidropsia fetal não imunológica, submetendo à hibridização *in situ* e *dot-blot* os espécimes de pulmões e fígados fetais estocados em parafina no Instituto Fernandes Figueira, no Rio de Janeiro. Os seis casos encontrados de infecção por parvovírus, que tinham ocorrido entre 1974 e 1988, sempre na segunda metade do ano, foram confirmados por PCR, e pela presença do vírus à microscopia eletrônica. Neste mesmo ano de 1996, Garcia *et al.* demonstram que as causas infecciosas de hidropsia fetal predominaram sobre as imunológicas no Instituto Fernandes Figueira entre 1954 e 1992.

ANEMIA PERSISTENTE NOS IMUNODEPRIMIDOS

A presença de imunodepressão (inclusive a determinada pela Aids) pode resultar no aparecimento de anemia. O mecanismo que opera aqui é o prolongamento da infecção por tempo superior ao da duração normal das hemácias, pela incapacidade imunológica de responder à infecção. A infecção persistente pelo parvovírus B19 foi diagnosticada pela primeira vez em uma criança anêmica e imunossuprimida, na qual a viremia foi detectada em múltiplos espécimes de soro, obtidos seqüencialmente. Também é marcante a similaridade entre o efeito citopático do vírus em cultura de células e a aparência do aspirado de medula óssea dos pacientes imunodeprimidos infectados. A partir daí, muitos trabalhos associando anemia crônica em pacientes imunodeficientes à infecção pelo parvovírus humano B19 se sucederam. Por volta de 1990 começaram a surgir os primeiros relatos de anemia devida à infecção persistente por parvovírus em pacientes com Aids. A anemia crônica por parvovírus B19 pode inclusive apresentar-se como a primeira manifestação da Aids. A literatura brasileira sobre infecção por B19 em pacientes imunodeprimidos é escassa ou inexistente.

Em pessoas acometidas de Aids, a imunodeficiência torna a infecção crônica. A destruição das células progenitoras eritrói-

des, persistindo além da longevidade máxima das hemácias, resulta em anemia grave e prolongada, que responde à administração de imunoglobulina humana padrão. A anemia determinada pelo B19 nestes pacientes pode não ser tão grave quanto a dos indivíduos com anemia hemolítica constitucional prévia, mas tende a prolongar-se no tempo. As manifestações clínicas serão as de uma aplasia ou hipoplasia medular restrita à serie vermelha. O quadro histopatológico medular é de aplasia eritróide, com hipocelularidade e com a presença de pró-eritroblastos gigantes, dotados de inclusões intranucleares vítreas com região clara central e variavelmente eosinofílicas, com citoplasma freqüentemente vacuolado (células “em lanterna”). A anemia conseqüente à insuficiência medular pode durar meses ou anos e, no paciente com Aids, confunde-se com as anemias de outras causas que comumente complicam o seu curso clínico.^{37-41,44,45}

O diagnóstico da infecção por parvovírus B19 pode apresentar dificuldades no paciente imunodeficiente. Embora a prevalência de anticorpos IgM e IgG pareça ser maior nos pacientes com Aids do que na população em geral, num determinado doente com aplasia pura de células vermelhas, os anticorpos podem ser totalmente ausentes, ou apresentarem-se apenas sob a forma de baixos títulos de IgM. O diagnóstico exige por este motivo recursos laboratoriais como PCR, hibridização *in situ*, *dot blot*, e imunoistoquímica com anticorpos monoclonais.

Apesar das dificuldades mencionadas, o diagnóstico da infecção por parvovírus B19 como causa da anemia crônica da Aids é importante por vários motivos: (1) permitir o uso de AZT em dose plena; (2) não submeter o paciente a manobras invasivas iatrogênicas na tentativa de esclarecer a causa a anemia; (3) impedir que o paciente dissemine a infecção para outros pacientes imunodeficientes (com os quais convive em enfermarias e ambulatórios) ou para mulheres grávidas, no lar. Além do mais, o tratamento com gamaglobulina, embora eficaz, é caro e não pode ser feito como teste terapêutico. Também o efeito de certos medicamentos empregados inadvertidamente na tentativa de tratar a anemia, como a eritropoietina podem ser desastrosos.

O tratamento da anemia pode ser feito com a aplicação intravenosa de gamaglobulina humana padrão, que geralmente contém anticorpos em quantidade suficiente para debelar a viremia. As doses, que apresentam certa variação conforme o autor, ficam em torno de 400 mg/kg, feitas durante 1 a 5 dias. O tratamento é repetido em caso de recaída. Os pacientes com contagens de células CD4 superior a 300/mm³ tendem a apresentar respostas estáveis, sem recorrências. Os mais imunodeficientes em geral recaem, e exigem novo tratamento, ou profilaxia.

CONCLUSÃO

As causas comuns de anemia em pacientes com Aids, como infecções por micobactérias e citomegalovírus, linfomas, tratamentos com zidovudina e sulfas, além da ação do

próprio HIV na medula óssea, deve-se somar a infecção persistente pelo parvovírus B19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERNS, K.I. Parvoviridae: The viruses and their replication. In: Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, P.M. *et al.* **Fields Virology**, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
2. Brown, K.E. Parvovirus B19. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. Mandell, Douglas and Bennett's **Principles and Practice of Infectious Diseases**, 5th ed., Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2000.
3. Cossart, Y.E., Field, A.M., Cant, B. *et al.* Parvovirus-like particles in human sera. **Lancet** 1(7898): 72-3. 1975
4. Clewley, J.P. Biochemical characterization of a human parvovirus. **J. Gen. Virol.** 65(1):241-5. 1984
5. Summers, J., Jones, S.E., Anderson, M.J. Characterization of the genome of the agent of erythrocyte aplasia permits its classification as a human parvovirus. **J. Gen. Virol.** 64(2): 2527-32. 1983
6. Paver, W.K., Clarke, S.K. Comparison of human fecal and serum parvo-like viruses. **J. Clin. Microbiol.** 4(1): 67-70. 1976
7. Shneerson, J.M., Mortimer, P.P., Vandervelde, E.M. Febrile illness due to a parvovirus. **Br. Med. J.** 280(6231):1580. 1980
8. Cohen, B.J., Mortimer, P.P., Pereira, M.S. Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum parvovirus-like virus. **J. Hyg. (London)** 91(1):113-30. 1983
9. Silva Cruz, A., Serpa, M.J., Barth, O.M. *et al.* Detection of the human parvovirus B19 in a blood donor plasma in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** 84(2):279-80. 1989
10. Nascimento, J.P., Buckley, M.M., Brown, K.E. *et al.* The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo 32(1): 41-5. 1990
11. Freitas, R.B., Wong, D., Boswell, F. *et al.* Prevalence of human parvovirus (B19) and rubellavirus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil. **J. Med. Virol.** 32(4):203-8. 1990
12. Freitas, R.B., Miranda, M.F.R., Linhares, A.C. Epidemiology and clinical features of parvovirus B19 infection in the Amazon region. Brief review. **Virus Rev. Research** 1:61-6. 1996
13. Castro S.T., Galvão A.D., Garcia B.F., *et al.* Parvovirose Humana: estudo clínico e epidemiológico. **Braz. J. Infect. Dis.** 3(Suppl 2):55. 1999
14. Pattison, J.R., Jones, S.E., Hodgson, J. *et al.* Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia [letter]. **Lancet** 1(8221):664-5. 1981
15. Serjeant, G.R., Topley, J.M., Mason, K. *et al.* Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. **Lancet** 2(8247):595-7. 1981
16. Brown K.E., Young N.S., Liu J.M. Molecular, cellular and clinical aspects of parvovirus B19 infection. **Critical Reviews of Oncology and Hematology** 16(1):1-31. 1994
17. Timuragaoglu, A., Sürücü, F., Nalçaci, M. *et al.* Anemia and thrombocytopenia due to parvovirus B-19 infection in a pregnant woman. **J. Med.** 28(3-4):245-9. 1997:
18. Lervez, M., Morinet, F. Parvovirus B19. Editions Techniques. **Encyclopédie Médico-Chirurgicale.** (Paris-France), Maladies infectieuses, 8-050-I-10. 1994
19. Cubel, R.C., Valadão, M.C., Pereira, W.V. *et al.* Aplastic crisis due to human parvovirus B19 infection in hereditary hemolytic anaemia. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo 34(5):479-82. 1992
20. Nascimento, J.P., Buckley, M.M., Cruz, A.S. *et al.* Antibodies to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro. **IV Encontro Nacional de Virologia**, São Lourenço, Brasil, Abstract n°. A73, página 108. 1988
21. Pereira, R.F.A., Hecksher, A., Cubel, R.C.N. *et al.* Estudo da infecção pelo parvovírus humano B19 em pacientes portadores de anemias hemolíticas constitucionais do IEH-ASC. **XXV Jornada de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, Brasil, 1994
22. SantAnna, A.L.M., Pereira, M.C.J., Paula, M.T.M. *et al.* Crise aplástica pelo parvovírus Humano B19 em paciente portadora de anemia hemolítica hereditária. **Rev. Inst. Est. Hem. "Arthur Siqueira Cavalcanti"** 12(1/2):56-9. 1995
23. Anderson, M.J., Jones, S.E., Fisher-Hoch, S.P. *et al.* Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? **Lancet** 1(8338):1378. 1983
24. Freitas, R.B., Linhares, A.C., Miranda, M.F. *et al.* Novo agente de doença exantemática na Amazônia: o parvovírus "B19". **Boletim Epidemiológico (Rio de Janeiro)** 20:104. 1998
25. Miranda, M.F.L., Linhares, A.C., Shirley, J.A. Fifth disease in children living in Belém, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 31:359-62. 1989
26. Freitas, R.B., de Miranda, M.F., Shirley, J. *et al.* Parvovirus B19 antibodies in sera of patients with unexplained exanthemata from Belém, Pará, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** 88(3):497-9. 1993
27. Freitas, R.B., Gusmão, S.R.B., Durigon, E.L. *et al.* Survey of Parvovirus B19 in a Cohort of Pregnant Women in Belém, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.** 3(1):6-14. 1999
28. Cubel, R.C., Siqueira, M.M., Santos, E.O. *et al.* Human parvovirus B19 infections among exanthematic diseases notified as measles. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 1996: 30(1):15-20, 1996.
29. Oliveira, S.A., Brandão, A.B., Fernandes, D.G. *et al.* Human parvovirus B19 infection: clinical and epidemiological study of 24 cases. **Rev. Inst. Med. Trop.** Sao Paulo 38(5):323-7. 1996
30. Anderson, M.J., Khouam, M.N., Maxwell, D.J. *et al.* Human parvovirus and *hydrops fetalis* [letter]. **Lancet** 1(8584) 535. 1988
31. Hall, S.M., Cohen, B.J., Mortimer, P.P. *et al.* Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. **Br. Med. J.** 1990: 300:1166-70.
32. Cubel, R.C., Garcia, A.G., Pegado, C.S. *et al.* Human parvovirus B19 infection and hydrops fetalis in Rio de Janeiro, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** 91(2):47-51. 1996
33. Nascimento, J.P., Pegado, C.S., Garcia, A.P. B19 infection and hydrops fetalis in Rio de Janeiro, Brazil. In: **International Congress of Virology**, 8, Berlim, Abstract p. 240. 1990.
34. Garcia, A.G.P., Pegado, C.S., Ramos, H.I.B. *et al.* Non-immunologic hydrops fetalis - study of 86 autopsies. **Trop. Doct.** 26(2):78-9. 1996
35. Kurtzman, G., Ozawa, K., Hanson, G.R. *et al.* Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. **N. Eng. J. Med.** 317(5):287-94. 1987
36. Abkowitz, J.L., Brown, K.E., Wood, R.W. *et al.* Clinical Relevance of Parvovirus B19 as a cause of Anemia in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. **J. Infect. Dis.** 176:269-73. 1997
37. Frickhofen, N., Abkowitz, J.L., Safford, M. *et al.* Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. **Annals of Internal Medicine** 113(12):926-33. 1990

38. Chrystie, I.L., Almeida, J.D., Welch, J. Electron microscopic detection of human parvovirus (B19) in a patient with HIV infection. **J Med Virol** 30(4): 249-52. 1990
39. Mitchell, S.A., Welch, J.M., Weston-Smith, S. *et al.* Parvovirus infection and anaemia in a patient with AIDS: case report. **Genitourin Med** 66(2): 95-6. 1990
40. de Mayolo, J.A., Temple, J.D. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection in a man with HIV infection. **South Med J** 83(12): 1480-1. 1990
41. Griffin, T.C., Squires, J.E., Timmons, C.F. *et al.* Chronic human parvovirus B19-induced erythroid hypoplasia as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. **J Pediatr** 118(6): 899-901. 1991
42. Brown, K.E., Young, N.S. Human Parvovirus B19: Pathogenesis of Disease. In: Anderson, L.J., Young, N.S. **Human Parvovirus B19. Monographs in Virology**, vol. 20, Basel, Karger, 1997.
43. Koduri, P.R. Novel cytomorphology of the giant proerythroblasts of parvovirus B19 infection. **Am J Hemato** 58(2): 95-9. 1998
44. Naides, S.J., Howard, E.J., Swack, N.S. *et al.* Parvovirus B19 infection in human immunodeficiency virus type 1-infected persons failing or intolerant to zidovudine therapy. **J Infect Dis** 168(1): 101-5. 1993
45. Kurtzman, G., Young, N. Viruses and bone marrow failure. **Baillieres Clin Haematol** 2(1): 51-67. 1989
46. Nigro, G., Luzi, G., Fridell, E. *et al.* Parvovirus infection in children with AIDS: high prevalence of B19-specific immunoglobulin M and G antibodies. **AIDS** 6(7): 679-84. 1992
47. Aguiar, F.S., Lopes, D.P., Bazin, A.R. *et al.* Human parvovirus B19 infection in HIV-positive patients. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop** 34(3): in press. 2001
48. Liu, W., Ittmann, M., Liu, J. *et al.* Human parvovirus B19 in bone marrows from adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparative study using in situ hybridization and immunohistochemistry. **Hum Pathol** 28(7): 760-6. 1997
49. Borkowski, J., Amrikachi, M., Hudnall, S.D. Fulminant parvovirus infection following erythropoietin treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Arch Pathol Lab Med** 124(3): 441-5. 2000
50. Zuckerman, M.A., Williams, I., Bremner, J., Cohen, B., Miller, R.F. Persistent anaemia in HIV-infected individuals due to parvovirus B19 infection **AIDS** 8(8): 1191-2. 1994
51. Koduri, P.R., Kumapley, R., Valladares, J. *et al.* Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin—a report of eight patients. **Am J Hematol** 61(1): 16-20. 1999
52. Zuckerman, M.A., Williams, I., Bremner, J. *et al.* Persistent anaemia in HIV-infected individuals due to parvovirus B19 infection [letter]. **AIDS** 8 (8):1191-2. 1994

Endereço para correspondência:

Sérgio Setúbal

Rua Marquês de Paraná, 303, Centro,
24030-210 Niterói, RJ.

E-mail: labutes@cremerj.com.br

Carta ao Editor

CORNELL
UNIVERSITY

NEW YORK
PRESBYTERIAN
HOSPITAL

**Joan and Sanford I. Weill
Medical College**

Steven S. Witkin, Ph.D.
*Professor of Immunology
Director, Division of Immunology
and Infectious Diseases
Director, Immunology and Microbiology Testing Unit*

515 East 71st Street
New York, NY 10021
Telephone: 212-746-3167
Fax: 212-746-8799
E-mail: switkin@mail.med.cornell.edu

June 18, 2001

Prof. Dr. Mauro Romero Leal Passos
Universidade Federal Fluminense
Rua Hernani Mello, 101-Anexo
CEP 24210-130-Niteroi-RJ
Fax 011 55 21 719 2588

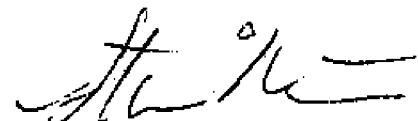
Dear Dr. Passos,

I have been very pleased to receive issues of your journal, DST, *Jornal Brasileiro de Doencas Sexualmente Transmissiveis*. It contains high quality scientific articles and reviews of major interest that cannot be found in other journals. In addition, it is most important for STD specialists to be kept informed as to the latest developments in this field in the very large and very important country of Brazil.

I will be happy to contribute manuscripts to this journal in the near future.

Congratulations on your superb efforts.

Sincerely,



Prof. Steven Witkin