



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS
A HEMATOLOGIA**



**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO ERITROVÍRUS B19V EM PACIENTES
PORTADORES DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS**

PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA

MANAUS

2024

PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO ERITROVÍRUS B19V EM PACIENTES
PORTADORES DE DOENÇA HEMATOLÓGICAS**

Projeto de dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para obtenção do grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*.

Orientador: Prof. Dr. Gemilson Soares Pontes

Coorientador: Prof. Dr. Anderson Nogueira Barbosa

MANAUS

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

S729pp Souza, Paulo Henrique Rodrigues de
Prevalência da infecção por eritrovírus B19V em
pacientes portadores de doenças hematológicas / Paulo
Henrique Rodrigues de Souza. Manaus : [s.n], 2024.
1 f. : il., color.; 5 cm.

Dissertação - PGSS - Ciências Aplicadas à Hematologia
(Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas,
Manaus, 2024.
Inclui bibliografia
Orientador: Pontes, Gemilson Soares
Coorientador: Barbosa, Anderson Nogueira

□1. Doenças hematológicas. 2. Parvovírus B19. 3.
epidemiologia. 4. prevalência. 5. eritema infeccioso.
I. Pontes, Gemilson Soares (Orient.). II. Barbosa,
Anderson Nogueira (Coorient.). III. Universidade do
Estado do Amazonas. IV. Prevalência da infecção por
eritrovírus B19V em pacientes portadores de doenças
hematológicas



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À HEMATOLOGIA – UEA/HEMOAM**



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 01/2024

Ao vigésimo sexto dia do mês de fevereiro do ano de 2024, às 09h00min, realizou-se no auditório DIDAT, INPA (Av. André Araújo, 2936, Aleixo, CEP 69060-001, Manaus – AM), a Defesa de Dissertação do discente **Paulo Henrique Rodrigues de Souza**, sob o título: **“Prevalência da infecção por eritrovírus B19V em pacientes portadores de doenças hematológicas”**, tendo como orientador o Prof. Dr. **Gemilson Soares Pontes** e coorientador o Prof. Dr. **Anderson Nogueira Barbosa**, segundo encaminhamento da Profa. Dra. **Andréa Monteiro Tarragô**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído ao discente o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

Membros	Parecer	Assinatura
Prof. Dr. Gemilson Soares Pontes – Presidente (INPA)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 628128132-15
Prof.ª Dr.ª Andréa Monteiro Tarragô – Membro (HEMOAM)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 21791089204
Prof. Dr. Raimundo Sousa Lima Júnior – Membro (UEA)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 658.402.002-87

O parecer final da Defesa de Dissertação foi:

(X) Aprovado

() Não Aprovado

Presidente da Banca Examinadora

Coordenação PPGH-UEA/HEMOAM

- Endereço: Avenida Constantino Nery, 4397 – Chapada
- Manaus-AM – CEP 69050-001 / • Fone: (92) 3655-0123
- E-mail: mestrado@hemoam.am.gov.br
- Site: <http://www.pos.uea.edu.br/hematologia>
- www.instagram.com/ppgh_uea



DEDICATÓRIA

Com imensa gratidão e carinho, dedico esta pesquisa:

Aos meus amados pais, Lucilene Rodrigues Viana e Cícero Ferreira de Souza, que com o amor e apoio constante foram alicerce fundamental em minha jornada acadêmica. Agradeço por sempre terem me impulsionado a seguir em frente.

Ao Prof. Dr. Gemilson Soares Pontes, que sempre esteve presente e orientando da melhor forma. Sua dedicação e sabedoria foram fontes valiosas de inspiração.

A todos os pacientes da Fundação HEMOAM, expresso minha sincera gratidão pela colaboração e disposição para participar desta pesquisa. O avanço deste estudo no Estado do Amazonas foi possível graças à contribuição valiosa de cada um de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sua constante presença, iluminando meus caminhos e me fortalecendo nas conquistas alcançadas. Seu amor incondicional foi minha luz nos momentos mais desafiadores, e em minhas orações, encontrei conforto para superar as adversidades. Cada passo nesta jornada é um testemunho da sua graça, construindo o meu percurso em direção aos meus objetivos. Sou grato por esse relacionamento profundo e verdadeiro, que é a base da minha confiança.

Agradeço profundamente aos meus queridos pais, Lucilene Rodrigues e Cícero Ferreira, que ao longo de toda a minha jornada, me proporcionaram apoio incondicional, tanto emocional quanto estrutural, fortalecendo minha resiliência diante dos desafios e me motivando a persistir nos meus sonhos. Não consigo expressar a gratidão que sinto por tudo o que fizeram por mim. A presença constante de vocês é um presente que guardo no coração eternamente.

Aos meus irmãos Cleiciara de Souza, Christian de Souza e Leily de Souza, mesmo estando distantes, nunca deixaram de estar presentes, seja por videochamadas, mensagens de conforto ou apoio constante. Sempre me incentivaram a seguir este caminho acadêmico. A saudade de estarmos juntos é imensa, mas tenho certeza de que em breve estaremos reunidos novamente.

Gratidão ao meu orientador, professor Dr. Gemilson Soares Pontes, que ao longo destes dois anos de mestrado nunca largou minha mão. Sempre esteve presente, disposto a ajudar, esclarecer dúvidas e oferecer auxílio da melhor forma possível. Muito obrigado pela paciência e compreensão em relação à minha inexperiência na área da pesquisa. Se amadureci durante esse processo, grande parte se deve aos seus ensinamentos. Sua orientação me fez perceber que sou capaz de alcançar meus objetivos com esforço e dedicação diária.

Ao meu coorientador, Dr. Anderson Nogueira, quero expressar minha sincera gratidão. Durante essa jornada no mestrado, foram inúmeros dias, dedicados a compartilhar conhecimento e ensinamentos valiosos.

Em especial, quero expressar minha gratidão ao meu amigo de longa data, Leonardo Calheiros. Desde a graduação, nossa amizade tem se fortalecido. O ato de

confiança que você demonstrou ao me indicar para esse grande desafio é algo pelo qual serei eternamente grato.

Expresso minha sincera gratidão a todos os amigos do LabViro, em especial a Carlos Eduardo, Luma Mineiro, Alice Gomes e Emmily Mourão, cujo apoio e conselhos foram fundamentais nos momentos em que mais precisei. Agradeço pela companhia diária durante a coleta dos pacientes, vivenciando momentos memoráveis juntos. As trocas de ideias ofereceram uma valiosa contribuição ao longo desses dois anos no laboratório. A todos, meu agradecimento por cada conversa e risada, tornando este processo mais leve e alegre.

Gratidão à turma onze do PPGH que foi verdadeiramente especial desde o princípio, constituindo um grupo de alunos unidos, sempre prontos para colaborar em projetos, disciplinas e compartilhar experiências. Essa união tornou o processo inteiro mais gratificante e enriquecedor. Minhas parceiras Dheysse Lima e Nathalie Rezende que esteve ao meu lado desde o início, seja nos piores ou melhores momentos.

Agradeço aos setores SAME, DAC, CPD e Setor de Análises Clínicas que desempenharam um papel fundamental para o êxito do período de coleta. Agradeço também aos diversos profissionais envolvidos, cuja contribuição foi crucial para a conclusão bem-sucedida do meu projeto de pesquisa.

Agradeço à Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade Estadual do Amazonas (UEA) e ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA) pela oportunidade de fazer parte destas instituições de ensino de qualidade e referência. Reconheço e valorizo todo o conhecimento transmitido por profissionais competentes e de excelência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPEAM), agradeço pela aprovação da bolsa e por possibilitar a concretização da pesquisa. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), meu agradecimento pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa. Por fim, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), expresso minha gratidão. Esta oportunidade foi fundamental para o desfecho desta etapa acadêmica e profissional.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

EPÍGRAFE

"O conhecimento é uma aventura que não conhece fronteiras. A pesquisa é a bússola que nos guia nas vastidões do desconhecido, revelando tesouros escondidos na jornada do entendimento."

- Albert Einstein

RESUMO

O parvovírus B19 (B19V) infecta células precursoras eritroides, comprometendo a produção de hemácias. Isso pode desencadear anemia grave e outras doenças hematológicas em pacientes suscetíveis. No entanto, dados sobre a epidemiologia do B19V em pacientes com doenças hematológicas são escassos, especialmente na região Norte do Brasil. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de anticorpos IgG e IgM contra o B19V e detectar o DNA B19 em pacientes com doenças hematológicas em tratamento em um hemocentro de grande porte na Amazônia ocidental brasileira. Amostras de plasma de 421 pacientes foram submetidas a ensaio imunoenzimático para detecção de anticorpos anti-B19V IgG e IgM. Posteriormente, todas as amostras foram submetidas à qPCR para detecção do DNA viral. A infecção pelo B19V foi prevalente em mais da metade da população estudada (55,11%). Notadamente, mulheres (RP: 1,62; 95% IC: 1,10–2,41; $p = 0,016$) e indivíduos com 60 anos ou mais (RP: 7,72; 95% IC: 3,77–15,80; $p = 0,016$) foram mais suscetíveis à infecção, assim como pacientes com trombofilia, linfoma e anemia, com trombofilia apresentando maior vulnerabilidade (RP: 6,52; 95% IC: 1,78–23,88). Doze pacientes foram positivos para IgM anti-B19, e a presença de DNA B19V foi confirmada em 2 pacientes (0,46%). Pacientes com doenças hematológicas, especialmente trombofilia, apresentam risco aumentado de infecção pelo B19V, ressaltando a importância de estratégias de vigilância epidemiológica e prevenção para melhorar os desfechos clínicos. de anticorpos IgG e IgM contra B19V e a presença de DNA B19 em pacientes com doenças hematológicas em tratamento em um importante hemocentro da Amazônia ocidental brasileira.

Palavras-chave: Doenças hematológicas, Parvovírus B19, epidemiologia, prevalência, eritema infeccioso, crise aplástica transitória.

ABSTRACT

Parvovirus B19 (B19V) infects erythroid precursor cells, compromising red blood cell production. This can trigger severe anemia and other hematological diseases in susceptible patients. However, data on B19V epidemiology in patients with hematological diseases are scarce, especially in the Northern region of Brazil. The aim of this study was to estimate the prevalence of IgG and IgM antibodies against B19V, and to detect B19 DNA, in patients with hematological diseases undergoing treatment at a large blood center in the western Brazilian Amazon. Plasma samples from 421 patients were subjected to enzyme immunoassay for the detection of anti-B19V IgG and IgM antibodies. Subsequently, all samples underwent qPCR for viral DNA detection. B19V infection was prevalent in more than half of the study population (55.11%). Notably, women (PR: 1.62; 95% CI: 1.10–2.41; $p = 0.016$) and individuals aged 60 and above (PR: 7.72; 95% CI: 3.77–15.80; $p = 0.016$) were more susceptible to infection, as were patients with thrombophilia, lymphoma, and anemia, with thrombophilia showing the highest vulnerability (PR: 6.52; 95% CI: 1.78–23.88). Twelve patients were positive for IgM anti-B19, and the presence of B19V DNA was confirmed in 2 patients (0.46%). Patients with hematological diseases, especially thrombophilia, are at increased risk of B19V infection, underscoring the importance of epidemiological surveillance and prevention strategies to improve clinical outcomes. of IgG and IgM antibodies against B19V, and the presence of B19 DNA, in patients with hematological diseases undergoing treatment at a major blood center in the western Brazilian Amazon.

Keywords: Hematological diseases, Parvovirus B19, epidemiology, prevalence

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Organização genômica do Parvovírus B19V.....	19
Figura 2: Ciclo viral pelo Parvovírus B19V.....	21
Figura 3: Prevalência da infecção por B19V entre diferentes países.....	22
Figura 4: Níveis séricos de anti-IgG B19V de acordo com gênero, idade e doença.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Soroprevalência de anti-B19V IgG de acordo com o gênero e faixa etária.....	38
Tabela 2: Soroprevalência da infecção por B19V de acordo com as doenças hematológicas.....	39
Tabela 3: Casos positivos para a presença de IgG e IgM anti-B19V em pacientes com doenças hematológicas.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
B19V	Parvovírus B19V
EDTA	Ácido etilenodiaminotetra acético
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
G1	Genótipo 1
G2	Genótipo 2
G3	Genótipo 3
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
NS1	Proteína não estrutural
ORF	Fase aberta da leitura
pb	Pares de base
PCR	Reação em cadeia da polimerase
V9	Variante V9 grupo Eritrovírus
VP1	Proteína estrutural do capsídeo
VP2	Proteína estrutural do capsídeo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
A6	Variante A6 Grupo Eritrovírus
CAP	Gene que codifica proteínas estruturais
CUT-OFF	Valor limite
EI	Eritema Infeccioso
Min	Minuto
mL	Milímetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Histórico da infecção	17
2.2 Biologia do vírus B19V	18
2.2.1 Ciclo viral do B19V	20
2.3 Epidemiologia	22
2.3.1 Epidemiologia da infecção por B19V no Mundo.....	22
2.3.2 Epidemiologia da infecção por B19V no Brasil.....	24
2.3.3 Epidemiologia da infecção por B19V na região Norte	25
2.4 Diagnóstico, tratamento e transmissão do B19V	26
2.5 Principais manifestações clínicas associadas ao B19V	27
2.6 Infecção por B19V em pacientes com doenças hematológicas	28
3. OBJETIVOS	30
3.1 Geral.....	30
3.2 Específicos	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 Aspectos Éticos	31
4.2 Caracterização da população investigada.....	31
4.3 Diagnóstico sorológico da infecção por B19V	31
4.4 Extração de Ácido Nucleico e Detecção de DNA B19V	32
4.5 Análise dos dados.....	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
Conclusions.....	44
6. CRONOGRAMA.....	50
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
8. ANEXOS	63
8.1 Parecer substanciado (CEP)	63
8.2 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	68
8.3 Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE)	70

1. INTRODUÇÃO

O Parvovírus B19 (B19V) foi descoberto pela primeira vez em 1975 (1). O B19V é um vírus de DNA de fita simples, pertencente à família *Parvoviridae* e gênero *Erythrovirus*, com tropismo por células percussoras dos eritrócitos da medula óssea (2). Além disso, o B19V é capaz de induzir a apoptose celular e a inibição da eritropoiese (3). O B19V é altamente infeccioso e causa infecção exantemática principalmente em crianças, conhecida como a quinta doença. Além disso, pode ocasionar crise aplástica transitória, artropatia, cardiomiopatia e anemia persistente em pacientes imunocomprometidos (4).

Com base em análise filogenéticas, o B19V pode ser classificado em 3 genótipos. O genótipo 1 é predominante na maior parte do mundo (5). O genótipo 2 tem a maior predominância em idosos e adultos europeus nascidos antes do ano de 1973 (6). Enquanto, o genótipo 3 é mais predominante África Ocidental. Porém, este genótipo também pode ser encontrado na África Subsaariana, América do Sul e França (7). Não há relação entre os tipos de manifestações clínicas e a especificidade do genótipo.

A transmissão do B19V ocorre principalmente através de gotículas respiratórias, transfusão de sangue virêmico do B19V e por via transplacentária (8). O diagnóstico laboratorial de infecções por B19V geralmente é realizado por ensaios imunoenzimáticos (ELISA) que detectam anticorpos IgG ou IgM anti-B19V (9). O diagnóstico diferencial realizado por meio de ensaios moleculares é essencial para um diagnóstico mais preciso da infecção, por apresentar maior sensibilidade e especificidade (10).

A infecção pelo B19V tem sido descrita em todas as partes do mundo, revelando-se principalmente em surtos de eritema infeccioso. A soroprevalência da infecção pelo B19V aumenta conforme a idade, variando de 02-15% em crianças até 05 anos, 15-60% em crianças e adolescentes de 06-19 anos, 30-60% em adultos de 20-69 anos e 85% em idosos com mais de 70 anos (11-15).

No Brasil, uma das primeiras notificações da infecção por B19V foi identificada em três mulheres grávidas, encaminhadas para detecção de anticorpos contra rubéola no ano de 1985, no Rio de Janeiro (16). Em um estudo realizado em 1990 na população urbana e rural de Belém, observou-se uma soroprevalência de 42,6% e de 10,7%, respectivamente (17). Em 1999 foi constatado os primeiros casos de B19V no Estado do

Amazonas (18). Um estudo realizado em pacientes com suspeita clínica de dengue no município de Tefé-AM revelou uma prevalência de 18,2% para infecção por B19V (19).

A infecção pelo B19V é oportunista e acomete frequentemente indivíduos com doenças hematológicas. O indivíduo infectado, cujo vírus tem tropismo por células eritrocíticas, apresenta diminuição na produção de eritrócitos viáveis, comprometendo a homeostase hematológica (20). Essa diminuição é particularmente evidente em pacientes com anemias e leucemias, devido ao impacto dessas doenças nas células sanguíneas. Existem estudos na literatura que mostram uma frequência de infecção por B19V em 8 a 18% dos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (21). Contudo, ainda são escassas pesquisas voltadas para a epidemiologia da infecção pelo B19V no contexto da doença hematológica.

Diante disso, torna-se evidente a necessidade de estudos moleculares e epidemiológicos que caracterizem a infecção pelo vírus B19V, sobretudo em pacientes com doenças hematológicas. Os resultados gerados por este estudo poderão fornecer dados importantes relacionados à dinâmica de transmissão e a possível associação do prognóstico das doenças hematológicas com a infecção por B19V, além de fatores associados à suscetibilidade desta infecção na população de estudo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico da infecção

Os primeiros casos registrados de infecções por vírus da família *Parvoviridae* foram causados pela espécie *Carnivore bocaparvovirus 1*, pertencente à subfamília *Parvovirinae* e gênero *Bocaparvovirus* na década de 1960. Este vírus se espalhou rapidamente em curto de período tempo, causando uma pandemia entre cães de diferentes raças (2). Nos Estados Unidos, ainda na década de 1960, um vírus atualmente conhecido como *Parvovirus canino* tipo 1 (CPV1) foi responsável por diversas infecções respiratórias e gastrointestinais em cães, o que resultou em muitas mortes (22). Na década de 1970 foi descoberto uma nova cepa denominada *Parvovirus canino* tipo 2 (CPV2), antigenicamente e geneticamente distinta da primeira, responsável por causar um surto em cães (23,24).

Com o tempo, descobriu-se que as parvovirose não eram exclusivas apenas de cães. A espécie viral *Parvovirus simio*, por exemplo, foi caracterizada como infectocontagiosa em macacos. Na década de 1990, foi realizado um experimento envolvendo 6 macacos da espécie *Macacos cynomolgus*, fêmeas, adultos e saudáveis. Pela primeira vez foi introduzido partículas do vírus *Parvovirus simio* em macacos por via intravenosa e via nasal para averiguar a patogênese viral (25). Por meio deste estudo, foi possível identificar que o *Parvovirus simio* apresenta tropismo por células eritrocitárias. Com o passar do tempo, com o avanço de estudos que utilizavam modelos animais passou-se a compreender melhor a patogênese dos Parvovírus (26).

A classificação dos membros da família *Parvoviridae* é baseada em suas características morfológicas e funcionais, diferindo primariamente entre patógenos que infectam humanos ou animais, incluindo os insetos (27). Os primeiros Parvovírus humanos encontrados foram denominados adeno-vírus associados (AAVs) e não apresentavam patogenicidade para humanos. Posteriormente, foram descobertos os primeiros Parvovírus patogênicos para humanos, B19V e *Bocavirus humano 1* (28).

Em 1975, em Londres, o vírus B19V foi descoberto pela virologista australiana Yvonne Cossart, que identificou uma partícula viral diferente em doadores de sangue por meio de microscopia eletrônica (1). O B19V foi caracterizado como um dos menores vírus contendo DNA capazes de infectar células e, portanto, passou a ser chamado de parvovírus – do latim “*parvus*” que significa “pequeno ou mínimo” (29). Embora após a

descoberta tenha sido conhecido popularmente como parvovírus humano, foi oficialmente registrado como B19V pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) em 1985 e reconhecido como um membro da família *Parvoviridae* (30).

Na Inglaterra, em 1985, foi realizado um experimento para investigar a duração e os sintomas mais comuns do vírus B19V. Voluntários saudáveis foram inoculados com o vírus obtido de uma pessoa infectada assintomática. O estudo observou a presença de eritema infeccioso exantemático em grande proporção dos participantes, que foi associada à infecção por B19V (31).

2.2 Biologia do vírus B19V

O gênero *Erythroparvovirus* pertencente à família *Parvoviridae*, subfamília *Parvovirinae*, abriga atualmente 07 espécies de vírus: *Pinniped erythroparvovirus 1*; *Primate erythroparvovirus 1*; *Primate erythroparvovirus 2*; *Primate erythroparvovirus 3*; *Primate erythroparvovirus 4*; *Rodent erythroparvovirus 1*; e *Ungulate erythroparvovirus 1* (32). A espécie *Primate erythroparvovirus 1*, comumente conhecida como *Human parvovirus B19* (B19V) (33), infecta humanos causando uma ampla gama de manifestações clínicas, principalmente em pacientes imunocomprometidos (34).

O B19V é um vírus icosaedro pequeno (19-25 nm), não envelopado, composto por uma molécula de DNA linear de fita simples com tamanho aproximado de 5600 pb. Seu genoma contém 02 grandes regiões abertas de leitura (ORF), denominadas *cap* e *ns*, flanqueadas por regiões de repetições terminais invertidas (TIRs). A ORF *ns* próxima a porção 5' do DNA é responsável por codificar a proteína não estrutural NS1, enquanto a ORF *cap* na porção 3' codifica as proteínas estruturais VP1 e VP2 (35).

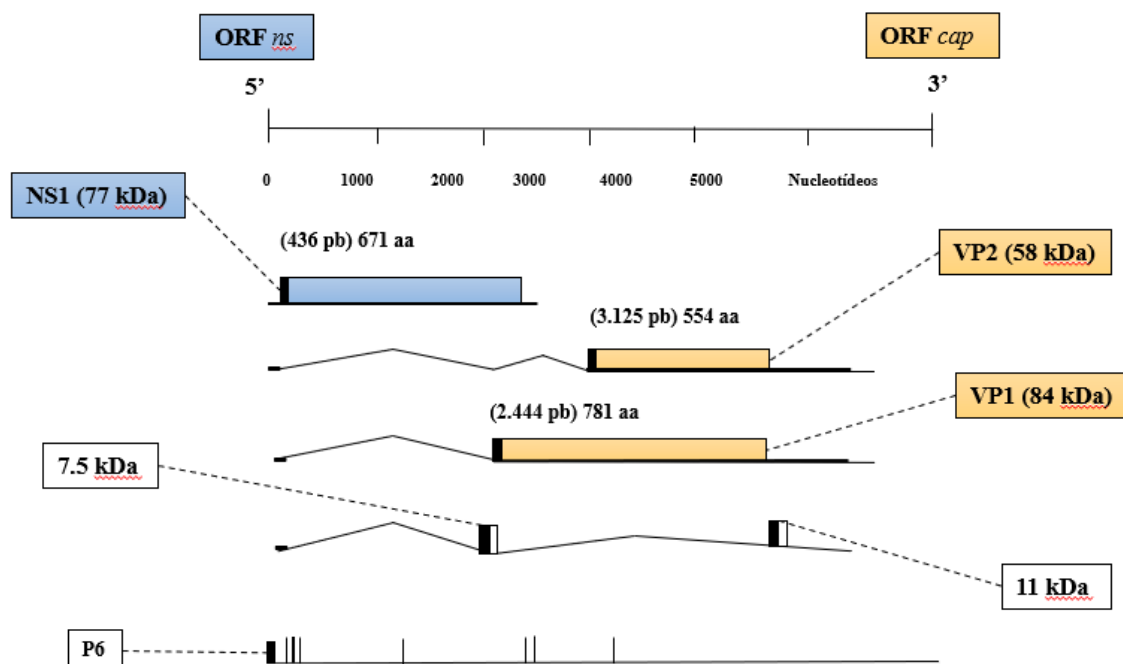


Figura 1: Organização genômica do Parvovírus B19V. (1) ORF ns/cap Quadro de leitura aberta; (2) NS1 Proteína não estrutural; (3) VP1 e VP2 Proteínas estruturais do capsídeo viral; (4) 7.5 kDa e 11 kDa Proteínas não identificadas; (5) P6 Promotor.

O B19V possui um único promotor denominado P6 que tem a finalidade de executar a transcrição dos RNAs mensageiros (RNAmx) (36). A proteína estrutural NS1 apresenta um peso molecular de 77 kDa após tradução e sua região codificadora possui 436 pb (37). A proteína NS1 está estritamente relacionada à estimulação de apoptose celular e desempenha funções importantes durante o processo de infecção, regulação do promotor p6 e replicação do DNA viral (3).

A proteína VP1 é o menor componente estrutural do capsídeo viral, com 84 kDa de massa molecular e codificada por uma sequência nucleotídica que pode variar de 2.444 a 4.786 pb (38,39). Essa proteína compõe aproximadamente 5% do capsídeo e tem importante papel na indução de resposta imune do hospedeiro. A VP1 atua com alvo de respostas celulares CD4+/CD8+ e apresenta atividade de fosfolipase A2, o que auxilia o transporte da partícula viral na célula infectada (39). A proteína VP2 também é um componente estrutural que compõem 95% do capsídeo viral, com massa molecular de 58 kDa, sendo codificada por uma região que varia de 3.125 a 4.786 pb. Compartilham características estruturais, porém difere na estrutura primária, tendo VP1 227 aminoácidos a mais que a VP2 (38,39).

Atualmente, existem 3 genótipos encontrados do B19V na população. Foram notificados pela primeira vez na Finlândia, Dinamarca e Paris entre a década de 1970 a 2000 afetando principalmente crianças e idosos (40–42).

Os três genótipos apresentam a uma diferença genômica (43). O genótipo 1 subdivide-se em 1A e 1B, consiste na primeira cepa encontrada do B19V e é predominante em todos os continentes (44). O genótipo 2, inclui as cepas Lali, A6 e seus isolados relacionados. A cepa Lali foi descoberta na Finlândia no ano de 2002, durante um estudo que envolvia pacientes com doenças de pele não relacionada ao B19V (40). A cepa A6 foi descrita também em 2002, na Dinamarca, em um paciente HIV positivo e anêmico (41).

O genótipo 3 se subdivide em 3A e 3B, consiste nas cepas D91.1, V9 com descoberta em Paris no ano de 1995, em um paciente com anemia microcítica e linfopenia (42,45,46).

2.2.1 Ciclo viral do B19V

O ciclo viral do B19V ocorre principalmente em células mieloides proliferativas da medula óssea, o que pode resultar na inibição da eritropoiese (47). Além disso, há a hipótese de que o B19V possa modular o microambiente medular. A infecção viral e a subsequente destruição de células eritroides podem desencadear uma reação inflamatória local na medula óssea, exercendo impacto sobre o ambiente celular e os mecanismos reguladores que governam a produção de células sanguíneas (48). Por se tratar de um vírus de ciclo lítico, sua replicação ocasiona a lise das células hospedeiras (47). A afinidade do B19V por células progenitoras eritróides é devida à presença do antígeno globosídeo P (GB4) na superfície dessas células. Este antígeno é mais frequentemente encontrado na superfície das células progenitoras eritróides, mas também pode ser expresso por outros tipos celulares, incluindo megacariócitos, células endoteliais, placentárias, miocárdicas, fetais, hepáticas, fígado, pulmão e rim (49).

A replicação viral do B19V depende da interação do vírus com receptores presentes na superfície das células hospedeiras. O vírus primeiro interage com o receptor antígeno P e sofre uma mudança conformacional que expõe VP1u (50). Contudo, o nível de expressão do antígeno P não está relacionado com a eficiência da ligação viral, sugerindo a existência de um co-receptor celular alternativo para a entrada do B19V (51).

O complexo das integrinas $\alpha\beta$ desempenha um papel importante na replicação do B19V, pois atuam como co-receptores importantes no processo de entrada do vírus na célula hospedeira. As expressões das integrinas pode ser regulada pelo B19V durante a infecção (52).

Após a entrada no citoplasma da célula hospedeira, o capsídeo viral se desfaz, o material genético viral é transportado para o núcleo, onde ocorre a replicação viral (figura 2) (53). A proteína nuclear Ku80 é uma subunidade da proteína Ku que age na reparação do DNA celular, tem papel importante na replicação do B19V, pois pode atuar tanto como fator de favorecimento quanto de restrição da replicação viral (54).

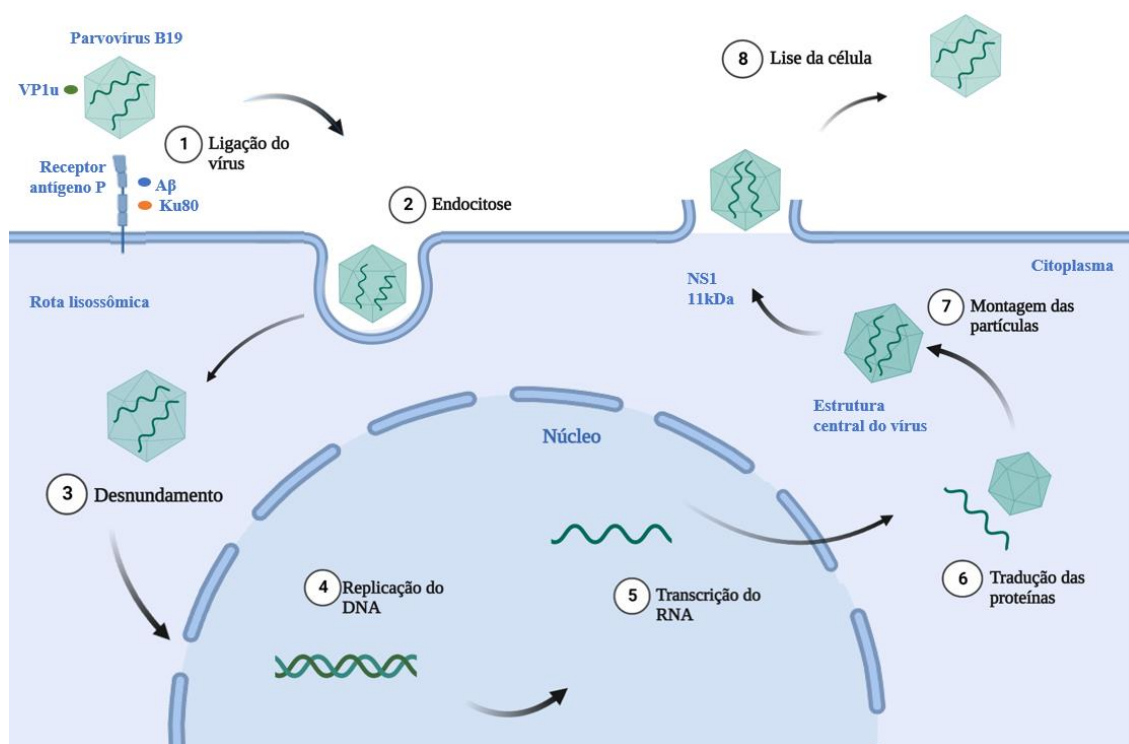


Figura 2: Ciclo viral pelo Parvovírus B19V. (1) A partícula viral tem contato com o receptor antígeno P e realiza a ligação; (2) O vírus adentra ao citoplasma da célula; (3) Ocorre o desnudamento do vírus transferindo o seu material genético para dentro do núcleo da célula; (4) Replicação do DNA; (5) Transcrição do RNA; (6) Tradução das proteínas NS1 e 11-kDa; (7) Montagem das partículas e capsídeo viral; (8) Lise celular finalizando o ciclo viral. **Fonte:** de Souza (2023).

Todo o processo de replicação do DNA e organização do genoma do B19V é semelhante ao dos parvovírus que infectam animais. Entretanto, o B19V tem um promotor a mais que os outros parvovírus. O promotor p6, é localizado na extremidade 5' do genoma viral (42).

A transcrição do genoma viral é iniciada no promotor P6 e são produzidos 9 RNAs mensageiros (mRNA) (55). Um dos mRNA, originado a partir da extremidade 5'

esquerda (ORF1), codifica a proteína NS1. Os demais mRNA, originados a partir da extremidade 3' direita (ORF2, ORF3 e ORF4), codificam as proteínas VP1 e VP2 (56).

A síntese das proteínas estruturais do vírus, VP1 e VP2, é realizada no citoplasma da célula hospedeira. A montagem de novas partículas virais é processada no núcleo da célula através do deslocamento da fita do ácido nucleico viral (39). O ssDNA é então envolto por capsídeos, enquanto que as proteínas não estruturais NS1 e 11-kDa ainda não nomeada, presentes no citoplasma induzem a apoptose celular. Isso resulta na liberação das partículas virais “maduras” por meio da lise celular (3).

2.3 Epidemiologia

2.3.1 Epidemiologia da infecção por B19V no Mundo

Como mencionado anteriormente, a infecção pelo B19V é responsável por diversas complicações na saúde tanto em pessoas saudáveis, como em pessoas com doenças hematológicas ou com sistema imunológico comprometido (57). O B19V tem ampla distribuição geográfica com prevalências que variam de acordo com o grupo populacional e região, comumente aumentando de acordo com a idade (58).

Baseado em uma revisão de literatura publicada no ano de 2021 (59), é possível observar a ampla disseminação do B19V em vários continentes. Um total de 17 países foram descritos no estudo em termos de prevalência para o B19V, sendo eles: China (28,8%), Brasil (55,7 %), Irã (38,1%), Espanha (31,1 %), Austrália (61,2 %), Bélgica (73,9 %), Chile (54,7 %), Índia (34,1 %), Itália (79,1 %), Nigéria (66,0 %), Arábia Saudita (76,3 %), África do Sul (62,2 %), Coreia do Sul (59,3 %), Sudão (63,3 %), Tunísia (56,0 %), Peru (58,9 %) e EUA (57,4 %) (Figura 3).

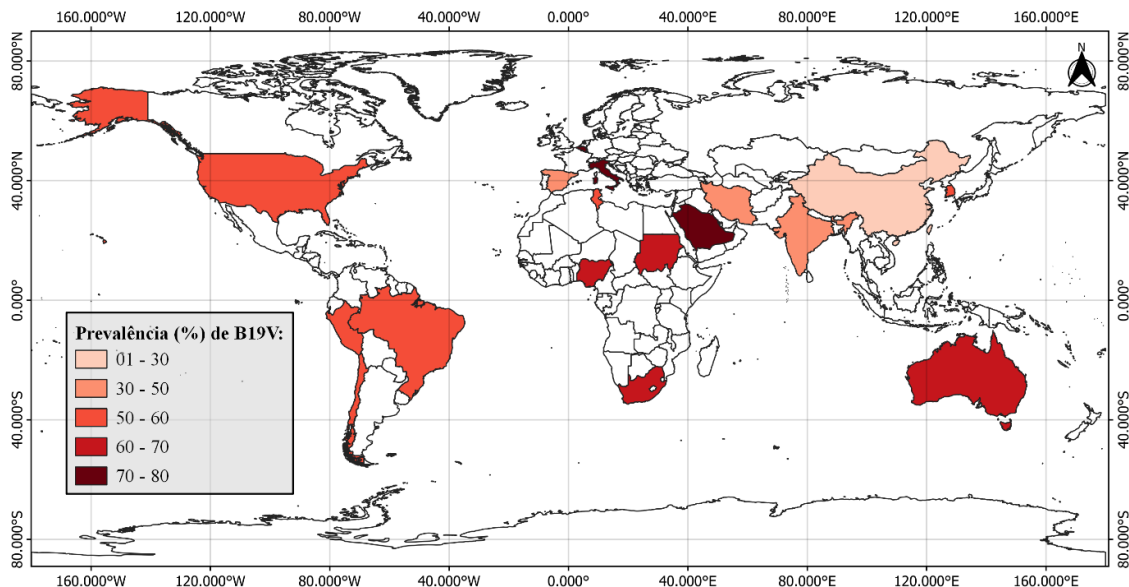


Figura 3: Prevalência da infecção por B19V entre diferentes países. Itália, Arábia Saudita e Bélgica (> 71%); Nigéria, Sudão, África do Sul e Austrália (61% a 70%); Coreia do Sul, Peru, EUA, Tunísia, Brasil e Chile (51% a 60%); Irã, Índia e Espanha (31% a 50%); China (< 30%). O mapa foi construído utilizando o Datum WGS84, EPSG 4326 e base ortográfica obtida em ArcGIS (60). **Fonte:** de Souza (2023).

Uma análise molecular realizada em 20.000 bolsas de sangue coletadas na Escócia, identificou 6 amostras positivas para B19V (correspondendo a uma prevalência de 0,03%). Posteriormente, 18 pacientes com deficiência de fator VIII testaram positivo para o vírus. A detecção específica do vírus B19V foi possível através de técnicas moleculares, que são fundamentais para a detecção e exclusão de uma possível infecção viral, além de prevenir a transmissão por transfusão de sangue (61).

Atualmente, o genótipo G1 é mundialmente predominante (62). O genótipo G2 é relatado com mais frequência em pacientes nascidos a partir de 1972 e por esse fato não é muito frequente (63). O genótipo G3 tem a maior prevalência na África Ocidental, ainda que possa também ser encontrado na África Subsaariana, América do Sul, Estados Unidos e França. Não há relação direta entre os genótipos e os tipos de manifestações clínicas associadas a infecção por B19V (7).

A presença do B19V em mulheres gestantes requer o dobro de atenção. Várias epidemias foram descritas e notificadas na Irlanda, Estados Unidos e outros países (64). Vale ressaltar que uma vez infectada, mulheres grávidas necessitam de acompanhamento médico devido ao aumento do risco de hidropisia fetal induzida por B19V (65).

Em Barcelona, 1.610 mulheres gestantes até a 28ª semana foram submetidas a exame sorológico para detecção de B19V. Um total de 564 (35,03%) testaram positivo

para IgG-anti-B19V e 60 (3,7%) foram positivas para IgM anti-B19V (66). Na gravidez, a infecção por B19V deve ser acompanhada por profissionais porque o índice de transmissão vertical é possível, o que pode resultar em anemia intrauterina, insuficiência cardíaca e até mesmo alterações no desenvolvimento do feto (67).

Apesar do vírus B19V ser registrado globalmente, é importante notar a grande falta de estudos realizados no Brasil relacionados à infecção e seus diferentes genótipos em pacientes com doenças hematológicas (62). Embora existam estudos feitos no passado, eles são limitados em número e alguns deles antigos, o que torna difícil refletir o cenário atual e identificar melhorias para o tratamento da infecção.

2.3.2 Epidemiologia da infecção por B19V no Brasil

Os estudos disponíveis atualmente acerca dos casos de B19V no Brasil, são referentes aos estados do Pará, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo, Amazonas e Distrito Federal (68). É um patógeno que tende a desenvolver infecção crônica no decorrer dessas doenças, comprometendo a recuperação do paciente (18).

Os primeiros casos de B19V registrados no Brasil são provenientes do estado do Rio de Janeiro, onde a presença do vírus B19V foi identificada em doadores de sangue no ano de 1983. Na mesma década, 3 mulheres grávidas foram diagnosticadas com a infecção por B19V, por meio de exames clínicos enviados para detecção de rubéola. Os autores em questão não chegaram a publicar os achados laboratoriais, mas no ano de 1989 esses achados foram considerados como os primeiros casos da infecção de B19V no Brasil (69).

Na região sudeste do Brasil, um estudo transversal foi realizado em uma comunidade suburbana de São Paulo durante o período de 1990 a 1991. Um total de 435 amostras de indivíduos saudáveis selecionados aleatoriamente foram analisados. A prevalência estimada da infecção pelo B19V nessa população foi de 87% entre os recém-nascidos e 72% entre os indivíduos na faixa etária de 31 a 40 anos (70).

Nas cidades de João Pessoa e Recife, localizadas no estado de Pernambuco, região Nordeste do Brasil, pacientes diagnosticados com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) foram recrutados para investigação da prevalência da infecção pelo B19V durante o período de 2011 a 2013. Posteriormente, amostras de 60 pacientes foram analisadas, indicando uma soroprevalência de 33,3%, o que levantou a possibilidade da infecção por

B19V estar associada à suscetibilidade ao desenvolvimento de LLA em crianças e adolescentes (71).

Um estudo de soroprevalência foi realizado em 477 doadores de sangue na região Centro-Oeste do Brasil, no Distrito Federal. Os resultados indicaram uma baixa prevalência de infecção pelo B19V, com apenas 1 (0,21%) caso positivo identificado (72). Em contraste, observou-se alta prevalência do vírus B19V na região Sul do Brasil, especificamente no estado do Rio Grande do Sul, com 258 (53,9%) casos positivos identificados em serviço hospitalar de hemotransfusão. O genótipo 1 foi o mais prevalente na população estudada (73).

A apesar da presença de todos os três genótipos (G1, G2 e G3) em pacientes com sintomas hematológicos no Brasil (74), ainda são escassos estudos epidemiológicos que busquem caracterizar a infecção por B19V nas diferentes regiões e estratos populacionais do país (18).

2.3.3 Epidemiologia da infecção por B19V na região Norte

Um estudo conduzido na cidade de Belém do Pará, no norte do Brasil entre os anos de 1994 e 2000, para investigar a presença de infecção por B19V. Os primeiros casos foram identificados na região durante esse período. Foram recrutados 220 pacientes diagnosticados com Artropatia para analisar a presença do vírus. A prevalência encontrada foi de 8,6% (9/220), configurando um alerta para o período, devido a um possível início de epidemia por B19V (68).

No município de Manaus, estado do Amazonas, foi realizado um estudo por pesquisadores da Fundação de Medicina Tropical (FMT) para detectar a presença de B19V em 1.107 amostras de pacientes com achados clínicos de doenças exantemáticas. Neste estudo, foi identificada uma prevalência de 25,1% (278/1107) para infecção por B19V, sendo que 47 (17%) indivíduos testaram positivo para IgM. A positividade foi maior entre crianças e adolescentes, com um total de 33 (70%) indivíduos menores de 15 anos. Este estudo, configurou os primeiros achados de B19V no Amazonas (18).

Em 2013 um estudo foi realizado por meio da técnica de ensaio nested-PCR para detectar o DNA do B19V no município de Tefé-AM em 44 pacientes com suspeita de dengue e mostrou uma prevalência de 8 pacientes com idade inferior a 14 anos com resultado positivo (18,2%) para infecção por B19V (19).

Diante da escassez de dados relacionados a epidemiologia do B19V na região Norte, observou-se a importância significativa para evolução de estudos que abrange toda região por se tratar de um vírus lítico e com transmissão via gotículas e transfusão sanguínea, tornando fácil a propagação do vírus (47). Além do que é de benefício para o próprio paciente o diagnóstico, facilitando um acompanhamento médico mais eficaz.

2.4 Diagnóstico, tratamento e transmissão do B19V

O diagnóstico laboratorial da infecção por B19V geralmente é realizado por sorologia por meio da detecção de anticorpos IgG ou IgM contra vírus B19V. Anticorpos IgM podem ser detectados até 20 semanas após a viremia e o IgG de quatro a cinco meses após a infecção (9).

O diagnóstico diferencial é realizado por meio de ensaios moleculares, principalmente por PCR, visto que ensaios moleculares apresentam maior especificidade (75). Além disso, também é feito exame de medula óssea (avaliar na leitura presença de pronormoblastos gigantes e aplasia de eritrócitos) e cultura (realiza o isolamento da presença do vírus nas culturas especializadas de células progenitoras eritróides) (76).

No ato da transfusão de sangue é muito importante ter a certeza do diagnóstico do paciente. O método de PCR é o mais indicado para ser aplicado rotineiramente para prevenir a transfusão do vírus B19V em sangue e hemoderivados, além de evitar a propagação de transmissão iatrogênica de infecções por negligências médicas (61).

O tratamento da infecção por B19V é sintomático, sendo realizado por meio da administração de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O objetivo do tratamento está no controle de febre, artralgias e cefaleia quando ocorrem manifestações clínicas como eritema infeccioso ou Artropatia (77). Nos casos mais graves, como crise aplástica transitória, é necessária a reposição de séries vermelhas por transfusão com intuito de diminuir as chances de anemia (69). Em casos de anemia crônica o mais indicado é o acompanhamento do paciente por profissionais após transfusão de sangue (78).

A transmissão do B19V ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias, transfusão de sangue, componentes sanguíneos ou por via transplacentária. A transmissão do vírus ocorre com mais frequência em domicílio, creches e escolas (79,80). É importante ressaltar que boa higienização e cuidados básicos continuam sendo as melhores formas de prevenção (10,81).

2.5 Principais manifestações clínicas associadas ao B19V

As manifestações clínicas associadas à infecção pelo B19V dependem da condição clínica do sistema imunológico e hematológico do indivíduo, principalmente devido esse vírus ter tropismo por células precursoras dos eritrócitos da medula óssea (82). Indivíduos imunocomprometidos costumam apresentar manifestações clínicas mais graves. Por outro lado, os pacientes saudáveis de diferentes faixas etárias costumam ser assintomáticos na maioria dos casos (83). As principais manifestações clínicas são “eritema infeccioso, poliartropatia, crise aplástica transitória, anemia persistente e hidropisia fetal” (84).

O eritema infeccioso é uma doença de fase aguda, também conhecida como a quinta doença ou megaloteritema epidêmico por se espalhar em uma grande proporção em crianças, causando manifestações clínicas como infecção exantemática (85). Essa doença afeta principalmente crianças até 10 anos de idade, mas em casos de epidemia pode ocorrer entre todas as idades (86). Nos primeiros dias o paciente pode ser assintomático. Os sintomas mais frequentes são febre baixa, mal estar e dor de cabeça e no corpo (87).

Após o paciente começar a sentir leves desconfortos referentes a coceiras, se formam feridas sobre a pele de forma exagerada. Erupções podem aparecer até mesmo depois de vários dias após a infecção, podendo até mesmo se espalhar por todo o corpo do paciente que foi infectado (4). Pelo rosto surgem irritações graves na parte das bochechas em forma de maculopápulas. Apesar de todas os sintomas serem de grande preocupação, o eritema infeccioso é benigno e o período de incubação varia de 4 a 14 dias. Os surtos são mais frequentes durante a primavera (88).

Enquanto o eritema infeccioso é predominante em crianças, a Artropatia aguda ou crônica atinge em grande parte pessoas adultas do sexo feminino. Essa doença tem curta duração, aproximadamente de 1 a 3 semanas (89,90). Um estudo para investigar a associação entre o vírus B19V e manifestações clínicas de artrite e artralgia demonstrou que há uma maior prevalência de artrite e artralgia relacionadas a infecção pelo vírus B19V em mulheres comparado a homens (68). As manifestações reumáticas só foram associadas ao B19V em 1985 de acordo com os casos relatados (91,92).

O B19V tem sido associado à miocardite (MC) e cardiomiopatia dilatada (DCM) nos últimos anos (93). As cardiomiopatias primárias são classificadas em genéticas e adquiridas e engloba as doenças que atinge o miocárdio, associadas a disfunção mecânica

e elétrica do coração (94,95). A presença de cardiomiopatia em pacientes infectados por B19V tem sido associada com o prognóstico do paciente, sendo etiologicamente relevante na presença de outros vírus cardiotrópicos, quando a carga viral nos pacientes está significativamente alta (96).

A infecção por B19V durante a gravidez é tipicamente adquirida por transmissão transplacentária em cerca de 30 a 50% dos casos (97). Pode causar perda fetal e, se a gravidez continuar, anemia fetal grave e hidropisia não imune (8). Estudos demonstram que quando o período hepático de atividades hematopoiética está ligado ao desenvolvimento da infecção durante o período gestacional, a infecção por B19V é a causa mais provável de a hidropisia fetal. Nesses casos, a infecção pode causar insuficiência cardíaca fetal e, conseqüentemente, morte (98).

A crise aplástica transitória (CAT) que causa intensa destruição eritrocitária é uma grave manifestação clínica associada a infecção por B19V. Uma vez estabelecida a infecção, ocorre a carência de precursores eritroides na medula óssea, falta de reticulócitos na circulação do sangue periférico e uma redução do nível de hemoglobina (99). A Crise Aplástica transitória foi a primeira doença a ser associada diretamente com a infecção por B19V. Esse fato ocorreu em um estudo realizado na Jamaica, no ano de 1956, com pacientes portadores de anemia falciforme. Foi levantado a hipótese de que uma aplasia de células durante um período máximo de 10 a 15 dias estivesse ligada a infecção por B19V (100).

Dados os casos de pacientes que relatam vários sintomas clínicos devido ao diagnóstico da infecção por B19V, é de grande importância o conhecimento dos sintomas também causados por doenças hematológicas. A relação entre os dois é extremamente associada.

2.6 Infecção por B19V em pacientes com doenças hematológicas

A infecção por B19V é oportunista e com frequência acomete indivíduos com doenças hematológicas. O vírus com seus efeitos hematotrópicos podem levar a um quadro de citopenia grave e a uma recorrência de leucemia ou citopenia induzida por terapia em pacientes com neoplasias hematológicas (101,102). Assim como na Leucemia Linfóide Aguda (LLA), a infecção por B19V é predominante em crianças com idade inferior a 10 anos. As primeiras complicações clínicas proveniente da infecção pelo B19V foram descritas há cerca de duas décadas em pacientes diagnosticados com (LLA). Nesses

pacientes, a infecção por B19V frequentemente causa anemia inexplicável e dificulta a indução de quimioterapia no paciente (103–105).

Em aspirados de medula óssea de pacientes com LLA infectados com o B19V, é possível verificar a presença de pronormoblastos gigantes e ausência de células eritróides maduras ou hipoplasia eritróide (LLA) (103). A prevalência da infecção por B19V pode variar de 8 a 18% em portadores de LLA (21).

Quando a infecção persistente do B19V é diagnosticada em células progenitoras da linhagem eritróides ao nível de medula óssea, existe grande possibilidade de um quadro de anemia crônica (20). Em pacientes adultos e crianças saudáveis, no geral, a anemia não é vista com grande importância clínica. Contudo, a presença desse vírus em pacientes que possuem doenças hemolíticas pode ter um resultado clínico devastador, como anemia falciforme, esferocitose, talassemia e crise aplástica (100,106).

A associação da infecção por B19V em pacientes com anemia falciforme geralmente causa crises transitórias de eritroblastopenia (ausência ou diminuição do número de eritroblastos na medula óssea), com anemia grave e necessidade frequente de transfusões. Portanto, a identificação precoce da infecção e o diagnóstico diferencial são de fundamental importância para o prognóstico do paciente com essa doença hematológica (107). Estudos recentes mostraram uma prevalência de 56,5% da infecção por B19V em pacientes portadores de doença falciforme na Tunísia, norte da África. A transmissão do vírus parecia ser hospitalar e a infecção resultou em eritroblastopenia aguda nos pacientes (108)

Infecção aguda por B19V associada a adenopatia ou citopenia deve ser cuidadosamente monitorada para evitar uma possível evolução hematológica maligna. Além disso, já foi relatado que o B19V pode ser um potencial desencadeador para o desenvolvimento de Linfoma de Hodgkin após a infecção (109).

A purpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma condição caracterizada pelo ataque do sistema imune às plaquetas, o que pode levar à trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas no sangue) (110). Em crianças, a PTI pode ocorrer após uma infecção viral. O B19V é uma causa rara de PTI em adultos, mas pode causar uma forma crônica da doença em casos de infecção. Portanto, o B19V deve ser considerado como um possível agente etiológico em casos de PTI em crianças (111).

Embora seja conhecida a associação do B19V com doenças hematológicas, ainda são poucos os estudos que tentam traçar o perfil epidemiológico e investigar as implicações clínicas dessa infecção no prognóstico da doença hematológica.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a prevalência da infecção pelo Eritrovírus B-19 (B19V) em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na Fundação HEMOAM.

3.2 Específicos

- Estimar a prevalência da infecção por B19V em pacientes com doenças hematológicas no estado do Amazonas.
- Estimar a taxa de indivíduos na fase ativa/aguda da infecção por meio da detecção de IgM.
- Avaliar a possível associação do perfil clínico-laboratorial dos pacientes com a infecção pelo B19V.
- Investigar a frequência de DNA viral sérico na população estudada.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE 63474122.1.0000.0009) da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (HEMOAM). Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua participação no estudo. O consentimento para menores de 18 anos foi obtido de um dos pais e/ou responsáveis legais. A confidencialidade e o direito de desistir do estudo a qualquer momento foram assegurados a todos os participantes.

O presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética de Pesquisa em seres Humanos da Fundação HEMOAM, aprovado e devidamente registrado com o número do CAAE 63474122.1.0000.0009, em acórdância com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual preconiza as diretrizes e Normas Regulamentares da Pesquisa Envolvendo seres humanos.

4.2 Caracterização da população investigada

Entre novembro de 2022 e março de 2023, esta pesquisa realizada no ambulatório do FHEMOAM teve como alvo pacientes confirmados com diversas doenças hematológicas. O estudo envolveu 421 pacientes com diversas condições hematológicas, provenientes de várias cidades da região oeste da Amazônia brasileira. Pacientes de ambos os sexos, na faixa etária de 1 a 96 anos, foram elegíveis para inclusão. Informações demográficas detalhadas foram coletadas do sistema de prontuário eletrônico IDOCTOR da FHEMOAM. Empregando uma abordagem observacional transversal, o estudo adotou como método de seleção amostragem consecutiva, sendo o tamanho da amostra determinado com base em um intervalo de confiança de 95%.

4.3 Diagnóstico sorológico da infecção por B19V

As amostras de soro foram testadas para a presença de anticorpos anti-B19V IgG e anti-B19V IgM usando um ensaio imunoenzimático (Anti-Parvovirus B19 ELISA, Euroimmun, Lubeck, Alemanha), seguindo as recomendações do fabricante. A densidade óptica (DO) resultante do teste foi medida em espectrofotômetro (Molecular Devices, San

Jose, CA, EUA) em um filtro de 450 nm. A positividade foi estimada calculando-se a razão entre a DO da amostra e a DO do calibrador, considerando-se os pontos de corte indicados pelo fabricante. Os níveis séricos de IgG anti-B19V foram estimados em UI/mL interpolando a curva padrão fornecida pelo fabricante. O kit utilizado apresenta 100% de especificidade e sensibilidade para a detecção de IgG anti-B19V. A especificidade e a sensibilidade para a detecção de IgM anti-B19V são de 97,9% e 100%, respectivamente. O limite de detecção dos testes foi definido como um valor de três vezes o desvio padrão de uma amostra livre de analito, sendo o valor final a menor concentração de anticorpos detectável.

4.4 Extração de Ácido Nucleico e Detecção de DNA B19V

Todas as amostras de soro foram submetidas à extração de DNA utilizando o protocolo Blood Lysate do PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Waltham, MA, EUA), seguindo as recomendações do fabricante. A detecção do DNA B19V foi realizada por PCR em tempo real na plataforma QuantStudio 5 (Applied Biosystems, Waltham, MA, EUA). A reação de amplificação foi realizada utilizando 200 ng de amostra de DNA e envolveu a utilização de primers forward (5'-CAC CCC CAT GCC TTA TCA TC-3') e reverse (5'-TTG TAC GCT AAC TTG CCC AG-3') na concentração de 5 µM, juntamente com a sonda (5'-FAM-CAG TCA TGC AGA ACC TAG AGG A-3') na concentração de 10 µM. Esta reação foi conduzida com o TaqMan Fast Virus 1-Step Master Mix da Applied Biosystems, Waltham, MA, EUA. A reação de amplificação foi realizada com volume total de 10 µL. A reação consistiu em uma desnaturação inicial a 95°C por 20 segundos, sucedida por 45 ciclos consistindo de 3 segundos a 95°C e 30 segundos a 60°C cada.

4.5 Análise dos dados

Regressão logística multinomial e razão de prevalência (RP) foram utilizadas para investigar a associação entre a probabilidade de infecção pelo B19 e variáveis demográficas ou diferentes tipos de doenças hematológicas. A RP foi determinada dividindo-se a prevalência entre indivíduos expostos a características demográficas específicas ou doenças hematológicas pela prevalência entre aqueles não expostos. A regressão linear foi utilizada para testar as relações entre as concentrações plasmáticas de

IgG anti-B19V e variáveis quantitativas contínuas. O teste t de Student e a ANOVA one-way foram utilizados para testar a diferença entre médias de duas ou mais variáveis, respectivamente. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de p foi menor que 0,05 para um intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a análise estatística foi utilizado o software R versão 4.3.0.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiological patterns of Parvovirus B19 Infection in Patients with Hematological Diseases in the Western Brazilian Amazon

de Souza, P.H.R.; Barbosa, A.B.; de Oliveira, L.C.; Mineiro, L.S.; Alves, C.E.C.; Mejía, M.C.C.; Naveca, F.G.; Pontes, G.S. Epidemiological patterns of Parvovirus B19 Infection in Patients with Hematological Diseases in the Western Brazilian Amazon. F

Artigo original submetido à revista *Frontiers in Public Health*

(ISSN 2296-2565)

Fator de Impacto: 5.2 Qualis CAPES A1

Epidemiological patterns of Parvovirus B19 Infection in Patients with Hematological Diseases in the Western Brazilian Amazon

Paulo Henrique Rodrigues de Souza¹, Anderson Nogueira Barbosa², Leonardo Calheiros de Oliveira¹, Luma Silva Mineiro², Carlos Eduardo de Castro Alves², Matilde del Carmen Contreras Mejía³, Felipe Gomes Naveca³ and Gemilson Soares Pontes^{2,*}

¹ Programa de Pós-Graduação em Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brazil;

² Laboratório de Virologia e Imunologia, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, AM, Brazil;

³ Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, AM, Brazil;

*** Correspondence:**

Corresponding Author

gemilson.pontes@inpa.gov.br

Keywords: Hematological diseases¹, Parvovirus B19V², epidemiology³, prevalence⁴, blood centers⁵.

Abstract

Parvovirus B19 (B19V) infects erythroid precursor cells, compromising red blood cell production. This can trigger severe anemia and other hematological diseases in susceptible patients. However, data on B19V epidemiology in patients with hematological diseases are scarce, especially in the Northern region of Brazil. The aim of this study was to estimate the prevalence of IgG and IgM antibodies against B19V, and to detect B19 DNA, in patients with hematological diseases undergoing treatment at a large blood center in the western Brazilian Amazon. Plasma samples from 421 patients were subjected to enzyme immunoassay for the detection of anti-B19V IgG and IgM antibodies. Subsequently, all samples underwent qPCR for viral DNA detection. B19V infection was prevalent in more than half of the study population (55.11%). Notably, women (PR: 1.62; 95% CI: 1.10–2.41; $p = 0.016$) and individuals aged 60 and above (PR: 7.72; 95% CI: 3.77–15.80; $p = 0.016$) were more susceptible to infection, as were patients with thrombophilia, lymphoma, and anemia, with thrombophilia showing the highest vulnerability (PR: 6.52; 95% CI: 1.78–23.88). Twelve patients were positive for IgM anti-B19, and the presence of B19V DNA was confirmed in 2 patients (0.46%). Patients with hematological diseases, especially thrombophilia, are at increased risk of B19V infection, underscoring the importance of epidemiological surveillance and prevention strategies to improve clinical outcomes of IgG and IgM antibodies against B19V, and the presence of B19 DNA, in patients with hematological diseases undergoing treatment at a major blood center in the western Brazilian Amazon.

Introduction

Parvovirus B19 (B19V) was discovered in 1975 and belongs to the Parvoviridae family and the genus *Erythroparvovirus* (112). Its genome is composed of single-stranded DNA (ssDNA) of approximately 5 kb and encodes and encodes three main proteins, VP1, VP2, and NS1, alongside several smaller accessory proteins that contribute to viral

function (113). It is classified into three genotypes (1, 2 and 3) and has an affinity for proerythroblasts in the bone marrow, binding to the P (Globoside) antigen on their membranes (114–116). The NS1 protein has been identified as the main mediator of apoptosis in B19V-infected cells, playing a crucial role in the development of clinical complications (117). This virus is commonly related as the causative agent of erythema infectiosum, popularly known as the "fifth disease", due to its characteristic distinctive skin rash (118).

B19V is ubiquitous, infecting most people at some point in their lives (119). Its transmission occurs mainly through respiratory droplets, viremic blood transfusion, and transplacental route (120). Although B19V infections often manifest asymptotically or with mild symptoms, it is notable that the virus has the ability to temporarily interfere with erythropoiesis, culminating in hematologic disorders (121). Among these manifestations, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and anemia in immunocompromised individuals stand out, in addition to other conditions associated with the production of red blood cells (122).

Some rare hematological manifestations have been associated with B19V infection since the identification of this virus and its tropism by proerythroblasts, including bicytopenias, pancytopenia, myelodysplastic syndrome and leukoerythroblastopenia (123). Studies indicate a case frequency of 15 to 30% of B19V infection in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (124,125). Furthermore, studies conducted in Tunisia reported a prevalence of 65% among blood donors and 56.50% among patients with sickle cell disease for B19V infection (126,127).

A study conducted in Saudi Arabia investigated B19V infection in patients with sickle cell disease, revealing a prevalence of 37.6% in this population (128). In the Northern region of India, a prevalence of 53.4% of B19V infection was observed in children with hemato-oncological disorders (129). In Brazil, the first reports of B19V infection date back to 1985, when three pregnant women were referred for detection of rubella antibodies in Rio de Janeiro (130). In addition, case studies point to B19V infection as a strong complicating factor in the clinical course of hematological diseases (130–132). Despite its global prevalence in hematological disorders, comprehensive epidemiological studies on B19V, especially in Brazil's Northern region, remain lacking. Case studies underscore the significant impact of B19V on the clinical course of hematological diseases.

Individuals with hematologic disease infected with B19V have a decrease in the production of viable erythrocytes, exacerbating the disturbance of hematologic homeostasis (133). This decrease is particularly evident in patients with anemia and leukemia (134). In patients with compromised hematopoietic system, such as in cases of leukemia or bone marrow transplant recipients, B19V infection can lead to serious blood disorders, including pancytopenia and bone marrow necrosis syndrome/fat embolism (135). In some rare cases, B19V infection can also complicate the course of acute leukemia (125). In patients with chronic hemolytic anemia, B19V infection can trigger an aplastic crisis, temporarily stopping the production of blood cells in the bone marrow and aggravating anemia (136,137). B19V-associated ITP is a condition that results in thrombocytopenia, characterized by a low platelet count in the blood. In children, ITP can develop as a chronic condition after an acute viral infection (138,139).

The intricate relationship between B19V infection and hematologic diseases underscores the pivotal role of epidemiological studies in shaping clinical strategies and public health interventions. By thoroughly estimating B19V prevalence across diverse hematological conditions, this knowledge not only enhances patient care but also guides preventive measures. Epidemiological studies serve as the initial step in developing tailored patient management approaches, facilitating a deeper understanding of the intricate link between viral infections and hematologic disorders. Thus, this study performed the seroepidemiological investigation of parvovirus B19V infection in patients with hematological diseases in the state of Amazonas, Brazil.

Materials and Methods

Ethical Approval

This study was approved by Human Research Ethics Committees (CAAE 63474122.1.0000.0009) of the Foundation of Hematology and Hemotherapy of the Amazon state (HEMOAM). All individuals signed the informed consent form prior to their participation in the study. Consent for individuals under 18 years of age was obtained from one of the parents and/or legal guardians. Confidentiality and the right to withdraw from the study at any time were assured to all participants.

Study design and Population

Between November 2022 and March 2023, this research conducted at the outpatient clinic of FHEMOAM targeted patients confirmed with various hematological diseases. The study involved 421 patients with diverse hematological conditions hailing from various cities and towns within the western Brazilian Amazon region. Both male and female patients within the age range of 1 to 96 years were eligible for inclusion. Detailed demographic information was gathered from the electronic medical record system IDOCTOR at FHEMOAM. Employing a cross-sectional observational approach, the study adopted consecutive sampling as its selection method, with the sample size determined based on a 95% confidence interval.

Serological Analysis

Serum samples were tested for the presence of anti-B19V IgG and anti-B19V IgM antibodies using an immunoenzymatic assay (Anti-Parvovirus B19 ELISA, Euroimmun, Lubeck, Germany), following the manufacturer's recommendations. The optical density (OD) resulting from the test was measured in a spectrophotometer (Molecular Devices, San Jose, CA, USA) at a 450 nm filter. The positivity was estimated by calculating the ratio of the sample's OD to the calibrator's OD, considering the manufacturer's indicated cut-off values. Serum levels of anti-B19V IgG were estimated in IU/mL by interpolating the standard curve provided by the manufacturer. The utilized kit exhibits 100% specificity and sensitivity for the detection of anti-B19V IgG. The specificity and sensitivity for the detection of anti-B19V IgM are 97.9% and 100%, respectively. The detection limit of the tests was defined as a value of three times the standard deviation of an analyte-free sample, with the final value being the lowest detectable antibody concentration.

Nucleic Acid Extraction and B19V DNA Detection

All serum samples underwent DNA extraction using the Blood Lysate protocol of the PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Waltham, MA, USA), following the manufacturer's recommendations. Detection of B19V DNA was performed through real-time PCR on the QuantStudio 5 platform (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA). The amplification reaction was performed using 200 ng of DNA sample and entailed the utilization of forward (5'-CAC CCC CAT GCC TTA TCA TC-3') and reverse (5'-TTG TAC GCT AAC TTG CCC AG-3') primers at a concentration of 5 μ M, along with the probe (5'-FAM-CAG TCA TGC AGA ACC TAG AGG A-3') at a concentration of 10 μ M. This reaction was conducted with the TaqMan Fast Virus 1-Step Master Mix from Applied Biosystems, Waltham, MA, USA. The amplification reaction was performed with a total volume of 10 μ L. The reaction consisted in an initial denaturation at 95°C for 20 seconds, succeeded by 45 cycles consisting of 3 seconds at 95°C and 30 seconds at 60°C each.

Statistical Analysis

Multinomial logistic regression and prevalence ratio (PR) were used to investigate the association between the likelihood of B19 infection and demographic variables or different types of hematological diseases. PR was determined by dividing the prevalence among individuals exposed to specific demographic characteristics or hematological diseases by the prevalence among those not exposed. Linear regression was used to test the relationships between plasma concentrations of anti-B19V IgG and continuous quantitative variables. The student's t-test and one-way ANOVA were used to test the difference between means of two or more variables, respectively. The results were considered statistically significant when the p-value was less than 0.05 for a 95% confidence interval (CI). R version 4.3.0 software was used for statistical analysis.

Results

Prevalence of B19V infection according to demographic factors and type hematological diseases

The prevalence of B19V infection in the study population was 55.11% (95% CI: 0.50–0.60). Prevalence rates were higher in women than men (prevalence: 59.92% vs. 40.14%, PR: 1.62; 95% CI: 1.10–2.41; $p = 0.016$). The prevalence increased with age, with the highest prevalence in patients over 60 years old (72.22%) and the lowest prevalence in young people aged 01–18 years (27.01%) (table 1). The increase in age was positively correlated with a rise in prevalence (PR: 5.41 for the age group of 19–30 years vs. PR: 7.72 for patients over 60 years old ($p < 0.0001$ for both comparisons)).

Table 1. B19V prevalence in the study population according to sex and age.

Category	N (%)	IgG positive N (%)	PR (95% CI)	p-value
Sex				
Men	169 (40.14)	81 (47.93)	Ref.	
Women	252 (59.86)	151 (59.92)	1.62 (1.10–2.41)	0.016
Age (years)				
01–18	137 (32.54)	37 (27.01)	Ref.	
19–30	66 (15.68)	44 (66.67)	5.41 (2.86–10.21)	$p < 0.0001$

31–40	48 (11.40)	33 (68.75)	5.95 (2.90–12.18)	p < 0.0001
41–50	63 (14.96)	44 (69.84)	5.81 (3.03–11.14)	p < 0.0001
51–60	53 (12.59)	35 (66.04)	5.26 (2.66–10.40)	p < 0.0001
60+	54 (12.83)	39 (72.22)	7.72 (3.77–15.80)	p < 0.0001

PR, Prevalence Ratio; CI, Confidence Interval; Ref., Reference; The values of PR, CI, and p-value were obtained from Multinomial Regression Analysis.

B19V infection prevalence varied depending on the type of hematological disease, with higher rates observed in patients with thrombophilia (88.89%), followed by lymphoma (61.40%), anemia (57.69%), and leukemia (43.40%). Prevalence rates were higher among the following patient groups: anemia (PR: 1.83; CI: 1.11–3.01; p = 0.018), lymphoma (PR: 2.08; 95% CI: 1.08–4.00; p = 0.029), chronic myeloid leukemia (PR: 5.24; 95% CI: 1.83–15.06; p = 0.002), and thrombophilia (PR: 6.52; 95% CI: 1.78–23.88; p = 0.005). Notably, patients with thrombophilia exhibited higher likelihood of infection, being six and a half times more vulnerable compared to individuals with other hematological diseases like leukemia. Conversely, patients with sickle cell anemia demonstrated lower likelihood of B19V infection (PR: 0.24; 95% CI: 0.08–0.67; p = 0.007) (Table 2).

Table 2. B19V seroprevalence according to hematologic disorders.

Hematologic diseases	Age mean	Sex		N (%)	IgG positive N (%)	PR (95% CI)	P-value
		F	M				
Leukemia	22 ± 30	55	51	106 (25.18)	46 (43.40)	Ref.	
ALL	11 ± 17	24	32	56 (52.83)	17 (30.36)	Ref.	
CLL	43 ± 81	3	2	5 (4.72)	2 (40.00)	1.53 (0.23–10.00)	0,657
AML	22 ± 39	10	8	18 (16.98)	8 (44.44)	1.84 (0.62–5.46)	0,275
CML	39 ± 52	15	8	23 (21.70)	16 (69.57)	5.24 (1.83–15.06)	0,002
Undetermined	01 ± 13	3	1	4 (3.77)	3 (75.00)	–	–
Anemia	34 ± 41	113	43	156 (37.05)	90 (57.69)	1.83 (1.11–3.01)	0,018
Iron-deficiency	37 ± 50	25	7	32 (20.51)	24 (75.00)	Ref.	
Aplastic	22 ± 49	8	7	15 (9.62)	13 (86.67)	2.17 (0.40–11.74)	0,37
Fanconi	26	1	–	1 (0.64)	–	–	–
Sickle Cell	15 ± 26	21	15	36 (23.08)	15 (41.67)	0.24 (0.08–0.67)	0,007
Hemolytic	26 ± 46	11	4	15 (9.62)	9 (60.00)	0.50 (0.14–1.85)	0,298
Megaloblastic	52 ± 72	14	2	16 (10.25)	8 (50.00)	0.43 (0.12–1.53)	0,191
Microcytic	13 ± 36	2	1	3 (1.92)	2 (66.67)	0.67 (0.05–8.36)	0,753
Pernicious	48	–	1	1 (0.64)	–	–	–
Undetermined	31 ± 46	31	6	37 (23.72)	19 (51.35)	–	–
Lymphoma	34 ± 41	25	32	57 (13.54)	35 (61.40)	2.08 (1.08–4.00)	0,029
Hodgkin's	20 ± 30	15	12	27 (47.37)	17 (62.96)	Ref.	
Non-Hodgkin's	42 ± 56	9	19	28 (49.12)	17 (60.71)	0.91 (0.31–2.70)	0,864
Undetermined	06 ± 28	1	1	2 (3.51)	1 (100.00)	–	–
Hemophilia	13 ± 25	2	19	21 (4.99)	13 (61.90)	2.12 (0.81–5.54)	0,125
Leukopenia	51	1	–	1 (0.24)	1 (100.00)	–	–

Myeloma	39 ± 65	4	4	8 (1.90)	3 (37.50)	0.78 (0.18–3.44)	0,746
Thrombocytopenia	32 ± 51	15	8	23 (5.46)	14 (60.87)	2.03 (0.81–5.10)	0,132
Polycythemia	51 ± 72	2	–	2 (0.48)	1 (50.00)	1.30 (0.08–21.42)	0,852
ITP	19 ± 36	16	7	23 (5.46)	8 (34.78)	0.70 (0.27–1.78)	0,449
Thrombophilia	47 ± 61	14	4	18 (4.27)	16 (88.89)	6.52 (1.78–23.88)	0,005
Von Willebrand	15 ± 56	5	1	6 (1.43)	5 (83.33)	6.52 (0.74–57.76)	0,092

PR, Prevalence Ratio; CI, Confidence Interval; Ref., Reference; ITP, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia; CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia; AML, Acute Myeloid Leukemia; CML, Chronic Myeloid Leukemia. The values of PR, CI, and p-value were obtained from Multinomial Regression Analysis. F: Female; M: male.

The prevalence of anti-B19V IgM was 2.85% (12/421), with most of those infected being women (n = 9) aged 30 years or older (n = 8) (Table 3). Of the IgM-positive patients, 7 (1.66%) were also positive for IgG anti-B19V. B19V DNA was detected in only two patients (0.46%), neither of whom were positive for either IgG or IgM. One of the patients positive for B19V DNA had acute lymphoblastic leukemia, and the other had chronic myeloid leukemia.

Table 3. Positive cases for the presence of IgG and IgM anti-B19V in patients with hematological diseases.

Hematological diseases	Sex	Age	IgM	IgG
Leukemia (Undetermined)	F	1	+	–
ITP	F	10	+	–
Thrombocytopenia	M	10	+	–
Aplastic Anemia	F	12	+	+
Hodgkin's Lymphoma	F	30	+	+
Non-hodgkin's lymphoma	M	30	+	+
Thrombocytopenia	F	39	+	+
AML	M	50	+	+
Megaloblastic Anemia	F	69	+	–
Non-hodgkin's lymphoma	F	70	+	–
Thrombophilia	F	72	+	+
Anemia (Undetermined)	F	75	+	+

ITP, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; AML, Acute Myeloid Leukemia; F, Female; M, Male; +, Positive; –, Negative.

Analysis of serum anti-B19V IgG levels

Serum anti-B19V IgG levels were higher in women than in men (81.11 ± 52.67 IU/mL; $p = 0.046$) (Figure 1A). There was no correlation between anti-B19V IgG serum levels and age (Figure 1B). Patients with hemophilia (90.48 ± 40.63 IU/mL), thrombocytopenia (85.42 ± 44.59 IU/mL), and anemia (80.21 ± 52.62 IU/mL) had higher serum anti-B19V IgG levels, but this difference was not statistically significant compared to other hematological diseases (Figure 1C).

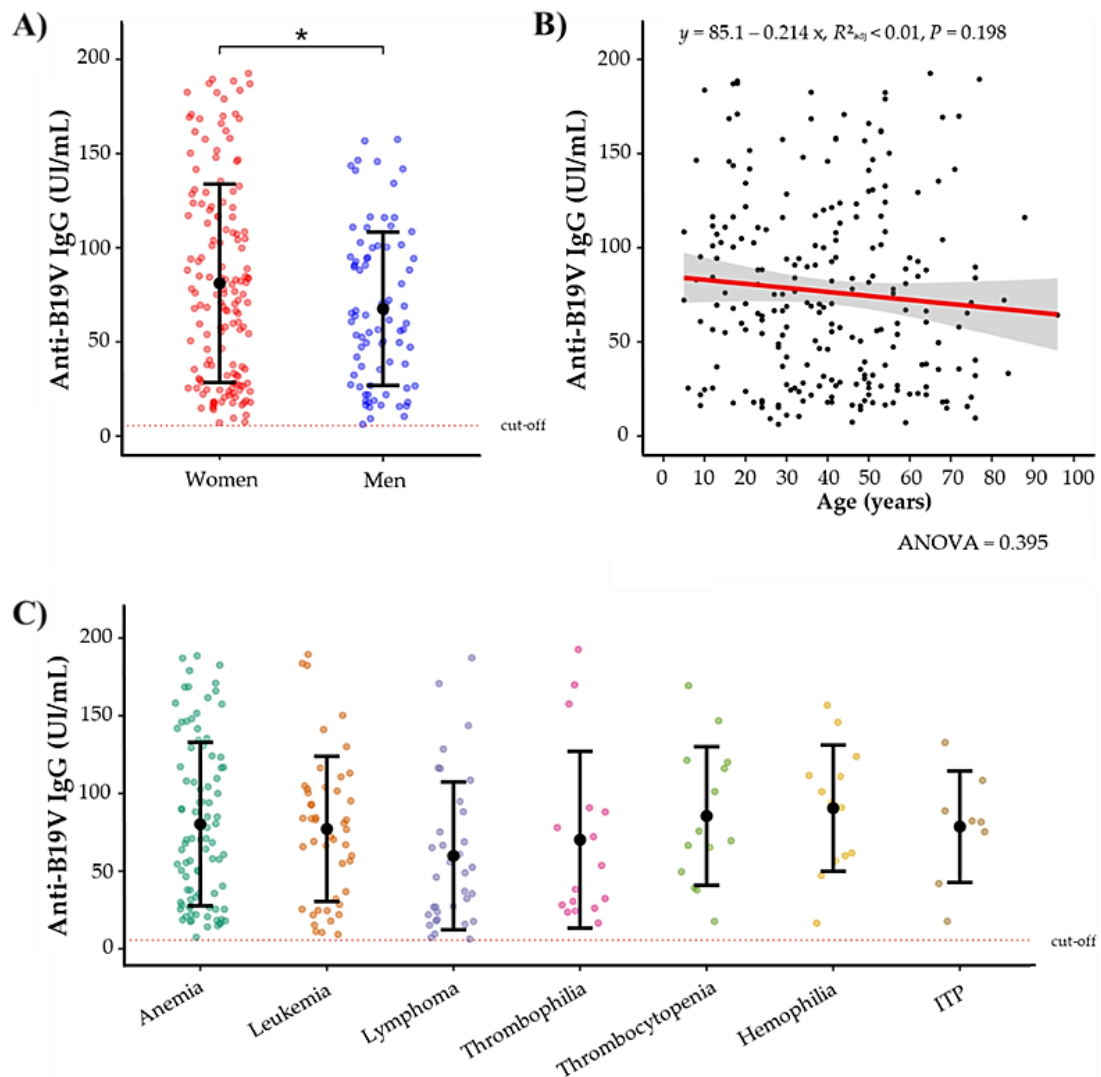


Figure 1. Anti-B19V IgG serum levels in patients with hematological diseases. Serological analysis of serum anti-B19V IgG levels according to sex (A), age (B) and type of hematological disease (C). The difference between means of serum anti-B19V IgG levels by sex was assessed using a student's t-test. The correlation between serum anti-B19V IgG levels and age was evaluated through linear regression. Data in figure A and B are represented by mean and standard deviation. * $p=0.046$. **Fonte:** de Souza (2023).

Discussion

The prevalence of B19V infection has been assessed in many countries, including China, the United States, Saudi Arabia, Turkey, and Croatia, with a prevalence range of 20-60% (128,140–143). However, few studies have addressed the circulation of B19V among patients with hematological diseases worldwide. In the context of Brazil, particularly in the western Brazilian Amazon region, there is limited epidemiological information available on B19V infection.

This study found a high prevalence of B19V infection (55.11%) in individuals with hematological diseases in the western Brazilian Amazon, which was slightly higher than that found in other regions of Brazil (30-53%) and India (53.40%), but much higher than that found in Tanzania (29%), Saudi Arabia (37.6%), and the United States (35%) (128,129,143–147). These findings underscore the importance of understanding regional variations in B19V prevalence and its potential impact on individuals with severe hematologic conditions.

In this study, women exhibited higher prevalence rates and notably elevated serum IgG anti-B19 levels compared to men. Freitas et al. (2002) found a higher prevalence of B19V infection among women (59.70%) than men (35.40%) in the northern Brazilian city of Belém do Pará (148). Similar findings emerged from another study conducted in England and Wales, which reported a 28.5% increase in the serum level of anti-B19V IgG among women compared to men (149). Additionally, certain studies have reported a higher prevalence of B19V infection in pregnant women, often linked with fetal mortality (150–152). The reasons behind the higher B19 infection rate in women are still elusive. Moreover, our study didn't delve into the possible connection between pregnancy and B19V.

Our findings demonstrated a positive correlation between increasing age and a rise in the prevalence of B19V infection. Patients older than 60 years showed the highest prevalence rate, while, patients aged 1 to 18 years showed the lowest. However, serum anti-B19V IgG levels did not correlate significantly with age. This finding is similar to that of a study in the State of São Paulo, in which patients with sickle cell anemia over 40 years of age had the highest prevalence (93.3%) and patients aged 1–9 years had the lowest prevalence (20.70%) within the study population (147). Another study conducted in Australia with healthy individuals also linked higher prevalence to B19V infection with increasing age, in which individuals aged 65 to 80 years showed the highest prevalence to B19V infection (119).

In Germany, the seroprevalence of B19V is around 20% in children aged 1 to 3 years and 67% in adolescents (153,154). Adolescents may contribute to the spread of B19V infection in school settings, given the high rates of contact and transmission (153,154). However, the prevalence of B19V infection in children and adolescents in our study was very low compared to older individuals. One plausible explanation for the distinct epidemiological pattern identified in our study might be that children and adolescents with hematological diseases, due to their fragile health, frequently miss school, where B19V transmission commonly occurs. However, our study did not specifically measure this possibility, so we cannot definitively assert this correlation.

In this study, patients with thrombophilia, lymphoma, anemia, and chronic myeloid leukemia had a high prevalence of B19V infection, implying a potentially elevated risk

of B19 infection for these individuals. However, no correlation was observed between serum anti-B19V IgG levels and the type of hematological disease. Susceptibility to B19V infection has been correlated with different hematological diseases, especially leukemia, lymphoma, and anemia (155). Prior studies have demonstrated an increased susceptibility to B19 infection among patients with anemia, as evidenced by a significantly higher prevalence of B19V infection (87%) compared to those with other hematological malignancies, such as chronic myeloid leukemia (CML, 18.70%) and lymphomas (52%) (156,157). Anemia is the main consequence of B19V infection due to the destruction of erythrocyte precursor cells during the viral cycle (158).

Strikingly, our findings revealed that patients with thrombophilia exhibited the greatest prevalence ratio for B19V infection, which was up to six times higher than that of patients with other hematological diseases. To date, there is no known direct association between thrombophilia and B19V infection, but viral infections are known to be linked to blood clotting disorders (159). For example, B19V can infect endothelial cells, which are key regulators of coagulation, thereby activating them and initiating the coagulation process (159,160). Therefore, further studies with larger sample sizes are needed to confirm the association between thrombophilia and increased susceptibility to B19V infection, as well as the impact of this infection on the development and prognosis of this hematological disease.

Conversely, sickle cell anemia showed a lower likelihood of contracting B19V infection in this study. This contradicts previous findings that have reported a high prevalence of B19V among individuals with sickle cell disease (161,162). These contrasting outcomes warrant further investigation into potential factors influencing the interplay between sickle cell anemia and B19V infection, such as variations in genetic predispositions or environmental factors. Understanding these discrepancies may provide deeper insights into the complex relationship between sickle cell disease and B19V susceptibility, shedding light on novel mechanisms influencing viral interactions within specific genetic conditions.

Our study found that 12 patients were seropositive for IgM and 7 were seropositive for both IgG and IgM anti-B19V. This finding is consistent with the results of a similar study in India, which reported that 53.40% of patients with hematological diseases were positive for IgG anti-B19V and 6.70% were positive for IgM antibodies (129). Interestingly, only 2 patients in our study were positive for B19V DNA, and none of them had detectable IgM or IgG anti-B19V antibodies. This suggests that B19V infection in these cases may have been in its early stages, as B19V viremia is often short-lived and can be difficult to detect, especially if blood samples are not collected during this period (117).

Highlighting the significance of blood and plasma transfusions in the treatment of patients with hematological diseases is crucial. Despite the meticulous screening in Brazilian hemocenters, B19V screening isn't compulsory in Brazil and other countries (163,164). This gap in screening could facilitate the transmission of B19V through blood or plasma, posing serious health risks to patients with hematological conditions. Complications such as anemia, prolonged red blood cell aplasia, fever, erythema, and even pancytopenia may arise (165–167). While lacking longitudinal data on post-transfusion outcomes, our study still offers crucial information for blood safety. Uncovering the prevalence of this under-researched virus is key to future decisions about mandatory screening.

This study had some limitations that include restrictions on access to the medical records of some patients, preventing access to detailed information about the specific diagnosis. In most cases, this information was incomplete, compromising further analyses. Another problem is related to the parents' refusal to accept children to participate in the study at the time of data collection. However, we understand the situation due to the sensitivity and severity of some patients. This limitation may have affected the representativeness of the sample in case of some hematological diseases, such as myeloma and polycythemia.

Despite the limitations mentioned above, this study provides an important contribution to B19V surveillance in the Brazilian Amazon region, particularly among patients with hematological diseases. It presents valuable pioneering epidemiological information on the dynamics of B19V infection in this specific population, raising questions about its clinical implications.

Conclusions

Parvovirus B19 is highly prevalent among patients with hematological diseases undergoing treatment at a renowned blood center in Manaus, Amazonas, Brazil. The results indicate high vulnerability of this patient population to B19V infection, with a particular emphasis on the vulnerability of women and the elderly. Moreover, individuals diagnosed with thrombophilia, lymphoma, anemia, and chronic myeloid leukemia seemed to be at higher risk to B19V infection. Specifically, individuals diagnosed with thrombophilia showed a notably higher prevalence of B19 infection, indicating a higher likelihood of infection compared to the other patients. These findings make a significant contribution to our understanding of the epidemiology of B19V infection within the context of hematological diseases. This knowledge paves the way for future epidemiological studies. These studies hold immense potential to unlock valuable insights, ultimately improving clinical outcomes for these patients. Furthermore, this study highlights the importance of B19V in blood safety protocols. Uncovering the prevalence of this under-tested virus can be a game changer in shaping future decisions about mandatory screening, ultimately leading to enhanced blood safety measures.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Authors' contributions

GSP: conceptualization, Writing - review & editing and project management. PHRDS: conceptualization, methodology, research, formal analysis, elaboration — preparation of original draft and Writing - review & editing. ANB: methodology, research, formal analysis, elaboration — preparation of original draft and Writing - review & editing. CECA: methodology, research, formal analysis and Writing - review & editing. LCO: methodology, research, formal analysis. LSM: methodology, research and formal analysis. MCCM: methodology. FGN: methodology.

Financing

This research was funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - CAPES (Finance code PROCAD AMAZÔNIA 88881.200581/201801) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) Pró-Estado Program — #002/2008, #007/2018, and #005/2019; POSGRAD Program — #002/2023.

Confirmations

We thank the University of the State of Amazonas (UEA), the foundation of Hematology and Hemotherapy of the State of Amazonas (FHEMOAM), and the laboratory of Virology and Immunology of the National Institute of Amazonian Research (INPA) for the support provided throughout this study.

References

1. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Canuti M, Chiorini JA, Eis-Hubinger A-M, Hughes J, Mietzsch M, Modha S, Ogliastro M, Pénczes JJ, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. *Journal of General Virology* (2019) **100**:367–368. doi:10.1099/jgv.0.001212
2. Cotmore SF, Agbandje MM, Chiorini JA, Mukha D V., Pintel DJ, Qiu J, Soderlund VM, Tattersall P, Tijssen P, Gatherer D, et al. The family Parvoviridae. *Arch Virol* (2014) **159**:1239–1247. doi:10.1007/s00705-013-1914-1
3. Köhl U, Lassner D, Pauschinger M, Gross UM, Seeberg B, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* (2008) **80**:1243–1251. doi:10.1002/jmv.21187
4. Blümel J, Rinckel LA, Lee DC, Roth NJ, Baylis SA. Inactivation and neutralization of parvovirus B19 Genotype 3. *Transfusion (Paris)* (2012) **52**:1490–1497. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03573.x
5. Li X, Lin Z, Liu J, Tang Y, Yuan X, Li N, Lin Z, Chen Y, Liu A. Overall prevalence of human parvovirus B19 among blood donors in mainland China. *Medicine* (2020) **99**:e19832. doi:10.1097/MD.00000000000019832
6. Raab U, Beckenlehner K, Lowin T, Niller HH, Doyle S, Modrow S. NS1 Protein of Parvovirus B19 Interacts Directly with DNA Sequences of the p6 Promoter and with the Cellular Transcription Factors Sp1/Sp3. *Virology* (2002) **293**:86–93. doi:10.1006/viro.2001.1285
7. Allmon A, Deane K, Martin KL. Common Skin Rashes in Children. *Am Fam Physician* (2015) **92**:211–6.
8. Faddy HM, Gorman EC, Hoad VC, Frentiu FD, Tozer S, Flower RLP. Seroprevalence of antibodies to primate erythrovirus 1 (B19V) in Australia. *BMC Infect Dis* (2018) **18**:631. doi:10.1186/s12879-018-3525-7
9. Yaegashi N. Pathogenesis of Nonimmune Hydrops Fetalis Caused by Intrauterine B19 Infection. *Tohoku J Exp Med* (2000) **190**:65–82. doi:10.1620/tjem.190.65
10. CNC Garcia R de, Leon LA. Human parvovirus B19: a review of clinical and epidemiological aspects in Brazil. *Future Microbiol* (2021) **16**:37–50. doi:10.2217/fmb-2020-0123
11. Kostolansky S, Waymack JR. *Erythema Infectiosum*. (2023).
12. Sanabani S, Neto WK, Pereira J, Sabino EC. Sequence Variability of Human Erythroviruses Present in Bone Marrow of Brazilian Patients with Various Parvovirus B19-Related Hematological Symptoms. *J Clin Microbiol* (2006) **44**:604–606. doi:10.1128/JCM.44.2.604-606.2006

13. Lindblom A, Heyman M, Gustafsson I, Norbeck O, Kaldensjo T, Vernby A, Henter J-I, Tolfvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 Infection in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia is Associated with Cytopenia Resulting in Prolonged Interruptions of Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* (2008) **46**:528–536. doi:10.1086/526522
14. Heegaard ED, Jensen L, Hornsleth A, Schmiegelow K. The Role of Parvovirus B19 Infection in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* (1999) **16**:329–334. doi:10.1080/088800199277155
15. Regaya F, Oussaief L, Bejaoui M, Karoui M, Zili M, Khelifa R. Parvovirus B19 infection in Tunisian patients with sickle-cell anemia and acute erythroblastopenia. *BMC Infect Dis* (2007) **7**:123. doi:10.1186/1471-2334-7-123
16. Letalef M, Vanham G, Boukef K, Yacoub S, Muylle L, Mertens G. Higher prevalence of parvovirus B19 in Belgian as compared to Tunisian blood donors: Differential implications for prevention of transfusional transmission. *Transfus Sci* (1997) **18**:523–530. doi:10.1016/S0955-3886(97)00049-0
17. Obeid OE. Molecular and serological assessment of parvovirus B19 infections among sickle cell anemia patients. *The Journal of Infection in Developing Countries* (2011) **5**:535–539. doi:10.3855/jidc.1807
18. Jain P, Jain A, Prakash S, Khan DN, Singh DD, Kumar A, Moulik NR, Chandra T. Prevalence and genotypic characterization of human parvovirus B19 in children with hemato-oncological disorders in North India. *J Med Virol* (2015) **87**:303–309. doi:10.1002/jmv.24028
19. Garcia SO, Pereira J, Godoy CRT, Sanabani S, Kleine Neto W, Sabino EC. Hematologic Diseases Associated with Eritrovirus. *Rev Bras Hematol Hemoter* (2009) **31**:285–290. doi:10.1590/S1516-84842009005000061
20. Furkan Demir B, Karahan Meteris A, Yirgin G, Comoglu M, Katipoglu B, Yilmaz N, Ates I. Parvovirus-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* (2019) **12**:226–227. doi:10.1016/j.hemonc.2018.05.003
21. Diallo D-A, Guindo A, Dorie A, Djibo N, Algiman E, Ouane O-D, Diakité A-A, Traoré F-F, Ag Baraika M, Dembélé A-K, et al. Human Parvovirus B19 Infection in Sickle Cell Anemia Patient in Mali: A Case-Control. *Archives de Pédiatrie* (2011) **18**:962–965. doi:10.1016/j.arcped.2011.06.019
22. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (1996) **15**:10–29. doi:10.1007/BF01586181
23. Jain A, Jain P, Prakash S, Khan DN, Kumar A, Kant R. Prevalence of Parvovirus B19V in Hematological Malignancies and Chronic Anemia. *The Indian Journal of Pediatrics* (2018) **85**:77–78. doi:10.1007/s12098-017-2428-8
24. Kerr JR. A review of blood diseases and cytopenias associated with human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol* (2015) **25**:224–240. doi:10.1002/rmv.1839
25. Serjeant GR, Mason K, Topley JM, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, Mohamed R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *The Lancet* (1981) **318**:595–597. doi:10.1016/S0140-6736(81)92739-2
26. Kelleher JF, Luban NLC, Mortimer PP, Kamimura T. Human serum “parvovirus”: A specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr* (1983) **102**:720–722. doi:10.1016/S0022-3476(83)80243-1
27. Heegaard E, Rosthøj S, Petersen B, Nielsen S, Pedersen FK, Hornsleth A. Role of parvovirus B19 infection in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* (1999) **88**:614–617. doi:10.1080/08035259950169251

28. van Elsacker-Niele A-MW, Weiland HT, Kroes ACM, Kappers-Klunne MC. Parvovirus B19 infection and idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Ann Hematol* (1996) **72**:141–144. doi:10.1007/s002770050152
29. Vilibic-Cavlek T, Tabain I, Kolaric B, Mihulja K, Blazevic L, Bogdanic M, Navolan D, Beader N, Mrzljak A. Parvovirus B19 in Croatia: A Large-Scale Seroprevalence Study. *Medicina (B Aires)* (2021) **57**:1279. doi:10.3390/medicina57111279
30. Goral S, Yenicesu İ, Bozdayi G, Duyan Ç A, Altay K A. Parvovirus B19 seroprevalence in Turkish blood donors. *Turk J Med Sci* (2018) **48**:956–960. doi:10.3906/sag-1802-150
31. Zhang L, Cai C, Pan F, Hong L, Luo X, Hu S, Xu J, Chen Z. Epidemiologic study of human parvovirus B19 infection in East China. *J Med Virol* (2016) **88**:1113–1119. doi:10.1002/jmv.24459
32. Majumdar S, Bean CJ, De Staercke C, Bost J, Nickel R, Coates T, Campbell A, Thompson A. Parvovirus B19 infection in sickle cell disease: An analysis from the Centers for Disease Control haemoglobinopathy blood surveillance project. *Transfusion Medicine* (2020) **30**:226–230. doi:10.1111/tme.12671
33. Urío F, George H, Tluway F, Nyambo TB, Mmbando BP, Makani J. Prevalence and Factors Associated with Human Parvovirus B19 Infection in Sickle Cell Patients Hospitalized in Tanzania. *Mediterr J Hematol Infect Dis* (2019) **11**:e2019054. doi:10.4084/mjhid.2019.054
34. da Conceição Nunes J, de Araujo GV, Viana MT, Sarinho ESC. Association of atopic diseases and parvovirus B19 with acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence in the northeast of Brazil. *Int J Clin Oncol* (2016) **21**:989–995. doi:10.1007/s10147-016-0988-7
35. Slavov SN, Rodrigues ES, Sauvage V, Caro V, Diefenbach CF, Zimmermann AM, Covas DT, Laperche S, Kashima S. Parvovirus B19 seroprevalence, viral load, and genotype characterization in volunteer blood donors from southern Brazil. *J Med Virol* (2019) **91**:1224–1231. doi:10.1002/jmv.25453
36. Slavov SN, Haddad SK, Silva-Pinto AC, Amarilla AA, Alfonso HL, Aquino VH, Covas DT. Molecular and phylogenetic analyses of human Parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and β -thalassemia major and healthy blood donors. *J Med Virol* (2012) **84**:1652–1665. doi:10.1002/jmv.23358
37. Freitas RB, Monteiro TAF, Silva FMG, Linhares AC. Association between human parvovirus B19 and arthropathy in Belém, Pará, north Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* (2002) **44**:17–22. doi:10.1590/S0036-46652002000100004
38. VYSE AJ, ANDREWS NJ, HESKETH LM, PEBODY R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect* (2007) **135**:1354–1362. doi:10.1017/S0950268807007856
39. Moosazadeh M, Alimohammadi M, Mousavi T. Seroprevalence and geographical distribution of parvovirus B19 antibodies in pregnant women: A-meta analysis. *J Immunoassay Immunochem* (2023) **44**:103–116. doi:10.1080/15321819.2023.2167520
40. Bertoldi A, Colazo Salbetti MB, Rodríguez G, Tenaglia M, Hernández G, Alfaro J, Riberi MI, Olivera NL, Pedranti M, Isa MB, et al. Human parvovirus B19 infection in a pregnant patient resulting in severe hydrops, foetal death and persistent infection. *Access Microbiol* (2022) **4**: doi:10.1099/acmi.0.000428
41. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res* (2017) **109**:311–323. doi:10.1002/bdra.23588

42. Gonçalves G, Correia AM, Palminha P, Rebelo-Andrade H, Alves A. Outbreaks caused by parvovirus B19 in three Portuguese schools. *Euro Surveill* (2005) **10**:121–4.
43. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, Bohm S, Hottentrager B, Raab U, Thierfelder W, Wutzler P, Modrow S. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect* (2008) **136**:1564–1575. doi:10.1017/S0950268807009958
44. Us T, Ozune L, Kasifoglu N, Akgun Y. The investigation of parvovirus B19 infection in patients with haematological disorders by using PCR and ELISA techniques. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* (2007) **11**:327–330. doi:10.1590/S1413-86702007000300006
45. da Costa AC, Bendit I, de Oliveira ACS, Kallas EG, Sabino EC, Sanabani SS. Investigation of human parvovirus B19 occurrence and genetic variability in different leukaemia entities. *Clinical Microbiology and Infection* (2013) **19**:E31–E43. doi:10.1111/1469-0691.12058
46. Jitschin R, Peters O, Plentz A, Turowski P, Segerer H, Modrow S. Impact of parvovirus B19 infection on paediatric patients with haematological and/or oncological disorders. *Clinical Microbiology and Infection* (2011) **17**:1336–1342. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03355.x
47. Hai An HP, Diem HT, Cuong NT. Parvovirus B19-Associated Anemia in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* (2019) **51**:2693–2696. doi:10.1016/j.transproceed.2019.03.076
48. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, Brandjes DPM, van Gorp ECM. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol* (2012) **84**:1680–1696. doi:10.1002/jmv.23354
49. Magro CM, Crowson AN, Dawood M, Nuovo GJ. Parvoviral infection of endothelial cells and its possible role in vasculitis and autoimmune diseases. *J Rheumatol* (2002) **29**:1227–35.
50. beid Mohamed SO, Osman Mohamed EM, Ahmed Osman AA, Abdellatif Mohamedelmugadam FA, Abdalla Ibrahim GA. A Meta-Analysis on the Seroprevalence of Parvovirus B19 among Patients with Sickle Cell Disease. *Biomed Res Int* (2019) **2019**: doi:10.1155/2019/2757450
51. Urrio F, George H, Tluway F, Nyambo TB, Mmbando BP, Makani J. Prevalence and factors associated with human parvovirus B19 infection in sickle cell patients hospitalized in Tanzania. *Mediterr J Hematol Infect Dis* (2019) **11**: doi:10.4084/mjhid.2019.054
52. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, Liembruno GM, Grazzini G. Human parvovirus B19 and blood product safety: A tale of twenty years of improvements. *Blood Transfusion* (2015) **13**: doi:10.2450/2014.0174.14
53. Marco-Nacional-de-Hemovigilância-2022.
54. Agi E, Hojjatipour S, Namvar A, Bolhassani A. Impact of Blood Transfusion on the Prevalence of HHpV-1, HPgV-1, and B19V among Iranian HCV-infected Patients with Hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* (2020) doi:10.1097/MPH.0000000000001717
55. Healy K, Aulin LBS, Freij U, Ellerstad M, Brückle L, Hillmering H, Svae TE, Broliden K, Gustafsson R. Prevalence of Parvovirus B19 Viremia among German Blood Donations and the Relationship to ABO and Rhesus Blood Group Antigens. *Journal of Infectious Diseases* (2023) **227**: doi:10.1093/infdis/jiac456

56. Dodd RY. B19: Benign or not? *Transfusion (Paris)* (2011) **51**: doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03274.x

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cossart YE, Cant B, Field AM, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *The Lancet*. 1975;305(7898):72–3.
2. Cotmore SF et al. The family parvoviridae. *Arch Virol*. 2014;159:1239–47.
3. Raab U. NS1 protein of parvovirus B19 interacts directly with DNA sequences of the p6 promoter and with the cellular transcription factors Sp1/Sp3. *Virology*. 2002;293:86–93.
4. Allmon A, Deane K, Martin KL. Common skin rashes in children. *Am Fam Physician*. 2015;92:211–6.
5. De Oliv Eira MI, Afonso AMS, Curti SP, Silva PE, Barbosa TF, Silva ER, et al. Genotype 1 of human parvovirus B19 in clinical cases. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(3):224–8.
6. Blümel J, Eis-Hübinger AM, Stühler A, Bönsch C, Gessner M, Löwer J. Characterization of Parvovirus B19 Genotype 2 in KU812Ep6 Cells. *J Virol*. 2005;79(22):14197–206.
7. Blümel J. Inactivation and neutralization of parvovirus B19 genotype 3. *Transfusion (Paris)*. 2012;52:1490–7.
8. Yaegashi N. Pathogenesis of nonimmune hydrops fetalis caused. *Tohoku J Exp Med*. 2000;190:65–82.
9. Schwarz TF, Roggendorf M, Deinhardt F. Human parvovirus B19: ELISA and immunoblot assays. *J Virol Methods*. 1988;20:55–168.
10. Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler E, Jilg W, Modrow S. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion (Paris)*. 2005;45(11):1811–5.
11. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485–505.
12. Cohen WBJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol*. 1988;25:151–3.
13. Kelly HA. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect*. 2000;124:449–57.
14. Tsujimura M. Human parvovirus B19 infection in blood donors. *Vox Sang*. 1995;69:206–12.
15. Larry AJ. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1986;24:522–6.
16. Garcia SO. Hematologic diseases associated with eritrovirus. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31:285–90.

17. Freitas RB. Prevalence of human parvovirus (B19) and rubellavirus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil. *Medical Virology*. 1990;32:203–8.
18. Figueiredo RMP. Occurrence of parvovirus B19 in Manaus, AM. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38:396–8.
19. Figueiredo RMP. Human parvovirus B19 genotype 1 in suspected dengue patients of Tefé, Amazonas State, Brazil. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*. 2019;52:1–4.
20. Kerr JR. Parvovirus B19 Infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:10–29.
21. Conceição NJ. Association of atopic diseases and parvovirus B19 with acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence in the northeast of Brazil. *Int J Clin Oncol*. 2016;21:989–95.
22. Colin R.Parrish. Parvoviruses Cats, Dogs and Mink. *Encyclopedia of Virology*. 1999;1159–67.
23. Lamm CG, Rezabek GB. Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2008;38(4):837–50.
24. Nicola Decaro, Canio Buonavoglia. Canine parvovirus--a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol*. 2012;24(155):1–12.
25. Gerard O'sullivan M, Anderson DK, Goodrich JA, Tulli H, Green SW, Young NS, et al. Experimental Infection of Cynomolgus Monkeys with Simian Parvovirus. *J Virol*. 1997;71(6):4517–21.
26. Simon MA. Simian Parvoviruses: Biology and Implications for Research. *Comp Med*. 2008;58(1):47–50.
27. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(3):485–505.
28. Meier AF, Fraefel C, Seyffert M. The interplay between adeno-associated virus and its helper viruses. *Viruses*. 2020;12(6):662.
29. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):43–113.
30. Siegl G, Bates R, Berns K, Carter B, Kelly D, Kurstak E, et al. Characteristics and Taxonomy of Parvoviridae. *Intervirology*. 1985;23:61–73.
31. Anderson M, Higgins P, Davis L, Willman J, Jones S, Kidd I, et al. Experimental Parvoviral Infection in Humans. *J Infect Dis*. 1985;152(2):257–65.
32. Taxonomy ICTV [Internet]. 2019. genus Erythroparvovirus.
33. Söderlund-Venermo M. Emerging Human Parvoviruses: The Rocky Road to Fame. *Annu Rev Virol*. 2019;6:71–91.

34. Krumova S, Andonova I, Stefanova R, Miteva P, Nenkova G, Hübschen JM. Primate Erythroparvovirus 1 Infection in Patients with Hematological Disorders. *Pathogens*. 2022;11(5):497.
35. Mietzsch M, Péntzes JJ, Agbandje-Mckenna M. Twenty-five years of structural parvovirology. *Viruses*. 2019;11(4):362.
36. Dong Y, Huang Y, Wang Y, Xu P, Yang Y, Liu K, et al. The effects of the 11 kDa protein and the putative X protein on the p6 promoter activity of Parvovirus B19 in HeLa cells. *Virus Genes*. 2013;46(1):167–9.
37. Ozawa K, Young N. Characterization of Capsid and Noncapsid Proteins of B19 Parvovirus Propagated in Human Erythroid Bone Marrow Cell Cultures. *J Virol*. 1987;61(8):2627–30.
38. Shade R O, Blundell MC, Cotmore SF, Tattersall P, Astell CR. Nucleotide Sequence and Genome Organization of Human Parvovirus B19 Isolated from the Serum of a Child during Aplastic Crisis. *J Virol*. 1986;58(3):921–36.
39. Dorsch S, Liebisch G, Kaufmann B, von Landenberg P, Hoffmann JH, Drobnik W, et al. The VP1 Unique Region of Parvovirus B19 and Its Constituent Phospholipase A2-Like Activity. *J Virol*. 2002;76(4):2014–8.
40. Hokynar K, Söderlund-Venermo M, Pesonen M, Ranki A, Kiviluoto O, Partio EK, et al. A new parvovirus genotype persistent in human skin. *Virology*. 2002;302(2):224–8.
41. Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, Brown KE. Identification and characterization of a second novel human Erythrovirus variant, A6. *Virology*. 2002;301(2):374–80.
42. Quang Tri Nguyen, Christophe Sifer, Véronique Schneider, François e Bernaudin, Véronique Auguste, Antoine Garbarg-Chenon. Detection of an erythrovirus sequence distinct from B19 in a child with acute anaemia. *THE LANCET*. 1998;352:1524–5.
43. Ekman A, Hokynar K, Kakkola L, Kantola K, Hedman L, Bondén H, et al. Biological and Immunological Relations among Human Parvovirus B19 Genotypes 1 to 3. *J Virol*. 2007;81(13):6927–35.
44. Servant-Delmas A, Morinet F. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2016;23(1):5–12.
45. Tri Nguyen Q, Sifer C, Ronique Schneider V, Allaume X, Servant A, Oise Bernaudin F, et al. Novel Human Erythrovirus Associated with Transient Aplastic Anemia. *J Clin Microbiol*. 1999;37(8):2483–7.
46. Lori A. Rinckel, Brett R. Buno, Todd M. Gierman, Douglas C. Lee. Discovery and analysis of a novel parvovirus B19 Genotype 3 isolate in the United States. *The Journal of aabb Transfusion*. 2009;49(7):1488–92.

47. Bonvicini F, Manaresi E, Di Furio F, de Falco L, Gallinella G. Parvovirus B19 DNA CpG dinucleotide methylation and epigenetic regulation of viral expression. *PLoS One*. 2012;7(3):e33316.
48. Behzadi Fard M, Kaviani S, Atashi A. Parvovirus B19 Infection in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Affects Gene Expression of IL-6 and TNF- α and also Affects Hematopoietic Stem Cells Differentiation. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2019;35(4):765–72.
49. Borsato ML. Aplastic crisis in sickle cell anemia induced by parvovirus B19. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:458–60.
50. Ros C, Gerber M, Kempf C. Conformational Changes in the VP1-Unique Region of Native Human Parvovirus B19 Lead to Exposure of Internal Sequences That Play a Role in Virus Neutralization and Infectivity. *J Virol*. 2006;80(24):12017–24.
51. Kevin B, Stacie A, Neal Y. Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for b19 parvovirus. *Science* (1979). 1993;262(5130):114–7.
52. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. $\alpha 5\beta 1$ integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: Requirement of functional activation of $\beta 1$ integrin for viral entry. *Blood*. 2003;102(12):3927–33.
53. Guan W, Wong S, Zhi N, Qiu J. The Genome of Human Parvovirus B19 Can Replicate in Nonpermissive Cells with the Help of Adenovirus Genes and Produces Infectious Virus. *J Virol*. 2009;83(18):9541–53.
54. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, Huang J, Koder T, Ishii T, et al. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. *Blood*. 2005;106(10):3449–56.
55. Blundell MC, Beard C, Astell CR. In Vitro Identification of a B19 Parvovirus Promoter. *Virology*. 1987;157:534–8.
56. Weixing Luo, Caroline R. Astell. A Novel Protein Encoded by Small RNAs of Parvovirus B19. *Virology*. 1993;195(2):448–55.
57. Vilibic-Cavlek T, Tabain I, Kolaric B, Mihulja K, Blazevic L, Bogdanic M, et al. Parvovirus b19 in croatia: A large-scale seroprevalence study. *Medicina (Lithuania)*. 2021;57(11):1279.
58. Alexander L, Lane R. Resposta Eritema Infeccioso Quinta Doença. Consultant for pediatrician. 2006;5:368–70.
59. Farahmand M, Tavakoli A, Ghorbani S, Monavari SH, Kiani SJ, Minaeian S. Molecular and serological markers of human parvovirus B19 infection in blood donors: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Transfus Sci*. 2021;15(2):212–22.
60. ArcGIS. World Countries (Generalized) [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://hub.arcgis.com/datasets/esri::world-countries-generalized>

61. McOMISH F, Yap PL, Jordan A, Hart H, Cohen BJ, Simmonds P, et al. Detection of Parvovirus B19 in Donated Blood: a Model System for Screening by Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol.* 1993;323–8.
62. S. A. Baylis, L. Ma, D. J. Padley, A. B. Heath, M. W. Yu. Collaborative study to establish a World Health Organization International genotype panel for parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. *Vox Sang.* 2011;102(3):204–11.
63. Erdös GN, Neely G, Cabrera R, Hojman L. Infectología al Día Parvovirus B19: A DNA virus associated with multiple cutaneous manifestations. *Rev Chilena Infectol.* 2018;35(5):518–30.
64. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reproductive Toxicology.* 2006;21(4):421–35.
65. Roberto Veiga QUEMELO P, Malta LIMA D, Antônio Lopes da FONSECA B, Cesar PERES L. Detection of parvovirus b19 infection in formalin-fixed and paraffin-embedded placenta and fetal tissues. *Rev Inst Med trop S Paulo.* 2007;49(2):103–7.
66. Eduard G, Pare-Joan T, Josep V, Eugenia A, Josep C, Maria A, et al. The Incidence of Human Parvovirus B19 Infection during Pregnancy and Its Impact on Perinatal Outcome. *J Infect Dis.* 1995;171(5):1360–3.
67. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res.* 2017;109:311–23.
68. Ronaldo BF. Association between human parvovirus b19 and arthropathy in Belém. *Virology.* 2002;44:17–22.
69. Armando C, Maria S, Ortrud B, Jussara N. Detection of the human parvovirus B19 in a blood donor plasma in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989;84(2):279–80.
70. E M M Huatuco, EL Durigon, FLAS Lebrun, SD Passos, RE Jornal, R S Azevedo Neto, et al. Seroprevalence of human parvovirus B19 in a suburban population in São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(3):443–52.
71. CONCEICAO NJ. Association of atopic diseases and parvovirus B19 with acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence in the northeast of Brazil. *Int J Clin Oncol.* 2016;21:989–95.
72. Slavov SN, De Noronha LAG, Gonzaga FAC, Pimentel BMS, Kashima S, Haddad R. Low human parvovirus B19 (B19V) DNA prevalence in blood donors from central-west Brazil. *J Med Microbiol.* 2019;68(4):622–6.
73. Slavov SN. Parvovirus B19 seroprevalence, viral load, and genotype characterization in volunteer blood donors from southern Brazil. *J Med Virol.* 2019;91:1224–31.
74. Sanabani S, Neto WK, Pereira J, Sabino EC. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various

- parvovirus B19-related hematological symptoms. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):604–6.
75. Bernstein DI, El Sahly HM, Keitel WA, Wolff M, Simone G, Segawa C, et al. Safety and immunogenicity of a candidate parvovirus B19 vaccine. *Vaccine.* 2011;29(43):7357–63.
 76. Wang Y, Hedman L, Nurmi V, Ziemele I, Perdomo MF, Söderlund-Venermo M, et al. Microsphere-Based IgM and IgG Avidity Assays for Human Parvovirus B19, Human Cytomegalovirus, and *Toxoplasma gondii*. *mSphere.* 2020;5(2).
 77. Sean K, James W. *Erythema Infectiosum*, StatPearls Publishing. 2022.
 78. Gary K, Norbert F, Janice K, Douglas J, Arthur N, Neal Y. Pure Red Cell Aplasia of 10 Years Duration Due to Persistent Parvovirus B19 Infection and Its Cure with Immunoglobulin Therapy. *New England Journal of Medicine.* 1989;321(8):519–23.
 79. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: Possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn.* 2012;32(9):897–902.
 80. Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):231–44.
 81. Vermeil T, Peters A, Kilpatrick C, Pires D, Allegranzi B, Pittet D. Hand hygiene in hospitals: anatomy of a revolution. *Journal of Hospital Infection.* 2019;101(4):383–92.
 82. Pillet S, Morinet F. Parvovirus B19 and erythroid cells. *Pathol Biol.* 2002;50:349–56.
 83. Marcinek P, Nowakowska D, Szaflik K, Spiewak E, Malafiej E, Wilczynski J. Analysis of complications during pregnancy in women with serological features of acute toxoplasmosis or acute parvovirus. *Ginekol Pol.* 2008;79(3):186–91.
 84. García Tapia AM, Domínguez MDCL, Fernandez Gutierrez Del Alamo C. Infección por Erythrovirus B19. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:24–9.
 85. Weir E. Parvovirus B19 infection fifth disease and more. *Public Health.* 2005;172(6).
 86. Servey JT, Reamy B, Hodge J. Clinical Presentations of Parvovirus B19 Infection. *Am Fam Physician.* 2007;75(3):373–6.
 87. Staroselsky A, Klieger-Grossmann C, Garcia-Bournissen F, Koren G, Facmt F. Exposure to fifth disease in pregnancy. *Canadian Family Physician.* 2009;55(12):1195–8.
 88. Prcic S, Jakovljevic A, Duran V, Gajinovic Z. Erythema infectiosum in children A clinical study. *Medical Review.* 2006;59(1–2):5–10.
 89. Moore TLM. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):289–94.

90. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus b19 infection. *Infectious Arthritis*. 1998;24(2):375–401.
91. AD Woolf. Parvovirus humano B19 e artrite. *Behring Inst Mitt*. 1990;85:64–8.
92. Reid DM, Brown T, Reid TMS, Rennie JAN, Eastmond CJ. Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *The lancet*. 1985;325(8426):422–5.
93. Khatami A. Association of parvovirus B19 and myocarditis/dilated cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2022;162.
94. Zanati S, Ferreira R, Matsubara B. Cardiomiopatas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(4):491–502.
95. Simpson S, Rutland P, Rutland CS. Genomic insights into cardiomyopathies: A comparative cross-species review. *Vet Sci*. 2017;4(1).
96. Russcher A, Verdonschot J, Molenaar-de Backer MWA, Heymans SRB, Kroes ACM, Zaaijer HL. Parvovirus B19 DNA detectable in hearts of patients with dilated cardiomyopathy, but absent or inactive in blood. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2723–30.
97. Eduard Gratacós, Pere-Joan Torres, Josep Vidal, Eugenia Antolín, Josep Costa, Maria T. Jimenez de Anta, et al. The Incidence of Human Parvovirus B19 Infection during Pregnancy and Its Impact on Perinatal Outcome. *J Infect Dis*. 1995;171(5):1360–3.
98. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017;109:311–23.
99. Saarinen UM, Chorba TL, Tattersall P, Young NS, Anderson LJ, Palmer E, et al. Human Parvovirus B19-Induced Epidemic Acute Red Cell Aplasia in Patients With Hereditary Hemolytic Anemia. *Blood*. 1986;67(5):1411–7.
100. Serjeant GR, Mason K, Topley JM, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, et al. Outbreak of Aplastic Crises in sickle cell anaemia associated with Parvovirus-like agent. *The Lancet*. 1981;318(8247):595–7.
101. Gary J. Kurtzman, Keiya Ozawa, Bernard Cohen, Gerald Hanson, Ronald Oseas, Neal S. Youn. Chronic Bone Marrow Failure Due to Persistent B19 Parvovirus Infection. *N Engl J Med*. 1987;317:287–94.
102. Erik D. Heegaard, Lise Jensen, Allan Hornsleth, Kjeld Schmiegelow. The role of parvovirus B19 infection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999;16(4):329–34.
103. Kurtzman GJ, Meyers P, Cohen B, Amunullah A, Young NS. Persistent b19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 1988;332(8621):1159–62.

104. DK Van Horn, PP Mortimer, N Jovem, GR Hanson. Human parvovirus-associated red cell aplasia in the absence of underlying hemolytic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* . 1986;8(3):235–9.
105. Kishore J, Sen M, Kumar A, Kumar A. A pilot study on parvovirus B19 infection in paediatric haematological malignancies. *Indian J Med Res*. 2011;133(4):407–13.
106. John F. Kelleher. Human serum “parvovirus”: A specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr*. 1983;102:720–2.
107. Paula Barberá Pérez, Pedro Paulo Vidaller. Human parvovirus B19 infection in patients with sickle cell disease. A report of two brothers. *Rev Chilena Infectol*. 2021;38(1):114–8.
108. Regaya F, Oussaief L, Bejaoui M, Karoui M, Zili M, Khelifa R. Parvovirus B19 infection in Tunisian patients with sickle-cell anemia and acute erythroblastopenia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:123.
109. Olivier-Gougenheim L, Dijoud F, Traverse-Glehen A, Benezech S, Bertrand Y, Latour S, et al. Aggressive large B-cell lymphoma triggered by a parvovirus B19 infection in a previously healthy child. *Hematol Oncol*. 2019;37(4):483–6.
110. Heegaard E, Rosthoj S, Petersen B, Nielsen S, Karup Pedersen F, Hornsleth A, et al. Role of parvovirus B19 infection in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr*. 1999;88(6):614–7.
111. Van Elsacker-Niele AMW, Weiland HT, Kroes ACM, Kappers-Klunne MC. Parvovirus B19 infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 1996;72:141–4.
112. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Canuti M, Chiorini JA, Eis-Hubinger AM, Hughes J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. *Journal of General Virology*. 2019 Mar 1;100(3):367–8.
113. Cotmore SF, Agbandje MM, Chiorini JA, Mukha D V., Pintel DJ, Qiu J, et al. The family Parvoviridae. *Arch Virol*. 2014 May 9;159(5):1239–47.
114. Kühn U, Lassner D, Pauschinger M, Gross UM, Seeberg B, Noutsias M, et al. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol*. 2008 Jul;80(7):1243–51.
115. Blümel J, Rinckel LA, Lee DC, Roth NJ, Baylis SA. Inactivation and neutralization of parvovirus B19 Genotype 3. *Transfusion (Paris)*. 2012 Jul;52(7):1490–7.
116. Li X, Lin Z, Liu J, Tang Y, Yuan X, Li N, et al. Overall prevalence of human parvovirus B19 among blood donors in mainland China. *Medicine*. 2020 Apr;99(17):e19832.
117. Raab U, Beckenlehner K, Lowin T, Niller HH, Doyle S, Modrow S. NS1 Protein of Parvovirus B19 Interacts Directly with DNA Sequences of the p6 Promoter and

- with the Cellular Transcription Factors Sp1/Sp3. *Virology*. 2002 Feb;293(1):86–93.
118. Allmon A, Deane K, Martin KL. Common Skin Rashes in Children. *Am Fam Physician*. 2015 Aug 1;92(3):211–6.
 119. Faddy HM, Gorman EC, Hoad VC, Frentiu FD, Tozer S, Flower RLP. Seroprevalence of antibodies to primate erythroparvovirus 1 (B19V) in Australia. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 7;18(1):631.
 120. Yaegashi N. Pathogenesis of Nonimmune Hydrops Fetalis Caused by Intrauterine B19 Infection. *Tohoku J Exp Med*. 2000;190(2):65–82.
 121. CNC Garcia R de, Leon LA. Human parvovirus B19: a review of clinical and epidemiological aspects in Brazil. *Future Microbiol*. 2021 Jan;16(1):37–50.
 122. Kostolansky S, Waymack JR. Erythema Infectiosum. 2023.
 123. Sanabani S, Neto WK, Pereira J, Sabino EC. Sequence Variability of Human Erythroviruses Present in Bone Marrow of Brazilian Patients with Various Parvovirus B19-Related Hematological Symptoms. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb;44(2):604–6.
 124. Lindblom A, Heyman M, Gustafsson I, Norbeck O, Kaldensjo T, Vernby A, et al. Parvovirus B19 Infection in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia is Associated with Cytopenia Resulting in Prolonged Interruptions of Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Feb 15;46(4):528–36.
 125. Heegaard ED, Jensen L, Hornsleth A, Schmiegelow K. The Role of Parvovirus B19 Infection in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Jan 9;16(4):329–34.
 126. Regaya F, Oussaief L, Bejaoui M, Karoui M, Zili M, Khelifa R. Parvovirus B19 infection in Tunisian patients with sickle-cell anemia and acute erythroblastopenia. *BMC Infect Dis*. 2007 Dec;7(1):123.
 127. Letalef M, Vanham G, Boukef K, Yacoub S, Muylle L, Mertens G. Higher prevalence of parvovirus B19 in Belgian as compared to Tunisian blood donors: Differential implications for prevention of transfusional transmission. *Transfus Sci*. 1997 Dec;18(4):523–30.
 128. Obeid OE. Molecular and serological assessment of parvovirus B19 infections among sickle cell anemia patients. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2011 Jul 6;5(07):535–9.
 129. Jain P, Jain A, Prakash S, Khan DN, Singh DD, Kumar A, et al. Prevalence and genotypic characterization of human parvovirus B19 in children with hemato-oncological disorders in North India. *J Med Virol*. 2015 Feb 2;87(2):303–9.
 130. Garcia SO, Pereira J, Godoy CRT, Sanabani S, Kleine Neto W, Sabino EC. Hematologic Diseases Associated with Eritrovirus. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009 Aug;31(4):285–90.

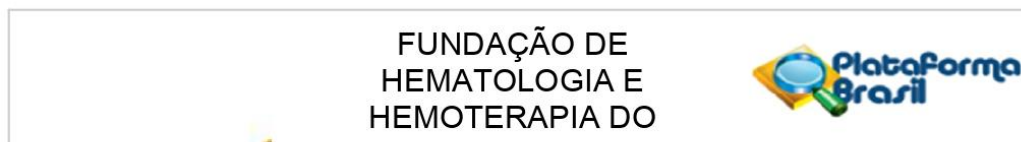
131. Furkan Demir B, Karahan Meteris A, Yirgin G, Comoglu M, Katipoglu B, Yılmaz N, et al. Parvovirus-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019 Dec;12(4):226–7.
132. Diallo DA, Guindo A, Dorie A, Djibo N, Algiman E, Ouane OD, et al. Human Parvovirus B19 Infection in Sickle Cell Anemia Patient in Mali: A Case-Control. *Archives de Pédiatrie.* 2011 Sep;18(9):962–5.
133. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 1996 Jan;15(1):10–29.
134. Jain A, Jain P, Prakash S, Khan DN, Kumar A, Kant R. Prevalence of Parvovirus B19V in Hematological Malignancies and Chronic Anemia. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2018 Jan 2;85(1):77–8.
135. Kerr JR. A review of blood diseases and cytopenias associated with human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol.* 2015 Jul;25(4):224–40.
136. Serjeant GR, Mason K, Topley JM, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *The Lancet.* 1981 Sep;318(8247):595–7.
137. Kelleher JF, Luban NLC, Mortimer PP, Kamimura T. Human serum “parvovirus”: A specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr.* 1983 May;102(5):720–2.
138. Heegaard E, Rosthøj S, Petersen B, Nielsen S, Pedersen FK, Hornsleth A. Role of parvovirus B19 infection in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 1999;88(6):614–7.
139. van Elsacker-Niele AMW, Weiland HT, Kroes ACM, Kappers-Klunne MC. Parvovirus B19 infection and idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Ann Hematol.* 1996;72(3):141–4.
140. Vilibic-Cavlek T, Tabain I, Kolaric B, Mihulja K, Blazevic L, Bogdanic M, et al. Parvovirus B19 in Croatia: A Large-Scale Seroprevalence Study. *Medicina (B Aires).* 2021 Nov 21;57(11):1279.
141. Goral S, Yenicesu İ, Bozdayi G, Duyan Ç A, Altay K A. Parvovirus B19 seroprevalence in Turkish blood donors. *Turk J Med Sci.* 2018 Oct 31;48(5):956–60.
142. Zhang L, Cai C, Pan F, Hong L, Luo X, Hu S, et al. Epidemiologic study of human parvovirus B19 infection in East China. *J Med Virol.* 2016 Jul 6;88(7):1113–9.
143. Majumdar S, Bean CJ, De Staercke C, Bost J, Nickel R, Coates T, et al. Parvovirus B19 infection in sickle cell disease: An analysis from the Centers for Disease Control haemoglobinopathy blood surveillance project. *Transfusion Medicine.* 2020 Jun 4;30(3):226–30.
144. Urio F, George H, Tluway F, Nyambo TB, Mmbando BP, Makani J. Prevalence and Factors Associated with Human Parvovirus B19 Infection in Sickle Cell

- Patients Hospitalized in Tanzania. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Aug 29;11(1):e2019054.
145. da Conceição Nunes J, de Araujo GV, Viana MT, Sarinho ESC. Association of atopic diseases and parvovirus B19 with acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence in the northeast of Brazil. *Int J Clin Oncol*. 2016 Oct 25;21(5):989–95.
 146. Slavov SN, Rodrigues ES, Sauvage V, Caro V, Diefenbach CF, Zimmermann AM, et al. Parvovirus B19 seroprevalence, viral load, and genotype characterization in volunteer blood donors from southern Brazil. *J Med Virol*. 2019 Jul 25;91(7):1224–31.
 147. Slavov SN, Haddad SK, Silva-Pinto AC, Amarilla AA, Alfonso HL, Aquino VH, et al. Molecular and phylogenetic analyses of human Parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and β -thalassemia major and healthy blood donors. *J Med Virol*. 2012 Oct;84(10):1652–65.
 148. Freitas RB, Monteiro TAF, Silva FMG, Linhares AC. Association between human parvovirus B19 and arthropathy in Belém, Pará, north Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002 Feb;44(1):17–22.
 149. VYSE AJ, ANDREWS NJ, HESKETH LM, PEBODY R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007 Nov 12;135(8):1354–62.
 150. Moosazadeh M, Alimohammadi M, Mousavi T. Seroprevalence and geographical distribution of parvovirus B19 antibodies in pregnant women: A-meta analysis. *J Immunoassay Immunochem*. 2023 Mar 4;44(2):103–16.
 151. Bertoldi A, Colazo Salbetti MB, Rodríguez G, Tenaglia M, Hernández G, Alfaro J, et al. Human parvovirus B19 infection in a pregnant patient resulting in severe hydrops, foetal death and persistent infection. *Access Microbiol*. 2022 Oct 3;4(10).
 152. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017 Mar 15;109(5):311–23.
 153. Gonçalves G, Correia AM, Palminha P, Rebelo-Andrade H, Alves A. Outbreaks caused by parvovirus B19 in three Portuguese schools. *Euro Surveill*. 2005 Jun;10(6):121–4.
 154. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, Bohm S, Hottentrager B, Raab U, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008 Nov 16;136(11):1564–75.
 155. Us T, Ozune L, Kasifoglu N, Akgun Y. The investigation of parvovirus B19 infection in patients with haematological disorders by using PCR and ELISA techniques. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007 Jun;11(3):327–30.
 156. da Costa AC, Bendit I, de Oliveira ACS, Kallas EG, Sabino EC, Sanabani SS. Investigation of human parvovirus B19 occurrence and genetic variability in

- different leukaemia entities. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 Jan;19(1):E31–43.
157. Jitschin R, Peters O, Plentz A, Turowski P, Segerer H, Modrow S. Impact of parvovirus B19 infection on paediatric patients with haematological and/or oncological disorders. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Sep;17(9):1336–42.
 158. Hai An HP, Diem HT, Cuong NT. Parvovirus B19-Associated Anemia in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2019 Oct;51(8):2693–6.
 159. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012 Oct;84(10):1680–96.
 160. Magro CM, Crowson AN, Dawood M, Nuovo GJ. Parvoviral infection of endothelial cells and its possible role in vasculitis and autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2002 Jun;29(6):1227–35.
 161. Obeid Mohamed SO, Osman Mohamed EM, Ahmed Osman AA, Abdellatif Mohamedelmugadam FA, Abdalla Ibrahim GA. A Meta-Analysis on the Seroprevalence of Parvovirus B19 among Patients with Sickle Cell Disease. Vol. 2019, *BioMed Research International*. 2019.
 162. Urio F, George H, Tluway F, Nyambo TB, Mmbando BP, Makani J. Prevalence and factors associated with human parvovirus B19 infection in sickle cell patients hospitalized in Tanzania. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1).
 163. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, et al. Human parvovirus B19 and blood product safety: A tale of twenty years of improvements. Vol. 13, *Blood Transfusion*. 2015.
 164. Marco-Nacional-de-Hemovigilância-2022.
 165. Agi E, Hojjatipour S, Namvar A, Bolhassani A. Impact of Blood Transfusion on the Prevalence of HHpgV-1, HPgV-1, and B19V among Iranian HCV-infected Patients with Hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;
 166. Healy K, Aulin LBS, Freij U, Ellerstad M, Brückle L, Hillmering H, et al. Prevalence of Parvovirus B19 Viremia among German Blood Donations and the Relationship to ABO and Rhesus Blood Group Antigens. *Journal of Infectious Diseases*. 2023;227(10).
 167. Dodd RY. B19: Benign or not? Vol. 51, *Transfusion*. 2011.

8. ANEXOS

8.1 Parecer consubstanciado do projeto prevalência e caracterização molecular da infecção pelo eritrovírus B19V em paciente portadores de doenças hematológicas.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO ERITROVÍRUS B19 EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS

Pesquisador: PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63474122.1.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.700.238

Apresentação do Projeto:

O parvovírus humano B19 (B19V), também conhecido como eritrovírus B19, é um vírus de DNA fita simples, pertencente à família Parvoviridae, que infecta principalmente células precursoras dos eritrócitos da medula óssea, prejudicando a produção eritrocitária. As principais manifestações clínicas associadas a este vírus são eritema infeccioso, artropatia, crise aplásica transitória e aplasia pura de células vermelhas. O desenvolvimento de diferentes tipos de anemias e leucemias (especialmente leucemia linfoblástica aguda) também já foi associado à infecção por B19V. Contudo, dados relacionados a epidemiologia desse vírus entre pacientes com doenças hematológicas são escassos. Este estudo tem como objetivo principal estimar a prevalência e caracterizar molecularmente a infecção pelo B19V em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM. Após aprovação pelo comitê de ética, pacientes portadores de doenças hematológicas serão selecionados por livre demanda para coleta de sangue periférico e de dados sociodemográficos por meio de inquérito epidemiológico. As amostras de sangue serão submetidas a sorologia por meio de um ensaio imunoenzimático para detecção de anticorpos IgG e IgM anti-B19V. Em seguida, as amostras positivas na sorologia serão submetidas a análise molecular por meio das técnicas de Nested-PCR, sequenciamento e filogenia para caracterizar os subtipos virais circulantes. Os prontuários virtuais dos pacientes também serão acessados para coleta de dados clínicos. Com este estudo, espera-se compreender melhor a epidemiologia do B19V em nossa região, a dinâmica de sua infecção e os aspectos clínicos correlatos em pacientes

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 5.700.238

com doenças hematológicas.

Objetivo da Pesquisa:

1. Objetivo geral

Investigar a prevalência da infecção pelo eritrovírus B-19 (B19V) e seus subtipos em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM.

1.1 Objetivos específicos:

- Estimar a prevalência da infecção por B19V em pacientes com doenças hematológicas;
- Identificar molecularmente os subtipos virais circulantes na população estudada;
- Caracterizar sociodemograficamente a população de estudo e identificar os possíveis fatores que possam estar relacionados à suscetibilidade à infecção pelo B19V;
- Avaliar a possível associação do perfil clínico-laboratorial dos pacientes com a infecção pelo B19V.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

No ato da coleta de sangue é o momento em que mais pode haver riscos durante a execução do projeto. A ocorrência mais comum é a formação de hematomas. Todas as coletas serão realizadas por pessoas treinadas e caso o paciente tenha algum desconforto terá atendimento na instituição. E alguns pontos a ter cuidado para evitar situações como essa é, orientar o paciente a pressionar com algodão a parte puncionada, o garrote (equipamento que faz pressão no braço) será solto assim que o sangue começar a fluir no coletor, após a coleta não dobrar o braço, usar blusas com mangas mais frouxas e evitar carregar qualquer peso com o braço que foi realizado a coleta como bolsas e sacolas.

Benefícios

Os dados gerados poderão permitir avaliar se a situação clínica do paciente tem relação com a infecção pelo B19 e se a infecção pode ter algum impacto no prognóstico do paciente. Compreender também a frequência e caracterização dos genótipos circulantes nessa população onde contribui pra questão epidemiológica dessa infecção em pacientes com doenças hematológicas

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 5.700.238

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e contribuirá na investigação epidemiológica do parvovírus humano B19 em pacientes da Instituição. O produto deste trabalho trará novas perspectivas para o acompanhamento dos pacientes do HEMOAM

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados satisfatórios

Projeto Detalhado Brochura do Investigador

TCLE

TALE Adaptado

Termo de Anuência

Declarações de Compromisso do Pesquisador

Declaração de Infraestrutura

Garantia de ressarcimento aos participantes

Garantia de Retorno e Benefícios aos Participante

Declaracao de Sigilo e Patentes

Termo De Compromisso Para Utilização De Dados E Prontuários - TCUD

Carta de Anuência Pesquisador

Recomendações:

Este projeto cumpre as normas legais de desenvolvimento de pesquisa em seres humanos. Desta forma, recomendo aprovação por este comitê.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação por este comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1989871.pdf	13/09/2022 20:34:15		Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_do_setor_DAC.pdf	13/09/2022 20:30:21	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_do_setor_SAME.	13/09/2022	PAULO HENRIQUE	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)

Bairro: Chapada

CEP: 69.050-002

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-0114

Fax: (92)3655-0112

E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 5.700.238

Outros	pdf	20:29:51	RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_do_setor_CPD.pdf	13/09/2022 20:29:14	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_do_setor_Analises_Clinicas.pdf	13/09/2022 20:27:53	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_detalhado.pdf	08/09/2022 12:01:56	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_Gemilson.pdf	02/09/2022 21:09:44	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	02/09/2022 20:59:20	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_Rosangela.pdf	02/09/2022 20:35:37	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_Leo.pdf	02/09/2022 20:35:32	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_Cynthia.pdf	02/09/2022 20:35:26	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_andre.pdf	02/09/2022 20:35:20	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_Anderson.pdf	02/09/2022 20:35:07	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_de_Garantia_Ressarcimento.pdf	02/09/2022 20:34:57	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_De_Garantia_Beneficio.pdf	02/09/2022 20:34:15	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	02/09/2022 20:33:34	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_institucional.pdf	02/09/2022 20:32:33	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Dados_Secundarios.pdf	02/09/2022 20:31:19	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 5.700.238

Outros	Declaracao_de_Sigilo.pdf	02/09/2022 20:29:54	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Outros	Dados_prontuarios_TCUD.pdf	02/09/2022 20:28:58	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/09/2022 20:21:53	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	02/09/2022 20:21:22	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	02/09/2022 20:20:47	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	02/09/2022 20:20:36	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	31/08/2022 17:24:49	PAULO HENRIQUE RODRIGUES DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 14 de Outubro de 2022

Assinado por:
Allyson Guimarães da Costa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

8.2 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Centro de Pesquisa: Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

Projeto: Prevalência e caracterização molecular da infecção pelo Eritrovírus B19 em pacientes portadores de doenças hematológicas.

Pesquisador Responsável: Paulo Henrique Rodrigues de Souza

Pesquisadores colaboradores: Gemilson Soares Pontes (orientador do projeto); Anderson Nogueira Barbosa; Leonardo Calheiros de Oliveira; André Correa de Oliveira; Cinthia Cristina Xerez de Albuquerque; Rosangela Santos de Abreu.

OBJETIVOS DO ESTUDO

Eritrovírus B19, é um vírus que causa uma doença comum na infância e até mesmo na fase adulta e o objetivo é investigar como se encontra a prevalência dessa infecção causada por esse vírus em pacientes portadores de leucemia, linfoma e anemia atendidos na fundação HEMOAM.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em participar do estudo, será coletada 01 única vez sangue do seu braço (sangue periférico) e em seguida este sangue será transportado para o laboratório de Virologia do INPA onde serão feitos os testes laboratoriais. A sorologia será o primeiro teste a ser realizado para detectar se na amostra existe presença de anticorpos anti-B19, caso o resultado seja positivo será realizada mais testes como a extração de DNA, Nested PCR, Sequenciamento e filogenia para averiguar qual tipo de genótipo circulante nos pacientes do HEMOAM. Os registros de doação referentes a você poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do HEMOAM e pela nossa equipe de pesquisadores envolvidos. Será apenas coletado informações específicas para o desenvolvimento do projeto em seu prontuário, como o resultado dos exames de hemograma, idade e sexo entre outras. Seu nome não será revelado em momento algum, ainda que as informações de seu registro de doador sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que poderão ocorrer.

RISCOS

Os riscos de participação neste projeto estão relacionados ao desconforto da punção da veia para a coleta das amostras. Durante a coleta, o(a) senhor(a), poderá sentir nervosismo, e desconforto no local da coleta, é possível que apareça uma mancha vermelha no local, mas é uma reação normal, mesmo assim adotaremos medidas para que não venha acontecer casos como esse, adotando procedimentos de boas práticas de coleta de amostras de sangue, como por exemplo: orienta-lo a pressionar com algodão a parte puncionada, após a coleta não dobrar o braço, usar blusas com mangas mais frouxas e evitar carregar qualquer peso com o braço que foi realizado a coleta como bolsas e sacolas. No caso de ocorrer algum incidente por conta do processo de coleta, o pesquisador responsável estará disponível para assistência médica e indenização adequada, caso seja necessário.

BENEFÍCIOS

Se você participar desta pesquisa, estará contribuindo para um melhor conhecimento e irá gerar dados que permitirão compreender também sobre o Eritrovírus B19 em pacientes portadores de doenças hematológicas ajudando no prognóstico desses pacientes.

ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Pedimos sua autorização para armazenarmos uma amostra de seu sangue e plasma para uma nova avaliação, se precisar, ou para outros exames que porventura sejam necessários para o estudo, e que não estejam aqui previstos. O sangue e plasma coletado ficarão armazenados no laboratório de Virologia do INPA para futuras análises ligadas ao projeto.

ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Se houver alguma intercorrência em relação ao projeto de pesquisa, você deverá falar imediatamente com alguém da equipe, ou, em caso de emergência, poderá contatar diretamente o pesquisador responsável do estudo, Paulo Henrique Rodrigues de Souza, através do telefone (92) 99399-2026. Você tem total liberdade para recusar a participação ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa. Se você decidir que quer interromper a participação no estudo, você deverá informar a equipe, e assim as coletas de material referentes à pesquisa serão interrompidas imediatamente. É de suma importância que você fique ciente que a sua participação neste estudo é totalmente voluntária e ressaltar que seu tratamento e acompanhamento médico, acontecerão independentemente de sua participação neste estudo.

CUSTOS E INDENIZAÇÃO

Você não terá qualquer custo ou qualquer forma de pagamento/remuneração por sua participação neste estudo. Todos os procedimentos realizados exclusivamente com fins de pesquisa não implicarão qualquer gasto para você. Apesar de não haver compensação financeira, ao assinar este termo de consentimento você não estará renunciando a nenhum de seus direitos legais, garantidos na regulação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo um de seus direitos a solicitação de indenização.

ESCLARECIMENTOS

Para obter mais informações sobre esta pesquisa, entre em contato com o pesquisador do estudo (e-mail: phrds.mch22@uea.edu.br) (Paulo Henrique). Caso tenha perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, também pode contar com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (CEP-HEMOAM), pelo telefone (92) 3655-0114 ou e-mail: cep@hemoam.am.gov.br, endereço na Av. Constantino Nery, 4397-Chapada, Bloco A, 2º andar, Sala 13, CEP-HEMOAM, Manaus-AM. O horário de funcionamento do CEP é de 9 às 13 horas, de segunda à sexta.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Eu, _____ concordo em ser Participante da Pesquisa e fazer a doação. Além disso, eu tive oportunidade de tirar dúvidas sobre o estudo e recebi informações suficientes sobre ele; Autorizo o acesso às minhas informações confidenciais; Autorizo o processamento de minhas amostras de sangue e informações; Entendo que receberei uma via deste Termo; Entendo que não receberei de forma alguma qualquer compensação monetária por minha participação neste estudo; E entendo que minha participação é voluntária e que tenho a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento.

Por me considerar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste documento e da pesquisa a ser desenvolvida, livremente dou meu consentimento para acessar e usar os meus dados nas condições descritas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Manaus, ____/____/____

Assinatura do Doador/Participante da Pesquisa

Assinatura da Testemunha

Assinatura do Pesquisador/ Equipe da Pesquisa



Impressão do dedo polegar
Caso não saiba assinar

8.3 Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TALE

Prevalência e caracterização molecular da infecção pelo Eritrovírus B19 em pacientes portadores de doenças hematológicas.

Pesquisador Responsável: Paulo Henrique Rodrigues de Souza

Colaboradores: Gemilson Soares Pontes (orientador do projeto); Anderson NogueiraBarbosa; Leonardo Calheiros de Oliveira; André Correa de Oliveira; Cinthia Cristina Xerez de Albuquerque; Rosângela Santos de Abreu.

Nome do Voluntário: _____



Você está sendo convidado(a) para conversar comigo sobre um assunto muito importante

Você não é obrigado(a) a conversar comigo se não quiser, mas se quiser me contar sobre você, vai ser bem legal. Ah, a qualquer momento você pode sair da conversa, basta falar, que vou entender...



Existe um vírus muito perigoso que pode estar circulando em nosso meio, esse vírus é chamado de Eritrovírus B19 e a forma de transmissão mais comum desse vírus é através de espirros, tosse, coriza ou qualquer outro sintoma respiratório e quando alguém pega ele fica com várias manchas pelo corpo, prejudica a produção do nosso sangue e atualmente estamos investigando se esse vírus está entre os pacientes do HEMOAM.

Sempre que você vem ao HEMOAM, você é atendido por uma equipe de pessoas muito responsável que cuidam de você com muito zelo e carinho. Neste momento, esta equipe gostaria de convidar você a participar de uma pesquisa científica. Pesquisa é uma atividade que nos permite estudar, conhecer e propor soluções para resolver problemas de saúde, como doenças causadas por vírus.



Se você concordar em participar da nossa pesquisa, iremos precisar de um pouquinho do seu sangue. Uma pessoa que é bem treinada irá coletar o sangue do seu bracinho com bastante cuidado. Você sentirá apenas uma leve picada e poderá sentir uma dor leve, que irá passar assim que a agulha for retirada. Também pode aparecer algumas manchinhas no local após algumas horas, mas logo vai sumir. Todo o processo de coleta irá durar menos de 5 minutos. Após a coleta serão feitos testes laboratoriais para saber se você está infectado. Seus pais terão acesso ao resultado.



Sua participação nesse estudo será de grande importância para combater este vírus. Desta forma você estará ajudando a saúde pública e também a ciência. Lembramos que sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você poderá recusar a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem nenhum problema. Seu nome, documentos e dados não serão revelados para outra pessoa, nem mesmo quando os resultados dessa pesquisa for divulgados. Somente pessoas autorizadas poderão visualizar.



Caso tenha alguma pergunta, é só falar.



Nós estimulamos a você e responsável a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Se quiser falar conosco, por favor, entre em contato por ligação ou mensagem de texto para o pesquisador Paulo Henrique e-mail: phrds.mch22@uea.edu.br

Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante deste estudo, também pode contar com outra forma de esclarecimento, com Comitê de Ética da Fundação HEMOAM, pelo telefone (92) 3655-0114 ou e-mail: cep@hemoam.am.gov.br.

CONSENTIMENTO APÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, por me considerar devidamente informados e esclarecido sobre o conteúdo deste documento e da pesquisa a ser desenvolvida, livremente dou meu consentimento para inclusão como participante da pesquisa e atesto que me foi entregue uma cópia desse documento.

Assinatura do Menor
Participante

_____-_____-_____
Data

Impressão do dedo
polegar caso não
saiba assinar

Assinatura dos Pais ou Responsável

_____-_____-_____
Data

Impressão do dedo
polegar caso não
saiba assinar

Assinatura do Pesquisador(a) Responsável

_____-_____-_____
Data