

Artigo de Revisão/Review Article

Infecção congénita por parvovírus B19 Congenital parvovirus B19 infection

Ana Paula Machado*

Hospital de S. João, Porto

ABSTRACT

Human parvovirus B19 is a single-stranded DNA virus that has a potent cytotoxic effect to erythroid progenitor cells. Maternal infection during pregnancy may cause serious fetal complications, including anemia, hydrops and death. Close surveillance, together with early diagnosis and treatment are essential factors in prevention of these complications. Peak systolic flow velocity of the middle cerebral artery is a non-invasive procedure that has a high sensitivity in diagnosis of fetal anemia. Intrauterine transfusion is currently the only available treatment. When close to term, elective termination of pregnancy must be considered.

INTRODUÇÃO

O parvovírus B19 (PB19) é um vírus ADN de cadeia única, responsável pelo eritema infeccioso, doença exantemática frequente na criança também designada como 5ª doença. Este vírus foi descoberto acidentalmente em 1975, no soro de dadores de sangue, durante a pesquisa orientada para o vírus da hepatite B. Considerado patogénico para a espécie humana desde 1980, apresenta manifestações clínicas muito variadas, nomeadamente eritema infeccioso na criança, poliartropatia no adulto, infecções persistentes nos indivíduos imunodeprimidos e receptores de transplantes, crise aplásica transitória em pacientes com anemia crónica e hidròpsia/morte fetal na infecção intra-uterina.

A anemia induzida pelo PB19 tem pouco significado clínico em crianças e adultos saudáveis, mas pode ser crítica no feto, particularmente antes das 20 semanas de gestação, e em pacientes com doenças he-

matológicas, nomeadamente anemia de células falciformes, esferocitose hereditária e talassemia¹.

O PB19 infecta apenas a espécie humana e caracteriza-se por ter uma especificidade particular pela linha celular eritróide. O antigénio P, presente na superfície dos glóbulos rubros, funciona como receptor celular para o vírus.

A incidência anual de infecção por PB19 na gravidez é estimada em cerca de 1/400 gestações². Aproximadamente 50-65% das mulheres em idade reprodutiva desenvolveram previamente imunidade para o vírus³. Existem surtos desta infecção cada 4-5 anos, mais frequentes na primavera, e que podem ter uma duração superior a 6 meses. A imunidade conferida pela exposição dura para toda a vida.

A prevalência da infecção por PB19 é máxima na infância, pelo que o risco de infecção aguda no adulto depende geralmente do contacto com crianças. As grávidas susceptíveis com risco mais elevado são aquelas que têm filhos com 6-7 anos, especialmente se mais do que um filho nessa faixa etária, ou trabalhadoras em estabelecimentos de ensino pré-escolar e

*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

primeiro ciclo³. Como o risco de adquirir a infecção é máximo na exposição domiciliária, as estratégias para diminuir a exposição ocupacional, nas mulheres susceptíveis, mostraram-se ineficazes.

A transmissão do PB19 faz-se principalmente por via respiratória, mas em situações raras pode ser efectuada por derivados do sangue ou por passagem transplacentar. O período de incubação é de 15 dias e a possibilidade de contágio é máxima uma semana antes do início dos sintomas. Nesta fase de replicação vírica, o paciente pode encontrar-se assintomático ou desenvolver febre, mal-estar, mialgias e cefaleias. Uma segunda fase da doença, já não transmissível, é caracterizada pelo eritema e artralgia, surge duas semanas após o contágio e dura cerca de 3-4 dias.

Na resposta imunológica à infecção, os anticorpos IgM específicos aparecem no início da fase de virémia e aumentam até aos últimos dias desta fase. Os anticorpos IgG aparecem no final da segunda semana. Algumas das manifestações clínicas típicas da infecção por PB19 são atribuíveis ao aumento plasmático das imunoglobulinas.

INFECÇÃO MATERNA

O PB19 causa uma infecção aguda, geralmente auto-limitada, que em 20-25% dos adultos é assintomática. A manifestação clínica mais comum é o eritema infeccioso, frequente nas crianças mas só esporadicamente presente no adulto. Na primeira fase da infecção surgem febre, mal-estar e cefaleias, que são seguidos em 1-4 dias por um eritema bifásico: inicialmente uma erupção malar eritematosa fotossensível, com halo de palidez na periferia, que não atinge o nariz nem a região periorbitária e que se estende para o tronco e membros uma semana depois, sob a forma de *rash* maculopapular. Este *rash* torna-se progressivamente menos perceptível mas pode recorrer durante algumas semanas. O início desta manifestação coincide com o aparecimento em circulação de IgM anti-PB19, o que sugere mediação imunológica na origem do *rash*⁴.

O sintoma mais comum no adulto é a artropatia, que afecta 60-80% dos indivíduos, dura 1-3 semanas e desaparece sem deixar sequelas. A artropatia apresenta-se como uma poliartralgia simétrica, que afecta

as articulações periféricas, nomeadamente mãos, punhos, tornozelos e joelhos. O início da artralgia coincide com o aumento dos anticorpos IgM anti-PB19, o que a relaciona também com a mediação imunológica⁴.

O vírus tem uma elevada afinidade por células do sistema hematopoiético, preferencialmente pela linha celular eritróide, causando hemólise e aplasia medular. Os pacientes infectados desenvolvem anemia e crise aplásica transitória, que cursa sem consequências em crianças e adultos saudáveis.

O PB19 pode infectar outras linhas celulares, nomeadamente leucócitos e megacariócitos, causando neutropenia e trombocitopenia, e miócitos, podendo originar miocardite⁵.

Estudos hematológicos revelam que após a infecção por PB19 existe uma reticulocitopenia transitória associada a diminuição da concentração da hemoglobina, linfopenia, neutropenia e diminuição da contagem de plaquetas. A morfologia da medula óssea revela uma depleção marcada das células precursoras eritróides^{6,7}. A eritropoetina aumenta rapidamente após o pico da virémia, que coincide com a perda de precursores eritróides da medula óssea. A concentração de eritropoetina diminui para valores normais entre o 14º e 17º dia após infecção, coincidindo com o aumento de unidades formadoras de glóbulos rubros no sangue periférico. Nesta fase da doença, a concentração de hemoglobina ainda se mantém reduzida.

Nos adultos saudáveis, sendo esta infecção autolimitada, a recuperação hematológica faz-se progressivamente até ser atingida a normalidade. No entanto, em doentes com anemia hemolítica crónica esta paragem transitória da eritropoiese pode levar a crises aplásicas.

As raras situações de atingimento do miocárdio são transitórias, mas implicam avaliação e vigilância cardíaca por vezes prolongada.

INFECÇÃO FETAL

A gravidez não afecta o curso natural da infecção por PB19, mas a infecção pode ter um efeito desastroso sobre a gravidez. Não está descrita a existência de transmissão fetal se a mãe se encontra imunizada no

momento da exposição. Durante a infecção materna, a transmissão vertical ao feto varia entre 17 e 33% dos casos^{8,9}. Apesar de ser difícil de determinar o momento preciso da transmissão ao feto, é provável que a passagem se dê na fase de maior carga vírica, mesmo em estádios precoces da gestação¹⁰. O receptor celular do PB19 existe em abundância nos tecidos placentares desde fases precoces da gravidez¹¹. Mesmo que a infecção ocorra no início da gravidez, ela pode persistir até ao termo ou após o nascimento.

O risco de desfecho fetal desfavorável é globalmente de cerca de 10%, estando substancialmente aumentado se a infecção ocorre nas primeiras 20 semanas de gestação¹². A infecção no 1º trimestre pode resultar em morte embriofetal, tendo sido constatada a presença de PB19 em 2-3% de abortamentos espontâneos¹³. A perda espontânea de fetos afectados com PB19 antes das 20 semanas é de cerca de 14,8% e após as 20 semanas 2,3%¹⁴. A razão é incerta mas parece estar relacionada com a extensão das lesões multiorgânicas e com a capacidade de resposta da medula óssea do feto.

Não existe evidência segura que o PB19 aumente o risco de anomalias congénitas em humanos. Um feto afectado pelo PB19 no 2º ou 3º trimestre pode apresentar anemia, miocardite, insuficiência cardíaca de alto débito, hidrósia e morte⁹. Os factores determinantes do desfecho perinatal necessitam de maior esclarecimento. Estes factores podem ser a carga vírica, o potencial infeccioso do vírus (virulência), a via de transmissão e as respostas imunológicas fetal e materna¹⁰. O momento da infecção pode ser um importante preditor do desenvolvimento da hidrósia. Um feto infectado no 3º trimestre que tem morte *in útero* raramente desenvolve hidrósia.

A maior vulnerabilidade fetal à infecção ocorre na fase hepática da hematopoiese. Este é o momento em que a semivida dos glóbulos rubros é mais curta, 50-75 dias, quando comparada com a hematopoiese esplénica ou na medula óssea¹².

A hidrósia fetal desenvolve-se em 3% dos fetos infectados¹⁵ e define-se como a presença de derrame em pelo menos duas cavidades serosas ou a presença de derrame numa cavidade serosa associado a edema subcutâneo superior a 5mm. Esta situação de edema

fetal generalizado associa-se frequentemente a hidrânios e edema placentar. O principal mecanismo responsável pela hidrósia é a anemia grave, que leva a insuficiência cardíaca de alto débito e hipóxia. Como o antigénio P é expresso nos miócitos cardíacos fetais, o PB19 pode também infectar as células miocárdicas e originar miocardite, ou necrose miocárdica¹⁶. O atingimento miocárdico pode levar a falência cardíaca, também potencialmente responsável pelo desenvolvimento de hidrósia fetal¹⁶.

O vírus também infecta os hepatócitos e pode levar a alteração da função hepática. Esta alteração pode ter origem na lesão directa do hepatócito pelo PB19 ou em lesão indirecta por depósitos hepáticos de hemossiderina^{14,17}, existentes em grande quantidade em circulação devido à destruição dos precursores eritróides.

A hidrósia pode desenvolver-se rapidamente, em 2 semanas, ou ser de instalação mais demorada, que pode atingir as 12 semanas. O desfecho é variável, com igual probabilidade de resolução espontânea, morte fetal ou melhoria com terapêutica transfusional¹⁸.

PATOGÉNESE DA ANEMIA

O PB19 é a mais pequena partícula vírica conhecida e é caracterizado pela sua alta afinidade pelas células eritróides humanas, por estas possuírem o antigénio de superfície P. O antigénio P é o receptor celular do PB19, o que explica o atingimento preferencial da série rubra pelo vírus. Quase toda a população humana expressa o antigénio P na superfície dos seus eritrócitos, sendo a prevalência de P-negativos de 1/100.000 indivíduos. O antigénio P está presente nos eritrócitos e eritroblastos, mas também nos megacariócitos, células endoteliais e sinoviais, trofoblasto viloso, fígado fetal e células cardíacas¹⁹.

A formação de colónias eritróides na medula óssea dos indivíduos com fenótipo P é completamente inibida pelo PB19. Pelo contrário, os indivíduos que não exprimem o antigénio P são resistentes à infecção, a sua medula óssea não é afectada mesmo se exposta a elevadas concentrações de vírus²⁰ e não têm evidência serológica do contacto²⁰.

A crise aplásica transitória é uma forma de aplasia aguda das células eritróides, caracterizada pela diminuição abrupta dos progenitores da série rubra na medula óssea, com desaparecimento dos reticulócitos em circulação, mas com granulopoiese e megacariopoiese normal. Os pacientes apresentam-se com anemia grave na ausência de fenómenos hemorrágicos. A crise aplásica dura 7-10 dias, renovando-se a produção de reticulócitos após este período. A medula óssea geralmente recupera em 2-3 semanas. Como a semivida dos glóbulos rubros é de aproximadamente 120 dias, não se desenvolve crise aplásica nos indivíduos saudáveis. Nos pacientes com anemia hemolítica crônica, com semivida eritrocitária de 5-15 dias a aplasia pode facilmente originar anemia sintomática. No feto, além da semivida dos eritrócitos ser inferior à do adulto saudável, por vezes de 50-75 dias, a situação é agravada pela imaturidade do sistema imunológico e pela rápida expansão do volume plasmático. Assim, o desenvolvimento da crise aplásica, com aceleração da morte celular eritróide, pode resultar em anemia e hidrôpsia/morte fetal.

A maioria das manifestações clínicas associadas à infecção por PB19 é condicionada pela lesão das células precursoras eritróides, seja pela inibição da diferenciação celular ou pela citotoxicidade²¹.

As principais características citológicas da infecção são os pronormoblastos gigantes, a vacuolização citoplasmática, a cromatina imatura e as grandes inclusões nucleares eosinofílicas¹³.

Pouco se sabe sobre a patogênese molecular da infecção, porque as partículas do vírus são muito difíceis de cultivar *in vitro* e os animais usados em experiências laboratoriais não são susceptíveis à infecção.

O vírus codifica três proteínas principais, as duas proteínas capsulares VP1 (5%) e VP2 (95%) e uma proteína não estrutural, a NS1, implicada na replicação vírica, activação do gene de transcrição e na citotoxicidade das células alvo. Alguns estudos responsabilizam a proteína NS1 pela indução de apoptose da linha celular eritróide²².

É controverso se a aplasia medular induzida pelo PB19 é resultante do efeito citolítico do vírus ou se este medeia o processo de apoptose, sendo provável que ambos os mecanismos possam estar envolvidos²³.

Estudos imunohistoquímicos que usaram anticorpos dirigidos contra factores celulares envolvidos na apoptose, mostraram que estes estavam presentes em células eritróides fetais infectadas²⁴. Nos fetos com hidrôpsia, as células eritróides continham inclusões nucleares características e ADN nuclear fragmentado, típico de núcleos apoptóticos.

Outros estudos, no entanto, revelam que a citotoxicidade do PB19 resulta do efeito lítico directo do vírus sobre as células. A presença dos proeritroblastos gigantes no aspirado de medula óssea é indicativa desse efeito lítico.

Foi demonstrado recentemente que a infecção por PB19 induz a paragem do ciclo celular nas fases G1 e G2²⁵, outro mecanismo potencialmente implicado na interrupção da produção medular dos precursores da série rubra.

ORIENTAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA

É necessário um elevado índice de suspeição para diagnosticar uma infecção por PB19 durante a gravidez. Frequentemente a avaliação é efectuada após o contacto da grávida com uma criança com eritema infeccioso ou aquando da detecção de uma hidrôpsia fetal não imune.

Toda a mulher grávida que tenha sido exposta ou desenvolvido sinais ou sintomas de infecção por PB19, deverá conhecer o seu estado imunitário, determinando as IgM e IgG específicas anti-PB19. As IgM podem aparecer aos 2-3 dias após a infecção aguda mas, com mais frequência surgem entre os 10 e 14 dias e podem persistir por mais de 6 meses. As IgG anti-PB19 aparecem poucos dias após as IgM e mantêm-se detectáveis serologicamente durante toda a vida. Estas imunoglobulinas fornecem protecção contra novas infecções pelo mesmo vírus, nos indivíduos imunocompetentes.

Nas grávidas expostas ao PB19 são possíveis os seguintes cenários:

- a) a presença de IgG anti-PB19 e ausência de IgM sugere imunidade. A grávida deve ser tranquilizada, já que não irá desenvolver a infecção e a exposição não terá consequências fetais adversas;
- b) a presença de IgM anti-PB19 e ausência de IgG sugere infecção muito recente ou um resultado falso

positivo. Nesta situação recomenda-se a reavaliação serológica em 1-2 semanas. Se ocorreu infecção as IgG anti-PB19 vão positivar;

c) se ambas IgM e IgG são negativas, a grávida não está imune e é susceptível de contrair a infecção. Se teve um contacto recente pode estar em fase de incubação e as serologias devem ser repetidas 2-4 semanas depois;

d) se ambas IgM e IgG são positivas sugere a existência de uma infecção recente. Repetindo a serologia, se os títulos de IgG anti-PB19 forem mais elevados confirma-se a aquisição recente da infecção. Se os títulos forem estáveis pode ter havido uma infecção passada, provavelmente nos últimos 6 meses.

As grávidas não imunes necessitam de aconselhamento individualizado, baseado na idade gestacional e no seu risco de infecção.

Se desenvolveram uma infecção recente, o vírus pode ser transmitido ao feto e originar hidrúpsia ou morte fetal. Estas grávidas devem ser referenciadas a centros de medicina materno-fetal e avaliadas do ponto de vista ecográfico cada 1-2 semanas, durante um período de 8-12 semanas, para detectar precocemente o aparecimento da hidrúpsia. Visto que os fetos hidrúpticos apresentam diminuição dos movimentos corporais, as grávidas devem ser instruídas no sentido de efectuarem contagem dos movimentos fetais, particularmente no 3º trimestre.

Uma possibilidade adicional é a detecção ecográfica de hidrúpsia fetal numa grávida sem exposição conhecida e sem sintomas. Nesta situação, é recomendada a colheita de líquido amniótico por amniocentese, para pesquisa do ADN vírico pela técnica de *polymerase chain reaction* (PCR).

Não existem intervenções que evitem a infecção ou a lesão fetal. Dado o baixo risco de atingimento fetal, não está recomendada a interrupção da gravidez nem a amniocentese para diagnóstico de infecção assintomática. No entanto, a tentativa de detecção de anemia fetal antes do desenvolvimento da hidrúpsia, tem a vantagem de permitir intensificar a vigilância e preparar potenciais intervenções terapêuticas.

Os níveis de hemoglobina fetal estão dependentes da idade gestacional. A distribuição dos valores hematológicos segundo a idade gestacional foi estabe-

lecida a partir de colheitas de sangue fetal. Com base nestes dados, as anemias foram classificadas em ligeiras, moderadas e graves. A cordocentese é a técnica padrão para diagnóstico de anemia fetal por permitir avaliar objectivamente os parâmetros hematológicos. No entanto, esta técnica apresenta risco de complicações, nomeadamente hemorragia fetal, infecção, bradicardia, rotura prematura de membranas e morte fetal²⁶ e é previsível que uma gravidez de alto risco para anemia fetal possa necessitar de mais do que um procedimento invasivo.

Vários autores têm tentado obter parâmetros ecográficos fiáveis e reprodutíveis na avaliação da anemia fetal, sendo que o que obteve os melhores resultados foi a velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média (middle cerebral artery peak systolic velocity - MCA-PSV)^{9,27}. A avaliação da diferença entre a hemoglobina fetal observada e a esperada com base no MCA-PSV, permitiu afiançar que quanto mais grave a anemia mais fiável era o teste²⁸. Assim, esta técnica tem utilidade clínica apenas quando os fetos apresentam anemia moderada ou grave.

Um estudo multicêntrico, de revisão sistemática de técnicas não invasivas para detectar anemia fetal por aloimunização eritrocitária, obteve pontos de "cut-off" de MCA-PSV de 1.50 múltiplos da mediana (MoM) para anemia moderada, com sensibilidade de 100% e 12% de falsos positivos (FP), e 1.55 MoM para anemia grave, com sensibilidade de 100% e 15% de FP²⁹. Após as 35 semanas de gestação, o número de resultados falsos positivos começa a ser mais elevado, sendo desaconselhada a utilização deste teste. Em 2002, Delle Chiaie confirmou a presença de uma correlação inversa entre as medições do MCA-PSV e os valores de hemoglobina, em fetos em risco de anemia por aloimunização eritrocitária e infecção por PB19³⁰.

O aumento da velocidade do sangue nas situações de anemia está associado a aumento do débito cardíaco e diminuição da viscosidade sanguínea. Pequenas reduções na hemoglobina fetal provocam alterações ligeiras no débito cardíaco e na viscosidade do sangue. Quando a anemia se torna mais grave estes parâmetros alteram-se de forma linear, sendo assim possível estimar o valor da hemoglobina fetal^{28,31}.

Após a correção da anemia fetal com transfusão intrauterina, o MCA-PSV diminui drasticamente para valores normais. Esta normalização é explicada pela redução do débito cardíaco, aumento da viscosidade sanguínea e melhor oxigenação fetal³².

O tratamento da hidrúpsia fetal por infecção por PB19 está dependente da idade gestacional. Se o feto está próximo do termo deve-se ponderar a terminação da gravidez, se necessário após um ciclo de corticoterapia para indução da maturidade pulmonar até às 34 semanas. Nos fetos longe do termo podem ser consideradas duas opções: o tratamento expectante ou a transfusão intrauterina. Não existem ensaios randomizados sobre qual a melhor orientação terapêutica para a hidrúpsia fetal causada pelo PB19. O tratamento expectante implica a avaliação regular do estado fetal e parece ser uma alternativa segura em casos de anemia ligeira. Nas situações de anemia grave, a transfusão intrauterina é considerada a melhor opção. No entanto, quanto mais grave for a anemia e menor a idade gestacional pior a tolerância à transfusão.

A hidrúpsia geralmente reverte após a transfusão intrauterina, sendo a placentomegalia a última característica do estado hidrúptico a desaparecer.

Uma revisão da utilização da transfusão intrauterina para tratamento da hidrúpsia por infecção por PB19, revelou uma mortalidade fetal pós-procedimento de 11%¹.

Um estudo que avaliou de forma prospectiva a morbidade e mortalidade fetal em 1018 infecções por PB19, encontrou uma sobrevida fetal pós-transfusão de 84.6%, nas situações de hidrúpsia associada a anemia grave, comparativamente com 100% de mortalidade para os fetos nas mesmas circunstâncias mas não submetidos a transfusão³³.

Não tem sido efectuada por rotina a avaliação do desenvolvimento a longo prazo das crianças submetidas a transfusão intrauterina, após uma infecção fetal por PB19. No entanto, nos estudos existentes não foram encontradas alterações do desenvolvimento psicomotor destas crianças^{34,35}.

A transfusão intraperitoneal foi introduzida por Liley³⁶, em 1963, para tratamento da doença hemolítica fetal. Nesta técnica eram introduzidos eritrócitos na cavidade peritoneal do feto, posteriormente absor-

vidos para a circulação por via linfática. A capacidade de absorção variável, a dependência da mobilidade diafragmática, frequentemente diminuída em fetos hidrúpticos, e o facto de ser uma terapêutica realizável após as 24 semanas limitava a sua utilidade. Em 1981, Rodeck descreveu a transfusão intravascular, sob orientação fetoscópica, com introdução de agulha nos vasos da placa coriônica e no ano seguinte, foi iniciada a transfusão intravascular por punção da veia umbilical no local de inserção placentar, sob controlo ecográfico. A experiência com esta técnica foi aumentando, levando a que a transfusão intraperitoneal fosse praticamente abandonada. No entanto, quando a transfusão intravascular não é tecnicamente possível é aceitável a realização da transfusão intraperitoneal.

O aumento do volume circulatório com a transfusão intravascular é habitualmente bem tolerado devido à grande capacidade de adaptação vascular fetal. Na infecção por PB19, com a obtenção de valores de hematócrito de 35 a 40%, raramente é necessário mais do que um procedimento transfusional.

Apesar de todas as vantagens conhecidas da transfusão e do baixo risco de complicações, esta técnica pode não ser exequível em idades gestacionais inferiores a 20-22 semanas. Numa tentativa de recuperação mais rápida da infecção por PB19, Matsuda realizou a instilação intraperitoneal fetal de imunoglobulina IgG anti-PB19 às 21 e 22 semanas de gestação num feto com hidrúpsia, que resultou na regressão completa dos derrames serosos existentes e no nascimento de uma criança saudável às 38 semanas³⁷. Esta técnica necessita de ser melhor estudada. No entanto, a serem confirmados estes resultados pode ser de muita utilidade nas situações de hidrúpsia em idades gestacionais baixas, em que a transfusão não é tecnicamente passível de ser realizada.

DESFECHO PÓS-NATAL

Existem alguns estudos que avaliam os efeitos a longo prazo da infecção fetal por PB19. Estão descritos casos de complicações neonatais após infecção intrauterina pelo vírus, nomeadamente insuficiência hepática, miocardite, anemia dependente de suporte transfusional e anomalias do sistema nervoso central^{14,38-40}. No

entanto, um estudo comparativo do desfecho infantil entre um grupo de mulheres que desenvolveram a infecção na gravidez e outro grupo com evidência serológica de infecção prévia à gestação, não encontrou diferenças significativas na incidência de anomalias congénitas, de dificuldades de aprendizagem ou de alterações do desenvolvimento psicomotor⁴¹. Recentemente Nagel avaliou o desenvolvimento neurológico de 16 crianças que sobreviveram a hidrósia fetal por PB19 e foram submetidas a transfusão intrauterina e observou que cinco destas apresentavam desenvolvimento anormal, independentemente da anemia ou acidose metabólica⁴², o que faz presumir algum efeito lesivo directo do vírus sobre os tecidos em desenvolvimento.

Globalmente, a maioria das crianças cujas mães desenvolveram uma infecção por PB19 na gravidez não parecem sofrer de sequelas a longo prazo. No entanto, a persistência de uma anemia fetal grave ou de um estado hidróptico prolongado ou a própria infecção fetal em si própria são situações que potencialmente podem ser lesivas para o sistema nervoso central e condicionar um desfecho neurológico desfavorável, pelo que devem ser pesquisadas ao longo do desenvolvimento da criança.

BIBLIOGRAFIA

1. Levy R, Weissman A, Blomberg G, et al. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Survey* 1997; 52: 254-259.
2. Carl P Weiner. The elusive search for fetal infection. *Fetal diagnosis and therapy. Obstetrics and gynecology clinics of North America*, March 1997, pag 19-32.
3. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 1999; 281: 1099-1105.
4. Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Seminars Perinatol* 1998; 22: 309-317.
5. Money AL, Keeling JW, Porter HJ, et al. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 566-574.
6. Potter CG, Potter AC, Hatton CS, et al. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus (B19). *J Clinical Invest* 1987; 79: 1486-1492.
7. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-265.
8. Crane J, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 727-34.
9. Cosmi E, Mari G, Chiaie LD et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1290-3.
10. Nunoue T, Kusuhara K, Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1133-6.
11. Jordan JA, DeLoia Ja. Globoside expression within the human placenta. *Placenta* 1999; 20: 103-8.
12. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. *J Infect* 1998; 37:28-35.
13. Al-Khan A, Caligiuri A, Apuzzio J. Parvovirus B19 infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 175-179.
14. Rodis JF, Quinn DL, Gary GW, et al. Management and outcomes of pregnancy complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1168-71.
15. Brown KE, Green S, Antunez-de-Mayolo J. Congenital anemia following transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 1994; 343: 895.
16. Lambot M-A, Noel J-C, Peny M-O, et al. Fetal parvovirus B19 infection associated with myocardial necrosis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 389-390.
17. Guidozi F, Ballot D, Rothberg A. Human B19 parvovirus infection in an obstetric population – a prospective study determining fetal outcome. *J Reprod Med* 1994; 39: 36-8.
18. Gilbert GL. Parvovirus B19 infection and its significance in pregnancy. *Communicable Diseases Intelligence*, 2000; 24 (supplement march).
19. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen; Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993; 262: 114-117.
20. 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: 1192-1196.
21. Ozawa K, Kurtzman G, Young N. Productive infection by B19 parvovirus of human erythroid bone marrow cells *in vitro*. *Blood* 1987;70: 384-391.
22. Moffat S, Yaegashi N, Tada K, et al. Human parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein induces apoptosis in erythroid lineage cells. *J Virol* 1998; 74: 3018-3028.
23. Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, et al. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol* 2003; 13: 347-359.
24. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. Parvovirus B19 infection induces apoptosis of erythroid cells *in vitro* and *in vivo*. *J Infect* 1999; 39: 68-76.
25. Morita E, Tada K, Chisaka H, et al. Human parvovirus B19 induces cell cycle arrest at G2 phase with accumulation of mitotic cyclins. *J Virol* 2001; 75: 7555-7563.
26. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, et al. Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1339-1344.
27. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
28. Mari G, Detti L, Oz U, et al. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 589-93.
29. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, et al. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 509-517.
30. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, et al. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 18: 2320-2326.
31. Detti L, Mari G. Noninvasive diagnosis of fetal anemia. *Clinic Obstet Gynecol* 2003; 46 (4): 923-930.
32. Detti L, Oz U, Guney I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second transfusion in fetuses with anemia from red cell

- alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 185: 1048-1051.
33. Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24: 513-518.
34. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, et al. Neurodevelopment outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG* 2002; 109: 1232-1234.
35. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, et al. Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 931-935.
36. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963; 2: 1107-9.
37. Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using IgG-rich titer gammaglobulin. *J Perinat Med* 2005; 33: 561-563
38. Yoto Y, Kudoh T, Asanuma H, et al. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction with human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1994; 344: 624-5.
39. Saint-Martin J, Choulot J, Bonnaud E, et al. Myocarditis caused by parvovirus. *J Pediatr* 1990; 116: 1007-8.
40. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *Br Med J* 1995; 311: 1549-52.
41. Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, et al. Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 125-8.
42. Nagel HTC, Haan TR, Vandenbussche FPHA, et al. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 42-47.
-