

BOCAVÍRUS HUMANO (HBoV)

Teresinha Teixeira de Sousa¹

Divina das Dores de Paula Cardoso²

2

RESUMO

Bocavirus Humano (HBoV), recentemente descrito, tem sido associado à infecção respiratória e a gastroenterite aguda, principalmente em crianças, mas também a indivíduos de outras faixas etárias em todo o mundo. Diferentes investigações têm sido realizadas em termos da epidemiologia do agente o que vem colaborando para o conhecimento a respeito da importância do vírus em doenças de humanos. Não obstante ainda são escassas informações relativas à estrutura, genômica e biologia do agente além de métodos de prevenção, controle e diagnóstico laboratorial. Neste sentido o presente manuscrito traz uma abordagem baseada da literatura pretendendo reunir as informações existentes e assim contribuir para o conhecimento maior sobre o agente.

Palavras-chave: Bocavírus Humano (HBoV). Classificação. Estrutura. Patogênese. Epidemiologia. Diagnóstico.

ABSTRACT

Human Bocavirus (HBoV), recently described, has been associated with respiratory infection and acute gastroenteritis, mainly in children, but also in individuals of other age groups throughout the world. Different investigations have been carried out in terms of the epidemiology of the agent which has contributed to the knowledge about the importance of the virus in diseases of humans. Nevertheless, information regarding the structure, genomics and biology of the agent, as well as methods of prevention, control and laboratory diagnosis are still scarce. In this sense the present manuscript

¹ Mestrado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás, Brasil (2011). Médica Pneumologista do Hospital Geral de Goiânia, Brasil. E-mail: mandassaiatts@hotmail.com.

² Orientador de Doutorado, Doutorado em Ciências Biológicas (Microbiologia) pela Universidade de São Paulo, Brasil (1997), Professora da Universidade federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. Membro Conselho Diretor do Ministério de Ciência Tecnologia e Inovação, Brasil. E-mail: dcardoso@ufg.br.

brings an approach based on the literature intending to gather the existing information and thus contribute to the greater knowledge about the agent.

Keywords: Human Bocavirus (HBoV). Classification. Structure. Pathogenesis. Epidemiology. Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

3

Bocavírus humano (HBoV), desde a sua identificação em 2005 por Allander e colaboradores, tem sido envolvido em infecções do trato respiratório inferior e superior (ITRs) (BASTIEN et al., 2006; CHOI et al., 2006; KESEBIR et al., 2006; MARTIN et al., 2010; BERRY; GAMIELDIEN; FIELDING, 2015; BROCCOLO et al., 2015; SONAWANE, SHASTRI, BAVDEKAR, 2019) bem como em casos de Gastroenterite Aguda (GEA) (YU et al., 2008; RIMOLDI et al., 2011; ZHANG et al., 2015; BERGALLO et al., 2019), muito embora o tácito reconhecimento de outros agentes virais como responsáveis tanto por ITRS (PAVIA, 2011; JARTTI et al., 2012b) quanto por GEA (RODRIGUEZ-BAEZ et al., 2002; MEDICI et al., 2004; JIN et al., 2011; CHHABRA et al., 2013).

HBoV pode ainda ser considerado um agente novo em termos de identificação e associação a doenças que afetam o homem. Este artigo pretende fornecer informações relativas tanto a sua estrutura e morfologia quanto à sua relação com o ser humano.

2. HISTÓRICO DE HBoV

A descrição inicial de HBoV por Allander e colaboradores em 2005, foi feita a partir de uma investigação onde se buscava identificar agentes etiológicos em 540 amostras clínicas de secreções respiratórias, provenientes de crianças hospitalizadas por ITRs, que incluíam casos de pneumonia as quais se mostraram negativas para outros vírus considerados agentes de ITRs. O vírus foi detectado e identificado por técnicas de biologia molecular, reação em cadeia pela polimerase (PCR) seguido de sequenciamento

genômico, em procedimento de alto rendimento (ALLANDER et al., 2005). A análise filogenética mostrou que o agente era relacionado a outros dois vírus da família *Parvoviridae*, gênero *Bocaparvovirus*, “canine minute virus” (CnMV) e parvovírus bovino (BPV) (BROCCOLO et al., 2015). O vírus foi então denominado Bocavírus humano (HBoVs) e considerado como mais um representante patogênico para humanos, ao lado do Parvovírus B19 (ALLANDER et al., 2005; COTMORE et al., 2014).

4

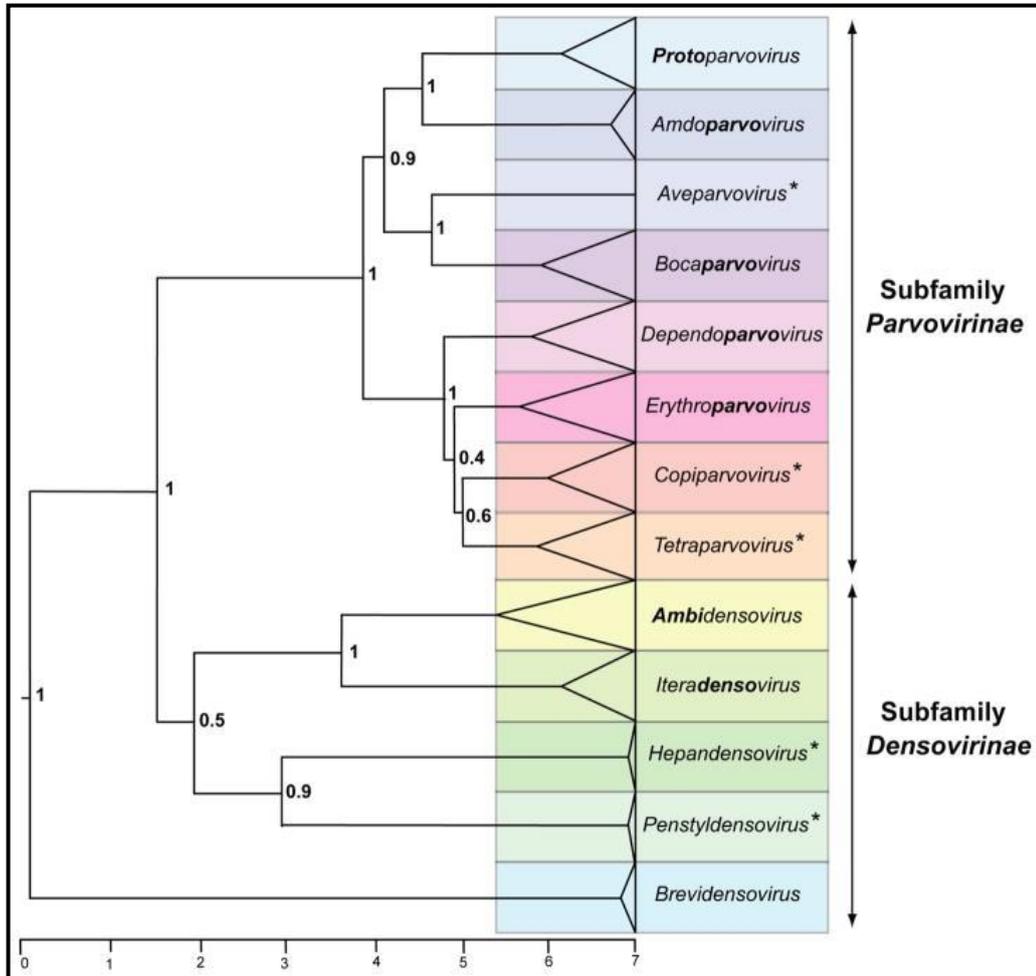
3. CLASSIFICAÇÃO DE HBoV

HBoV pertence a família *Parvoviridae* (ICTV, 2014) que conta com duas subfamílias, *Parvovirinae* e *Densovirinae* (Figura 1). A subfamília *Parvovirinae* comporta vírus que infectam animais, incluindo o homem e contêm oito gêneros: *Amdoparvovirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Dependoparvovirus*, *Erythroparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus* e *Bocaparvovirus*. A *Densovirinae* engloba vírus de invertebrados (artrópodos), sendo formada por seis gêneros denominados *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Iteradensovirus*, *Penstyldensovirus* e *Pefudensovirus* (COTMORE et al., 2014; BODEWES et al., 2014; ICTV, 2014).

HBoV pertence ao gênero *Bocaparvovirus*. Vírus desse gênero infectam um amplo espectro de mamíferos, incluindo primatas, humanos e não humanos (KAPOOR et al., 2012). Considerando os vírus com tropismo para primatas, estes se classificam em duas espécies: a espécie *Bocaparvovirus* de primata 1, onde se enquadra filogeneticamente HBoV-1 e HBoV-3, bem como os genótipos com tropismo para Gorilas (GBoVs); e a espécie *Bocaparvovirus* de primata 2 engloba HBoV-2 e suas três variantes, HBoV2a, 2b e 2c e HBoV-4. Adicionalmente, em termos do gênero *Bocaparvovirus* que infecta outros mamíferos tem-se vírus que infectam bovinos (BPV), caninos (CnMV e CBoV), suínos (PBoV), felinos (FBoV), leão marinho (CslBoV) e roedores (RoBoV) (COTMORE et al., 2014; ICTV, 2014; LAU et al., 2017). HBoV apresenta variação genômica o tem permitido a

identificação de quatro tipos (HBoV 1-4) (KAPOOR et al., 2009, 2010a; COTMORE, 2014; ICTV, 2014).

Figura 01: Árvore filogenética mostrando os gêneros da Família *Parvoviridae*.



(*denota novos gêneros) Fonte: COTMORE et al., 2014

Na família *Parvovirinae* tem-se que além de HBoV, membros dos gêneros *Erythroparvovirus*, *Tetraparvovirus* e *Protoparvovirus* infectam humanos. Parvovírus B19 (*Erythroparvovirus*) causa uma variedade de síndromes em humanos enquanto que membros dos outros dois gêneros não têm sido ainda devidamente relacionados a doenças (ICTV, 2014).

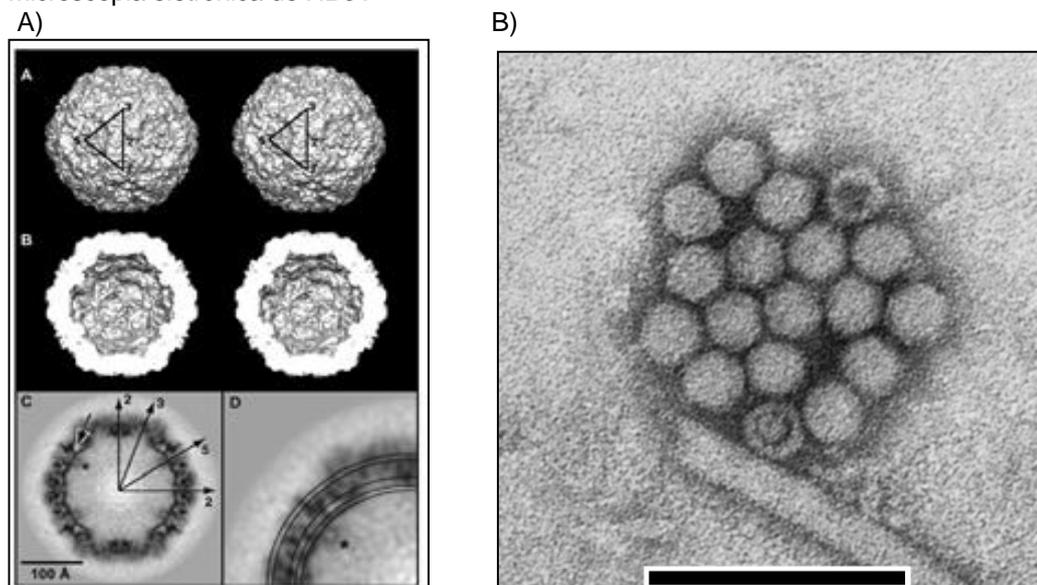
4. ESTRUTURA MORFOLÓGICA, GENÔMICA E PROTÉICA.

4.1 Estrutura morfológica de HBoV

6

HBoV, como todos os vírus da família *Parvoviridae* são pequenos e não possuem envoltório lipídico. Apresentam nucleocapsídeo de simetria icosaédrica (60 capsômeros) com diâmetro de 18 a 26 nm (Figura 2). O capsídeo destes vírus é formado por duas proteínas estruturais, VP1 e VP2 e circunda o genoma, DNA de fita simples. Na sua conformação estrutural o capsídeo viral apresenta pequenas protuberâncias e grandes depressões circundando um eixo central (KANTOLA et al., 2008; GURDA et al., 2010; MIETZSCH et al., 2017).

Figura 02: Morfologia de HBoV: 2A- Reconstrução em 3D do capsídeo icosaédrico. 2B- Microscopia eletrônica de HBoV



Fonte: GURDA et al., 2010; SANTOS et al., 2010

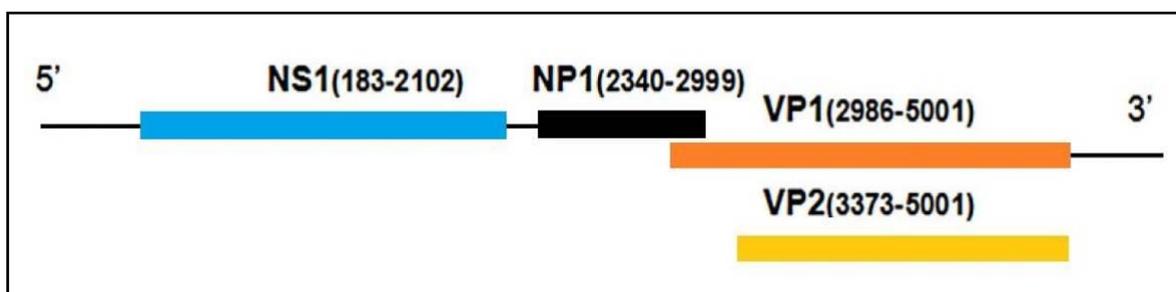
4.2 Estrutura genômica

O genoma de HBoV é uma molécula de DNA de fita simples (ssDNA), linear, de polaridade negativa ou positiva (cerca de 12% dos isolados) (ALLANDER et al., 2005; SCHILDGEN et al., 2008; BÖHMER et al., 2009). É formado por aproximadamente 5.300 nucleotídeos e apresenta três regiões de leitura aberta (RLA) flanqueado por regiões não codificantes nas extremidades 5'e 3' (TEWARY et al., 2013). A primeira e a segunda RLA codificam para as proteínas não estruturais NS1 e NP1, respectivamente, e a terceira RLA para as duas proteínas do capsídeo (VP1 e VP2) (DIJKMAN et al, 2009; SCHILDGEN; QIU; SÖDERLUND-VENERMO, 2012).

Os terminais 5' e 3' apresentam estrutura palindrômica em forma de grampo (*hairpins*), com 32 a 52 pares de bases, que possuem papel importante na replicação viral funcionando como sequências ligantes em genomas epissômicos ou em intermediários de replicação (ASTELL; CHOW; WARD, 1985; LÜSEBRINK et al., 2011; KAPOOR et al., 2011; BERNS; PARRISH, 2013). Foi visto que a sequência de nucleotídeos dessas estruturas apresentam alta homologia com as sequências terminais do CnMV e (BPV) sugerindo uma possível origem zoonótica para HBoV (KAPOOR et al., 2011; LÜSEBRINK et al., 2011; TEWARY et al., 2013).

A primeira RLA (183-2102 nt) é localizada próxima ao 5' e codifica para a NS1. Segue-se a segunda RLA (2340-2999 nt) que codifica para a NP1. A terceira RLA (3373-5001 nt) codifica para VP1 e VP2 havendo entre elas compartilhamento de sequência nucleotídica (SCHILDGEN; QIU; SÖDERLUND-VENERMO, 2012; LI et al., 2015) (Figura 3).

Figura 03: Diagrama esquemático do genoma de HBoV: tamanho aproximado de 5,3 kb, com as regiões codificadoras para a proteína não estrutural NS1, proteína NP1 e as duas proteínas capsídeo VP1/VP2



Fonte: LI et al., 2015

4.3 Estrutura proteica

8

NS1: Essa proteína possui massa molecular de 28.000 Da (daltons). Embora não se conheça ainda sua real função para o HBoV, para outros parvovírus é admitida ser multifuncional durante o ciclo de replicação viral atuando na transcrição do genoma bem como, regulando a expressão dos genes codificantes de VP1 e VP2 e ainda interferindo com o ciclo celular além de contribuir para o mecanismo de encapsidação do genoma viral (TEWARY et al., 2013).

NP1: A NP1 é uma fosfoproteína, exclusiva do gênero *Bocaparvovirus* e tem massa molecular de 75.000 Da. Similar à NS1, não se conhece ainda o seu papel para HBoV, mas para o CnMV admite ser importante para replicação do DNA viral (MANTEUFEL; TRUYEN, 2008; SUN et al., 2009; ZHU et al., 2019). Ainda, estudos mostraram que esta proteína funciona como um elemento de sinalização nuclear para o vírus (LI et al., 2013) e, em adição, relata-se ter esta papel de bloqueio na produção de interferon (IF) por interagir com o IF-3 (ZHANG et al., 2012). Em células HeLa (Células de carcinoma de cérvix uterina) observa-se que NP1 induz a apoptose (SUN et al., 2013).

VP1: A proteína possui massa molecular de 80.000 a 86.000 Da. Embora também não tenha ainda papel definido para HBoV, para outros parvovírus apresenta atividade enzimática similar à fosfolipase A2 (PLA2) e para Parvovírus B19 é considerada essencial para a replicação tendo função na liberação do vírus a partir do endossomo após sua entrada na célula (QU et al., 2008). VP1 apresenta uma sequência de aminoácidos básicos em sua região N-terminal que parecem atuar também como sinal para a localização do núcleo celular direcionando o genoma viral (BERNS; PARRISH, 2013).

VP2: A proteína tem sido estimada em 60.000 Da. Considerando o compartilhamento nucleotídico com VP1 estudo mostra que estas diferem apenas na extensão N-terminal. VP2 é considerada o principal determinante antigênico para HBoV, similar a outros parvovírus (DENG et al., 2014a).

5. DIVERSIDADE GENÔMICA/ANTIGÊNICA

9

Como referido, HBoV apresenta quatro tipos (1-4) baseado em variação nucleotídica maior que 60% para as três RLA. Neste sentido, considerando NS1 e NP1, tem sido visto identidade de 87% entre HBoV-1 e HBoV-3 enquanto que variação extensiva, 67 a 80%, tem sido observada para HBoV-2 em relação ao HBoV-1 (ARTHUR et al., 2009; CHIEOCHANSIN; SIMMONDS; POOVORAWAN, 2010; KAPOOR et al., 2010a; KAPOOR et al., 2010b). Por outro lado a homologia entre HBoV-2 e 1 é de 77% quando da análise das regiões que codificam VP1/VP2 (CHOW; ESPER, 2009; CHENG et al., 2011).

Admite-se que HBoV sofra variação genômica decorrente de eventos de mutação e recombinação (KHAMRIN et al., 2013) e que a taxa de eventos de mutação possa ser comparada com vírus de RNA (ZEHENDER et al., 2010; BABKIN et al., 2013; COTMORE et al., 2014). Assim, na tentativa de compreender essa diversidade, tem sido postulado a possibilidade do HBoV-1 ter evoluído a partir de um bocavírus entérico adquirindo então tropismo para o trato respiratório (KAPOOR et al., 2010a). Ainda, estudos de recombinação sugerem que HBoV-2 também possa ter se originado de uma recombinação entre HBoV-1 e HBoV-4 (FU et al., 2011) e que o HBoV-3 seja um recombinante dos outros tipos (KAPOOR et al., 2010a; CHENG et al., 2011). No contexto admite-se que o HBoV-3 possa ter originado da recombinação entre HBoV-1 e HBoV-2 (KAPOOR et al., 2010a.) ou entre HBoV-1 e HBoV-4 (CHENG et al., 2011).

Considerando a variabilidade de HBoVs em termos da homologia na sequência de aminoácidos das proteínas, estruturais e não estruturais, tem sido visto que entre os diferentes tipos esta varia em 70 a 80% (KAPOOR et al., 2009; KAPOOR et al., 2010a; KAPOOR et al., 2011).

6. REPLICAÇÃO DE HBoV

HBoV não conta ainda com um modelo próprio de replicação e desta forma tem-se como padrão o mecanismo de outros membros da subfamília *Parvovirinae*. Neste sentido tem-se como regra que a replicação destes vírus é dependente da fase S do ciclo celular uma vez que esta propicia o aparato para transcrição do genoma viral disponibilizando enzimas necessárias (DNA e RNA polimerases) (BERNS; PARRISH, 2013). Admite-se que para a entrada na célula, há ligação dos vírus a receptores de membrana e que a penetração ocorra por endocitose (SCHILDGEN et al., 2008; JARTTI et al., 2012a). Admite-se que após a entrada na célula hospedeira, ocorra migração para o núcleo da célula sendo o transporte feito através de microtúbulos, envolvendo proteínas motoras, dineínas. Uma vez no núcleo, ocorre a liberação do DNA viral (SANTOS, 2008).

Tem sido considerado que as repetições de *harpins* dos terminais 5' e 3' servem como molde para iniciar o processo de transcrição do DNA para mRNA tendo como molde principalmente ssDNA(-) e utilizando a RNA-polimerase celular. Em adição, a replicação do genoma, também tendo também como base ssDNA (-), se inicia pela extremidade 3' onde a hidroxila -OH favorece a ligação da DNA polimerase celular (ASTELL; CHOW; WARD, 1985; SHEN et al., 2015). Assim, a replicação ocorre ao longo dos *harpins* formando intermediários que vão ao encontro da extremidade do *harpin* 5' da fita mãe. Ocorre então uma fusão pela DNA ligase celular formando uma estrutura quase circular de DNA de fita dupla. Essa estrutura é clivada admitindo-se ser por uma endonuclease viral, provavelmente NS1, fornecendo um novo sítio livre de 3'-OH. Esses produtos de clivagem serviriam como molde para o reinício do processo replicativo ou para serem encapsidados para a formação de novos vírus (BERNS, 1990; BERNS; PARRISH, 2013).

Admite-se que os mRNAs virais produzidos no núcleo sejam exportados para o citoplasma e traduzidos em proteínas pelos ribossomos celulares (BERNS; PARRISH, 2013; SANTOS, 2008). Um estudo do perfil de transcrição de mRNAs de três bocaparvovírus, HBoV-1, CnMV e BPV-1 mostrou a existência de um único promotor responsável pelo início da transcrição de mRNAs codificantes das proteínas

7. PATOGÊNESE VIRAL E SINTOMATOLOGIA POR HBoV

12

Admite-se que parvovírus infecta e provoca doenças em vertebrados usando diferentes vias de transmissão, como a respiratória, fecal-oral, parenteral, placentária além de contato direto com outros espécimes clínicos como a urina e inclusive fômites desde que estes são vírus bastante estáveis no ambiente (BERNS, 1990; BERNS; PARRISH, 2013).

Neste contexto, embora, a patogênese de HBoV não seja ainda totalmente esclarecida, a detecção do DNA de HBoV-1 em secreções respiratórias com carga viral elevada correlacionada a achados clínicos de doença respiratória, favoreceram o entendimento da sua associação à etiologia das infecções respiratórias das vias aéreas superior e inferior, principalmente em casos de pneumonia, bronquiolite e asma, notadamente em crianças (ALLANDER et al., 2007; ALLANDER, 2008; DIJKMAN et al., 2009; LÜSEBRINK et al., 2009, BROCCOLO et al., 2015; CHRISTENSEN et al., 2019). Em adição, e ainda considerando HBoV-1, admite-se que o tropismo celular principal seja as células epiteliais do trato respiratório, mas o vírus também tem sido bastante detectado em tecidos sinusoidal e de anel de Waldeyer (pós-amigdalectomia), e assim estes seriam tecidos/células permissíveis ao tropismo viral (LU; GOODING; ERDMAN, 2008; FALCONE et al., 2011, IVASKA et al., 2019).

Ainda, estes vírus vêm sendo detectados em amostras fecais, soro, líquido cerebral, tecido de miocárdio, urina e em água e amostras de esgoto (ANDERS et al., 2015; BERRY; GAMIELDIEN; FIELDING, 2015; BROCCOLO et al., 2015, PURPARI et al., 2019).

Para HBoV-1 tem sido admitido que o seu mecanismo de patogenicidade siga o procedimento de CnMV. Este vírus penetra o hospedeiro através do trato respiratório, provavelmente infectando célula epitelial do trato respiratório superior ou mesmo diretamente nos alvéolos pulmonares. Após multiplicação, atinge a corrente sanguínea, e adentra o trato gastrointestinal (TGI). Também tem sido admitido que o TGI possa ser atingido diretamente através da ingestão/deglutição. A excreção viral

ocorre tanto através de secreções respiratórias bem como pelas fezes (TIJSSEN, 1999; KANTOLA et al., 2011).

Em termos da infecção celular, *in vitro*, tem sido visto que para o CnMV o efeito citopático (ECP) observado é resultado de apoptose celular, mediada por mitocôndrias, que é dependente da replicação do genoma viral, que leva a célula hospedeira a permanecer na fase G2/M (BERNS; PARRISH, 2013). Estudos têm mostrado a ocorrência de ECP em culturas celulares quando da infecção por HBoV como em linhagem de células brônquicas e células do epitélio respiratório, a partir de amostras de secreções respiratórias (DIJKMAN et al., 2009; ZHENG et al., 2010; ZOU et al., 2019).

Também quando da análise do genoma de HBoV *in vitro*, houve contribuição para o entendimento da patogênese destes vírus pela observação da infecção pelo tipo 1 em células embrionárias de rim humano (HEK- 293) onde pode ser observado aspectos da encapsidação do genoma bem como a liberação viral (HUANG et al., 2012). Outro aspecto importante foi observado para HBoV-1 em cultura de células epiteliais respiratórias (EpiAirway AEH e MucilAir HAE), quando se mostrou excreção prolongada pelo agente com alta produção diária de vírus por até 50 dias (DENG; LI; QIU, 2014), situação observada *in vivo* para outros parvovírus. Adicionalmente também *in vivo* tem sido observado excreção prolongada de HBoV-1 (MARTIN et al., 2010; LEHTORANTA et al., 2012; PELTOLA; SÖDERLUND-VENERMO; JARTTI, 2013) e neste sentido um estudo prospectivo mostrou detecção do agente por até 6 meses em amostras de nasofaringe (MARTIN et al., 2010). Admite-se que a excreção viral prolongada pelo trato respiratório possa contribuir para a observação de co-infecções de HBoV (WANG et al., 2019) e outros patógenos comuns ao trato respiratório e ainda poderia explicar a detecção frequente de HBoV-1 em crianças assintomáticas (VON LINSTOW; HOGH; HOGH, 2008; BLESSING et al., 2009; SÖDERLUND-VENERMO et al., 2009; ZHAO et al., 2009; DON et al., 2010; MARTIN et al., 2010; BROCCOLO et al., 2015).

Para outros parvovírus também tem sido observada infecção prolongada com a admissão ainda de persistência viral. Neste sentido, os vírus B19 e adenovírus-associado (AAV) têm mostrado persistência por décadas em diferentes tipos de tecidos de indivíduos saudáveis. A compreensão é a de que possa haver a integração do DNA viral a cromossomas humano, ou que o vírus permaneça no núcleo da célula

infectada na forma epissomal (SCHILDGEN; QIU; SÖDERLUND-VENERMO, 2012). Essa característica epissomal também tem sido observada para HBoV-1-2 e 3, e a admissão é a de que essa forma poderia ser um mecanismo de infecção persistente também para estes vírus em tecidos humanos (ZHAO et al., 2012). Outros estudos são necessários para a elucidação dessa condição (SCHILDGEN; QIU; SÖDERLUND-VENERMO, 2012; BROCCOLO et al., 2015).

Tem sido admitido que HBoVs possa fazer viremia, como observado para outros parvovírus (QIU; SÖDERLUND-VENERMO; YOUNG, 2017). Essa condição foi evidenciada em estudos conduzidos em pacientes com elevada carga viral em amostras de aspirados nasais, bem como, no soro, além de exibir expressiva resposta imune humoral específica (KANTOLA et al., 2008; KUMAR et al., 2011, GUIDO et al., 2016).

Em termos da sintomatologia, HBoV, como já mencionado, tem sido detectado em casos de infecções do trato respiratório, superior e inferior, sendo o tipo 1 o mais comumente encontrado (LIU et al., 2018). Ademais deve ser mencionado que quando da participação dos agentes nas infecções respiratórias do trato superior, uma complicação comum, com detecção viral, é o desenvolvimento de otite média aguda (BEDER et al., 2009; JARTTI et al., 2012a). Outro aspecto observado é a responsabilização destes vírus por exacerbações de doenças cardíacas (insuficiência cardíaca e lesões cardíacas congênitas), além de doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasia, fibrose cística e asma (ARNOLD et al., 2006; ALLANDER et al., 2007; ALLANDER., 2008; JARTTI et al., 2012a; BROCCOLO et al., 2015).

HBoV, foi também identificado em pacientes com a doença de Kawasaki, e, muito embora os relatos sejam inconclusivos, a sugestão de que possam desempenhar um papel na síndrome (CATALANO-PONS et al., 2007). O agente tem sido detectado no líquido de pacientes com quadro de encefalite embora os dados sejam ainda pouco conclusivos e em fezes de imunossuprimidos (MITUI et al., 2012; COSTA et al., 2019). Ainda, tem sido detectado DNA de HBoV em casos de câncer de pulmão e de câncer colorretal, mas, novamente estes achados são ainda preliminares (SCHILDGEN et al., 2013; BERRY; GAMIELDIEN; FIELDING, 2015); Finalmente, também como já referido, HBoV foi detectado em amostras fecais de crianças com GEA, situação tentativa para responsabilização dos agentes na síndrome (VICENTE et al., 2007; ARTHUR et al.,

2009; CHOW; OU; ESPER, 2010; RISKU et al., 2012; LASURE; GOPALKRISHNA, 2017).

8. EPIDEMIOLOGIA DE HBoV

15

HBoV infecta indivíduos de todas as faixas etárias tendo sido visto que a infecção primária geralmente ocorre nas crianças entre 6 a 24 meses de idade (ALLANDER, 2008). Admite-se que aos seis anos a maioria das crianças já apresentam soroconversão para HBoV e que em adultos mais de 94% possuem anticorpos para o agente (KANTOLA et al., 2008, CHRISTENSEN et al., 2019). Estudos indicam que há reatividade antigênica cruzada entre os quatro tipos de HBoVs o que favorece a manutenção da imunidade, admitindo-se o mecanismo do "pecado antigênico original" (BROCCOLO et al., 2015; KANTOLLA et al., 2015; LI et al., 2015).

8.1 ITRs por HBoVs:

As ITRs são de enorme importância para a população humana com estimativas de mortalidade entre 1,5 a 4 milhões/ano, principalmente, nas crianças provenientes de países em desenvolvimento (NAIR et al., 2013; SHI et al., 2015). Em termos da morbidade estima-se mais de 150 milhões de episódios anuais sendo que em torno de 20 milhões dos casos requerem hospitalização em crianças (RUUSKANEN et al., 2011; NAIR et al., 2013; BERRY; GAMIELDIEN; FIELDING, 2015; LIU et al., 2015). Vírus são considerados os principais agentes etiológicos para a síndrome, com estimativa de até 80 milhões de casos anuais, isoladamente ou em associação a bacteriana (JARTTI et al., 2012b; BERRY; GAMIELDIEN; FIELDING, 2015; LIU et al., 2015).

HBoV vem, desde sua descoberta, sendo incluído como agente importante de ITR, com percentuais de detecção que variam de 1,5 a 23%, em diferentes partes do mundo o que inclui países da Ásia (CHOI et al., 2006; CHIEOCHANSIN et al., 2008b),

África (SMUTS et al., 2006), América do Norte (ARNOLD et al., 2006; CHOW; ESPER, 2009), Europa (SÖDERLUND-VENERMO et al., 2009; MERILUOTO et al., 2012), Oriente Médio (KAPLAN et al., 2006; NAGHIPOUR et al., 2007), Oceania (SLOOTS et al., 2006; ARTHUR et al., 2009) e América do Sul (FLORES et al., 2011; SALMON-MULANOVICH et al., 2011; GHIETTO et al., 2012), incluindo o Brasil (GAGLIARDI et al., 2009; DURIGON et al., 2010; PILGER et al., 2011; NASCIMENTO-CARVALHO et al., 2012; SOUSA et al., 2012; DO AMARAL DE LEON et al., 2013; PROENÇA-MODENA et al., 2014).

HBoV tipo 1 tem sido principalmente detectado em casos de ITR sendo principalmente ligado a pneumonia e bronquiolite e notadamente em crianças abaixo de dois anos de idade em diferentes partes do mundo (ALLANDER et al., 2005; SCHILDGEN, 2013; BEDOLLA-BARAJAS et al., 2017). No Brasil, estudos mostraram diferentes percentuais de detecção deste vírus dependendo do espécime clínico analisado bem como a doença associada (SILVA 2018). Assim, índice de 23% foi observado em casos de pneumonia adquirida na comunidade cuja detecção foi feita em amostras nasais provenientes de crianças menores que cinco anos de idade (NASCIMENTO-CARVALHO et al., 2012). Outros dois estudos avaliando o vírus em tecidos de adenóide e tonsilas mostraram percentuais de detecção para HBoV de 22,2% e 31,1%, respectivamente (BIILL PRIMO; LOURENÇO; PASSOS, 2014; PROENÇA-MÓDENA et al., 2014).

Ainda tem sido visto que em crianças com casos de pneumonia adquirida na comunidade, a ocorrência de HBoV-1 situa-se entre os mais frequentemente detectados, seguindo-se ao vírus Respiratório Sincicial (RSV), Rinovirus Humano (HRV) e Metapneumovirus Humano (HMPV) (DEBIAGGI et al., 2012; WANG et al., 2015). Similarmente, em casos de sibilância aguda, HBoV segue a HRV, Adenovirus Humano (HAdV) e RSV (ALLANDER et al., 2007; POZO et al., 2007; ALLANDER 2008; WANG et al., 2010; SCHILDGEN, 2013; SUN et al., 2018).

Embora a admissão da importância de HBoV nas ITRs, tem sido observado índices importantes de co-infecção com outros agentes, incluindo bactérias bem como, com outros agentes virais respiratórios (JARTTI et al., 2012a). Em amostras respiratórias índices de co-infecção que variam de 60 a 90% têm sido observados o que dificulta a definição da etiologia da infecção (PELTOLA; SÖDERLUND-

VENERMO; JARTTI, 2013; SCHILDGEN, 2013; DUNN; MILLER, 2014; BROCCOLO et al., 2015; GUIDO et al., 2016).

8.2 GEA por HBoV:

17

A GEA, também é de alta importância em termos de morbidade principalmente considerando as crianças menores que cinco anos de idade, onde a condição de saúde pública precária é fundamental para o aumento da mortalidade, bem como, para indivíduos de qualquer faixa etária em situação de imunossupressão (ARNOLD et al., 2006; ALBUQUERQUE et al., 2007; CHENG et al., 2008; CHHABRA et al., 2013).

Vários estudos têm sido realizados visando detecção de HBoV em casos de GEA onde tem sido observado detecção principal a partir das fezes dos tipos 2, 3 e menos frequentemente do tipo 4. HBoV-1, embora seja principalmente detectado em casos de ITR, também tem sido observado a partir das fezes em casos de GEA (KANTOLA et al., 2010; KHAMRIN et al., 2012; LASURE; GOPALKRISHNA, 2017).

Assim, dados provenientes de diferentes estudos mostram índices de detecção de HBoV em casos de GEA que variam entre 0,6 a 26% em pacientes de diferentes faixas etárias, com a seguinte distribuição: HBoV-1 (0,5 a 21%), HBoV-2 (1 a 26%), HBoV-3 de (1 a 5%) e HBoV-4 (0,6 a 2%) em diferentes países (ONG; SCHUURMAN; HEIKENS, 2016). Por outro lado, no Brasil, um estudo verificou índice importante de detecção destes agentes (41,9%), com detecção de HBoV-1 e HBoV-2A (CAMPOS et al., 2016) embora outros mostrem percentuais menores 2 a 5,8% com detecção dos tipos 1, 2 e 3 (ALBUQUERQUE et al., 2007, SANTOS et al., 2010; SOUSA et al., 2012).

8.3 HBoV, ITR e GEA:

Para além da implicação de HBoV especificamente em casos de ITR ou GEA, tem-se o fato da presença do agente em diferentes situações: 1- em pacientes que apresentam ambas as síndromes com detecção viral tanto em amostras respiratórias quanto fecais ou em apenas um destes espécimes clínicos (ONG; SCHUURMAN; HEIKENS, 2016; LEE et al., 2016); 2- casos de ITR mas sem GEA com detecção viral em ambos os espécimes (NESKE et al., 2007); 3- casos de GEA mas sem ITR com detecção viral tanto em amostras respiratórias quanto fecais (VICENTE, et al., 2007; PALONIEMI et al., 2014).

8.4 HBoV em casos assintomáticos:

Estudos visando a definição da responsabilidade de HBoV em ITR e/ou GEA tem sido realizados em crianças sintomáticas e assintomáticas para a síndrome o que tem levado a diferentes achados. No contexto tem sido visto que o tipo 1 é frequentemente detectado em crianças assintomáticas com índices que podem variar de 0 a 43% (KESEBIR et al., 2006; ALLANDER et al., 2007; VON LINSTOW; HOGH; HOGH, 2008; JARTTI et al., 2012a). Em adição, alguns estudos mostraram que nestes indivíduos a detecção do agente a partir de secreções respiratórias pode ser prolongada, por até 6 meses (JARTTI et al., 2012b; SCHILDGEN, 2013; GHIETTO et al., 2015; MARTIN et al., 2015; WINDISCH et al., 2016).

9. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PARA HBoV

O diagnóstico laboratorial virológico é realizado tendo como parâmetros a identificação da partícula viral ou seus produtos, além da resposta imune do hospedeiro, humoral e celular. A identificação viral pode ser feita por visualização através da microscopia ou imunomicroscopia eletrônica bem como pelo isolamento do vírus utilizando sistemas vivos, culturas celulares, ovos embrionados e animais de experimentação. Adicionalmente, o vírus pode ser identificado via material genômico, RNA e DNA, além de seus produtos, mRNA e proteínas. Ainda, em termos de resposta

imune, tem-se como principais parâmetros para definição do agente causal da infecção primária a dosagem de IgM específica, além da IgG e IgA (SANTOS, 2008; BERNES; PARRISH, 2013).

Para identificação de HBoV tem-se como parâmetro a morbidade principal e neste sentido os principais espécimes clínicos são amostras respiratórias (aspirados, *swabs* e lavado broncoalveolar) ou fezes, podendo ainda ser utilizado o soro para análise da viremia. O soro também é o espécime clínico quando se intenta a dosagem da resposta imune, IgM e IgG (SLOOTS et al., 2006; ALLANDER, 2008).

No contexto, o desenvolvimento da biologia molecular impulsionou a elaboração de testes de diagnóstico melhorando significativamente a capacidade de identificação de agentes virais em casos de ITRs e GEA (DUNN; MILLER, 2014). Esta situação refletiu a identificação inicial de HBoV, realizada pela detecção do DNA viral pela reação em cadeia pela polimerase (PCR) convencional (ALLANDER et al., 2005).

Ressalta-se que o isolamento do agente em sistemas vivos não é ainda procedimento de rotina muito embora células embrionárias de rim humano (HEK- 293) tenham mostrado capacidade de suportar a infecção por HBoV-1 (HUANG et al., 2012). Ademais, a partir de 2015, duas culturas de células de epitélio respiratório encontram-se disponíveis comercialmente (*EpiAirway and MucilAir HAE; MA, USA* e *Epithelix SàRL; Geneva, Switzerland*), o que tem permitido a geração e produção de antígenos e anticorpos para HBoV (DENG; LI; QIU, 2014), favorecendo a elaboração de testes de diagnóstico.

Assim, até o momento, a detecção de HBoV tem sido feita utilizando métodos moleculares: PCR convencional, PCR em tempo real e sequenciamento genômico, permitindo ainda a caracterização dos tipos do vírus pela utilização de iniciadores específicos (ALLANDER et al., 2005; CHOI et al., 2006; REGAMEY et al., 2007; BASTIEN et al., 2006; 2007; JARTTI et al., 2012a). Neste sentido, os iniciadores específicos têm sido desenhados para os genes codificantes das proteínas NP1, NS1 e VP1/VP2 de cada tipo de HBoV (LU et al., 2006; ALLANDER, 2008; KANTOLA et al., 2010; KAPOOR et al., 2010a).

De importância, considerando a definição do agente como responsável por ITRs principalmente tem-se a metodologia da PCR em tempo real onde tem sido assumido que a carga viral acima de 10^4 genomas/mL é parâmetro crucial principalmente quando na ausência de co-infecção e em crianças abaixo de dois

anos (ALLANDER, 2008; CHRISTENSEN et al., 2010; EDNER et al., 2011; KORNER et al., 2011; ÜRSIC et al., 2011; BROCCOLO et al., 2015).

Tem-se hoje comercialmente métodos rápidos, desenvolvidos no formato de ensaio molecular multiplex para detecção de diferentes vírus respiratórios, incluindo HBoV (BABADY et al., 2012; BROCCOLO et al., 2015). Outros métodos também têm sido elaborados e disponíveis comercialmente e utilizados para detecção, como a amplificação baseada em sequência de ácidos nucleicos isotérmica (NASBA), bem como a Nested-PCR e Semi Nested PCR (BÖHMER et al., 2009; KAPOOR et al., 2010a; CHEN et al., 2014).

O diagnóstico de HBoV por métodos sorológicos pretende identificar a infecção recente pelo agente (ALLANDER, 2008; DON et al., 2011; CHRISTENSEN et al., 2019). Assim a sorologia para HBoVs tem sido realizada visando detecção de anticorpos IgM e IgG específicos, utilizando antígenos recombinantes de capsídeo ou partículas semelhantes ao vírus, por diferentes metodologias: Ensaio Imunoenzimático, *Western Blotting* e Imunofluorescência (KANTOLA et al., 2008; ZAGHLOUL, 2011). Considera-se como infecção recente a detecção de IgM específica ou o aumento no título de anticorpos em no mínimo quatro vezes em soros pareados bem como pela avaliação de avidéz da IgG (KAHN et al, 2008; MERILUOTO et al, 2012).

10. TRATAMENTO, PREVENÇÃO E CONTROLE PARA HBoV

A abordagem terapêutica nas patologias de origem viral representa um desafio, pois em sua maioria as medidas se apoiam na sintomatologia e não no agente viral específico. Como para muitos vírus respiratórios e entéricos, devido à natureza da maior parte das infecções serem leves, autolimitadas e sem complicações a grande maioria não apresenta um tratamento específico e definitivo, embora ocorra com frequência a associação com outros patógenos tanto para as ITRs bem como as GEAs (FISCHER WALKER; SACK; BLACK, 2010; RUUSKANEN et al., 2011).

Por outro lado, a depender do agente etiológico e as condições do hospedeiro, em casos de doenças graves respiratórias e com complicações, que podem resultar

em órbita, há necessidade do uso de drogas antivirais, no intuito de reduzir a replicação viral e melhorar a resposta imunológica. Não obstante, as drogas antivirais em uso nem sempre são eficazes e embora estas possam reduzir a duração dos sintomas, a depender da gravidade, podem por outro lado sofrer interferência da resposta sistêmica do hospedeiro frente à infecção (FIGUEREDO, 2009; PAVIA, 2013; GALVÁN; RAJAS; ASPA, 2015).

Para o HBoV tem-se, até o momento, poucos relatos de tratamento com antiviral e ressalta-se que não existe ainda droga antiviral específica para o agente. Considerando alguns tratamentos já realizados, tem-se o caso de um paciente que era co-infectado com Herpes vírus humano-6 (HVH-6) e foi utilizado o antiviral Cidofovir tendo sido admitido êxito para ambos os vírus (STREITER et al., 2011). Também o uso de antivirais para HBoVs foram relatados em pacientes transplantados e com linfoma, mas com resultados inconclusivos (CHOW; ESPER, 2009). Por outro lado, a estratégia do uso de corticoides, feito em um estudo randomizado realizado em crianças com sibilância associada à ITR HBoV-1 positivas, mas que não mostrou resultado significativo (JARTTI et al., 2011b).

Para além do uso dos antivirais o tratamento sintomático pode ser necessário em casos graves e é análogo ao tratamento de outras infecções do trato respiratório podendo ser complementado com os cuidados de suporte em terapia intensiva e suplementação de oxigênio por ventilação mecânica (NICHOLS; PECK CAMPBELL; BOECKH, 2008; PAVIA et al., 2011). Em adição, até o momento, não foram desenvolvidas vacinas para HBoV e como para os demais vírus respiratórios as medidas controles e precauções devem ser tomadas para limitar a disseminação e transmissão por espécimes clínicos contaminados (SCHILDGEN et al., 2013).

Assim como para as ITR, em relação à abordagem terapêutica, a grande maioria das GEA de origem viral não necessita de tratamento específico. Em casos de desidratação, na forma severa e por vezes urgente, a terapêutica inicial visa corrigir o distúrbio hidroeletrólítico e a hipovolemia, principalmente, nas faixas etárias de maior comprometimento como as crianças e idosos bem como em populações de risco com imunossupressão e desnutrição, que podem apresentar alterações circulatórias importantes, com risco de morte devido ao choque hipovolêmico (HAHN; KIM; GARNER, 2002; HARTLING et al., 2006). A correção da desidratação é feita, em geral, por via oral (nas formas leves ou moderadas) ou venosa nos casos onde

ocorrem vômitos repetidos ou com desidratação grave (KING et al., 2003; SPANDORFER et al., 2005).

As medidas preconizadas para controlar e prevenir epidemias de gastroenterite viral visam diminuir as fontes de contaminação de água, alimentos bem como identificar profissionais em contato com a fonte do agente e isolamento, evitando o contato pessoa-pessoa (GLASS et al., 2001). Para HBoV, muito embora não se conheça ainda em sua totalidade os mecanismos e as rotas de transmissão, admite-se que assim como para os outros quadros virais cuja excreção se dê também pelas fezes, o diagnóstico correto e as medidas de tratamento sintomático se impõem (WGO, 2012; GUARINO et al., 2014).

11. CONCLUSÃO

O conhecimento da biologia de HBoV ainda é escasso bem como o seu potencial de patogenicidade para humanos. Nesse sentido configura-se de importância estudos que utilizem da virologia clássica, abordagem que certamente contribuirá para o conhecimento maior do agente.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. C.; ROCHA, L. N.; BENATI, F. J.; SOARES, C. C.; MARANHÃO, A. G.; RAMÍREZ, M. L.; ERDMAN, D.; SANTOS, N. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 13, n. 11, p. 1756-1758, 2007.

ALLANDER, T. Human bocavirus. **J Clin Virol**, v. 41, n. 1, p. 29-33, 2008.

ALLANDER, T.; JARTTI, T.; GUPTA, S.; NIESTERS, H. G.; LEHTINEN, P.; OSTERBACK, R.; VUORINEN, T.; WARIS, M.; BJERKNER, A.; TIVELJUNG-LINDELL, A.; VAN DEN HOOGEN, B. G.; HYYPIÄ, T.; RUUSKANEN, O. Human bocavirus and acute wheezing in children. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 7, p. 904-910, 2007.

ALLANDER, T.; TAMMI, M. T.; ERIKSSON, M.; BJERKNER, A.; TIVELJUNG-LINDELL, A.; ANDERSSON, B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 36, p. 12891-12896, 2005.

ANDERS, K. L.; NGUYEN, H. L.; NGUYEN, N. M.; VAN THUY, N. T.; HONG VAN, N. T.; HIEU, N. T.; HONG THAM, N. T.; THANH, H. A.; LIEN LE, B.; VINH CHAU, N. V.; TY HANG, V. T.; VAN DOORN, H. R.; SIMMONS, C. P. Epidemiology and virology of acute respiratory infections during the first year of life: a birth cohort study in Vietnam. **Pediatr Infect Dis J**, v. 34, n. 4, p. 361-370, 2015.

ARNOLD, J. C. Human bocavirus in children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 29, n. 6, p. 557-558, 2010.

ARNOLD, J. C.; SINGH K. K, SPECTOR, S.A.; SAWYER, M. H. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 3, p. 283-288, 2006.

ARTHUR, J. L.; HIGGINS, G. D.; DAVIDSON, G. P.; GIVNEY, R. C.; RATCLIFF, R. M. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. **PLoS Pathog**, v. 5, n. 4, e1000391. doi: 10.1371/journal.ppat.1000391, 2009.

ASTELL, C. R.; CHOW, M. B.; WARD, D. C. Sequence analysis of the termini of virion and replicative forms of minute virus of mice DNA suggests a modified rolling hairpin model for autonomous parvovirus DNA replication. **J Virol**, v. 54, n. 1, p. 171-177, 1985.

BABADY, N, E.; MEAD P, STILES J, BRENNAN C, LI H, SHUPTAR S, STRATTON CW, TANG YW, KAMBOJ M. Comparison of the Luminex xTAG RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. **J Clin Microbiol**, v. 50, n. 7, p. 2282-2288, 2012.

BABKIN, I. V.; TYUMENTSEV, A. I.; TIKUNOV, A. Y.; KURILSHIKOV, A. M.; RYABCHIKOVA, E. I.; ZHIRAKOVSKAYA, E. V.; NETESOV, S. V.; TIKUNOVA, N. V. Evolutionary time-scale of primate bocaviruses. **Infect Genet Evol**, v. 265, n. 74, doi: 10.1016/j.meegid.2012.12.023. Epub 2013 Jan 8, 2013.

BASTIEN, N.; BRANDT, K.; DUST, K.; WARD, D.; LI, Y. Human Bocavirus infection, Canada. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 5, p. 848-850, 2006.

BASTIEN, N.; CHUI N, ROBINSON JL, LEE BE, DUST K, HART L, LI Y. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. **J Clin Microbiol**, v. 45, n. 2, p. 610-613, 2007.

BEDER, LB.; HOTOMI, M.; OGAMI M, YAMAUCHI K, SHIMADA J, BILLAL DS, ISHIGURO N, YAMANAKA N. Clinical and microbiological impact of human bocavirus on children with acute otitis media. **Eur J Pediatr**, v. 168, n. 11, p. 1365-1372, 2009.

BEDOLLA-BARAJAS, M; MONTERO, H; MORALES-ROMERO, J; LANDA-CARDEÑA, A; DÍAZ, J; DELGADO-FIGUEROA, N; OROZCO-ALATORRE, L.G. [Prevalence of respiratory viruses in wheezing children not older than 24 months of age.](#) **Gac Med Mex**. v. 153, n. 3, p. 329-334, 2017.

BERGALLO, M; DAPRÀ, V; RASSU, M; CALVI, C; MONTANARI, P; GALLIANO, I. [Human bocavirus in children with acute gastroenteritis in Piedmont, Italy.](#) **Minerva Pediatr** Jan 2. Doi: 10.23736 / S0026-4946.18.05365-3. [Epub ahead of print], 2019.

BERNS, K. I. Parvovirus replication. **Microbiol Rev**, v. 54, n. 3, p. 316-329, 1990.

BERNS, K.; PARRISH, C. R. 2013 Parvoviridae. In: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*, Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; Philadelphia v. 2, p.1768 – 1787, 2013.

BERRY, M.; GAMIELDIEN, J.; FIELDING, B.C. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. **Viruses**, v.7, n.3, p.996-1019, 2015.

BIILL PRIMO, O. V.; LOURENÇO EA.; PASSOS SD. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal swab and adenoid tissue from children submitted to adenoidectomy: pre- and postoperative analysis. **Int Arch Otorhinolaryngol**, v. 18, n. 2, p. 150-154, 2014.

BLESSING, K. , NESKE, F.; HERRE, U.; KRETH, H. W.; WEISSBRICH, B. Prolonged detection of human bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of children with respiratory tract disease. **Pediatr Infect Dis J**, v. 28, n. 11, p. 1018-1019, 2009.

BODEWES, R.; LAPP, S.; HAHN, K.; HABIERSKI, A.; FÖRSTER, C.; KÖNIG, M.; WOHLSEIN, P.; OSTERHAUS, A. D.; BAUMGÄRTNER, W. Novel canine bocavirus strain associated with severe enteritis in a dog litter. **Vet Microbiol**, v. 174, n. 1-2, p. 1-8, 2014.

BÖHMER, A.; SCHILDGEN, V.; LÜSEBRINK, J.; ZIEGLER, S.; TILLMANN, R. L.; KLEINES, M.; SCHILDGEN, O. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). **J Virol Methods**, v. 158, n. 1-2, p. 199-201, 2009.

BROCCOLO, F.; FALCONE, V.; ESPOSITO, S.; TONIOLO, A. Human bocaviruses: Possible etiologic role in respiratory infection. **J Clin Virol**, v. 72, p. 75-81, 2015

CAMPOS, G. S.; SILVA SAMPAIO ML, MENEZES AD, TIGRE DM, MOURA COSTA LF, CHINALIA FA, SARDI SI. Human bocavirus in acute gastroenteritis in children in Brazil. **J Med Virol**, v. 88, n. 1, p. 166-170, 2016.

CATALANO-PONS C, GIRAUD C, ROZENBERG F, MERITET JF, LEBON P, GENDREL D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. **Clin Microbiol Infect**, v. 13, n. 12, p. 1220-1222, 2007.

CHEN, L.; YAO Q, MA J, LI J, ZHANG Q, YANG Y, LI F, SUN Y. A novel integrated strategy for detection of human bocavirus based on a heminested PCR assay combined with boiling lysis method of samples in human specimens. **J Virol Methods**, v. 203, p. 48-53, doi: 10.1016/j.jviromet.2014.03.009, 2014.

CHENG, W. X.; JIN, Y.; DUAN, Z. J.; XU, Z. Q.; QI, H. M.; ZHANG, Q.; YU, J. M.; ZHU, L.; JIN, M.; LIU, N.; CUI, S. X.; LI, H. Y.; FANG, Z. Y. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: a case-control study. **Clin Infect Dis**, v. 47, n. 2, p. 161-167, 2008.

CHENG, W.; CHEN, J.; XU, Z.; YU, J.; HUANG, C.; JIN, M.; LI, H.; ZHANG, M.; JIN, Y.; DUAN, Z. J. Phylogenetic and recombination analysis of human bocavirus 2. **BMC Infect Dis**, v. 11, n. 50, doi: 10.1186/1471-2334-11-50, 2011.

CHHABRA, P.; PAYNE, D. C.; SZILAGYI, P.G.; EDWARDS, K, M.; STAAT, M. A.; SHIRLEY, S. H.; WIKSWO, M.; NIX, W. A.; LU, X.; PARASHAR, U. D.; VINJÉ, J. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. **J Infect Dis**, v. 208, n. 5, p. 790-800, 2013.

CHIEOCHANSIN, T.; SAMRANSAMRUJKIT R, CHUTINIMITKUL S, PAYUNGPORN S, HIRANRAS T, THEAMBOONLERS A, POOVORAWAN Y. Human bocavirus (HBoV) in Thailand: clinical manifestations in a hospitalized pediatric patient and molecular virus characterization. **J Infect**, v. 56, n. 2, p. 137-142, 2008.

CHIEOCHANSIN, T.; SIMMONDS, P.; POOVORAWAN, Y. Determination and analysis of complete coding sequence regions of new discovered human bocavirus types 2 and 3. **Arch Virol**, v. 155, n. 12, p. 2023-2028, 2010.

CHOI, E. H; LEE, H.J; KIM, S.J; EUN, B.W; KIM, N.H; LEE, J.A; LEE, J.H; SONG, E.K; KIM, S.H; PARK, J.Y; SUNG, J.Y. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 5, p. 585-592, 2006.

CHOW, B. D.; ESPER, F. P. The human bocaviruses: a review and discussion of their role in infection. **Clin Lab Med**, v. 29, n. 4, p. 695-713, 2009.

CHOW, B. D.; OU, Z.; ESPER, F. P. Newly recognized bocaviruses (HBoV, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States. **J Clin Virol**, v. 47, n. 2, p. 143-147, 2010.

CHRISTENSEN, A.; NORDBO S.A, KROKSTAD S, ROGNLIEN A.G, DOLLNER H. Human bocavirus in children: mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection. **J Clin Virol**, v. 49, n. 3, p. 158-162, 2010.

CHRISTENSEN, A; KESTI, O; ELENIUS, V; ESKOLA, A. L; DOLLNER, H; ALTUNBULAKLI, C; AKDIS, C. A; SÖDERLUND-VENERMO, M; JARTTI, T. [Human bocaviruses and paediatric infections.](#) **Lancet Child Adolesc Health**. v. 3, n. 6, p. 418-426, 2019.

COTMORE, S. F.; AGBANDJE-MCKENNA, M.; CHIORINI, J. A.; MUKHA, D. V.; PINTEL, D. J.; QIU, J.; SODERLUND-VENERMO, M.; TATTERSALL, P.; TIJSSEN, P.; GATHERER, D.; DAVISON, A. J. The family Parvoviridae. **Arch Virol**, v. 159, n. 5, p. 1239-1247, 2014.

COSTA, B.C.L; DÁBILLA, N.A.S; ALMEIDA, T.N; FIACCADORI, F.S; DE SOUZA, T.T; DAS DORES DE PAULA CARDOSO, D; DE MORAES ARANTES, A; SOUZA, M. [Human bocavirus detection and quantification in fecal and serum specimens from recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A longitudinal study.](#) **J Med Virol**. 2019 Apr 14. doi: 10.1002/jmv.25486. [Epub ahead of print] 2019.

DEBIAGGI, M.; CANDUCCI, F.; CERESOLA, E. R.; CLEMENTI, M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. **Virol J**, v. 9, n. 247, doi: 10.1186/1743-422X-9-247, 2012.

DENG, X.; LI, Y.; QIU, J. Human bocavirus 1 infects commercially available primary human airway epithelium cultures productively. **J Virol Methods**, v. 195, p. 112-119, 2014.

DENG, Z. H.; HAO, Y. X.; YAO, L. H.; XIE, Z. P.; GAO, H. C.; XIE, L. Y.; ZHONG, L. L.; ZHANG, B.; CAO, Y. D.; DUAN, Z. J. Immunogenicity of recombinant human bocavirus-1,2 VP2 gene virus-like particles in mice, **Immunology**, v. 142, n. 1, p. 58-66, 2014.

DIJKMAN, R.; KOEKKOEK, S. M.; MOLENKAMP, R.; SCHILDGEN, O.; VAN DER HOEK, L. Human bocavirus can be cultured in differentiated human airway epithelial cells. **J Virol**, v. 83, n. 15, p. 7739-7748, 2009.

DO AMARAL DE LEON, C.; AMANTEA, S. L.; PILGER, D. A.; CANTARELLI, V. Clinical and epidemiologic profile of lower respiratory tract infections associated with human bocavirus. **Pediatr Pulmonol**, v. 48, n. 11, p. 1112-1118, 2013.

DON M, SÖDERLUND-VENERMO M, VALENT F, LAHTINEN A, HEDMAN L, CANCIANI M, HEDMAN K, KORPPI M. Serologically verified human bocavirus pneumonia in children. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 2, p. 120-126, 2010.

DON, M.; SÖDERLUND-VENERMO M, HEDMAN K, RUUSKANEN O, ALLANDER T, KORPPI M. Don't forget serum in the diagnosis of human bocavirus infection. **J Infect Dis**, v. 203, n. 7, p. 1031-1032, 2011.

DONG, Y; FASINA, O. O; PINTEL, D. J. [The Human Bocavirus 1 NP1 Protein Is a Multifunctional Regulator of Viral RNA Processing.](#) **J Virol**, v. 92, n. 22, pii: e01187-18. doi: 10.1128/JVI.01187-18. 2018.

DUNN, J. J.; MILLER, M. B. Emerging respiratory viruses other than influenza. **Clin Lab Med**, v. 34, n. 2, p. 409-430, 2014.

DURIGON, G.S.; OLIVEIRA DB, VOLLET SB, STORNI JG, FELÍCIO MC, FINELLI C, PIERA J, MAGALHÃES M, CALDEIRA RN, BARBOSA ML, DURIGON EL, BEREZIN EN. Hospital-acquired human bocavirus in infants. **J Hosp Infect**, v. 76, n. 2, p. 171-173, 2010.

EDNER, N.; CASTILLO-RODAS P, FALK L, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M, ALLANDER T. Life-threatening respiratory tract disease with human bocavirus-1 infection in a 4-year-old child. **J Clin Microbiol**, v. 50, n. 2, p. 531-532, 2012.

FALCONE, V.; RIDDER G.J, PANNING M, BIERBAUM S, NEUMANN-HAEFELIN D, HUZLY D. Human bocavirus DNA in paranasal sinus mucosa. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 8, p. 1564-1565, 2011.

FIGUEIREDO, L. T. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 9, p. 899-906, 2009.

FISCHER WALKER, C. L.; SACK, D.; BLACK, R. E. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: a systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 8, e768, 2010.

FLORES, C. J. C.; VIZCAYA A C, ARAOS B R, MONTECINOS P L, GODOY M P, VALIENTE-ECHEVERRÍA F, PERRET P C, VALENZUELA C P, HIRSCH B T, FERRÉS G M. Human bocavirus in Chile: clinical characteristics and epidemiological profile in children with acute respiratory tract infections. **Rev Chilena Infectol**, v. 28, n. 6, p. 504-511, 2011.

FU, X.; WANG, X.; NI, B.; SHEN, H.; WANG, H.; ZHANG, X.; CHEN, S.; SHAO, S.; ZHANG, W. Recombination analysis based on the complete genome of bocavirus. **Virol J**, v. 8, n. 182, doi: 10.1186/1743-422X-8-182, 2011.

GAGLIARDI, T. B.; IWAMOTO MA, PAULA FE, PROENÇA-MODENA JL, SARANZO AM, CRIADO MF, ACRANI GO, CAMARA AA, CINTRA OA, ARRUDA E. Human bocavirus respiratory infections in children. **Epidemiol Infect**, v. 137, n. 7, p. 1032-1036, 2009.

GALVÁN, J. M.; RAJAS, O. ASPA, J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. **Arch Bronconeumol**, v.51, n.11, p. 590-507, 2015.

GHIETTO, L. M.; CÁMARA A, ZHOU Y, PEDRANTI M, FERREYRA S, FREY T, CÁMARA J, ADAMO MP. High prevalence of human bocavirus 1 in infants with lower acute respiratory tract disease in Argentina, 2007-2009. **Braz J Infect Dis**, v. 16, n. 1, p. 38-44, 2012.

28

GHIETTO, L. M.; MAJUL D, FERREYRA SOAJE P, BAUMEISTER E, AVARO M, INFRÁN C, MOSCA L, CÁMARA A, MORENO LB, ADAMO MP. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection. **Arch Virol**, v. 160, n. 1, p. 117-127, 2015.

GLASS, R. I.; BRESEE, J.; JIANG, B.; GENTSCH, J.; ANDO, T.; FANKHAUSER, R.; NOEL, J.; PARASHAR, U.; ROSEN, B.; MONROE, S. S. Gastroenteritis viruses: an overview. **Novartis Found Symp**, v. 238, p. 5-19, 2001.

GUARINO, A.; ASHKENAZI, S.; GENDREL, D.; LO VECCHIO, A.; SHAMIR, R.; SZAJEWSKA, H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 59, n. 1, p. 132-152, 2014.

GUIDO, M; TUMOLO, M. R; VERRI, T; ROMANO, A; SERIO, F; DE GIORGI, M; DE DONNO, A; BAGORDO, F; ZIZZA, A. [Human bocavirus: Current knowledge and future challenges.](#) **World J Gastroenterol**. v. 22, n. 39, p. 8684-8697, 2016.

GURDA, B. L.; PARENT, K. N.; BLADEK, H.; SINKOVITS, R. S.; DIMATTIA, M. A.; RENCE, C.; CASTRO, A.; MCKENNA, R.; OLSON, N.; BROWN, K.; BAKER, T. S.; AGBANDJE-MCKENNA, M. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. **J Virol**, v. 84, n. 12, p. 5880-5889, 2010.

HAHN, S.; KIM, S.; GARNER, P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, CD002847, 2002.

HARTLING, L.; BELLEMARE, S.; WIEBE, N.; RUSSELL, K.; KLASSEN, T. P.; CRAIG, W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 19, n. 3, CD004390, 2006.

HUANG, Q.; DENG, X.; YAN, Z.; CHENG, F.; LUO, Y.; SHEN, W.; LEI-BUTTERS, D. C.; CHEN, A. Y.; LI, Y.; TANG, L.; SÖDERLUND-VENERMO, M.; ENGELHARDT, J. F.; QIU, J. Establishment of a reverse genetics system for studying human bocavirus in human airway epithelia. **PLoS Pathog**, v. 8, n. 8, e1002899, 2012.

ICTV. Parvoviridae. International Committee on Taxonomy of viruses; 2014. Available from: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ictvdb/ictv/index.htm](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ictvdb/ictv/index.htm). Acesso em: 18 de janeiro 2016.

IVASKA LE, CHRISTENSEN A, WARIS M, PUHAKKA T, VUORINEN T, ALLANDER T, SÖDERLUND-VENERMO M, JARTTI T. [No Correlation Between Nasopharyngeal Human Bocavirus 1 Genome Load and mRNA Detection or Serology in Adeno-/tonsillectomy Patients.](#) **J Infect Dis.** pii: jiz166. doi: 10.1093 / infdis / jiz166. [Epub ahead of print]2019

JARTTI, T.; HEDMAN, K.; JARTTI, L.; RUUSKANEN, O.; ALLANDER, T.; SÖDERLUND-VENERMO, M. Human bocavirus-the first 5 years. **Rev Med Virol**, v. 22, n. 1, p. 46-64, 2012a.

JARTTI, T.; JARTTI, L.; RUUSKANEN, O.; SÖDERLUND-VENERMO, M. New respiratory viral infections. **Curr Opin Pulm Med**, v. 18, n. 3, p. 271-278, 2012b.

JARTTI, T.; SÖDERLUND-VENERMO M, ALLANDER T, VUORINEN T, HEDMAN K, RUUSKANEN O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. **Pediatr Infect Dis J**, v. 30, n. 6, p. 521-523, 2011b.

JIN, Y.; CHENG, W. X.; XU, Z. Q.; LIU, N.; YU, J. M.; LI, H. Y.; JIN, M.; LI, D. D.; ZHANG, Q.; DUAN, Z. J. High prevalence of human bocavirus 2 and its role in childhood acute gastroenteritis in China. **J Clin Virol**, v. 52, n. 3, p. 251-253, 2011.

KAHN, J. S.; KESEBIR, D.; COTMORE, S. F.; D'ABRAMO, A. J. R.; COSBY, C.; WEIBEL, C.; TATTERSALL, P. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. **J Infect Dis**, v. 198, n. 1, p. 41-50, 2008.

KANTOLA, K.; HEDMAN L, TANNER L, SIMELL V, MÄKINEN M, PARTANEN J, SADEGHI M, VEIJOLA R, KNIP M, ILONEN J, HYÖTY H, TOPPARI J, SIMELL O, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M. B-Cell Responses to Human Bocaviruses 1-4: New Insights from a Childhood Follow-Up Study. **PLoS One**, v. 10, n. 9, e0139096, 2015.

KANTOLA, K.; HEDMAN, L.; ALLANDER, T.; JARTTI, T.; LEHTINEN, P.; RUUSKANEN, O.; HEDMAN, K.; SÖDERLUND-VENERMO, M. Serodiagnosis of human bocavirus infection. **Clin Infect Dis**, v. 46, n. 4, p. 540-546, 2008.

KANTOLA, K.; HEDMAN, L.; ARTHUR, J.; ALIBETO, A.; DELWART, E.; JARTTI, T.; RUUSKANEN, O.; HEDMAN, K.; SÖDERLUND-VENERMO, M. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. **J Infect Dis**, v. 204, n. 9, p. 1403-1412, 2011.

KANTOLA, K.; SADEGHI M, ANTIKAINEN J, KIRVESKARI J, DELWART E, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M. Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. **J Clin Microbiol**, v. 48, n. 11, p. 4044-4050, 2010.

KAPLAN, N.M.; DOVE W, ABU-ZEID AF, SHAMOON HE, ABD-ELDAYEM SA, HART CA. Human bocavirus infection among children, Jordan. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 9, p. 1418-1420, 2006.

KAPOOR, A.; HORNIG, M.; ASOKAN, A.; WILLIAMS, B.; HENRIQUEZ, J. A.; LIPKIN, W. I. Bocavirus episome in infected human tissue contains non-identical termini. **PLoS One**, v. 6, n. 6, e21362. doi: 10.1371/journal.pone.0021362, 2011.

KAPOOR, A.; MEHTA, N.; DUBOVI, E. J.; SIMMONDS, P.; GOVINDASAMY, L.; MEDINA, J. L.; STREET, C.; SHIELDS, S.; LIPKIN, W. I. Characterization of novel canine bocaviruses and their association with respiratory disease. **J Gen Virol**, v. 93, n. 2, p. 341-346, 2012.

KAPOOR, A.; MEHTA, N.; ESPER, F.; POLJSK-PRIJATELJ, M.; QUAN, P. L.; QAISAR, N.; DELWART, E.; LIPKIN, W. I. Identification and characterization of a new bocavirus species in gorillas. **PLoS One**, v. 5, n. 7, e11948. doi: 10.1371/journal.pone.0011948, 2010b.

KAPOOR, A.; SIMMONDS, P.; SLIKAS, E.; LI, L.; BODHIDATTA, L.; SETHABUTR, O.; TRIKI, H.; BAHRI, O.; ODERINDE, B. S.; BABA, M. M.; BUKBUK, D. N.; BESSER, J.; BARTKUS, J.; DELWART, E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. **J Infect Dis**, v. 201, n. 11, p. 1633-1643, 2010a.

KAPOOR, A.; SLIKAS, E.; SIMMONDS, P.; CHIEOCHANSIN, T.; NAEEM, A.; SHAUKAT, S.; ALAM, M. M.; SHARIF, S.; ANGEZ, M.; ZAIDI, S.; DELWART, E. A newly identified bocavirus species in human stool. **J Infect Dis**, v. 199, n. 2, p. 196-200, 2009.

KESEBIR, D.; VAZQUEZ, M.; WEIBEL, C.; SHAPIRO, E. D.; FERGUSON, D.; LANDRY, M. L.; KAHN, J. S. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. **J Infect Dis**, v. 194, n. 9, p. 1276-1282, 2006.

KHAMRIN, P.; MALASAO R, CHAIMONGKOL N, UKARAPOL N, KONGSRICHAROERN T, OKITSU S, HAYAKAWA S, USHIJIMA H, MANEEKARN N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. **Infect Genet Evol**, v. 12, n. 3, p. 565-569, 2012.

KHAMRIN, P.; OKITSU, S.; USHIJIMA, H.; MANEEKARN, N. Complete genome sequence analysis of novel human bocavirus reveals genetic recombination between human bocavirus 2 and human bocavirus 4. **Infect Genet Evol**, v. 17, n. 132-6, doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.040. Epub 2013 Apr 8, 2013.

KING, C. K.; GLASS, R.; BRESEE, J. S.; DUGGAN, C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. **MMWR Recomm Rep**, v. 52, n. RR-16, p. 1-16, 2003.

KÖRNER, R. W.; SÖDERLUND-VENERMO M, VAN KONINGSBRUGGEN-RIETSCHEL S, KAISER R, MALECKI M, SCHILDGEN O. Severe human bocavirus infection, Germany. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 12, p. 2303-2305, 2011.

KUMAR A, FILIPPONE C, LAHTINEN A, HEDMAN L, SÖDERLUND-VENERMO M, HEDMAN K, FRANSSILA R. Comparison of Th-cell immunity against human bocavirus

and parvovirus B19: proliferation and cytokine responses are similar in magnitude but more closely interrelated with human bocavirus. **Scand J Immunol**, v. 73, n. 2, p. 135-140, 2011.

LASURE, N; GOPALKRISHNA, V. [Molecular epidemiology and clinical severity of Human Bocavirus \(HBoV\) 1-4 in children with acute gastroenteritis from Pune, Western India.](#) **J Med Virol**. v. 89, n. 1, p. 17-23, 2017.

LAU, S.K; YEUNG, H.C; LI, K.S; LAM, C.S; CAI, J.P; YUEN, M. C; WANG, M; ZHENG, B. J; WOO, P. C; YUEN, K. Y. [Identification and genomic characterization of a novel rat bocavirus from brown rats in China.](#) **Infect Genet Evol**, v. 47, p. 68-76, 2017.

LEE, E.J; KIM, H.S; KIM, H.S; KIM, J.S; SONG, W; KIM, M; LEE, Y.K; KANG, H.J. [Human Bocavirus in Korean Children with Gastroenteritis and Respiratory Tract Infections.](#) **Biomed Res Int**. 2016:7507895. Epub 2016 Nov 20.

LEHTORANTA, L.; SÖDERLUND-VENERMO, M.; NOKSO-KOIVISTO, J.; TOIVOLA, H.; BLOMGREN, K.; HATAKKA, K.; POUSSA, T.; KORPELA, R.; PITKÄRANTA, A. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 76, n. 2, p. 206-211, 2012.

LI, H.; HE, M.; ZENG, P.; GAO, Z.; BIAN, G.; YANG, C.; LI, W. The genomic and seroprevalence of human bocavirus in healthy Chinese plasma donors and plasma derivatives. **Transfusion**, v. 55, n. 1, p. 154-163, 2015.

LI, Q.; ZHANG, Z.; ZHENG, Z.; KE, X.; LUO, H.; HU, Q.; WANG, H. Identification and characterization of complex dual nuclear localization signals in human bocavirus NP1: identification and characterization of complex dual nuclear localization signals in human bocavirus NP1. **J Gen Virol**, v. 94, n. 6, p. 1335-1342, 2013.

LI, X.; KANTOLA K, HEDMAN L, ARKU B, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M. Original antigenic sin with human bocaviruses 1-4. **J Gen Virol**, v. 96, n.10,p. 3099-3108, 2015.

LIU, L.; OZA S, HOGAN D, PERIN J, RUDAN I, LAWN JE, CAMPBELL, H.; CIBULSKIS, R.; LI, M.; MATHERS, C.; BLACK, R. E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post–2015 priorities: an updated systematic analysis. **Lancet**, v. 385, p. 430–40, 2015

LIU, W.K; LIU, Q; CHEN, D. H; TAN, W. P; CAI, Y; QIU, S. Y; XU, D; LI, C; LI, X; LIN, Z. S; ZHOU, R. [Epidemiology of HBoV1 infection and relationship with meteorological conditions in hospitalized pediatric patients with acute respiratory illness: a 7-year study in a subtropical region.](#) **BMC Infect Dis**. v. 18, n. 1, p. 329, 2018.

LU X, GOODING LR, ERDMAN DD. Human bocavirus in tonsillar lymphocytes. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 8, p. 1332-1334, 2008.

LU, X.; CHITTAGANPITCH M, OLSEN SJ, MACKAY IM, SLOOTS TP, FRY AM, ERDMAN DD. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. **J Clin Microbiol**, v. 44, n. 9, p. 3231-3235, 2006.

LÜSEBRINK, J.; SCHILDGEN, V.; TILLMANN, R. L.; WITTEBEN, F.; BÖHMER, A.; MÜLLER, A.; SCHILDGEN, O. Detection of head-to-tail DNA sequences of human bocavirus in clinical samples. **PLoS One**, v. 6, n. 5, e19457. doi: 10.1371/journal.pone.0019457, 2011.

LÜSEBRINK, J.; WITTEBEN, F.; SCHILDGEN, V.; SCHILDGEN, O. Human bocavirus - insights into a newly identified respiratory virus. **Viruses**, v. 1, n. 1, p. 3-12, 2009.

MANTEUFEL, J.; TRUYEN, U. Animal bocaviruses: a brief review. **Intervirology**, v. 51, n. 5, p. 328-334, 2008.

MARTIN, E. T; FAIRCHOK, M. P; KUYPERS, J; MAGARET, A; ZERR, D. M; WALD, A; ENGLUND, J. A. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. **J Infect Dis**, v. 201, n. 11, p. 1625-1632, 2010.

MARTIN, E. T.; KUYPERS J.; MCROBERTS JP.; ENGLUND JA.; ZERR DM. Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants. **J Infect Dis**, v. 15, n. 4, p. 516-524, 2015.

MEDICI, M. C.; MARTINELLI, M.; ARCANGELETTI, M. C.; PINARDI, F.; DE CONTO, F.; DODI, I.; VIRDIS, R.; ABELLI, L. A.; ALOISI, A.; ZERBINI, L.; VALCAVI, P.; CALDERARO, A.; BERNASCONI, S.; IZZI, G. C.; DETTORI, G.,; CHEZZI, C. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. **Acta Biomed**, v. 75, n. 2, p. 100-106, 2004.

MERILUOTO M, HEDMAN L, TANNER L, SIMELL V, MÄKINEN M, SIMELL S, MYKKÄNEN J, KORPELAINEN J, RUUSKANEN O, ILONEN J, KNIP M, SIMELL O, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 2, p. 264-271, 2012.

MIETZSCH, M; KAILASAN, S; GARRISON, J; ILYAS, M; CHIPMAN, P; KANTOLA, K; JANSSEN, M. E; SPEAR, J; SOUSA, D; MCKENNA, R; BROWN, K; SÖDERLUND-VENERMO, M; BAKER, T; AGBANDJE-MCKENNA, M. [Structural Insights into Human Bocaparvoviruses](#). **J Virol**, v. 91, n. 11, 2017.

MIHAYLOV, I. S.; COTMORE, S. F.; TATTERSALL, P. Complementation for an essential ancillary non-structural protein function across parvovirus genera. **Virology**, v. 468-470, p. 226-237, 2014.

MITUI, M. T.; TABIB SM, MATSUMOTO T, KHANAM W, AHMED S, MORI D, AKHTER N, YAMADA K, KABIR L, NISHIZONO A, SÖDERLUND-VENERMO M, AHMED K. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 7, p. 964-967, 2012.

NAGHIPOUR, M.; CUEVAS LE, BAKHSHINEJAD T, DOVE W, HART CA. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections. **J Med Virol**, v. 79, n. 5, p. 539-543, 2007.

NAIR, H.; SIMÕES, E.A.; RUDAN, I.; GESSNER, B.D.; AZZIZ-BAUMGARTNER, E.; ZHANG, J.S.; FEIKIN, D.R.; MACKENZIE, G.A.; MOÏSI, J.C.; ROCA, A.; BAGGETT, H.C.; ZAMAN, S.M.; SINGLETON, R. J.; LUCERO, M. G.; CHANDRAN, A.; GENTILE, A.; COHEN, C.; KRISHNAN, A.; BHUTTA, Z. A.; ARGUEDAS, A.; CLARA, A. W.; ANDRADE, A. L.; OPE, M.; RUVINSKY, R. O.; HORTAL, M.; MCCRACKEN, J. P.; MADHI, S. A.; BRUCE, N.; QAZI, S. A.; MORRIS, S. S.; EL ARIFEEN, S.; WEBER, M.W.; SCOTT, J. A.; BROOKS, W. A.; BREIMAN, R. F.; CAMPBELL, H. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. **Lancet**, v. 381, n. 9875, p. 1380-1390, 2013.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; CARDOSO MR, MERILUOTO M, KEMPPAINEN K, KANTOLA K, RUUSKANEN O, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M. Human bocavirus infection diagnosed serologically among children admitted to hospital with community-acquired pneumonia in a tropical region. **J Med Virol**, v. 84, n. 2, p. 253-258, 2012.

NESKE, F.; BLESSING K, TOLLMANN F, SCHUBERT J, RETHWILM A, KRETH HW, WEISSBRICH B. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. **J Clin Microbiol**, v. 45, n. 7, p. 2116-2122, 2007.

NICHOLS, W. G.; PECK CAMPBELL, A. J.; BOECKH, M. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. **Clin Microbiol Rev**, v. 21, n. 2, p. 274-290, 2008.

ONG, D. S.; SCHUURMAN, R.; HEIKENS, E. Human bocavirus in stool: A true pathogen or an innocent bystander?. **J Clin Virol**, v. 74, p. 45-49, 2016.

PALONIEMI, M.; LAPPALAINEN S, SALMINEN M, KÄTKÄ M, KANTOLA K, HEDMAN L, HEDMAN K, SÖDERLUND-VENERMO M, VESIKARI T. Human bocaviruses are commonly found in stools of hospitalized children without causal association to acute gastroenteritis. **Eur J Pediatr**, v. 173, n. 8, p. 1051-1057, 2014.

PAVIA, A. T. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 4, S284-9, 2011.

PAVIA, A. T. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia?. **Infect Dis Clin North Am**, v. 27, n. 1, p. 157-175, 2013.

PELTOLA, V.; SÖDERLUND-VENERMO, M.; JARTTI, T. Human bocavirus infections. **Pediatr Infect Dis J**, v. 32, n. 2, p. 178-179, 2013.

PILGER, D. A.; CANTARELLI VV, AMANTEA SL, LEISTNER-SEGAL S. Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 1, p. 56-60, 2011.

POZO, F.; GARCÍA-GARCÍA ML, CALVO C, CUESTA I, PÉREZ-BREÑA P, CASAS I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. **J Clin Virol**, v. 40, n. 3, p. 224-228, 2007.

PROENCA-MODENA, J.L.; PAULA FE, BUZATTO GP, CARENZI LR, SATURNO TH, PRATES MC, SILVA ML, DELCARO LS, VALERA FC, TAMASHIRO E, ANSELMO-LIMA WT, ARRUDA E. Hypertrophic adenoid is a major infection site of human bocavirus 1. **J Clin Microbiol**, v. 52, n. 8, p. 3030-3037, 2014.

PURPARI, G; MACALUSO, G; DI BELLA, S; GUCCIARDI, F; MIRA, F; DI MARCO, P; LASTRA, A; PETERSEN, E; LA ROSA, G; GUERCIO, A. [Molecular characterization of human enteric viruses in food, water samples, and surface swabs in Sicily.](#) **Int J Infect Dis**. v. 80, p. 66-72, 2019.

QIU, J; SÖDERLUND-VENERMO, M; YOUNG, N.S. [Human Parvoviruses.](#) **Clin Microbiol Rev**. v. 30, n. 1, p. 43-113, 2017.

QU, XW.; LIU, W. P.; QI, Z. Y.; DUAN, Z. J.; ZHENG, L. S.; KUANG, Z. Z.; ZHANG, W. J.; HOU, Y. D. Phospholipase A2-like activity of human bocavirus VP1 unique region. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 365, n. 1, p. 158-163, 2008.

REGAMEY, N.; FREY U, DEFFERNEZ C, LATZIN P, KAISER L. Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. **Pediatr Infect Dis J**, v. 26, n. 2, p. 177-179, 2007.

RIMOLDI, S. G.; STEFANI, F.; PAGANI, C.; CHENAL, L. L.; ZANCHETTA, N.; DI BARTOLO, I.; LOMBARDI, A.; RUGGERI, F. M.; DI LILLO, D.; ZUCCOTTI, G. V.; GISMONDO, M. R. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents. **Arch Virol**, v. 156, n. 9, p. 1583-1589, 2011.

RISKU, M.; KÄTKÄ M, LAPPALAINEN S, RÄSÄNEN S, VESIKARI T. Human bocavirus types 1, 2 and 3 in acute gastroenteritis of childhood. **Acta Paediatr**, v. 101, n. 9, p. 405-410, 2012.

RODRIGUEZ-BAEZ, N.; O'BRIEN, R.; QIU, S. Q.; BASS, D. M. Astrovirus, adenovirus, and rotavirus in hospitalized children: prevalence and association with gastroenteritis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 35, n. 1, p. 64-68, 2002.

RUUSKANEN, O.; LAHTI, E.; JENNINGS, L.C.; MURDOCH, D. R. Viral pneumonia. **Lancet**, v. 377, n. 9773, p.1264-1275, 2011.

SALMÓN-MULANOVICH, G.; SOVERO M, LAGUNA-TORRES VA, KOCHER TJ, LESCANO AG, CHAUCA G, SANCHEZ JF, RODRIGUEZ F, PARRALES E, OCAÑA

V, BARRANTES M, BLAZES DL, MONTGOMERY JM. Frequency of human bocavirus (HBoV) infection among children with febrile respiratory symptoms in Argentina, Nicaragua and Peru. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 2011.

SANTOS, N. O. S. Víroses entéricas. **Introdução à virologia humana**, 2ª Ed. Editora Guanabara Koogan, p. 147-176, 2008.

SANTOS, N.; PERET, T. C.; HUMPHREY, C. D.; ALBUQUERQUE, M. C.; SILVA, R. C.; BENATI, F. J.; LU, X.; ERDMAN, D. D. Human bocavirus species 2 and 3 in Brazil. **J Clin Virol**, v. 48, n. 2, p. 127-130, 2010.

SCHILDGEN, O. Human bocavirus: lessons learned to date. **Pathogens**, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2013.

SCHILDGEN, O.; QIU, J.; SÖDERLUND-VENERMO, M. Genomic features of the human bocaviruses. **Future Virol**, v. 7, n. 1, p. 31-39, 2012.

SCHILDGEN, O.; MÜLLER, A.; ALLANDER, T.; MACKAY, I. M.; VÖLZ, S.; KUPFER, B.; SIMON, A. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections?. **Clin Microbiol Rev**, v. 21, n. 2, p. 291-304, 2008.

SCHILDGEN.; V, MALECKI M, TILLMANN RL, BROCKMANN M, SCHILDGEN O. The Human Bocavirus Is Associated with Some Lung and Colorectal Cancers and Persists in Solid Tumors. **PLoS One**, v. 8, n. 6, e68020, 2013.

SHEN, W.; DENG, X.; ZOU, W.; CHENG, F.; ENGELHARDT, J. F.; YAN, Z.; QIU, J. Identification and Functional Analysis of Novel Nonstructural Proteins of Human Bocavirus 1. **Virol**, v. 89, n. 19, p. 10097-10109, 2015.

SHI, T.; MCLEAN K.; CAMPBELL H.; NAIR H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. **J Glob Health**, v. 5, n. 1, doi: 10.7189/jogh.05.010408, 2015.

SILVA, P.E; FIGUEIREDO, C.A; LUCHS, A; DE PAIVA, T.M; PINHO, M.A.B; PAULINO, R.S; DA SILVA, D.B.B; DE OLIVEIRA SANTOS, K.C; AFONSO, A.M.S; DE OLIVEIRA, M.I. [Human bocavirus in hospitalized children under 5 years with acute respiratory infection, São Paulo, Brazil, 2010.](#) **Arch Virol**. v.163, n. 5, p.1325-1330, 2018.

SLOOTS, T. P.; MCERLEAN, P.; SPEICHER, D. J.; ARDEN, K. E.; NISSEN, M. D.; MACKAY, I. M. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. **J Clin Virol**, v. 35, n. 1, p. 99-102, 2006.

SMUTS, H.; HARDIE D. Human bocavirus in hospitalized children, South Africa. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 9, p. 1457-1458, 2006.

SÖDERLUND-VENERMO, M.; LAHTINEN, A.; JARTTI T, HEDMAN L, KEMPPAINEN K, LEHTINEN P, ALLANDER T, RUUSKANEN O, HEDMAN K. Clinical assessment

and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n. 9, p. 1423-1430, 2009.

SONAWANE, A. A.; SHASTRI, J; BAVDEKAR, S.B. [Respiratory Pathogens in Infants Diagnosed with Acute Lower Respiratory Tract Infection in a Tertiary Care Hospital of Western India Using Multiplex Real Time PCR.](#) **Indian J Pediatr**, v. 86, n.5, p.433-438, 2019.

SOUSA, T. T.; SOUZA M, FIACCADORI, F. S.; BORGES, A. M.; COSTA, P. S.; CARDOSO, D. D. Human bocavirus 1 and 3 infection in children with acute gastroenteritis in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 800-804, 2012.

SPANDORFER, P. R.; ALESSANDRINI, E. A.; JOFFE, M. D.; LOCALIO, R.; SHAW, K. N. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. **Pediatrics**, v. 115, n. 2, p. 295-301, 2005.

STREITER, M.; MALECKI M, PROKOP A, SCHILDGEN V, LÜSEBRINK J, GUGGEMOS A, WISSKIRCHEN M, WEISS M, CREMER R, BROCKMANN M, SCHILDGEN O. Does human bocavirus infection depend on helper viruses? A challenging case report. **Virology**, v. 8, n. 417, doi: 10.1186/1743-422X-8-417, 2011.

SUN, B.; CAI, Y.; LI, Y.; LI, J.; LIU, K.; LI, Y.; YANG, Y. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in Hela cells. **Virology**, v. 440, n. 1, p. 75-83, 2013.

SUN, Y.; CHEN, A. Y.; CHENG, F.; GUAN, W.; JOHNSON, F. B.; QIU, J. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of bocaviruses. **J Virol**, v. 83, n. 8, p. 3956-3967, 2009.

SUN, H; SUN, J; JI, W; HAO, C; YAN, Y; CHEN, Z; WANG, Y. [Impact of RSV Coinfection on Human Bocavirus in Children with Acute Respiratory Infections.](#) **J Trop Pediatr**, doi:10.1093/tropej/fmy057. [Epub ahead of print], 2018.

TEWARY, S. K.; ZHAO, H.; SHEN, W.; QIU, J.; TANG, L. Structure of the NS1 protein N-terminal origin recognition/nickase domain from the emerging human bocavirus. **J Virol**, v. 87, n. 21, p. 11487-11493, 2013.

TIJSSEN, P. Molecular and structural basis of the evolution of parvovirus tropism. **Acta Vet Hung**, v. 47, n. 3, p. 379-394, 1999.

ÜRSIC, T.; STEYER A, KOPRIVA S, KALAN G, KRIVEC U, PETROVEC M. Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection. **J Clin Microbiol**, v. 49, n. 3, p. 1179-1181, 2011.

VICENTE, D.; CILLA, G.; MONTES, M.; PÉREZ-YARZA, E. G.; PÉREZ-TRALLERO, E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. **Emerg Infect Dis**, v. 13, n. 4, p. 636-637, 2007.

VON LINSTOW, M. L.; HOGH, M.; HOGH, B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. **Pediatr Infect Dis J**, v. 27, n. 10, p. 897-902, 2008.

WANG, K.; WANG W, YAN H, REN P, ZHANG J, SHEN J, DEUBEL V. Correlation between bocavirus infection and humoral response, and co-infection with other respiratory viruses in children with acute respiratory infection. **J Clin Virol**, v. 47, n. 2, p. 148-155, 2010.

WANG, M.; CAI F, WU X, WU T, SU X, SHI Y. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis. **Respirology**, v. 20, n. 3, p. 405-412, 2015.

WANG, Y; HAO, C; JI, W; LU, Y; WU, M; CHEN, S; WANG, K; SHAO, X.
[Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis.](#)
Respir Med.v. 151, p. 55-58. doi: 10.1016/j.rmed.2019.04.003. Epub, 2019.

WINDISCH, W; PIEPER, M; ZIEMELE, I; ROCKSTROH, J; BROCKMANN, M; SCHILDGEN, O; SCHILDGEN, V. [Latent infection of human bocavirus accompanied by flare of chronic cough, fatigue and episodes of viral replication in an immunocompetent adult patient, Cologne, Germany.](#) **JMM Case Rep**. v. 3, n. 4 :e005052, 2016

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION. **Practice Guidelines Acute Diarrhea**, 2012.

YU, J. M.; LI, D. D.; XU, Z. Q.; CHENG, W. X.; ZHANG, Q.; LI, H. Y.; CUI, S. X.; MIAO-J, IN.; YANG, S. H.; FANG, Z. Y.; DUAN, Z. J. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. **J Clin Virol**, v. 42, n. 3, p. 280-285, 2008.

ZAGHLOUL, M. Z. Human bocavirus (HBoV) in children with respiratory tract infection by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and qualitative polymerase chain reaction (PCR). **Virol J**, v. 8, n. 239, doi: 10.1186/1743-422X-8-239, 2011.

ZEHENDER, G.; DE MADDALENA, C.; CANUTI, M.; ZAPPA, A.; AMENDOLA, A.; LAI, A.; GALLI, M.; TANZI, E. Rapid molecular evolution of human bocavirus revealed by Bayesian coalescent inference. **Infect Genet Evol**, v. 10, n. 2, p. 215-220, 2010.

ZHANG, D. M.; MA, M. M.; WEN, W. T.; ZHU, X.; XU, L.; HE, Z. J.; HE, X.; WU, J. H.; HU, Y. W.; ZHENG, Y.; DENG, Y.; LIN, C. J.; LU, J. H.; LI, M. F.; CAO, K. Y. Clinical epidemiology and molecular profiling of human bocavirus in faecal samples from children with diarrhoea in Guangzhou, China. **Epidemiol Infect**, v. 143, n. 11, p. 2315-2329, 2015.

ZHANG, Z.; ZHENG, Z.; LUO, H.; MENG, J.; LI, H.; LI, Q.; ZHANG, X.; KE, X.; BAI, B.; MAO, P.; HU, Q.; WANG, H. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by

blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFNB promoter. **J Immunol**, v. 189, n. 3, p. 1144-1153, 2012.

ZHAO, L.Q; QIAN, Y; ZHU, R.N; DENG, J; WANG, F; DONG, H.J; SUN, Y; LI, Y. Human bocavirus infections are common in Beijing population indicated by sero-antibody prevalence analysis. **Chin Med J (Engl)**, v. 122, n. 11, p. 1289-1292, 2009.

ZHAO, H.; ZHAO, L.; SUN, Y.; QIAN, Y.; LIU L, JIA L, ZHANG Y, DONG H. Detection of a bocavirus circular genome in fecal specimens from children with acute diarrhea in Beijing, China. **PLoS One**, v. 7, n. 11, e48980, 2012.

ZHENG, L. S.; YUAN, X. H.; XIE, Z. P.; JIN, Y.; GAO, H. C.; SONG, J. R.; ZHANG, R. F.; XU, Z. Q.; HOU, Y. D.; DUAN, Z. J. Human bocavirus infection in young children with acute respiratory tract infection in Lanzhou, China. **J Med Virol**, v. 82, n. 2, p. 282-288, 2010.

ZOU,W; XIONG, M; DENG, X; ENGELHARDT, J.F; YAN, Z; QIU, J.
[A Comprehensive RNA-seq Analysis of Human Bocavirus 1 Transcripts in Infected Human Airway Epithelium.](#) **Viruses**. v. 11, n. 1, pii: E33. doi: 10.3390 / v11010033, 2019.

ZHU, J; LI, J; WANG, X; FENG, X; LI, Y. [Nonstructural Protein NP1 of Human Bocavirus 1 suppresses the growth of A549 cell by promoting autophagy.](#) **New Microbiol**, v. 41, n. 2, [Epub ahead of print], 2019.