

ARTIGO ORIGINAL

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PARVOVÍRUS
B-19 EM MULHERES COM IDADE FÉRTIL NO
MUNICÍPIO DE GOIÂNIA**

Washington Luiz Ferreira Rios¹, Carolina Leão de Moraes², Natália Cruz e Melo³, Divina das Dolores de Paula Cardoso⁴, Ana Maria de Castro⁵ e Mariza Martins Avelino⁶

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de anticorpos das classes IgG e IgM específicos contra o parvovírus B19 (PB19) em mulheres com idade fértil no município de Goiânia, Goiás. Foram avaliadas 101 mulheres saudáveis, atendidas em serviços públicos de saúde, no período de 1998 a 1999. As mulheres foram avaliadas sob vários aspectos (econômico, social, cultural, faixa etária e estado civil). Para pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM, foi utilizada a metodologia de ELISA. A análise estatística foi realizada pelo Teste Qui-Quadrado (χ^2), sendo adotado o valor de $p < 0,05$. Os resultados mostraram uma população jovem, carente, habitante de casas precárias, com baixo nível de escolaridade, saneamento básico regular e atendimento pré-natal regular. Foi detectada a prevalência total (infecção passada e infecção aguda) por PB19 de 34,6%. A prevalência de anticorpos da classe IgM foi de 26,7% e 25,9% dessas mulheres estavam gestantes, o que é considerado fator de risco para a transmissão vertical do PB19. Anticorpos da classe IgG foram encontrados em 8,9% das mulheres, sugerindo a presença de infecção prévia pelo PB19. Os achados demonstraram que, em Goiânia, 63,4% das mulheres em idade fértil são vulneráveis à infecção pelo vírus PB19. Este percentual indica um número importante de mulheres susceptíveis à virose e com risco aumentado de exporem seus fetos ao vírus.

DESCRITORES: Parvovírus B-19; infecção fetal; primo-infecção.

ABSTRACT

Prevalence of parvovirus B19 infection in women of fertile age in the municipality of Goiânia, state of Goiás, Brazil.

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina (FM), UFG, Goiânia, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da UFG, Goiânia, Brasil.
5. Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia, IPTSP, UFG, Goiânia, Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FM, UFG, Goiânia, Brasil.

Endereço para correspondência: carolina.leao.moraes2@gmail.com

Recebido para publicação em: 28/8/2015. Revisto em: 9/12/2015. Aceito em: 16/1/2016.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of specific IgM and IgG antibodies against PB19 in women of childbearing age in the municipality of Goiania, Goias. 101 healthy women attending public health service were evaluated from 1998 to 1999. The ELISA methodology was applied in order to measure IgG and IgM levels. In addition, the women were evaluated regarding their age and economic, social, cultural and marital status. Statistical analysis was performed using the chi-square test (χ^2), adapting $p < 0.05$. The results showed an underprivileged young population, presenting a low level of education but with regular sanitation and regular prenatal care in spite of living in small over populated dwellings. An overall prevalence of 34.6% of PB19 was noted (previous infection and acute infection). Prevalence of 26.7% IgM was detected, of which 25.9% were pregnant, presenting a risk factor for the vertical transmission of PB19. The findings showed that in Goiania 63.4% of the female population of fertile age are vulnerable to infection by the PB19 virus. This percentage indicates a considerable number of women susceptible to the virus with increased risk of exposure of their fetuses to virus infection.

KEY WORDS: Parvovirus B19; fetal infection; first infection.

INTRODUÇÃO

Parvovírus são pequenos vírus não envelopados, com genoma de DNA fita simples linear de aproximadamente 5 kb (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2013; Cotmore et al., 2014). O parvovírus B19 (PB19) utiliza o metabolismo das células eritroides para replicar-se, o que inibe a eritropoiese e causa efeitos citotóxicos nessas células (McNeely et al., 2005; Tuccio et al., 2014).

O PB19 contém um capsídeo viral constituído de duas proteínas estruturais, sendo 5% do tipo VP1 e 95% do tipo VP2. VP1 e VP2 são originadas de quadros de leitura sobrepostos e idênticos, com a exceção de 227 aminoácidos adicionais na extremidade N-terminal da VP1, chamada região única. Esta região apresenta uma sequência com elevada variabilidade em indivíduos infectados cronicamente (Norja et al., 2008; Molenaar et al., 2012).

A infecção por PB19 é cosmopolita e a prevalência de anticorpos da classe IgG é variável e depende da idade e da localização geográfica (Odland et al., 2001). A soropositividade de IgG na população geral varia de 20% a 80% no Japão (Yamashita et al., 1992; Gaggero et al., 2007), de 5% a 85% na Inglaterra e no País de Gales (Cohen & Buckley, 1988; Gaggero et al., 2007) e de 2% a 50% nos Estados Unidos (Anderson et al., 1986; Gaggero et al., 2007). No Brasil, observa-se prevalência de IgG de 90% em adultos com mais de 50 anos, de 80% em crianças com idade entre 11 e 15 anos e de 35% em crianças menores de 5 anos (Nascimento et al., 1990; Gaggero et al., 2007).

A patogênese do PB19 pode ser verificada uma semana após o contato do vírus com o trato respiratório, os sinais clínicos observados são: febre, mal-estar, mialgia, prurido e secreção nasal. A produção de IgM anti-PB19 é constatada de 10 a 12 dias após a infecção e permanece por seis meses. Já o anticorpo IgG anti-PB19 pode ser reconhecido alguns dias após o aparecimento de IgM e permanece

por toda a vida, tornando-se imunidade natural do indivíduo (Cunningham et al., 2010; Rabah et al., 2015).

As vias de transmissão de PB19 são bem estabelecidas, sendo a principal delas a via respiratória. Entretanto, o vírus também pode ser transmitido verticalmente e por transfusões de sangue e hemoderivados (Young & Brown, 2004; Corcoran & Doyles, 2004).

As manifestações clínicas causadas pelo PB19 variam de acordo com o estado imunológico e hematológico do hospedeiro. Em crianças saudáveis e imunocompetentes, o PB19 causa eritema infeccioso. Em adultos, está associado com poliartropatia simétrica aguda e artrite (Broliden et al., 2006; Lallement et al., 2015). A parvovirose possui maior gravidade em pacientes de alto risco, entre eles os indivíduos com doenças hemolíticas crônicas, mulheres grávidas e pacientes imunocomprometidos (Trösemeier et al., 2014).

A transmissão vertical do PB19 ocorre em, aproximadamente, 30% dos casos de infecção materna e cerca de 5% dos casos são acometidos por hidropsia e/ou morte fetal (Young & Brown, 2004; Enders et al., 2004). O maior risco de transmissão transplacentária ocorre entre o 1º e o 2º trimestre de gestação (Lanssen et al., 2012).

O conhecimento da prevalência de anticorpos IgM anti-B19 em mulheres com idade fértil é relevante, visto que, durante a infecção aguda, o PB19 pode ser transmitido verticalmente para o feto, causando manifestações clínicas graves (Young & Brown, 2004; Lanssen et al., 2012). A identificação de mulheres soronegativas pode direcionar práticas racionais de prevenção da infecção primária por PB19 e, desse modo, contribuir para a redução das complicações durante a gestação. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de anticorpos IgM e IgG contra o PB19 em mulheres em idade fértil no município de Goiânia.

METODOLOGIA

Tipo de estudo, população e coleta de amostra

Estudo transversal retrospectivo, realizado em sangue periférico de 101 mulheres saudáveis, atendidas em serviços públicos de saúde, no período de 1998 a 1999 no município de Goiânia, Goiás. As amostras fazem parte da soroteca do Laboratório de Parasitologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG). O protocolo de aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Experimentos Humanos e Animais do Hospital das Clínicas da UFG recebeu o nº 024/2010. As mulheres participantes dos projetos desenvolvidos pelo laboratório acima citado assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para realização da pesquisa. O número amostral foi calculado pelo teste de população finita,

com amostragem em 96 mulheres, com 50% de positividade e intervalo de confiança de 90%. Foram consideradas mulheres em idade reprodutiva aquelas entre 13 e 40 anos. A gestação foi confirmada seguindo-se os critérios de atraso menstrual, exame sorológico positivo de Beta HCG e/ou ultrassonografia mostrando o produto conceptual. Foram analisadas variáveis como: sorologia, idade, renda familiar, gravidez anterior ou atual, abortamento, condições de moradia, higiene pessoal e número de consultas realizadas durante o pré-natal.

Pesquisa de níveis séricos de anticorpos das classes IgG e IgM

A pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM anti-PB19 foi realizada no Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP/UFG). O kit ELISA Ridascreen Lab R-Biopharm® (USA) foi utilizado para avaliar os níveis séricos de IgG e IgM. Os kits apresentam sensibilidade superior a 89%, e especificidade maior que 90%. Todo o procedimento foi realizado conforme as recomendações do fabricante e por um profissional capacitado.

Análise estatística

Os dados gerados foram informatizados no programa Excel 2012. As estatísticas foram realizadas pelo *software* GraphPadPrism versão 5.04, sendo adotada a análise de proporções do Teste Qui-Quadrado (X^2) e consideradas diferenças estatisticamente significativas aquelas com o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram estudadas 101 mulheres com idade média entre 25 e 34 anos. Para a caracterização populacional e obstétrica, a amostra foi dividida em dois grupos: não gestante -69,3% (n=70) e gestante - 30,7% (n=31) com idade gestacional média de $4,06 \pm 1,78$ meses.

Prevalência da infecção pelo parvovirus B19

Para verificar a prevalência da infecção pelo PB19, foram analisados os níveis séricos de anticorpos das classes IgM e IgG nas 101 amostras das mulheres participantes da pesquisa. No pareamento das sorologias de IgM e IgG (Tabela 1), 89,2% (n=66) apresentavam vulnerabilidade ao PB19 (negatividade para IgM e IgG); 10,8% (n=8) eram imunes [IgM negativas (-) e IgG positivas (+)]; 96,3% (n=26) eram IgM(+) e IgG (-) e 3,7% (n=1) eram IgM (+) e IgG (+). Foi detectada na população em estudo a prevalência total (infecção passada e infecção aguda) por PB19 de 34,6% (n=35).

Tabela 1- Distribuição da prevalência da infecção pelo parvovírus B19 de acordo com o status de anticorpos das classes IgG e IgM em mulheres com idade fértil em Goiânia, Goiás, 1998-1999

IgG	N. de casos de IgM					
	Negativos		Positivos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Negativo	66	89,2	26	96,3	92	91,1
Positivo	8	10,8	1	3,7	9	8,9
Total	74	100,0	27	100,0	101	100,0

Legenda: $p = 0,195$

Anticorpos da classe IgM, característicos da fase aguda da infecção, contra o PB19 foram identificados em 26,7% (n=27) das mulheres, das quais sete estavam gestantes. Anticorpos da classe IgG foram encontrados em 8,9% (n=9) das mulheres, dessas apenas uma estava gestante (Tabela 2).

Tabela 2- Prevalência de infecção pelo parvovírus B19 na população de mulheres gestantes e não gestantes em Goiânia, Goiás, 1998-1999

	Não Gestante		Gestante		Valor de p	Total	
	N	%	N	%		N	%
IgM					0,3334		
Negativo	50	71,4	24	77,4		74	73,3
Positivo	20	28,6	7	22,6		27	26,7
IgG					0,0266*		
Negativo	62	88,6	30	96,8		92	91,1
Positivo	8	11,4	1	3,2		9	8,9

Legenda: *valor de $p < 0,05$

A associação entre o status das imunoglobulinas e as características da população foi analisada. As mulheres sororreagentes a IgM foram assim caracterizadas: 51,8% (n=14) viviam em união estável, 70,3% (n=19) possuíam renda familiar inferior a três salários mínimos, 40,7% (n=11) habitavam residências com três cômodos, 59,3% (n=16) compartilhavam suas habitações com mais de quatro pessoas e 59,3% (n=16) possuíam baixa escolaridade com apenas instrução primária. Quanto às mulheres sororreagentes a IgG: 33,3% (n=3) viviam em união estável, 88,8% (n=8) possuíam a renda familiar inferior a três salários mínimos, 33,3% (n=3) moravam em residências com até três cômodos, 66,7% (n=6) compartilhavam a habitação com mais de quatro pessoas e 44,4% (n=4) tinham escolaridade primária (Tabela 3). Foram observadas diferenças estatisticamente significativas em todas as comparações analisadas.

Tabela 3 - Distribuição da prevalência da infecção pelo PB19 quanto ao perfil populacional de mulheres com idade fértil em Goiânia, Goiás, 1998-1999

	IgM +		IgM -		IgG +		IgG -		Valor de P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Estado Civil	0,0002*								
Casada	13/27	48,1	31/74	41,9	2/9	22,2	42/92	45,7	
Solteira	12/27	44,4	30/74	40,5	5/9	55,6	37/92	40,2	
Amasiada	1/27	3,7	6/74	8,1	1/9	11,1	6/92	6,5	
Divorciada	0	0,0	5/74	6,8	0	0	5/92	5,4	
Sem informação	1/27	3,7	2/74	2,7	1/9	11,1	2/92	2,2	
Renda familiar	0,0015*								
< 1 salário M.	6/27	22,2	21/74	28,4	2/9	22,2	25/92	27,2	
1 e meio S. M.	5/27	18,5	25/74	33,8	4/9	44,4	26/92	28,3	
2 – 3 S. M.	8/27	29,6	16/74	21,6	2/9	22,2	22/92	23,9	
> 3 S. M.	4/27	14,8	6/74	8,1	0	0	10/92	10,9	
Sem informação	4/27	14,8	6/74	8,1	1/9	11,1	9/92	9,8	
Nº cômodos	0,0001*								
1	4/27	14,8	15/74	20,3	0	0	19/92	20,7	
2 – 3	7/27	25,9	27/74	36,5	3/9	33,3	31/92	33,7	
> 3	14/27	51,9	32/74	43,2	5/9	55,6	41/92	44,6	
Sem informação	2/27	7,4	0	0	1/9	11,1	1/92	1,1	
Nº pessoas na casa	0,0059*								
Até 3	11/27	40,7	25/74	33,8	3/9	33,3	33/92	35,9	
4 – 7	16/27	59,3	41/74	55,4	6/9	66,7	51/92	55,4	
> 7	0	0	7/74	9,5	0	0	7/92	7,6	
Sem informação	0	0	1/74	1,4	0	0	1/92	1,1	
Grau de instrução	0,0024*								
Analfabeta	0	0	0	0	0	0	0	0	
Primária	16/27	59,3	38/74	51,4	4/9	44,4	50/92	54,3	
Secundária	9/27	33,3	28/74	37,8	5/9	55,6	32/92	34,8	
Profissionalizante	2/27	7,4	5/74	6,8	0	0	7/92	7,6	
Universitária	0	0	3/74	4,1	0	0	3/92	3,3	

Legenda: *valor de $p < 0,05$; SM = Salário Mínimo

A distribuição da prevalência da infecção pelo PB19 quanto aos antecedentes obstétricos pode ser observada na Tabela 4. Quanto à gestação prévia, nas mulheres IgM (+) foi identificada nuliparidade em 70,4% (n=19), 48,6% (n=36) nas IgM (-), 77,8% (n=7) nas IgG(+) e 52,2% (n=48) nas IgG (-). A ocorrência de gestação prévia foi observada em 29,6% (n=8) das mulheres IgM (+), 51,4% (n=38) das IgM (-), 22,2% (n=2) das IgG(+) e 47,8% (n=44) das IgG (-), com $p=0,0001$.

O histórico de aborto prévio também foi associado com os níveis de IgM e IgG (Tabela 4). Foi observado abortamento em 11,1% (n=3) das mulheres IgM (+), 1,48% (n=7) das mulheres IgM (-), 22,2% (n=2) das mulheres IgG(+) e 10,9% (n=10) das mulheres IgG (-), sendo o valor de $p=0,0019$. Da avaliação do número de consultas de pré-natal foram obtidos os seguintes percentuais: 77,8% (n=21) das mulheres IgM (+), 83,8% (n=62) das IgM (-), 100% (n=9)

das IgG(+) e 80,4% (n=74) das IgG (-) tiveram mais de quatro atendimentos. Entretanto, 7,4% (n=2) das mulheres IgM (+), 5,4% (n=4) das IgM (-) e 6,5% (n=6) das IgG(-) não tiveram qualquer atendimento de pré-natal, sendo o valor de p=0,0094.

Tabela 4 - Distribuição da prevalência da infecção pelo PB19 quanto aos antecedentes obstétricos de mulheres com idade fértil em Goiânia, Goiás, 1998-1999

	IgM +		IgM -		IgG +		IgG -		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Gestação prévia									0.0001*
0	19/27	70,4	36/74	48,6	7/9	77,8	48/92	52,2	
I	3/27	11,10	11/74	14,9	0	0	14/92	15,2	
2 a 3	2/27	7,4	16/74	21,6	2/9	22,2	16/92	17,4	
maior que 3	3/27	11,10	11/74	14,9	0	0	14/92	15,2	
Aborto prévio									0.0019*
0	24/27	88,9	65/74	87,8	7/9	77,8	82/92	89,10	
I	2/27	7,4	6/74	0,08	2/9	22,2	6/92	6,5	
2 a 3	1/27	3,7	1/74	1,4	0	0	2/92	2,2	
maior que 3	0	0	2/74	2,7	0	0	2/92	2,2	
Assistência pré-natal									0,0094*
0	2/27	7,4	4/74	5,4	0	0	6/92	6,5	
I a 2	1/27	3,7	1/74	1,4	0	0	2/92	2,3	
3 a 4	1/27	3,7	2/74	2,7	0	0	3/92	3,2	
maior que 4	21/27	77,8	62/74	83,8	9/9	100,0	74/92	80,4	
Sem informação	2/27	7,4	5/74	6,8	0	0	7/92	7,6	

Legenda: *valor de p<0,05.

DISCUSSÃO

O PB19 causa uma infecção generalizada com espectro clínico heterogêneo, desde assintomático até eventos potencialmente fatais. A transmissão vertical instiga a comunidade científica, uma vez que pode aumentar o risco de morte fetal durante a gravidez (Lanssen et al., 2012; Tuccio et al., 2014). Poucos estudos têm abordado a prevalência desta infecção em mulheres em idade fértil e as características socioeconômicas desse potencial grupo de risco.

Por meio da pesquisa dos níveis séricos de anticorpos das classes IgM e IgG, foi observada infecção aguda pelo PB19 em 26,7% (n=27) das mulheres, entre as quais sete estavam grávidas, o que aumentaria os riscos para a transmissão vertical do PB19 (Tuccio et al., 2014). Dados da literatura mostram que, na infecção materna por PB19, o risco de transmissão vertical é de 30% e, aproximadamente, 5% dos recém-nascidos infectados são acometidos

por hidropisia e/ou morte fetal (Young & Brown, 2004; Enders et al., 2004; Lanssen et al., 2012).

Estudos observaram a prevalência de IgG anti-PB19 de 69,2% em mulheres grávidas na Alemanha (Enders & Biber, 1990; Enders et al., 2007) e de 63,0% a 70,0% em mulheres em idade fértil em países como Dinamarca, Irlanda, Holanda, Austrália e na cidade canadense de Montreal (Jensen et al., 2000; Gilbert et al., 2005). Foi relatada uma prevalência mais baixa (35% a 50%) de IgG anti-PB19 em mulheres grávidas nas regiões tropicais (Kelly, 2000; Knowles, 2004). No Brasil, a prevalência descrita é elevada e com variação: 73,7% no Rio de Janeiro-RJ, 62,9% em Ribeirão Preto-SP e 84% em Belém-PA (Nascimento et al., 1990; Freitas., et al 1999; Gonçalves et al., 2003; Silva et al., 2006). No presente estudo, foram observados anticorpos IgG em apenas 8,9% (n=9) das mulheres.

A prevalência descrita neste estudo diverge das publicações no Brasil e no mundo, uma vez que é elevado o risco de infecção aguda por PB19 na gestação (em Goiânia) por falta de imunidade prévia, sendo também possível mais elevada morbimortalidade fetal em razão desse agente em nosso meio. Por outro lado, recentes estudos realizados na Europa e no Irã mostraram que a sensibilidade à infecção por PB19 em mulheres em idade fértil variou de 20% a 60% (Rahba et al., 2015), portanto esses achados estão mais próximos dos encontrados nesta pesquisa.

Os resultados do presente trabalho corroboram o estudo de Jegede e colaboradores (2014), que associaram o aumento do risco da parvovirose a más condições de vida, habitações precárias com muitos habitantes e aos baixos níveis educacionais.

Quanto à gestação prévia, foi identificada nuliparidade na maioria das mulheres sororreagentes a IgM e IgG, contrariando o estudo de Valeur-Jensen et al.(1999) que observaram o aumento do risco de infecção por PB19 de acordo com o aumento de gestações.

O histórico de aborto prévio também foi associado com os níveis de IgM e IgG, sendo identificado que a maioria das mulheres estudadas não havia tido abortamento. Porém, o abortamento foi relatado por 11,1% (n=3) das mulheres IgM (+) e 22,2% (n=2) das mulheres IgG (+), no entanto não se pode atribuir os casos de aborto ao PB19. Na literatura, é controversa a associação da infecção por PB19 e o aborto; embora alguns estudos não relatem o risco de abortamento (Rasouliet & Alborzi, 2005; Mirzaie et al., 2008), um estudo mostrou o aumento do risco de perda fetal em mulheres com parvovirose (Rahbar et al., 2015).

As gestantes do presente estudo, em sua maioria, tiveram mais de quatro atendimentos de pré-natal. Entretanto, uma pequena parcela de mulheres não teve nenhum atendimento de pré-natal, mostrando falhas no atendimento durante a gestação. Normalmente as infecções na gestante passam despercebidas por não apresentarem sintomatologia (Huatuco et al., 2008). Assim, seria recomendada

a adoção da pesquisa do parvovírus B19 na triagem obstétrica do pré-natal no município de Goiânia. Desse modo, feito o diagnóstico da infecção na gestante, seriam tomadas as medidas adequadas de profilaxia do feto e/ou recém-nascido.

A variabilidade da prevalência do vírus em infecção primária aguda pode ser decorrente de fatores como: métodos de amostragem, diagnóstico, tamanho da amostra, população estudada, variações demográficas e geográficas, entre outros (Rahbar et al., 2015). Assim, tornam-se necessários novos estudos que correlacionem essas variáveis à prevalência do PB19. No entanto, os achados deste estudo demonstraram que as mulheres em idade fértil, no município de Goiânia (Goiás), apresentaram risco de desenvolver a infecção pelo PB19 em virtude da ausência de exposição prévia ao vírus, o que implica maior risco de transmissão vertical. Em países de renda elevada, as perdas fetais por parvovirose variam de 4% a 8% das gestações (Valeur-Jensen et al., 1999; Jellesen et al., 2008). As estratégias preventivas são, portanto, uma preocupação pública (Lassen et al., 2012) e tornam necessários estudos que avaliem a proporção das perdas fetais atribuídas a PB19 em nosso meio, uma vez que é elevada a vulnerabilidade das mulheres em idade fértil.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos aos laboratórios de parasitologia e virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG) e ao Hospital das Clínicas (HC/UFG).

REFERÊNCIAS

1. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, Choba TL, Wulff H, Tattersall. Detection of antibodies and antigens of human Parvovirus B19 by enzyme linked immunoabsorbent assay. *J Clin Microbiol* 24: 522-526, 1986.
2. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 260: 285-304, 2006.
3. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human Parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 25: 151-153, 1988.
4. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of Parvovirus B19. *J Med Microbiol* 53: 459-475, 2004.
5. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ. The family Parvoviridae. *Arch Virol* 159: 1239-1247, 2014.
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: Mac Grow Hill, 2010. p. 1207-1219.
7. Enders G, Biber M. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Behring Institute Mitteilungen* 85: 74-78, 1990.
8. Enders M, Weidner A, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenatal Diagnosis* 24: 513-518, 2004.

9. Freitas RB, Gusmão SRB, Durigon EL, Linhares AC. Survey of parvovirus B19 infection in a cohort of pregnant women in Belém, Brazil. *Braz J Infect Dis* 3: 6-14, 1999.
10. Gaggero A, Rivera J, Calquín E, Larrañaga C, León O, Díaz P, Gaggero D Seroprevalencia de anticuerpos IgG contra parvovirus B19 en donantes de sangre de hospitales en Santiago, Chile. *Rev Méd Chile* 135: 443-448, 2007.
11. Gilbert NL, Gyorkos TW, Liveau CB, Rahme E, Muecke C, Soto JC. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators. *Epidemiol Infect* 133: 299-304, 2005.
12. Gonçalves CV, Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Covas DT, Costa JSD. Avaliação longitudinal da infecção por parvovírus B19 entre grávidas em Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 25: 317-321, 2003.
13. Huatuco EMM, Durigon I FLAS, Lebrun ISD, Passos RE, Gazeta RS, Azevedo Neto EM. Seroprevalence of human parvovirus B19 in a suburban population in São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública* 42: 443-449, 2008.
14. International Committee on Taxonomy of Viruses (2013) *Virus Taxonomy: 2013 Release*. Available: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>.
15. Jegede A, Aminu M, Ella EE. Sero-Prevalence of human Parvovirus B19 among patients attending some hospitals in Kano, Metropolis, Nigeria. *African J Clin Exp Microbiology* 15: 21-26, 2014.
16. Jellesen R, Strandberg-Larsen K, Jørgensen T. Maternal use of oral contraceptives and risk of fetal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 22: 334-340, 2008.
17. Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, Møller BR, Vestergaard BE. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3,596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 107: 637-643, 2000.
18. Knowles SJ. Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions. *Commun Dis Public Health* 7: 344-348, 2004.
19. Kelly HA. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect* 124: 449-457, 2000.
20. Lallement A, Zandotti C, Brouqui P. Persistent parvovirus B19 viremia with chronic arthralgia treated with ascorbic acid: a case report. *J Med Case Rep* 9: 1-4, 2015.
21. Lassen J, Jensen AKV, Bager P, Pedersen CB, Panum I, Nørgaard-Pedersen B, Aaby P, Wohlfahrt AKV, Melbye M. Parvovirus B19 Infection in the First Trimester of Pregnancy and Risk of Fetal Loss: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 176: 803-807, 2012.
22. McNeely M., Friedman J., Pope E. Generalized petechial eruption induced by parvovirus PVB19 infection. *J Am Acad Dermatol* 52: 109-113, 2005.
23. Mirzaie F, Arab-Zadeh SAM, Jeihuni S. Comparison of the Frequency of CMV and Parvo B19 Infections in Intrauterin Fetal Death and Normal Pregnancy. *KMUS J* 15: 273-281, 2008.
24. Molenaar BMW, Lukashov VV, Binnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS One* 7: 1-9, 2012.
25. Nascimento JP, Buckley MM, Brown KE, Cohen BJ. The prevalence of antibodies to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 32: 41-45, 1990.
26. Norja P, Eis-Hubinger AM, Soderlund-Venermo M, Hedman K, Simmonds P. Rapid sequence change and geographical spread of human parvovirus B19: comparison of B19 virus evolution in acute and persistent infections. *J Virol* 82: 6427-6433, 2008.
27. Odland JO, Sergejeva IV, Ivaneev MD, Jensen IP, Stray-Pedersen B. Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 1025-1029, 2001.

28. Rahbar N, Valizadeh S, Ghorbani R, and Kheradmand P. Prevalence of Parvovirus B19 Specific Antibody in Pregnant Women with Spontaneous Abortion. *Acta Med Iran* 53: 168-172, 2015.
29. Rasouli MM and Alborzi A. The Seroprevalence of Parvovirus B19 infection among To-Be-Married girls, pregnant women, and Their Neonates in Shiraz, Iran. *Jpn J Infect Dis* 58: 95-97, 2005.
30. Silva ARA, Nogueira SA, JCL Alzeguir JCL, Costa MCFC, Nascimento JP. Antiparvovirus B19 IgG antibody prevalence in pregnant women during antenatal follow-up and cases of non-immune hydropsis fetalis due to parvovirus B19, in the City of Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 467-472, 2006.
31. Trösemeyer JH, Annika B, Vladimir VL, Johannes B, Sally AB. Genome Sequences of Parvovirus B19 Reference Strains. *Genome Announcements* 2: 1, 2014.
32. Tuccio A, Zanelli G, Rodriguez CD, Tataranno ML, Vascotto M, Balestri P. Petechial rash associated with Parvovirus B19 in children: case report and literature review. *Infez Med* 3: 250-254, 2014.
33. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 281:1099-1105, 1999.
34. Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor-Wiedeman J, Yamazaki S. A significant age shift of the human Parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jap J Med Sci Biol* 45: 49-58, 1992.
35. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 350: 586-597, 2004.