

Bocavírus humano: revisão abrangente de um vírus emergente*

Human bocavirus: a comprehensive review of an emerging virus

Ellen Viana¹ , Adriana Luchs¹ 

¹ Instituto Adolfo Lutz, Centro de Virologia, Núcleo de Doenças Entéricas, São Paulo, São Paulo, Brasil

RESUMO

Em 2005, Allander e seus colaboradores identificaram um novo vírus em amostras de lavado nasofaríngeo de crianças com infecções respiratórias de etiologia desconhecida, nomeado bocavírus humano (HBoV). Este vírus emergente é reconhecido globalmente e está associado a infecções respiratórias e gastrointestinais em crianças e adultos. Pertencente ao gênero *Bocaparvovirus* da família *Parvoviridae*, o HBoV apresenta quatro genótipos distintos: HBoV-1, HBoV-2, HBoV-3 e HBoV-4. Esta revisão aborda a taxonomia, estrutura genômica e proteica, processos de replicação e patogênese, avanços nos métodos de diagnóstico, além de explorar a diversidade de manifestações clínicas e a epidemiologia do HBoV, fornecendo uma visão abrangente de sua relevância para a saúde pública.

Palavras-chave: Bocavírus Humano; Infecções Respiratórias; Infecções Gastrointestinais; Epidemiologia.

ABSTRACT

In 2005, Allander and colleagues identified a new virus in nasopharyngeal lavage samples from children with respiratory infections of unknown etiology, named human bocavirus (HBoV). This emerging virus is globally recognized and associated with respiratory and gastrointestinal infections in both children and adults. Belonging to the genus *Bocaparvovirus* of the *Parvoviridae* family, HBoV has four distinct genotypes: HBoV-1, HBoV-2, HBoV-3, and HBoV-4. This review covers the taxonomy, genomic and protein structure, replication and pathogenesis processes, advances in diagnostic methods, as well as exploring the diversity of clinical manifestations and the epidemiology of HBoV, providing a comprehensive overview of its relevance to public health.

Keywords: Human Bocavirus; Respiratory Infections; Gastrointestinal Infections; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

Em 2005, Allander et al.¹ identificaram um novo vírus em amostras de lavado nasofaríngeo de crianças com infecções do trato respiratório, inicialmente sem agente etiológico conhecido. Denominado primata bocaparvovírus (HBoV), este vírus emergente é reconhecido mundialmente e associado a infecções respiratórias e gastrointestinais². Esta revisão aborda a taxonomia, biologia, epidemiologia, patogênese e métodos de diagnóstico do HBoV.

CLASSIFICAÇÃO, ESTRUTURA, ORGANIZAÇÃO GENÔMICA E PROTEICA

Segundo a classificação mais recente do Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV), o HBoV pertence ao gênero *Bocaparvovirus*, subfamília *Parvovirinae*,

família *Parvoviridae*, ordem *Piccovirales*, classe *Quintoviricetes*, filo *Cossaviricota*, reino *Shotokuvirae* e domínio *Monodnaviria*³. Esse gênero engloba uma variedade de vírus que infectam mamíferos, incluindo humanos e primatas não humanos⁴. O HBoV, junto com o parvovírus bovino (BPV) e o minúsculo vírus canino (CnMV), são os integrantes mais conhecidos do gênero, embora novos membros tenham sido recentemente identificados. Atualmente, o gênero *Bocaparvovirus* inclui 31 espécies, distribuídas em diferentes hospedeiros, como cães, morcegos, lagomorfos, pinípedes, primatas, roedores e ungulados³. Em relação ao HBoV humano, este é classificado em quatro genótipos: HBoV-1 a HBoV-4. Os genótipos HBoV-1 e HBoV-3 pertencem à espécie *Bocaparvovirus primate 1*, enquanto HBoV-2 e HBoV-4 são membros da espécie *Bocaparvovirus primate 2*⁵.

* Este artigo foi desenvolvido a partir de uma revisão que compõe uma dissertação.

Correspondência / Correspondence:

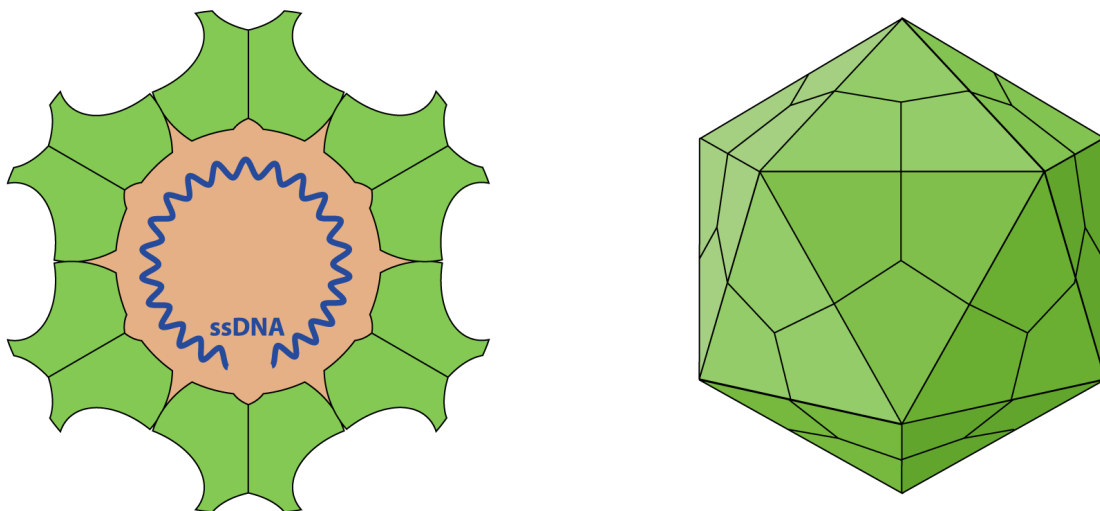
Adriana Luchs
Instituto Adolfo Lutz, Centro de Virologia, Núcleo de Doenças Entéricas
Av. Dr. Arnaldo, 355. Bairro: Pacaembu. CEP: 01246-902 – São Paulo, São Paulo, Brasil – Tel.: +55 (11) 3068-2909
E-mail: driluchs@gmail.com

O HBoV é um vírus pequeno, icosaédrico e não envelopado, com diâmetro de 18 a 26 nm, contendo um genoma de DNA linear de fita simples (ssDNA) com aproximadamente 5.300 pb, podendo ter polaridade negativa ou positiva^{1,6}. A maioria das partículas virais encapsuladas (cerca de 95%) apresenta polaridade negativa¹. Seu capsídeo é composto por 12 capsômeros pentaméricos, formados por 60 cópias das proteínas estruturais VP1 e VP2⁷ (Figura 1).

O genoma do HBoV contém três regiões abertas de leitura (*open reading frame* – ORF): ORF1, que codifica proteínas não-estruturais (NS), como NS1, NS1-70, NS2, NS3 e NS4; ORF2, que codifica as proteínas estruturais VP1 e VP2 do capsídeo; e ORF3, que codifica a fosfoproteína nuclear (NP) NP1^{1,7,8,9}. O genoma do HBoV é delimitado por sequências palindrômicas não-codificadoras, conhecidas como "repetições terminais invertidas", formando estruturas de *hairpin*, com 140 nucleotídeos na extremidade 5' e 200 nucleotídeos (nt) na extremidade 3'^{10,11} (Figura 2).

A NS1 do HBoV, com massa molecular de 100 kDa, é multifuncional, atuando como ligase e endonuclease na região N-terminal, transativadora na região C-terminal, e apresenta atividade ATPase e helicase na região intermediária. Essa proteína desempenha um papel essencial na replicação do DNA viral^{2,12,13,14,15}. Variantes adicionais da NS1, como NS1-70, NS2, NS3 e NS4, foram identificadas no genótipo HBoV-1 em estudos de transfecção realizados em células epiteliais das vias aéreas. NS1-70, uma isoforma de NS1 com 70 kDa, inibe a ativação do NF-κB durante a infecção viral, contribuindo para a evasão do HBoV da resposta imune inata^{10,16}. As proteínas auxiliares NS2, NS3 e NS4, com massas moleculares de 66 kDa, 69 kDa e 34 kDa, respectivamente, possuem funções similares às da NS1^{14,17}.

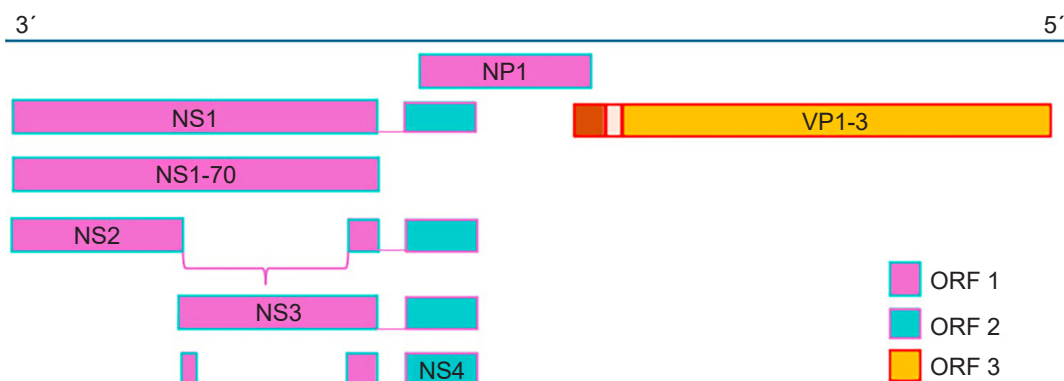
A NP1 do gênero *Bocaparvovirus* tem massa molecular de 25 kDa e é exclusiva desse grupo viral. Inicialmente associada à parada do ciclo celular e apoptose, além do bloqueio da produção de interferon, a função completa da NP1 ainda está sendo elucidada. Estudos como os de Zhang et al.¹⁸, Li et al.¹⁹



Fonte: Adaptado de SwissBioPics, 2024 (<https://viralzone.expasy.org/567>).

O capsídeo consiste em 60 cópias das proteínas estruturais VP1 e VP2, formando 12 capsômeros.

Figura 1 – Representação esquemática da partícula de HBoV



Fonte: Elaborado pelas autoras.

Incluem-se as proteínas não-estruturais NS1, NS1-70, NS2, NS3 e NS4 (ORF1), a fosfoproteína nuclear NP1 (ORF3) e as proteínas do capsídeo viral VP1-3 (ORF2).

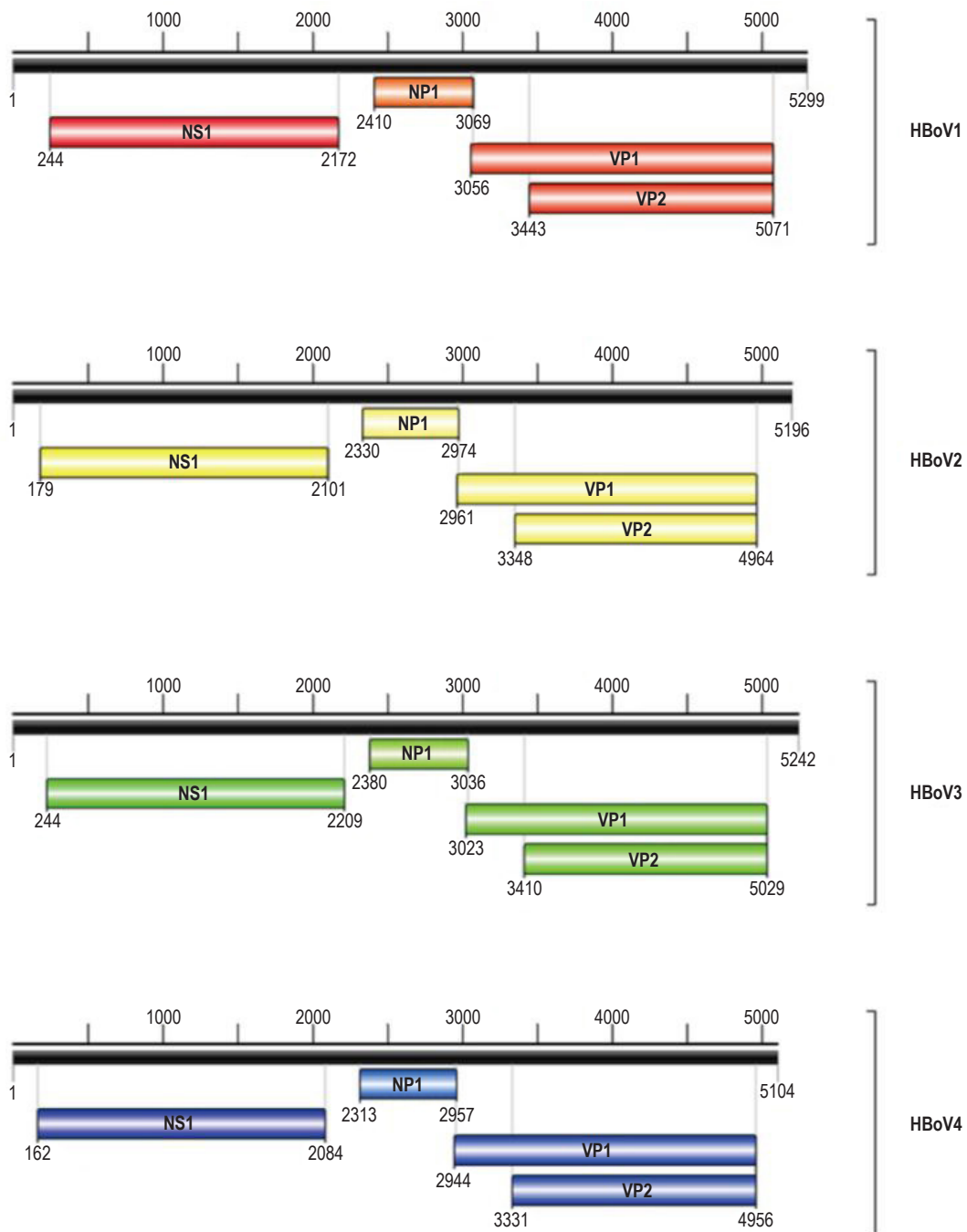
Figura 2 – Representação esquemática da codificação das proteínas pelas três regiões abertas de leitura (ORF) dos HBoV

e Zhu et al.²⁰ destacam seu papel crucial na expressão de proteínas do capsídeo viral e sua participação direta na replicação do DNA viral.

A VP1 dos HBoV possui massa molecular de 74 kDa, enquanto a VP2 tem 64 kDa. Juntas, VP1 e VP2 formam o capsídeo icosaédrico do vírus. Essas proteínas se ligam aos receptores celulares e, após a entrada na célula hospedeira, são transportadas para o núcleo junto com o genoma viral. A VP1 possui atividade enzimática de fosfolipase A2 na região N-terminal, essencial para a liberação das partículas virais do endossomo e subsequente transferência para o núcleo celular, onde inicia a replicação do genoma viral. A VP2 desempenha papel na indução da resposta

imune humoral, sendo fundamental para a produção de anticorpos neutralizantes^{2,13,15,21}.

As proteínas do HBoV variam em tamanho entre os genótipos. No genótipo HBoV-1, o gene completo NS1 possui 1.928 nt e codifica um polipeptídeo de 643 aminoácidos (aa). O gene NP1 tem 660 nt, e a proteína pode variar em comprimento entre 214 e 219 aa, de acordo com as diferentes cepas. As proteínas VP1 e VP2 codificam para proteínas de 671 aa e 542 aa, respectivamente^{12,22} (Figura 3). Diferentemente de outros parvovírus, como o parvovírus, como o bovino (BPV) e o minúsculo vírus canino (CnMV), os HBoV não codificam para a terceira proteína estrutural VP3.



Fonte: Reproduzido de Guido et al. (2016)⁹.

Destaca-se os genes que codificam a proteína NS1, NP1 e VP1/VP2 e suas respectivas posições nucleotídicas.

Figura 3 – Mapas esquemáticos dos genomas dos HBoV, pertencentes aos genótipos de 1 a 4

REPLICAÇÃO

A replicação dos HBoV ainda não foi totalmente elucidada, mas pode ser inferida a partir do conhecimento sobre outros membros da subfamília *Parvovirinae*, como o vírus B19. Os mecanismos replicativos do B19 são bem descritos e servem de base para entender o ciclo de vida dos demais parvovírus, incluindo os HBoV, devido à relação de parentesco dentro da mesma subfamília^{4,23}.

O ciclo replicativo dos HBoV inicia-se com a entrada do vírus na célula hospedeira via endocitose, utilizando receptores de membrana nas células da mucosa gastrointestinal ou respiratória, ainda não identificados. A ligação aos receptores celulares ocorre pela interação da proteína VP1 do capsídeo viral (Figura 4, etapa 1). Após a entrada, os HBoV são transportados por endossomos iniciais até se transformarem em endossomos tardios (Figura 4, etapas 2 e 3). A liberação das partículas virais dos endossomos tardios é um processo não totalmente compreendido. No citoplasma, os HBoV são transportados pelo citoesqueleto celular até o núcleo, atravessando os poros da carioteca (Figura 4, etapa 4). No núcleo, ocorre o desnudamento do genoma viral (Figura 4, etapa 5), seguido pela replicação viral, que depende estritamente da fase S do ciclo celular, fornecendo o ambiente e as enzimas necessários à transcrição do genoma^{4,24}. A replicação começa com a síntese de uma fita complementar de DNA a partir do ssDNA de polaridade negativa, utilizando as regiões palindrômicas na extremidade 3'OH como iniciadores, mediada pela DNA polimerase celular (Figura 4, etapas 6 e 7a). A síntese continua até a extremidade em *hairpin* 5', onde as fitas viral e complementar celular se fundem, formando uma estrutura quase circular de DNA de fita dupla, clivada pela NS1 viral (Figura 4, etapa 7b). A NS1 age como endonuclease, criando um novo sítio 3'OH livre para iniciar novas sínteses de fitas complementares de DNA ou para encapsulação na formação de novos vírus^{4,25} (Figura 4, etapas 8a, 8b, 12, 13, 14, 15 e 16).

Os mecanismos de transcrição e tradução das proteínas dos HBoV permanecem pouco compreendidos. Os RNA mensageiros (mRNA) sintetizados a partir das moléculas de DNA de fita dupla são transcritos pela RNA polimerase celular e exportados para o citoplasma, onde são traduzidos em proteínas pelos ribossomos (Figura 4, etapas 9 e 10). Esses processos parecem ocorrer independentemente da fase S do ciclo celular, sugerindo que a transcrição de mRNA e a tradução de proteínas virais podem ocorrer antes da replicação do genoma viral. Portanto, capsídeos pré-formados podem estar presentes quando ocorre a produção de genomas virais^{23,26}. Após sua formação no citoplasma, as proteínas estruturais VP1 e VP2, que constituem o capsídeo viral, se organizam em capsômeros e são transportadas de volta para o núcleo celular. No núcleo, esses capsômeros se ligam ao DNA viral, formando a progênie viral^{8,14} (Figura 4, etapas 11, 17 e 18). Uma vez formadas,

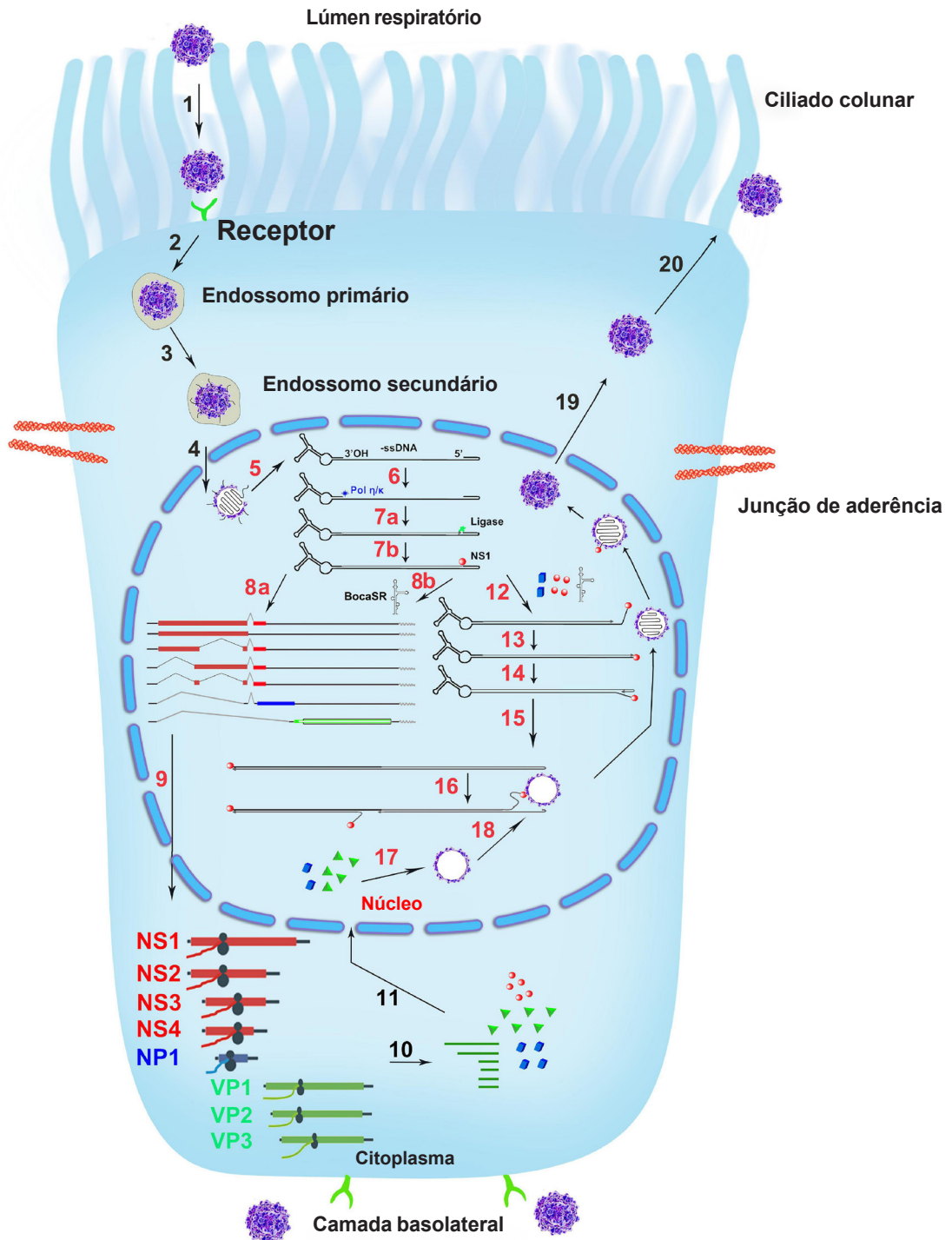
as partículas virais são liberadas do núcleo para o citoplasma e, subsequentemente, para fora da célula infectada. A liberação da progênie viral pode ocorrer por endocitose ou lise celular (Figura 4, etapa 19 e 20). O mecanismo exato pelo qual os HBoV são liberados pela célula hospedeira ainda não foi completamente esclarecido. Essas partículas virais maduras estão completamente capacitadas para infectar células vizinhas, iniciar novos ciclos de replicação e infectar novos hospedeiros^{14,24}.

Estudos ressaltaram que o processo replicativo do HBoV-1 está intimamente associado aos fatores de danos e reparo do DNA da célula hospedeira, ao contrário de outros parvovírus que geralmente dependem da DNA polimerase celular para replicação^{9,24,25}. A replicação dos outros genótipos de HBoV (-2, -3 e -4) ainda não foi suficientemente investigada para determinar se seguem o mesmo padrão observado no HBoV-1.

PATOGÊNESE E RESPOSTA IMUNE

Os HBoV foram detectados em várias amostras biológicas, incluindo respiratórias, fezes, soro, saliva, líquido cefalorraquidiano, urina, tonsilas e intestino, sugerindo disseminação viral pelo organismo. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais o HBoV causa doença ainda não estão completamente elucidados^{11,27,28,29,30,31}. A patogênese e a replicação do HBoV são pouco compreendidas devido à falta de linhagens celulares permissivas para o cultivo viral e modelos animais experimentais. O modelo de cultivo HAE-ALI (células epiteliais primárias brônquicas humanas pseudoestratificadas cultivadas em interface ar-líquido) tem sido utilizado para investigar os efeitos do HBoV no epitélio das vias aéreas. Durante a infecção, são observados danos como perda de cílios, desintegração da integridade celular, ruptura da barreira epitelial e hipertrofia das células epiteliais. Esses efeitos sugerem que o HBoV pode causar destruição dos tecidos epiteliais respiratórios ou entéricos após a infecção. Além do HAE-ALI, outras linhagens celulares, como HEK293 (células renais embrionárias humanas) e Caco-2 (adenocarcinoma colorretal humano), são utilizadas para estudar a patogênese do HBoV^{9,32,33}.

O HBoV infecta células hospedeiras por meio de gotículas respiratórias e aerossóis, transmitidos ao trato respiratório via mãos contaminadas ou inalados durante a respiração. Após ingressar na nasofaringe, infecta células epiteliais, causando uma infecção no trato respiratório superior, que pode se estender aos pulmões. A infecção do trato gastrointestinal ocorre pela ingestão de partículas virais por via fecal-oral, seja por contato direto ou ingestão de água ou alimentos contaminados. Após a infecção inicial de células epiteliais respiratórias ou intestinais, o HBoV pode eventualmente entrar na corrente sanguínea (viremia), disseminando-se pelo organismo e afetando outros órgãos e tecidos, como meninges, rins e tonsilas^{9,34}.



Fonte: Adaptado de Shao et al. (2021)²⁴.

Uma célula epitelial ciliada das vias aéreas está representada contendo os cílios e moléculas de junção. O HBoV-1 entra nas células por meio da ligação a um receptor viral desconhecido, que é expresso nas células apicais (ciliadas) e basais, conforme indicado, e por endocitose mediada por receptor, seguida de tráfego intracelular (etapas 1 a 3). O vírus escapa do endossoma tardio e entra no núcleo (etapa 4). No núcleo, o genoma viral ssDNA é convertido na forma replicativa dsDNA (etapas 5 a 8). O DNA viral continua se replicando no núcleo (etapas 12 a 16) e produz as proteínas virais NS e VP (etapas 9 a 11), seguido pelo empacotamento do genoma no capsídeo vazio (etapas 16 a 18). Por fim, a progênie viral é liberada das células infectadas (etapas 19 e 20).

Figura 4 – Representação esquemática do ciclo replicativo do HBoV-1

O HBoV é conhecido por adotar estratégias para escapar dos sistemas de defesa do hospedeiro, facilitando sua replicação contínua. Estudos indicam que o vírus modula a resposta imunológica do hospedeiro interferindo na expressão de genes relacionados à resposta imune, suprimindo a produção de citocinas inflamatórias como os interferons, essenciais na resposta antiviral inicial. Essa capacidade de modular a resposta

inflamatória ajuda o HBoV a evitar o reconhecimento e resposta antiviral do hospedeiro, promovendo sua replicação^{25,26,35}. Durante a infecção inicial, padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), como DNA viral e proteínas virais, são reconhecidos por receptores de reconhecimento padrão (PRR), iniciando a via de sinalização que leva à produção de interferons tipo I (IFN- α/β). O fator regulador de interferon 3 (IRF-3)

desempenha papel crucial nesse processo^{36,37}. Estudos específicos revelaram que as proteínas não-estruturais NP1 e NS1 do HBoV inibem a produção de IFN- β ao ligarem-se ao domínio de ligação de DNA do IRF-3, interrompendo assim a produção de interferons tipo I^{34,38}.

A resposta imune celular contra o HBoV está caracterizada por uma forte resposta inflamatória, com altas concentrações de fator de crescimento endotelial, TNF- α , TNF- β e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP-1)²⁴. Comparada a outras infecções virais respiratórias, há detecção elevada de INF- γ e IL-2. Em crianças com bronquiolite causada pelo HBoV, são observados aumentos nas concentrações de IFN- γ , IL-2 e IL-4, possivelmente contribuindo para a exacerbação da asma³⁸. Pacientes infectados pelo HBoV frequentemente desenvolvem anticorpos IgG e IgM específicos para as proteínas virais VP1 e VP2. A resposta imune começa com IgM e posteriormente forma IgG. Os níveis de anticorpos IgG podem ser detectados por vários anos após a infecção e são usados em estudos soroepidemiológicos para avaliar a prevalência da infecção pelo HBoV na população. Contudo, aproximadamente 40% dos pacientes não desenvolvem imunidade vitalícia^{36,37,39}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção por HBoV pode manifestar uma variedade de sintomas clínicos, sendo os respiratórios e gastrointestinais os mais comuns. O espectro das infecções causadas por HBoV varia desde casos assintomáticos e autolimitados, nos quais o sistema imune resolve a infecção sem tratamento específico, até infecções leves do trato respiratório superior. Em casos mais graves, pode ocorrer infecção severa do trato respiratório inferior, potencialmente fatal, afetando todas as faixas etárias^{40,41,42,43,44}.

MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

A infecção por HBoV é predominantemente respiratória, com o genótipo 1 (HBoV-1) frequentemente associado. Os sintomas variam de leves, como um resfriado comum, a pneumonia grave, especialmente em idosos e imunocomprometidos^{43,44,45}. Os sintomas comuns incluem congestão nasal, espirros, dor de garganta, dispneia, rinite, diarreia, vômitos, otite média, tosse, febre, pneumonia e asma, semelhantes aos de outras infecções respiratórias, dificultando o diagnóstico específico do HBoV^{45,46,47,48,49}. O diagnóstico requer ensaios moleculares, pois a infecção por HBoV é clinicamente indistinguível de outras infecções respiratórias⁵⁰. Coinfecções com outros vírus respiratórios, como rinovírus, adenovírus e influenza A/B, são comuns e podem influenciar a gravidade dos sintomas^{43,44}. A infecção por HBoV afeta tanto crianças quanto adultos, com um risco aumentado de pneumonia grave em adultos imunocomprometidos, como aqueles com câncer ou que passaram por transplantes^{43,44,45,51}.

O HBoV frequentemente causa otite média aguda em infecções respiratórias do trato superior^{52,53}. Há

associações com cardiopatias, como insuficiência cardíaca e lesões cardíacas congênitas, além de doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasia, fibrose cística e asma^{6,53,54,55}.

A tomografia computadorizada é útil para avaliar as manifestações respiratórias da infecção por HBoV, revelando consolidação bilateral, opacidades em vidro fosco, espessamento interlobular/intralobular, espessamento da parede brônquica, nódulos centrilobulares e derrame pleural. Não há diferenças significativas nos padrões de tomografia entre pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos, indicando que as manifestações radiológicas não estão diretamente ligadas ao estado imunológico do paciente^{45,56}.

MANIFESTAÇÕES ENTÉRICAS

A infecção por HBoV pode causar sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. As manifestações entéricas do HBoV são menos estudadas do que as manifestações respiratórias, mas evidências sugerem uma possível associação entre o HBoV e sintomas gastrointestinais^{43,44}.

A primeira descrição do HBoV associado à diarreia aguda ocorreu em um estudo na Espanha entre 2005 e 2006, onde foi identificado como o único patógeno nas fezes⁵⁷. A relação exata entre o HBoV e sintomas entéricos necessita de investigações adicionais para melhor compreensão dessa associação. Estudos sugerem que os sintomas gastrointestinais podem ser secundários à infecção por HBoV do trato respiratório ou decorrentes de coinfeções com outros patógenos virais gastrointestinais, como norovírus ou adenovírus entérico^{58,59,60}.

Os genótipos HBoV-2, HBoV-3 e HBoV-4 estão frequentemente associados a quadros de gastroenterite. Embora o HBoV-1 seja classicamente relacionado a infecções respiratórias na maioria dos estudos, sua presença em infecções gastrointestinais não é inexistente. No entanto, não há evidência científica definitiva se sua detecção nas fezes está ligada à excreção proveniente de infecções do trato respiratório ou se é capaz de infectar efetivamente o trato gastrointestinal^{61,62,63}.

Muitas infecções entéricas causadas por HBoV podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas leves^{58,59}. Um estudo realizado no Brasil, em 2012, identificou HBoV em 60% das crianças menores de 5 anos de idade sem sinais clínicos de gastroenterite (grupo controle)⁶³. A incidência de sintomas gastrointestinais associados ao HBoV varia entre estudos e populações, assim como a gravidade, que pode incluir desde casos leves de desconforto abdominal e diarreia autolimitada até casos mais graves de vômitos persistentes e diarreia profusa. Em grupos vulneráveis, como crianças pequenas, idosos e imunocomprometidos, a infecção pode gerar complicações mais severas, requerendo cuidados médicos adequados^{64,65,66}. A verdadeira prevalência e os mecanismos subjacentes das manifestações

entéricas das infecções por HBoV ainda precisam ser determinados.

MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E OUTRAS ASSOCIAÇÕES

Manifestações do sistema nervoso central (SNC) associadas ao HBoV foram relatadas em estudos que documentam casos de encefalite em adultos e crianças em Bangladesh, Sri Lanka e China^{30,31,67}. Observou-se ainda o desenvolvimento de encefalopatias durante infecções respiratórias graves provocadas pelo vírus^{68,69}. Esses achados sublinham a importância de considerar o HBoV como uma possível causa de sintomas neurológicos em pacientes com infecções respiratórias, enfatizando a necessidade de estudos adicionais para elucidar sua patogênese e impacto clínico nas infecções do SNC^{68,70,71}.

Casos de miocardite subaguda associada ao HBoV foram descritos em crianças. O primeiro envolveu uma criança de 2 anos de idade com pneumonia⁷²; o segundo, um bebê de 8 semanas com insuficiência cardíaca aguda e histórico de tosse seca duas semanas antes⁷³; e o terceiro, uma criança de 13 meses com dificuldade respiratória⁷⁴. Adicionalmente, um caso não fatal de miocardite foi relatado em uma adolescente de 13 anos que apresentou dor torácica após infecção recente do trato respiratório superior⁷⁵.

Houve também relato de um caso de hepatite associada ao HBoV em uma menina de 2 anos na Turquia. A paciente, internada na unidade de terapia intensiva, apresentava dificuldade respiratória e hepatite. O HBoV foi detectado em amostras da região oral, nasofaríngea e de sangue total por PCR convencional, sendo o único patógeno identificado⁷⁶.

INFECÇÃO CRÔNICA

A infecção crônica pelo HBoV pode afetar vários sistemas do corpo humano. No sistema respiratório, os sintomas comuns incluem tosse persistente, rinorreia, dispneia e sibilância. No sistema gastrointestinal, os sintomas incluem diarreia, vômitos e dor abdominal^{43,44,45}. Manifestações neurológicas, como encefalite, meningite e convulsões, também podem ocorrer^{68,70,71}.

Os mecanismos que levam à infecção crônica ainda não são completamente compreendidos. O HBoV-1 pode persistir na nasofaringe por semanas ou até um ano após a infecção⁷⁷. No entanto, não se sabe se o vírus estabelece latência por integração ao genoma da célula hospedeira ou como epissomo⁸. Estudos sugerem que as amígdalas e adenoides podem ser a fonte da eliminação prolongada do vírus, já que o DNA viral é frequentemente encontrado no tecido tonsilar de crianças com amígdalas hipertróficas^{78,79,80}. A excreção prolongada e intermitente do HBoV após a infecção primária não parece estar relacionada às condições imunológicas do hospedeiro, ocorrendo tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunocomprometidos⁸¹.

TRATAMENTO E CONTROLE

As infecções por HBoV ainda não possuem um tratamento específico aprovado, e não há estudos comparativos sobre drogas antivirais^{46,82}. Um estudo com prednisona em crianças finlandesas com sibilância devido à infecção por HBoV-1 não mostrou resultados efetivos⁸³. Além disso, não existem medidas preventivas para evitar a infecção. Portanto, o tratamento foca principalmente no alívio dos sintomas (respiratórios, entéricos ou crônicos) e no suporte adequado ao paciente⁸².

Para sintomas respiratórios, a abordagem inclui terapia de suporte com medidas para aliviar congestão nasal, tosse, febre e dificuldade respiratória. Analgésicos e antipiréticos são usados para reduzir a febre e aliviar o desconforto, enquanto agentes antitussígenos podem ser utilizados para a tosse excessiva, embora esta ajude na eliminação das secreções respiratórias^{48,82}. Em casos graves, a oxigenoterapia pode ser necessária, empregando cânulas nasais, máscara facial ou ventilação mecânica^{82,84}.

Nas infecções entéricas, recomenda-se a reposição de líquidos e eletrólitos perdidos devido às evacuações para evitar a desidratação, especialmente em crianças e idosos. A ingestão adequada de líquidos deve ser incentivada e, em alguns casos, pode ser necessária a administração intravenosa de fluidos^{82,84,85}. Medicamentos como antidiarreicos e antieméticos podem ser prescritos para aliviar os sintomas⁸⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico do HBoV é desafiador devido à similaridade de seus sintomas com os de outras infecções respiratórias e à dificuldade de isolamento viral em cultura de células, tornando essa técnica pouco viável^{9,32,33,34}. Assim, métodos moleculares são essenciais para a sua detecção^{9,45,49}, tanto que a descoberta inicial do vírus por Allander e colaboradores¹ só foi possível por meio de técnicas de biologia molecular.

O principal método utilizado no diagnóstico do HBoV é a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), a qual pode ser convencional (qualitativa) ou em tempo real (qPCR) (qualitativa e quantitativa). A PCR e a qPCR podem ser empregadas utilizando qualquer amostra clínica (i.e., fezes, soro, urina, secreções respiratórias ou líquido), sendo técnicas diretas de detecção do genoma viral. A qPCR, ao quantificar a carga viral, permite correlacionar cargas mais elevadas a uma provável infecção aguda^{6,9,29,45,49,86}.

No geral, as técnicas de PCR e qPCR utilizam regiões específicas do genoma viral, mais comumente os genes NP1, NS1, VP1 e VP2, onde NP1 e NS1 são regiões conservadas e normalmente utilizadas na triagem das amostras para HBoV, enquanto as regiões VP1 e VP2 são mais diversas e eleitas para estudos genotípicos. A qPCR destaca-se por sua rapidez e sensibilidade em comparação à PCR convencional, embora apresente maior custo de execução^{86,87}.

Kits multiplex comerciais, como o QIAstat-Dx Respiratory Panel (QIAGEN, Alemanha), permitem a detecção simultânea de vários vírus respiratórios, incluindo o HBoV⁸⁸. Também foram desenvolvidos ensaios moleculares específicos para diferenciar genótipos do HBoV⁸⁹. Apesar do potencial das plataformas de sequenciamento de nova geração (NGS) em detectar múltiplos patógenos rapidamente, seu alto custo ainda limita sua aplicação em laboratórios públicos com alto volume de amostras^{90,91}.

Além das técnicas moleculares diretas, o diagnóstico também pode ser feito indiretamente pela detecção de anticorpos específicos em soro por meio de ensaios imunoenzimáticos (EIA ou ELISA), que identificam anticorpos IgM e/ou IgG contra a proteína recombinante VP2 do HBoV^{28,92}. Testes de avididade para IgG podem distinguir infecções primárias de secundárias ou reativações⁹³.

EPIDEMIOLOGIA

Desde a descoberta em 2005¹, o HBoV tem sido amplamente estudado quanto à sua epidemiologia global e associação com doenças respiratórias e gastrointestinais^{9,55,57,85,94}. Embora afete indivíduos de todas as idades, é mais frequente em crianças de 6 a 24 meses^{83,95}. A detecção de HBoV varia consideravelmente, com frequências de 1% a 56,8% em amostras respiratórias e de 1,3% a 63% em fezes, dependendo da região geográfica. A prevalência média mundial de HBoV em infecções respiratórias é de 6,3%, enquanto em infecções gastrointestinais é de 5,9%^{9,85,96}. Em crianças menores de 5 anos, a prevalência de HBoV associado à gastroenterite aguda é de 6,9%⁸⁵. A soroprevalência do HBoV aumenta com a idade, variando de 40% em crianças de 18 a 23 meses a 100% em crianças acima de 2 anos, com uma alta soroprevalência de 73,7% em crianças menores de 5 meses de idade, atribuída à presença de anticorpos maternos^{92,97}. A frequência de coinfeções virais em amostras respiratórias positivas para HBoV varia de 8,3% a 100%, enquanto em amostras fecais é de 46,7%⁹. Embora mortes associadas à infecção por HBoV tenham sido relatadas, não há uma taxa de mortalidade estabelecida para esse patógeno^{98,99}.

O HBoV não apresenta um padrão sazonal claro, circulando ao longo do ano, com picos de casos observados durante o inverno e a primavera, períodos típicos para vírus respiratórios^{49,100}. A sazonalidade do HBoV em infecções entéricas ainda é pouco compreendida. Um estudo na África do Sul indicou aumento da circulação do HBoV no verão e outono (dezembro a maio) em casos de gastroenterite aguda em crianças menores de 5 anos¹⁰¹. Em Hong Kong, Estados Unidos e Japão, a incidência de infecções entéricas causadas pelo HBoV é maior no outono e inverno^{102,103}. Na Coreia do Sul e na Índia, o pico ocorre no verão e durante a estação das monções^{87,104}. Por outro lado, alguns estudos, incluindo no Brasil, não identificaram um padrão sazonal claro^{49,59,105,106}.

Os genótipos do HBoV infectam humanos com uma frequência decrescente: HBoV-1 > HBoV-2 > HBoV-3 > HBoV-4⁹². O genótipo HBoV-1 está associado principalmente a infecções respiratórias, sendo sua detecção em amostras de fezes normalmente associada a infecções prévias ou concomitantes do trato respiratório^{9,104,107}. No entanto, o HBoV-1 também pode causar sintomas entéricos, com a gastroenterite aguda sendo reportada como um dos motivos de procura de serviços de saúde em até 10% das crianças com infecções respiratórias agudas devido ao HBoV-1¹⁰⁸. Isso levanta a hipótese de que o HBoV-1 possa ser um vírus pneumoentérico, iniciando a infecção no trato respiratório e disseminando-se para o intestino¹⁰⁷. Mais estudos são necessários para esclarecer a associação (ou não) do HBoV-1 com episódios diarreicos. A prevalência do HBoV-1 varia de 4,4% a 25% em crianças sintomáticas com infecções respiratórias^{1,9}, e sua prevalência em fezes de pacientes com sintomas de gastroenterite aguda é alta, oscilando de 30% a 79,6% em nível global^{60,61,65,101,109}.

Os genótipos HBoV-2, HBoV-3 e HBoV-4 são considerados vírus entéricos devido à alta detecção em fezes associada a casos de gastroenterite aguda, sendo raramente encontrados em amostras respiratórias^{110,111,112}. O HBoV-2 foi inicialmente identificado em amostras de fezes de crianças com paralisia flácida no Paquistão¹¹³, seguido pela descoberta do HBoV-3 em casos de gastroenterite aguda na Austrália¹⁰⁸. O HBoV-4 foi identificado em um estudo multicêntrico com amostras fecais de crianças com paralisia flácida na Nigéria e na Tunísia, além de adultos com e sem diarreia nos Estados Unidos⁸⁹. As prevalências de HBoV-2 e HBoV-3 variam de 1,4% a 24,6% e de 0,5% a 13,6%, respectivamente, em infecções entéricas^{101,110}. Poucos estudos relatam a detecção de HBoV-4, e sua prevalência varia de 0% a 12%^{101,104,111,114}.

No Brasil, o primeiro registro de HBoV ocorreu em 2007, por Albuquerque e colaboradores⁹⁴, durante a análise de amostras fecais de crianças com gastroenterite aguda. Nesse estudo, a frequência de HBoV foi de 2%, com 21,4% das amostras apresentando coinfeção com rotavírus, adenovírus entérico e norovírus. Desde então, diversos estudos foram conduzidos envolvendo a pesquisa desse agente, tanto em pacientes com síndrome respiratória aguda quanto com infecções gastroentéricas^{59,90,94,114,115-120}.

Apesar dos esforços, dados sobre a incidência de HBoV associada a quadros respiratórios e diarreicos no Brasil ainda são escassos. Em adição, são poucos os estudos que, além da detecção, buscam a caracterização molecular dos genótipos, o que ampliaria em muito a visão epidemiológica da doença^{59,114,115,118,119}. A prevalência de HBoV associado a infecções respiratórias é semelhante entre as diferentes regiões do Brasil: 5% a 15,9% no Nordeste^{121,122,123,124}; 2,4% a 16,3% no Sudeste^{119,125,126,127,128}; 12% no Sul¹²⁹; 14,1% no Norte¹³⁰; e 4% a 11,9% no Centro-Oeste^{131,132}. Em contraste, os dados sobre a prevalência de HBoV associado a infecções entéricas são mais escassos, com incidência

de 1,6% na Região Centro-Oeste⁵⁹, 2% a 12,4% no Sudeste^{49,94,114}, 10% a 24% no Norte^{63,130,133} e 41,9% no Nordeste¹¹⁶. Não há informações disponíveis na literatura sobre a prevalência de HBoV associado a casos de gastroenterite aguda na Região Sul do país. Outros estudos no Brasil indicam prevalências de HBoV em amostras fecais de pacientes com condições subjacentes, como HIV positivos e transplantados, variando de 13% a 21,4%^{117,134,135}.

Os quatro genótipos de HBoV foram descritos no Brasil, com prevalências que seguem a tendência mundial. O HBoV-1 é o genótipo mais frequente, associado principalmente a doenças respiratórias (100%), mas também detectado em amostras fecais (38% a 94,8%). A circulação de HBoV-2 varia de 2,6% a 71,4%, enquanto o HBoV-3 é detectado em prevalências de 2,6% a 29,2% em infecções entéricas. O HBoV-4 é raramente detectado, com prevalência menor em comparação aos outros genótipos (0,8% a 1,6%)^{49,63,114,118,119,130,131}.

CONCLUSÃO

Desde sua descoberta, o HBoV tem sido um patógeno relevante globalmente, associado a infecções

respiratórias e gastrointestinais, especialmente em crianças. Sua complexa estrutura genômica e diversidade funcional das proteínas destacam sua adaptação evolutiva e interação eficaz com o hospedeiro humano. Ainda há lacunas na compreensão dos mecanismos virais, especialmente na transcrição e tradução das proteínas, essenciais para compreender seu ciclo de vida e impacto na saúde. O diagnóstico desafiador é superado por técnicas moleculares como PCR e qPCR, fundamentais para uma detecção precisa. A diversidade na detecção de genótipos ao redor do mundo, incluindo no Brasil, reflete a complexidade epidemiológica do HBoV, reforçando a necessidade contínua de estudos abrangentes para melhorar a compreensão de seu impacto na saúde pública.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Cada autora contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste artigo.



REFERÊNCIAS

- Allander T, Tammi MT, 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 USA*. 2005 Sep;102(36):12891-6.
- Sousa TT, Cardoso DDP. Bocavírus humano (HBoV). *Rev Cienc Hum Saude Tecnol*. 2019 set;1(15):2-38.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus taxonomy: 2023 release [Internet]. Jena: ICTV; 2023 [cited 2024 Dec 6]. Available from: <https://ictv.global/taxonomy>.
- Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Canuti M, Chiorini JA, Eis-Hubinger AM, Hughes J, et al. ICTV virus taxonomy profile: *Parvoviridae*. *J Gen Virol*. 2019 Mar;100(3):367-8.
- Söderlund-Venermo M. Emerging human parvoviruses: the rocky road to fame. *Annu Rev Virol*. 2019 Sep;6(1):71-91.
- Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007 Apr;44(7):904-10.
- Gurda BL, Parent KN, Bladek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, et al. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the *Parvoviridae*. *J Virol*. 2010 Jun;84(12):5880-9.
- Schildgen O, Qiu J, Söderlund-Venermo M. Genomic features of the human bocaviruses. *Future Virol*. 2012 Jan 1;7(1):31-39.
- Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct;22(39):8684-97.
- Cheng WX, Li JS, Huang CP, Yao DP, Liu N, Cui SX, et al. Identification and nearly full-length genome characterization of novel porcine bocaviruses. *PLoS One*. 2010 Oct;5(10):e13583.
- Kapoor A, Hornig M, Asokan A, Williams B, Henriquez JA, Lipkin WI. Bocavirus episome in infected human tissue contains non-identical termini. *PLoS One*. 2011;6(6):e21362.
- Sun Y, Chen AY, Cheng F, Guan W, Johnson FB, Qiu J. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of bocaviruses. *J Virol*. 2009 Apr;83(8):3956-67.
- Tewary SK, 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*. 2013 Nov;87(21):11487-93.
- Mietzsch M, Kailasan S, Garrison J, Ilyas M, Chipman P, Kantola K, et al. Structural insights into human bocaparvoviruses. *J Virol*. 2017 May;91(11):e00261-17.

- 15 Lima KTLA, Lobo PS, Bezerra DAM, Penha Jr ET, Mascarenhas JP, Soares LS. Bocavírus humano em amostras fecais de neonatos hospitalizados em Belém, Pará. *Res Soc Dev*. 2023;12(1):e8612134639.
- 16 Liu Q, Zhang Z, Zheng Z, Zheng C, Liu Y, Hu Q, et al. Human bocavirus NS1 and NS1-70 proteins inhibit TNF- α -mediated activation of NF- κ B by targeting p65. *Sci Rep*. 2016 Jun;6:28481.
- 17 Shen W, Deng X, Zou W, Cheng F, Engelhardt JF, Yan Z, et al. Identification and functional analysis of novel nonstructural proteins of human bocavirus 1. *J Virol*. 2015 Oct;89(19):10097-109.
- 18 Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, et al. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with *IFNB* promoter. *J Immunol*. 2012 Aug;189(3):1144-53.
- 19 Li Q, Zhang Z, Zheng Z, Ke X, Luo H, Hu Q, et al. 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*. 2013 Jun;94(Pt 6):1335-42.
- 20 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*. 2019 Jul;42(3):161-5.
- 21 Deng ZH, Hao YX, Yao LH, Xie ZP, Gao HC, Xie LY, et al. Immunogenicity of recombinant human bocavirus-1,2 VP2 gene virus-like particles in mice. *Immunology*. 2014 May;142(1):58-66.
- 22 Kapoor A, Mehta N, Esper F, Poljsak-Prijatelj M, Quan PL, Qaisar N, et al. Identification and characterization of a new bocavirus species in gorillas. *PLoS One*. 2010 Jul;5(7):e11948.
- 23 Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Jan;30(1):43-113.
- 24 Shao L, Shen W, Wang S, Qiu J. Recent advances in molecular biology of human bocavirus 1 and its applications. *Front Microbiol*. 2021 Jun;12:696604.
- 25 Deng X, Xu P, Zou W, Shen W, Peng J, Liu K, et al. DNA damage signaling is required for replication of human bocavirus 1 DNA in dividing HEK293 cells. *J Virol*. 2016 Dec;91(1):e01831-16.
- 26 Shao L, Ning K, Wang J, Cheng F, Wang S, Qiu J. The large nonstructural protein (NS1) of human bocavirus 1 directly interacts with Ku70, which plays an important role in virus replication in human airway epithelia. *J Virol*. 2022 Feb;96(4):e0184021.
- 27 Lin F, Zeng A, Yang N, Lin H, Yang E, Wang S, et al. Quantification of human bocavirus in lower respiratory tract infections in China. *Infect Agent Cancer*. 2007 Jan;2:3.
- 28 Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb;46(4):540-6.
- 29 Lu X, Gooding LR, Erdman DD. Human bocavirus in tonsillar lymphocytes. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1332-4.
- 30 Mitui MT, Tabib SM, Matsumoto T, Khanam W, Ahmed S, Mori D. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):964-7.
- 31 Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Perera HKK, et al. Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1859-62.
- 32 Ghietto LM, Toigo D'Angelo AP, Viale FA, Adamo MP. Human bocavirus 1 infection of CACO-2 cell line cultures. *Virology*. 2017 Oct;510:273-80.
- 33 Schildgen V, Pieper M, Khalfaoui S, Arnold WH, Schildgen O. Human bocavirus infection of permanent cells differentiated to air-liquid interface cultures activates transcription of pathways involved in tumorigenesis. *Cancers (Basel)*. 2018 Oct;10(11):410.
- 34 Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev*. 2008 Apr;21(2):291-304.
- 35 Ning K, Wang Z, Cheng F, Yan Z, Qiu J. The small nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 directly interacts with Ku70 and RPA70 and facilitates viral DNA replication. *PLoS Pathog*. 2022 Jun;18(6):e1010578.
- 36 Eskola V, Xu M, Söderlund-Venermo M. Severe lower respiratory tract infection caused by human bocavirus 1 in an infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov;36(11):1107-8.
- 37 Bhat R, Almajhdi FN. Induction of immune responses and immune evasion by human bocavirus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021 Aug;182(8):728-35.
- 38 Ivaska LE, Silvonienemi A, Palomares O, Turunen R, Waris M, Mikola E, et al. Persistent human bocavirus 1 infection and tonsillar immune responses. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jul;11(6):e12030.
- 39 Li X, Kantola K, Hedman L, Arku B, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Original antigenic sin with human bocaviruses 1-4. *J Gen Virol*. 2015 Oct;96(10):3099-108.

- 40 Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, Trujillo R, Marom T, Loeffelholz MJ, et al. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan;60(1):1-9.
- 41 Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herbener A, Miller T, et al. Community Surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better Identification Of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) study. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct;61(8):1217-24.
- 42 Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, Kaiser R, Plum G, Viazov S, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adults. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1614-6.
- 43 Verbeke V, Reynders M, Floré K, Vandewal W, Debulpaep S, Sauer K, et al. Human bocavirus infection in Belgian children with respiratory tract disease. *Arch Virol*. 2019 Dec;164(12):2919-30.
- 44 Ji K, Sun J, Yan Y, Han L, Guo J, Ma A, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in infants and young children suffering with community acquired pneumonia in Ningxia, China. *Virol J*. 2021 Oct;18(1):212.
- 45 Lee HN, Koo HJ, Kim SH, Choi SH, Sung H, Do KH. Human Bocavirus infection in adults: clinical features and radiological findings. *Korean J Radiol*. 2019 Jul;20(7):1226-35.
- 46 Christensen A, Kesti O, Elenius V, Eskola AL, Døllner H, Altunbulakli C, et al. Human bocaviruses and pediatric infections. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jun;3(6):418-26.
- 47 Bagasi AA, Howson-Wells HC, Clark G, Tarr AW, Soo S, Irving WL, et al. Human bocavirus infection and respiratory tract disease identified in a UK patient cohort. *J Clin Virol*. 2020 Aug;129:104453.
- 48 Polo D, Lema A, Gándara E, Romalde JL. Prevalence of human bocavirus infections in Europe. A systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis*. 2022 Sep;69(5):2451-61.
- 49 Malta FC, Varella RB, Guimarães MAAM, Miagostovich MP, Fumian TM. Human bocavirus in Brazil: molecular epidemiology, viral load and co-infections. *Pathogens*. 2020 Aug;9(8):645.
- 50 Mohammadi M. HBoV-1: virus structure, genomic features, life cycle, pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical manifestations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May;13:1198127.
- 51 Gu K, Van Caesele P, Dust K, Ho J. Atypical pneumonia due to human bocavirus in an immunocompromised patient. *CMAJ*. 2017 May;189(19):E697-9.
- 52 Beder LB, Hotomi M, Ogami M, Yamauchi K, Shimada J, Billal DS, et al. Clinical and microbiological impact of human bocavirus on children with acute otitis media. *Eur J Pediatr*. 2009 Nov;168(11):1365-72.
- 53 Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012 Jan;22(1):46-64.
- 54 Broccolo F, Falcone V, Esposito S, Toniolo A. Human bocaviruses: possible etiologic role in respiratory infection. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:75-81.
- 55 Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug;43(3):283-8.
- 56 Ziemele I, Xu M, Vilmane A, Rasa-Dzelzkaleja S, Hedman L, Hedman K, et al. Acute human bocavirus 1 infection in a child with life-threatening bilateral bronchiolitis and right-sided pneumonia: a case report. *J Med Case Rep*. 2019 Sep;13(1):290.
- 57 Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis*. 2007 Apr;13(4):636-7.
- 58 Ramani S, Kang G. Viruses causing childhood diarrhea in the developing world. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Oct;22(5):477-82.
- 59 Sousa TT, Souza M, Fiaccadori FS, Borges AM, Costa PS, Cardoso Dd. Human bocavirus 1 and 3 infection in children with acute gastroenteritis in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Sep;107(6):800-4.
- 60 Rizk NM, Abd-Elmaksoud S, Farid TM, Abohashish MMA, Al-Herrawy AZ, Hamza IA. Etiology of diarrheal disease among children under 5 years in Egypt: a high incidence of human bocavirus. *J Egypt Public Health Assoc*. 2021 Aug;96(1):24.
- 61 Nantachit N, Kochjan P, Khamrin P, Kumthip K, Maneeakarn N. Human bocavirus genotypes 1, 2, and 3 circulating in pediatric patients with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand, 2012–2018. *J Infect Public Health*. 2021 Feb;14(2):179-86.
- 62 Lekana-Douki SE, Behillil S, Enouf V, Leroy EM, Berthet N. Detection of human bocavirus-1 in both nasal and stool specimens from children under 5 years old with influenza-like illnesses or diarrhea in Gabon. *BMC Res Notes*. 2018 Jul;11(1):495.
- 63 Trindade FTB, Ramos ESF, Lobo PS, Cardoso JF, Penha Jr ET, Bezerra DAM, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in children with or without acute gastroenteritis in Acre, Northern Brazil. *Viruses*. 2023 Apr;15(4):1024.

- 64 Tatte VS, Gopalkrishna V. Circulation of unusual and diverse enteric virus strains in adults with acute gastroenteritis: a study from Pune (Maharashtra), Western India. *Arch Virol*. 2023 May;168(6):160.
- 65 Rikhotso MC, Khumela R, Kabue JP, Traoré-Hoffman AN, Potgieter N. Predominance of human bocavirus genotype 1 and 3 in outpatient children with diarrhea from rural communities in South Africa, 2017–2018. *Pathogens*. 2020 Mar;9(4):245.
- 66 Vries JJC, Bredius RGM, van Rheenen PF, Smiers FJ, Schölvinc EH, Vossen ACTM, et al. Human bocavirus in an immunocompromised child presenting with severe diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2009 Apr;47(4):1241-3.
- 67 Yu JM, Chen QQ, Hao YX, Yu T, Zeng SZ, Wu XB, et al. Identification of human bocaviruses in the cerebrospinal fluid of children hospitalized with encephalitis in China. *J Clin Virol*. 2013 Aug;57(4):374-7.
- 68 Akturk H, Sık G, Salman N, Sutcu M, Tatlı B, Ciblak MA, et al. Atypical presentation of human bocavirus: severe respiratory tract infection complicated with encephalopathy. *J Med Virol*. 2015 Nov;87(11):1831-8.
- 69 Ergul AB, Altug U, Aydin K, Guven AS, Torun YA. Acute necrotizing encephalopathy causing human bocavirus. *Neuroradiol J*. 2017 Apr;30(2):164-7.
- 70 Al-Dhouyani B, Al Husaini S, Al Shabibi S, Al-Kindi N, Al Maani A. Probable human bocavirus meningitis in a child. *Int J Mult Res and Anal*. 2020 Oct;3(10):162-5.
- 71 Thapa RR, Plentz A, Edinger M, Wolff D, Angstwurm K, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus 1 respiratory tract reactivations or reinfections in two adults, contributing to neurological deficits and death. *Access Microbiol*. 2021 Jul;3(7):000237.
- 72 Heydari H, Mamishi S, Khotaei GT, Moradi S. Fatal type 7 adenovirus associated with human bocavirus infection in a healthy child. *J Med Virol*. 2011 Oct;83(10):1762-3.
- 73 Sallmon H, Lopez E, Weber S, Herrmann S, Berger F, Haverkämper G. Subacute myocarditis associated with bocavirus infection in an 8-week-old infant. *Klin Padiatr*. 2017 Mar;229(2):103-5.
- 74 Brebion A, Vanlieferinghen P, Déchelotte P, Boutry M, Peigue-Lafeuille H, Henquell C. Fatal subacute myocarditis associated with human bocavirus 2 in a 13-month-old child. *J Clin Microbiol*. 2014 Mar;52(3):1006-8.
- 75 Thanasia M, Milas GP, Kotsi E, Tsagris V, Pandita A. A novel case of bocavirus induced myocarditis. *Indian J Pediatr*. 2023 Jul;90(7):726.
- 76 Haytoğlu Z, Canan O. Bocavirus viremia and hepatitis in an immunocompetent child. *Balkan Med J*. 2017 May;34(3):281-3.
- 77 Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human bocavirus 1 primary infection and shedding in infants. *J Infect Dis*. 2015 Aug;212(4):516-24.
- 78 Proenca-Modena JL, Valera FCP, Jacob MG, Buzatto GP, Saturno TH, Lopes L, et al. High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease. *PLoS One*. 2012 Aug;7(8):e42136.
- 79 Proenca-Modena JL, Paula FE, Buzatto GP, Carezzi LR, Saturno TH, Prates MC, et al. Hypertrophic adenoid is a major infection site of human bocavirus 1. *J Clin Microbiol*. 2014 Aug;52(8):3030-7.
- 80 Günel C, Kırdar S, Ömürlü İK, Ağdaş F. Detection of the Epstein-Barr virus, human bocavirus and novel KI and KU polyomaviruses in adenotonsillar tissues. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Mar;79(3):423-7.
- 81 Schenk T, Maier B, Hufnagel M, Strahm B, Kontny U, Neumann-Haefelin D, et al. Persistence of human bocavirus DNA in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1):82-4.
- 82 Galván JM, Rajas O, Aspa J. Revisión sobre las infecciones no bacterianas del aparato respiratorio: neumonías víricas. *Arch Bronconeumol*. 2015 Nov;51(11):590-7.
- 83 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*. 2011 Jun;30(6):521-3.
- 84 Kobayashi H, Shinjoh M, Sudo K, Kato S, Morozumi M, Koinuma G, et al. Nosocomial infection by human bocavirus and human rhinovirus among paediatric patients with respiratory risks. *J Hosp Infect*. 2019 Nov;103(3):341-8.
- 85 De R, Liu L, Qian Y, Zhu R, Deng J, Wang F, et al. Risk of acute gastroenteritis associated with human bocavirus infection in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Sep;12(9):e0184833.
- 86 Tozer SJ, Lambert SB, Whiley DM, Bialasiewicz S, Lyon MJ, Nissen MD, et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR. *J Med Virol*. 2009 Mar;81(3):488-93.
- 87 Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2007 Oct;196(7):994-7.

- 88 Agca H, Akalin H, Saglik I, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health*. 2021 Sep;14(9):1186-90.
- 89 Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010 Jun;201(11):1633-43.
- 90 Watanabe ASA, Luchs A, Leal É, Milagres FAP, Komninakis SV, Gill DE, et al. Complete genome sequences of six human bocavirus strains from patients with acute gastroenteritis in the North Region of Brazil. *Genome Announc*. 2018 Apr;6(17):e00235-18.
- 91 Guo W, Cui X, Wang Q, Wei Y, Guo Y, Zhang T, et al. Clinical evaluation of metagenomic next-generation sequencing for detecting pathogens in bronchoalveolar lavage fluid collected from children with community-acquired pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul;9:952636.
- 92 Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jartti T, et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J Infect Dis*. 2011 Nov;204(9):1403-12.
- 93 Hedman L, Söderlund-Venermo M, Jartti T, Ruuskanen O, Hedman K. Dating of human bocavirus infection with protein-denaturing IgG-avidity assays - Secondary immune activations are ubiquitous in immunocompetent adults. *J Clin Virol*. 2010 May;48(1):44-8.
- 94 Albuquerque MCM, Rocha LN, Benati FJ, Soares CC, Maranhão AG, Ramírez ML, et al. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007 Nov;13(11):1756-8.
- 95 Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. 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*. 2006 Nov;194(9):1276-82.
- 96 Rikhotso MC, Kabue JP, Ledwaba SE, Traoré AN, Potgieter N. Prevalence of human bocavirus in Africa and other developing countries between 2005 and 2016: a potential emerging viral pathogen for diarrhea. *J Trop Med*. 2018 Sep;2018:7875482.
- 97 Guido M, Zizza A, Bredl S, Lindner J, De Donno A, Quattrocchi M, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Apulia, Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Apr;18(4):E74-6.
- 98 Sadeghi M, Kantola K, Finnegan DP, McCaughey C, Hedman L, Söderlund-Venermo M, et al. Possible involvement of human bocavirus 1 in the death of a middle-aged immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol*. 2013 Oct;51(10):3461-3.
- 99 Ziyade N, Şirin G, Elgörmüş N, Daş T. Detection of human bocavirus DNA by multiplex PCR analysis: postmortem case report. *Balkan Med J*. 2015 Apr;32(2):226-9.
- 100 Seok Y, Mauk MG, Li R, Qian C. Trends of respiratory virus detection in point-of-care testing: a review. *Anal Chim Acta*. 2023 Jul;1264:341283.
- 101 Netshikweta R, Chidamba L, Nadan S, Taylor MB, Page NA. Molecular epidemiology of human bocavirus infection in hospitalized children with acute gastroenteritis in South Africa, 2009–2015. *J Med Virol*. 2020 Aug;92(8):1124-32.
- 102 Lau SKP, Yip CCY, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RKH, Zhou B, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis*. 2007 Oct;196(7):986-93.
- 103 Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Shirley SH, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008–2009. *J Infect Dis*. 2013 Sep;208(5):790-800.
- 104 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*. 2017 Jan;89(1):17-23.
- 105 Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2006 May;12(5):848-50.
- 106 Nadji SA, Poos-Ashkan L, Khalilzadeh S, Baghaie N, Shiraghaei MJ, Hassanzad M, et al. Phylogenetic analysis of human bocavirus isolated from children with acute respiratory illnesses and gastroenteritis in Iran. *Scand J Infect Dis*. 2010 Aug;42(8):598-603.
- 107 Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of human bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol*. 2008 Nov;43(3):340-2.
- 108 Esposito S, Bosis S, Niesters HGM, Tremolati E, Sabatini C, Porta A, et al. Impact of human bocavirus on children and their families. *J Clin Microbiol*. 2008 Apr;46(4):1337-42.
- 109 Tymentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, Kurilshchikov A, Babkin I, Klemesheva V, et al. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol*. 2016 Jan;37:143-9.

- 110 Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009 Apr;5(4):e1000391.
- 111 Jin Y, Cheng WX, Xu ZQ, Liu N, Yu JM, Li HY, et al. High prevalence of human bocavirus 2 and its role in childhood acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol.* 2011 Nov;52(3):251-3.
- 112 Shen L, Yan H, Li W, Tian Y, Lin C, Liu B, et al. Occurrence of respiratory viruses among outpatients with diarrhea in Beijing, China, 2019–2020. *Front Microbiol.* 2023 Jan;13:1073980.
- 113 Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaukat S, et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis.* 2009 Jan;199(2):196-200.
- 114 Viana E, França Y, Azevedo LS, Medeiros RS, Guiducci R, Guadagnucci S, et al. Genotypic diversity and long-term impact of human bocavirus on diarrheal disease: insights from historical fecal samples in Brazil. *J Med Virol.* 2024 Jan;96(1):e29429.
- 115 Santos N, Peret TCT, Humphrey CD, Albuquerque MCM, Silva RC, Benati FJ, et al. Human bocavirus species 2 and 3 in Brazil. *J Clin Virol.* 2010 Jun;48(2):127-30.
- 116 Campos GS, Sampaio MLS, Menezes ADL, Tigre DM, Costa LFM, Chinalia FA, et al. Human bocavirus in acute gastroenteritis in children in Brazil. *J Med Virol.* 2016 Jan;88(1):166-70.
- 117 Portes SAR, Carvalho-Costa FA, Rocha MS, Fumian TM, Maranhão AG, Assis RM, et al. Enteric viruses in HIV-1 seropositive and HIV-1 seronegative children with diarrheal diseases in Brazil. *PLoS One.* 2017 Aug;12(8):e0183196.
- 118 Sousa TT, Almeida TNV, Fiaccadori FS, Souza M, Badr KR, Cardoso DDP. Identification of Human Bocavirus type 4 in a child asymptomatic for respiratory tract infection and acute gastroenteritis - Goiânia, Goiás, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2017 Jul-Aug;21(4):472-6.
- 119 Silva PE, Figueiredo CA, Luchs A, Paiva TM, Pinho MAB, Paulino RS, et al. Human bocavirus in hospitalized children under 5 years with acute respiratory infection, São Paulo, Brazil, 2010. *Arch Virol.* 2018 May;163(5):1325-30.
- 120 Souza LC, Blawid R, Silva JMF, Nagata T. Human virome in nasopharynx and tracheal secretion samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019 Oct 3;114:e190198.
- 121 Campelo FS, Cordeiro RA, Moura FEA. The role of human bocavirus as an agent of community-acquired pneumonia in children under 5 years of age in Fortaleza, Ceará (Northeast Brazil). *Braz J Microbiol.* 2022 Dec;53(4):1915-24.
- 122 Souza EL, Ramos JG, Proença-Módena JL, Diniz A, Carvalho G, Ciuffo I, et al. Human bocavirus in very young infants hospitalized with acute respiratory infection in Northeast Brazil. *J Trop Pediatr.* 2010 Apr;56(2):125-7.
- 123 Fukutani KF, Nascimento-Carvalho CM, Van der Gucht W, Wollants E, Khouri R, Dierckx T, et al. Pathogen transcriptional profile in nasopharyngeal aspirates of children with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2015 Aug;69:190-6.
- 124 Gurgel RQ, Bezerra PGM, Duarte MCMB, Moura AA, Souza EL, Silva LSDS, et al. Relative frequency, possible risk factors, viral codetection rates, and seasonality of respiratory syncytial virus among children with lower respiratory tract infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(15):e3090.
- 125 Durigon GS, Oliveira DBL, Vollet SB, Storni JG, Felício MCC, Finelli C, et al. Hospital-acquired human bocavirus in infants. *J Hosp Infect.* 2010 Oct;76(2):171-3.
- 126 Pilger DA, 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.* 2011 Feb;106(1):56-60.
- 127 Caccia ERB, Watanabe ASA, Carraro E, Leal E, Granato C, Bellei N. Frequency of human bocavirus respiratory infections among at-risk patients in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2012 Nov;54(6):307-10.
- 128 Canela LNP, Magalhães-Barbosa MC, Raymundo CE, Carney S, Siqueira MM, Prata-Barbosa A, et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis.* 2018 Oct;22(5):402-11.
- 129 Cabral CZ, Guaragna JBA, Amantéa FC, Lopes PGM, Pasqualotto AC, Rhoden CR, et al. Distribution of airborne respiratory pathogens in pediatric emergency department waiting room. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2724-8.
- 130 Leitão GAA, Olivares AIO, Pimenta YC, Delgado IF, Miagostovich MP, Leite JPG, Moraes MTB. Human bocavirus genotypes 1 and 2 detected in younger Amazonian children with acute gastroenteritis or respiratory infections, respectively. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun;95:32-37.
- 131 Castro IA, Costa LDC, Oliveira ACR, Souza M, Cardoso DDP, Camargos PAM, et al. Circulation profile of respiratory viruses in symptomatic and asymptomatic children from Midwest Brazil. *Braz J Microbiol.* 2020 Dec;51(4):1729-35.
- 132 Ito CRM, Moreira ALE, Silva PAN, Santos MO, Santos AP, Rézio GS, et al. Viral coinfection of children hospitalized with severe acute respiratory infections during COVID-19 pandemic. *Biomedicine.* 2023 May 9;11(5):1402.

- 133 Soares LS, Lima ABF, Pantoja KC, Lobo PS, Cruz JF, Guerra SFS, et al. Molecular epidemiology of human bocavirus in children with acute gastroenteritis from North Region of Brazil. *J Med Microbiol.* 2019 Aug;68(8):1233-9.
- 134 Castro LRP, Calvet FC, Sousa KL, Silva VP, Lobo PS, Penha Jr ET, et al. Prevalence of rotavirus and human bocavirus in immunosuppressed individuals after renal transplantation in the Northern Region of Brazil. *J Med Virol.* 2019 Dec;91(12):2125-33.
- 135 Costa BCL, Dábilla NAS, Almeida TN, Fiaccadori FS, Souza TT, Cardoso DDP, et al. Human bocavirus detection and quantification in fecal and serum specimens from recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal study. *J Med Virol.* 2022 Feb;94(2):594-600.

Recebido em / Received: 23/6/2024

Aceito em / Accepted: 23/11/2024

Como citar este artigo / How to cite this article:

Viana E, Luchs A. Bocavírus humano: revisão abrangente de um vírus emergente. *Rev Pan Amaz Saude.* 2024;15:e202401617.
Doi: <https://doi.org/10.5123/S2176-6223202401617>