

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BIANCA LARISSA SILVA BOAVENTURA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPOS SANGUÍNEOS E DIFERENTES ETAPAS DA
INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

UBERLÂNDIA

2022

BIANCA LARISSA SILVA BOAVENTURA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPOS SANGUÍNEOS E DIFERENTES ETAPAS DA
INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina, pelo
Curso de Graduação em Biomedicina
da Universidade Federal de
Uberlândia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando
Moreira Izidoro

UBERLÂNDIA

2022

BIANCA LARISSA SILVA BOAVENTURA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPOS SANGUÍNEOS E DIFERENTES ETAPAS DA
INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina, pelo
curso de Graduação em Biomedicina
da Universidade Federal de
Uberlândia.

BANCA EXAMINADORA

Luiz Fernando Moreira Izidoro (Orientador)
Universidade Federal de Uberlândia-
Faculdade de Medicina

Eliane Pereira Mendonça
Universidade Federal de Uberlândia-
Faculdade de Medicina Veterinária

Tárika Gonçalves do Carmo Oliveira
Universidade Estadual de Campinas-Pós
Graduação em Biologia Celular

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à minha mãe Bel, por sempre ter acreditado em mim, por ter me apoiado desde o início dessa jornada e por ser o meu porto seguro. Gostaria de agradecer também a todos os meus amigos, que se tornaram a minha família aqui nessa cidade e agradecer em especial à Ju, por ter passado por essa jornada do TCC junto comigo e por estar sempre ali pra me ouvir e me ajudar a distrair nos raros momentos livres. Agradeço à minha amiga Ula, por sempre me dizer que eu conseguia e sempre estar lá por mim quando mais precisava. Quero agradecer também às minhas primas Isabella, Yara e Ariane, que sempre estavam dispostas a me ouvir e me dar forças pra continuar, mesmo estando longe. E por fim, eu quero deixar um agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Fernando Moreira Izidoro, por ter me acolhido como sua orientanda e por ter tido uma paciência e graciosidade incrível durante esse processo. Escrever um TCC sempre vem com os seus desafios, e eu me deparei com um número grande deles por ter que dividir meu tempo entre meu projeto e meu trabalho. Mas sou muito grata por ter encontrado um orientador que entendeu a minha realidade e me ajudou a passar por estes desafios e a me graduar. Muito obrigada!

RESUMO

Os grupos sanguíneos (GS) são definidos por antígenos presentes na superfície de hemácias. Clinicamente, dois GS têm relevância: o sistema ABO e o fator Rh. É bastante discutida na comunidade científica a relação entre os GS e a infecção por determinados patógenos. Com o advento da pandemia de Covid-19, causada pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2), questiona-se se haveria alguma associação entre GS e as diferentes etapas da infecção pelo novo Coronavírus. Assim, o presente trabalho buscou investigar essa associação. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados, o que resultou em 44 artigos analisados. Considerou-se trabalhos publicados entre 01/20 e 12/21, sem restrições regionais, dado fato dos GS serem uma herança genética. Os trabalhos têm visões divergentes, ora mostrando associação, ora evidenciando ausência de relação estatisticamente significativa. Muitos estudos sugerem maior susceptibilidade à infecção e maior severidade de manifestações clínicas em indivíduos de grupo sanguíneo A, ao passo que indivíduos de tipo sanguíneo O parecem apresentar proteção à infecção pelo novo Coronavírus; entretanto, os mecanismos associados a tais observações precisam ser melhor esclarecidos via estudos pré-clínicos e algumas limitações podem impedir a obtenção de dados mais robustos.

Palavras-chave: Covid-19. Tipo sanguíneo. SARS-CoV-2. ABO

ABSTRACT

Blood groups (BG) are defined by antigens present on the surface of red blood cells. Clinically, two BG are relevant: the ABO and the Rh systems. The relationship between BG and infection by certain pathogens is widely discussed in the scientific community. With the advent of the Covid-19 pandemic, caused by the New Coronavirus (SARS-CoV-2), it is questioned whether there is any association between BG and the different stages of infection by the new coronavirus. Thus, the present work sought to investigate this association. For that, a bibliographic review was performed in databases, which resulted in 44 analyzed articles. Works published between 20/01 and 21/12 were considered, without regional restrictions, given the fact that BG are a genetic inheritance. The works have divergent views, sometimes showing association, sometimes showing absence of statistically significant relationship. Many studies suggest greater susceptibility to infection and greater severity of clinical manifestations in individuals with blood group A, while individuals with blood type O seem to be protected against infection by the new Coronavirus; however, the mechanisms associated with such observations need to be better clarified through preclinical studies and some limitations may prevent obtaining more robust data, in order to prove the existence or non-existence of this correlation.

Keywords: Covid-19. Blood type. SARS-CoV-2. ABO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISM) (PAGE et al., 2021)	18
Figura 2: O poder protetivo dos anticorpos sanguíneos contra a infecção pelo SARS-Cov-2.	30
Figura 3: O poder protetivo da downregulation de receptores ACE2 em indivíduos do tipo O	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos estudos selecionados. NI: Não Informado.....	21
Tabela 2: Distribuição dos grupos sanguíneos por países.	27
Tabela 3: Resultados de correlação entre os trabalhos incluídos.....	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11

2 JUSTIFICATIVA.....15

3 OBJETIVOS.....16

 3.1 OBJETIVO GERAL..... 16

 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 16

4 METODOLOGIA 17

 4.1 FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE PESQUISA 17

 4.2 TRIAGEM DO ESTUDO E EXTRAÇÃO DE DADOS..... 17

 4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO (INCLUSÃO/EXCLUSÃO)..... 17

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 18

6 CONCLUSÃO 35

7 REFERÊNCIAS.....36

1 INTRODUÇÃO

O tipo sanguíneo é definido de acordo com a natureza do antígeno presente na superfície da membrana das células eritrócitárias, sendo este, uma estrutura macromolecular que pode ser constituída por proteínas, glicoproteínas ou carboidratos. Esses antígenos realizam diversas funções, como estrutural, de transporte, ancoragem, enzimática, e regulação do sistema complemento (BONIFÁCIO e NOVARETTI, 2009; TORMEY e HENDRICKSON, 2019).

Atualmente, são reconhecidos cerca de 360 tipos de antígenos eritrocitários, sendo que 322 deles estão agrupados em 36 grupos sanguíneos (STORRY *et al.*, 2019). Os antígenos que possuem maior importância clínica são aqueles que fazem parte do sistema ABO, sendo que o primeiro deles foi descrito em 1900 pelo patologista austríaco Karl Landsteiner, seguido pelo fator Rh (GIANGRANDE, 2000; THORNTON e GRIMSLEY, 2019) e se conectam a um precursor acoplado na membrana dos eritrócitos, o antígeno H, fundamental para a caracterização do sistema ABO.

Do ponto de vista genético, o locus ABO está localizado no braço longo do cromossomo 9 (9q34.1-q34), possui 3 alelos: A, B e O. O alelo A codifica uma glicosiltransferase, enzima que adiciona terminalmente uma molécula de N-acetilgalactosamina ao antígeno H, originando o antígeno A na membrana do eritrócito, e com isso o tipo sanguíneo A. Já o alelo B, pela ação da mesma enzima, codifica a inserção de uma molécula de D-galactose na extremidade do antígeno H, formando o antígeno B e o respectivo tipo sanguíneo B. Indivíduos que expressam a presença de ambos os alelos apresentam os dois açúcares incorporados na antígeno H e consequentemente são reconhecidos como portadores do tipo sanguíneo AB. Enquanto o alelo O possui a enzima glicosiltransferase inativa, não codificando nenhum antígeno, de modo que os indivíduos portadores dessa condição expressam na membrana do eritrócito apenas o antígeno H, sendo assim desprovidos de antígenos A e B e reconhecidos como

portadores do tipo sanguíneo O (BETHESDA, 2005).

No início da década de 90, pela primeira vez, foi levantada a possibilidade desses antígenos do grupo ABO estarem de alguma maneira relacionados com algumas infecções causadas por microrganismos, pois de acordo com a pesquisa desenvolvida por Borén e colaboradores, a presença de antígenos do grupo sanguíneo Lewis (especialmente Le^b), nas células do trato gastrointestinal atuariam como receptores para a bactéria *Helicobacter pylori*, facilitando a entrada desse germe nesse tecido, potencializando o processo de infecção (BORÉN *et al.*, 1993).

Em 2003, outro estudo sobre a mesma temática, foi publicado, mas correlacionando antígenos sanguíneos a uma infecção causada pelo vírus Norwalk ou Novovírus, que leva o paciente infectado a uma gastroenterite aguda. Lindesmith e colaboradores evidenciaram ligação desse vírus ao antígeno H – em especial em indivíduos portadores do grupo sanguíneo O, aumentando, com isso, a susceptibilidade à infecção (LINDESMITH *et al.*, 2003).

Em 2005, foi realizada a primeira correlação entre antígenos sanguíneos e o vírus SARS-CoV, um vírus respiratório derivado de morcegos. Após um aumento no número de infecções por esse vírus em Hong Kong, o autor leva em consideração os dois trabalhos mencionados acima e investiga se essas infecções poderiam com tipo sanguíneo. As pesquisas apontaram que o número de infectados do tipo sanguíneo O era significativamente menor quando comparado aos outros tipos sanguíneos entre os pacientes estudados. Apesar de tal observação, os autores não propuseram um mecanismo conclusivo que justificasse a menor susceptibilidade à infecção nesses pacientes (CHENG *et al.*, 2005)

Três anos depois, surge o primeiro trabalho que teoriza o papel específico da proteína S (também conhecida como “*Spike*”), uma proteína de membrana característica do coronavírus que é responsável pela ligação e sua entrada na célula hospedeira, correlacionando com os tipos sanguíneos durante o processo de infecção viral (GUILLON *et al.*, 2008).

Em dezembro de 2019 começam a surgir casos de pneumonia sem causas comprovadas na região de Wuhan, na China (ZHU *et al.*, 2020). Em fevereiro de 2020, uma nova cepa de coronavírus foi identificada como a

causa, passando a ser chamada de “SARS-Cov-2” ou “novo coronavírus”.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples e sentido positivo (+ssRNA), pertencente à linhagem B do gênero Beta-coronavírus da família Coronaviridae (NAQVI *et al.*, 2020). O vírus utiliza receptores de membrana para entrada na célula hospedeira, mais precisamente o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2 ou ACE2) (YAN *et al.*, 2020), que está presente em vários tecidos como traquéia, rins, intestino delgado, pâncreas, vasos sanguíneos e outros tecidos, porém, o tropismo do vírus é maior nos pulmões (LIU, J. *et al.*, 2021).

De acordo com os estudos desenvolvidos por Hatmal *et al.* (2020), por possuir uma maneira um pouco mais diferente e estável de se ligar e entrar nas células hospedeiras, o SARS-Cov-2 é mais infectante e mais virulento. As manifestações mais comuns da infecção por esse vírus são sintomas respiratórios como febre, tosse seca, e até mesmo dispneia. Casos mais severos chegam a apresentar sepse, infecções secundárias e até mesmo falência múltipla de órgãos (HUANG *et al.*, 2020).

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde, considerando a trajetória crescente no número de novos casos da doença e o número de óbitos, eleva a infecção por esse vírus para um status de pandemia, algo que viria alterar profundamente a vida de praticamente todas as pessoas do mundo e ocasionando milhões à óbito (CHAMS *et al.*, 2020).

Com o surgimento da Covid-19, doença provocada pela infecção do SARS-Cov-2 e, devido ao enorme impacto por ela causada na área da saúde, além dos transtornos sociais e psicológicos causados pela pandemia, não demorou muito para que pesquisadores e indústrias farmacêuticas colocassem o máximo de esforço para obter informações sobre este vírus e principalmente como combatê-lo (CIOTTI *et al.*, 2022).

Devido à sua grande semelhança estrutural com os outros tipos de coronavírus já estudados, logo trabalhos como o de Guillion foram citados e foi levantada a possibilidade de que a associação entre tipos sanguíneos e infecção também pudesse ocorrer neste novo coronavírus.

Em contrapartida, desde então, há muitas controvérsias ao redor desta associação, pois diversos estudos alegam de forma categórica a susceptibilidade à infecção considerando o tipo sanguíneo, já outros autores

fazem contraponto. Considerando estas argumentações, o propósito deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a partir de trabalhos publicados sobre essa temática, durante o período de 2020 e 2021, e investigar se é possível comprovar a existência ou não, de uma correlação entre tipo sanguíneo e o processo de infecção pelo SARS-Cov-2.

2 JUSTIFICATIVA

Com consequências nunca antes vistas e impactos em número de óbitos, econômicos, sociais, mentais, causados pelo isolamento e luto, tornou-se de extrema urgência a necessidade de compreender os mecanismos associados à infecção pelo SARS-CoV-2 uma vez que este conhecimento permite um manejo específico e medidas terapêuticas mais focadas. Como uma relação entre tipos sanguíneos outros coronavírus já foram previamente estabelecidas por alguns trabalhos, o questionamento se essa relação também se estenderia ao novo coronavírus surgiu imediatamente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a relação entre grupos sanguíneos e diferentes etapas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2

3.2 Objetivos Específicos

- Investigar a relação entre grupos sanguíneos e susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 e possíveis mecanismos associados;
- Investigar a relação entre grupos sanguíneos e positividade a testes diagnósticos que confirmem a presença de SARS-CoV-2 numa amostra biológica;
- Investigar a relação entre grupos sanguíneos e desenvolvimento da Covid-19;
- Investigar a relação entre grupos sanguíneos e óbitos por consequência da Covid-19.

4 METODOLOGIA

4.1 Fontes de dados e estratégia de pesquisa

Foi feita uma busca sistemática por artigos publicados entre janeiro de 2020 e dezembro de 2021 nas bases de dados PubMed, Science Direct e LitCovid, utilizando os seguintes descritores: “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “ABO” e “blood group”, separados apenas por vírgula. Não houve nenhuma restrição de idioma ou região, tendo em vista que o grupo sanguíneo é uma herança genética, buscou-se não restringir estudos quanto às regiões dada a possibilidade de se ter uma análise multirracial, anulando-se, com isso, interferências associadas a genótipos.

4.2 Triagem do estudo e extração de dados

O software “EndNote X9” foi utilizado para gerenciar o processo de triagem dos artigos encontrados na busca, atuando na identificação e remoção de duplicatas. Em adição, todos os artigos foram revisados manualmente com a finalidade de diminuir o risco de duplicatas adicionais.

4.3 Critérios de seleção (inclusão/exclusão)

Após a eliminação das duplicatas, os critérios de exclusão empregados foram, em ordem: artigos que não abordavam a associação entre grupos sanguíneos e as diferentes etapas da infecção pelo SARS-CoV-2 no título ou no resumo, artigos que não tinham pelo menos um dos descritores presentes em seu título e artigos sem um texto completo disponível para acesso.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante a pesquisa inicial nas 3 bases de dados citadas, o número total de artigos encontrados foi de 186.157. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão demonstrados na figura 1, o número final de artigos trabalhados nessa revisão foi estabelecido como 44.

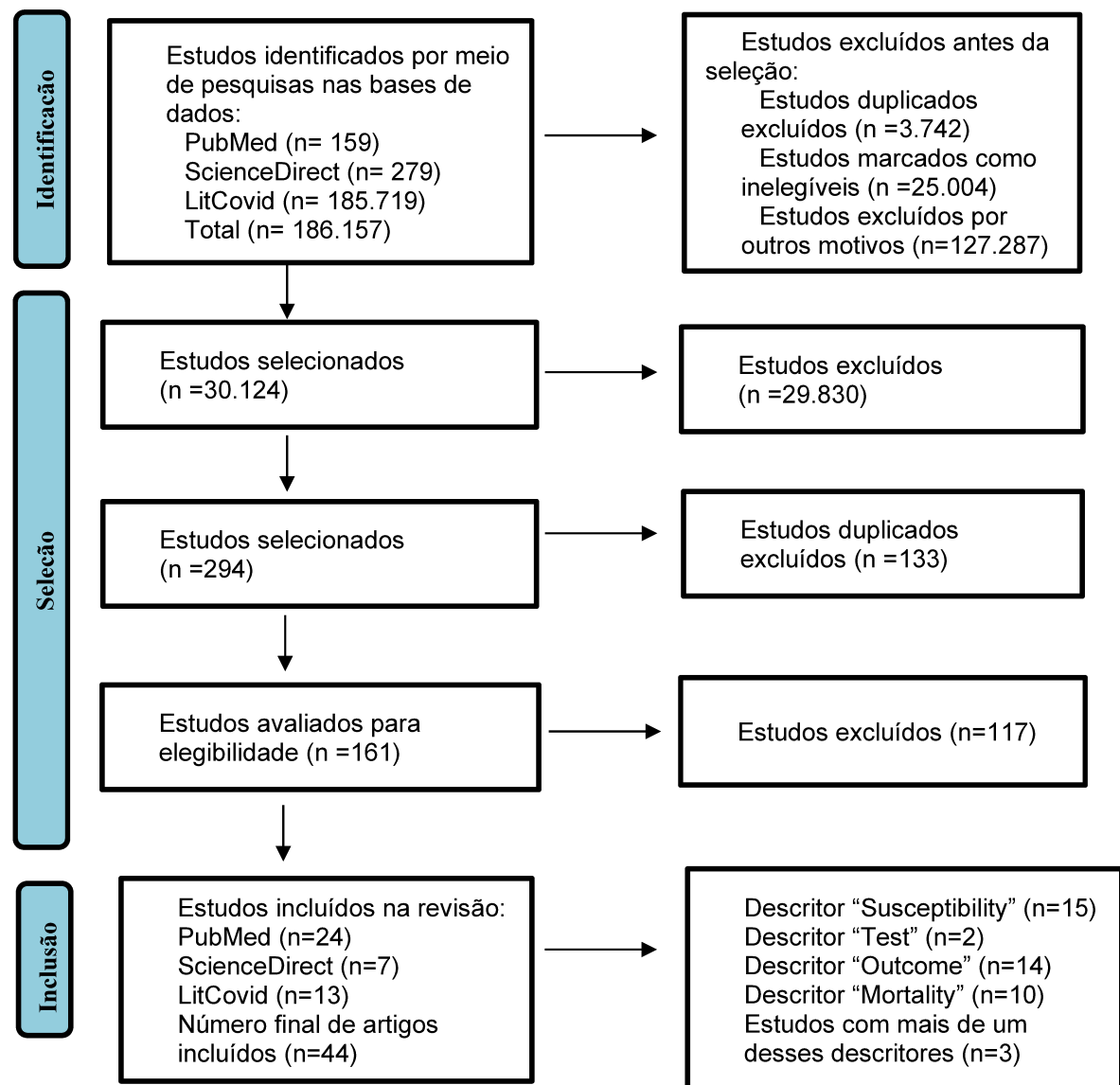


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic

O primeiro corte realizado foi a presença de artigos duplicados dentro deste número inicial. O segundo corte aconteceu a fim de reduzir o número considerável de artigos resgatados nas bases de dados usando os descritores escolhidos. Dessa forma, escolhemos refazer a busca na base de dados “LitCovid”, que trouxe um número maior de artigos na busca inicial, e utilizar apenas os descritores “blood group” e “ABO”. A justificativa é o fato que essa base de dados é específica para artigos relacionados à Covid-19, e após análise, pudemos perceber que muitos dos artigos filtrados na busca inicial falavam apenas de Covid-19 de uma forma geral, e não se associavam com o tema. Com esse corte, 25.004 artigos foram marcados como inelegíveis.

O segundo e o terceiro cortes foram efetuados com a finalidade de excluir artigos que não se relacionavam com o tema deste trabalho. Neste caso, a sua grande maioria era composta por artigos que tratavam apenas sobre a infecção pelo coronavírus, sem fazer a correlação com os grupos sanguíneos, portando se tornando inelegíveis.

Apesar do terceiro corte, analisando os 30.124 artigos restantes, pode-se perceber que alguns artigos ainda tinham como assunto apenas a Covid-19 ou o vírus SARS-CoV-2, e não falavam sobre a associação com tipo sanguíneo. Por esse motivo, um quarto corte foi aplicado, pesquisando apenas os descritores “blood group” e “ABO”, e chegando a um número de 294 artigos. Para ter certeza da veracidade do corte, todos os títulos de todos os 29.673 artigos excluídos foram checados manualmente e constatado que não falavam sobre grupo sanguíneo ou grupo ABO, logo, não se encaixavam no tema. Desse número de 294 artigos, foi feito um quinto corte para retirada de duplicados novamente, chegando a um número de 161 artigos avaliados para elegibilidade.

Todos esses 161 artigos se encaixavam no tema deste trabalho, mas por ainda ser um número significativo de artigos para análise e por não se encaixar no número máximo de referências exigidos para publicação, uma nova metodologia de corte foi aplicada. A ideia para este corte foi de proporcionar uma noção geral sobre a correlação entre o tipo sanguíneo e a infecção pelo SARS-CoV-2, ou seja, demonstrar se essa correlação é significativa em todas as fases, desde a susceptibilidade à infecção, a probabilidade de posituação de testes, o

desenvolvimento da doença, até à mortalidade. Com isso, 4 novos descritores foram aplicados: “susceptibility”, “test”, “outcome” e “mortality”, chegando a um número final de 44 artigos incluídos nesta revisão bibliográfica.

Dentre os artigos selecionados, vinte e oito deles se classificam como estudos retrospectivos, seis são revisões bibliográficas, cinco cartas ao editor, dois estudos de caso controle, um epidemiológico, um de coorte e uma pesquisa baseada em questionário. Foi possível perceber uma grande variação em relação ao número total de pacientes analisados nos trabalhos, com o menor número de amostras sendo 46, e o maior 4.968 pacientes.

Entre os artigos que mencionavam uma idade média dos pacientes estudados, pode-se observar uma variação de 7.9 a 77 anos. Pacientes homens e mulheres também foram quantificados em alguns dos trabalhos, além da porcentagem de pacientes que foram a óbito durante as pesquisas. A porcentagem de tipos sanguíneos, assim como a prevalência entre eles também foi coletada e estão presentes da Tabela 1, que segue abaixo.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados. NI: Não Informado.

Primeiro autor e ano	AL-ANSARI <i>et al.</i> (2021)	(ALMADHI <i>et al.</i> , 2021)	(AL-YOUHA <i>et al.</i> , 2021)	(ANSARI-LARI e SAADAT, 2021)	(AYATOLLAHI <i>et al.</i> , 2021)	(BARI <i>et al.</i> , 2021)
País	Arábia Saudita	Bahrain	Kuwait	Irã	Irã	Paquistão
Tipo de Estudo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Carta ao editor	Retrospectivo	Retrospectivo
N Total	90	2334	3.305	NI	1.554	66
Idade Média	58	NI	42	NI	56.6	7.9
 (%)	28 (31.1)	NI	1.017 (30.8)	NI	740 (47.6)	28 (42.4)
 (%)	62 (68.9)	NI	2.288 (69.2)	NI	814 (52.4)	38 (57.6)
Mortes (%)	20 (22.2)	NI	151 (4.6)	NI	287 (18.5)	0
Tipo A (%)	20 (22.2)	513 (21.9)	843 (25.5)	NI	472 (30.4)	17 (25.8)
Tipo B (%)	24 (26.7)	644 (27.5)	956 (28.9)	NI	436 (28.1)	23 (34.9)
Tipo AB (%)	5 (5.6)	117 (5.0)	281 (8.5)	NI	112 (7.3)	1 (4.3)
Tipo O (%)	41 (45.6)	1060 (45.4)	1225 (37.1)	NI	534 (34.4)	25 (37.9)
Frequência	O>B>A>AB	O>B>A>AB	O>B>A>AB	NI	O>A>B>AB	O>B>A>AB

(BEHBOUDI <i>et al.</i> , 2021)	(BHATTACHARJE E <i>et al.</i> , 2020)	(CHEGNI <i>et al.</i> , 2020)	(COLUK <i>et al.</i> , 2021)	(COVALI <i>et al.</i> , 2021)	(FAN <i>et al.</i> , 2020)	(FAROUG MOHAMED <i>et al.</i> , 2021)	(GÖKER <i>et al.</i> , 2020)
Irã	Índia	Irã	Turquia	Romênia	China	Sudão	Turquia
Retrospectivo	Revisão bibliográfica	Carta ao Editor	Retrospectivo	Retrospectivo	Caso-controle	Retrospectivo	Retrospectivo
148	NI	94	211	46	105	100	186
55.4	NI	NI	NI	27.8	56.8	NI	42
68 (45.9)	NI	21 (22.3)	NI	46 (100)	50 (47.6)	44 (44)	86 (46.2)
80 (54.1)	NI	73 (77.7)	NI	0	55 (52.4)	56 (56)	100 (53.8)
51 (34.5)	NI	94 (100)	NI	NI	NI	NI	NI
38 (26)	NI	34 (44.7)	101 (47.9)	24 (52.2)	45 (42.8)	30 (30)	106 (57)
52 (35.6)	NI	17 (22.4)	32 (15.2)	10 (21.7)	28 (26.7)	15 (15)	20 (10.8)
16 (10.9)	NI	4 (5.3)	9 (4.2)	3 (6.5)	9 (8.5)	9 (9)	14 (7.5)
40 (27.5)	NI	21 (27.6)	69 (32.7)	9 (19.6)	23 (21.9)	46 (46)	46 (24.8)
B>O>A>AB	NI	A>O>B>AB	A>O>B>AB	A>B>O>AB	A>B>O>AB	O>A>B>AB	A>O>B>AB

(GOLINELLI, 2021)	(HALIM <i>et al.</i> , 2021)	(ISHAQ <i>et al.</i> , 2021)	(KABRAH, ABUZERR, <i>et al.</i> , 2021)	(KABRAH, KABRAH <i>et al.</i> , 2021)	(KERBAGE <i>et al.</i> , 2021)	(KIM <i>et al.</i> , 2021)	(KOMAL <i>et al.</i> , 2021)
Itália	Bangladesh	Paquistão	Arábia Saudita	Arábia Saudita	Líbano	EUA	Paquistão
Carta ao editor	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Revisão bibliográfica	Caso-controle	Revisão bibliográfica	Pesquisa baseada em questionário
NI	771	1.067	285	16 estudos	404	9 estudos	305
NI	NI	47.8	44.5	NI	64	NI	30
NI	NI	355 (33.2)	145 (50.9)	NI	154 (32.5)	NI	99 (32.4)
NI	NI	712 (66.7)	140 (49.1)	NI	320 (67.5)	NI	206 (67.5)
NI	NI	113 (10.5)	4 (1.4)	NI	NI	NI	NI
NI	288 (37.35)	202 (18.9)	81 (28.4)	NI	172 (42.6)	NI	77 (25.4)
NI	134 (17.38)	295 (27.6)	43 (15.1)	NI	53 (13.1)	NI	101 (33.1)
NI	204 (26.5)	49 (4.5)	11 (3.9)	NI	24 (6)	NI	51 (16.7)
NI	145 (18.81)	521 (48.8)	150 (52.6)	NI	155 (38.3)	NI	76 (24.9)
NI	A>AB>O>B	O>B>A>AB	O>A>B>AB	NI	A>O>B>AB	NI	B>A>O>AB

(KUMAR <i>et al.</i> , 2021)	(LATZ <i>et al.</i> , 2020)	(LEHRER e RHEINSTEIN, 2021)	(LEVI <i>et al.</i> , 2020)	(LIU, N. <i>et al.</i> , 2021)	(MAHMUD <i>et al.</i> , 2021)	(MATZHOLD <i>et al.</i> , 2021)	(MAY <i>et al.</i> , 2021)
EUA	EUA	EUA	Brasil	China	Bangladesh	Austria	EUA
Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Carta ao editor	Revisão Bibliográfica	Retrospectivo	Retrospectivo	Carta ao Editor
3.563	1.289	720	2.037	10 estudos	438	336	165
67	56.6	58	NI	NI	39.8	77	57
1.675 (47)	872 (67.7)	351 (48.8)	NI	NI	180 (41.1)	187 (55.3)	65 (39)
1.888 (53)	417 (32.3)	369 (51.2)	NI	NI	258 (58.9)	151 (44.7)	100 (61)
NI	89 (6.9)	76 (10.5)	NI	NI	5 (1.3)	78 (23)	32 (19)
1.301 (36.5)	440 (34.2)	323 (44.9)	816 (40.1)	NI	144 (32.8)	151 (44.9)	56 (34)
377 (10.6)	201 (15.6)	66 (9.2)	237 (11.6)	NI	148 (33.7)	54 (16.1)	30 (18)
133 (3.7)	61 (4.7)	23 (3.2)	71 (3.5)	NI	52 (11.9)	31 (9.2)	8 (5)
1.752 (49.2)	587 (45.5)	308 (42.8)	913 (44.8)	NI	94 (21.5)	100 (29.8)	71 (43)
O>A>B>AB	O>A>B>AB	A>O>B>AB	O>A>B>AB	NI	B>A>O>AB	A>O>B>AB	O>A>B>AB

(MUÑIZ-DIAZ <i>et al.</i> , 2021)	(NALBANT <i>et al.</i> , 2021)	(PADHI <i>et al.</i> , 2020)	(PAUL <i>et al.</i> , 2020)	(RAHIM <i>et al.</i> , 2021)	(RANA <i>et al.</i> , 2021)	(SAINZ BUENO <i>et al.</i> , 2021)	(SERTBAS <i>et al.</i> , 2021)
Espanha	Turquia	Índia	EUA	Paquistão	India	Espanha	Turquia
Coorte	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Epidemiológico	Retrospectivo	Retrospectivo
854	313	NI	249	1.935	2.586	1.287	3.551
45	57.7	NI	70	39.7	NI	NI	57.5
516 (60.5)	145 (46.3)	NI	128 (51.4)	607 (31.4)	NI	786 (30.3)	1.651 (47.8)
338 (39.5)	168 (53.7)	NI	121 (48.6)	1.328 (68.6)	NI	1.800 (69.7)	1.854 (52.2)
NI	0	NI	118 (47.3)	NI	NI	317 (12.2)	798 (22.4)
403 (47.1)	147 (47)	NI	87 (35)	523 (27)	774 (29.9)	544 (42.3)	1.673 (44.1)
65 (7.6)	44 (14)	NI	43 (17.2)	694 (35.9)	1.081 (41.8)	154 (12)	548 (15.8)
32 (3.7)	22 (7)	NI	9 (3.7)	490 (11.8)	183 (7)	54 (4.2)	279 (7.7)
354 (41.4)	99 (32)	NI	110 (44.2)	228 (25.3)	548 (21.1)	535 (41.6)	1.051 (32.4)
A>O>B>AB	A>O>B>AB	NI	O>A>B>AB	B>A>O>AB	B>A>O>AB	A>O>B>AB	A>O>B>AB

(SHIBEEB e KHAN, 2021)	(SILVA-FILHO <i>et al.</i> , 2020)	(SZYMANSKI <i>et al.</i> , 2021)	(TAMAYO-VELASCO <i>et al.</i> , 2021)	(YAYLACI <i>et al.</i> , 2020)	(ZHAO <i>et al.</i> , 2021)
Qatar	Brasil	EUA	Espanha	Turquia	China
Revisão bibliográfica	Revisão bibliográfica	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
NI	NI	4.968	108	397	2.173
NI	NI	62.1	71.5	47.1	NI
NI	NI	2.562 (51.6)	40 (52.9)	221 (55.7)	NI
NI	NI	2.406 (48.4)	33 (47.1)	176 (44.3)	NI
NI	NI	1.146 (23.1)	17 (23.3)	29 (7.3)	206 (9.4)
NI	NI	1.473 (29.6)	59 (54.6)	201 (50.6)	797 (36.7)
NI	NI	846 (17)	10 (9.3)	55 (13.9)	577 (26.5)
NI	NI	204 (4.1)	4 (3.7)	21 (5.3)	232 (10.7)
NI	NI	2.445 (49.2)	35 (32.4)	119 (30.3)	567 (26)
NI	NI	O>A>B>AB	A>O>B>AB	A>O>B>AB	A>B>O>AB

No que diz respeito ao país onde os estudos foram conduzidos, temos artigos publicados nas Américas, África, Europa e Ásia, sendo sete deles nos Estados Unidos da América, cinco na Turquia, quatro no Irã e Paquistão, três em Índia, Espanha, China e Arábia Saudita, dois no Brasil e Bangladesh, e um no Sudão, Romênia, Qatar, Líbano, Kuwait, Itália, Bahrain e Áustria. A prevalência dos tipos sanguíneos apresentados em cada país foi calculada e pode ser vista na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos grupos sanguíneos por países.

País	A(%)	B(%)	AB(%)	O(%)	Prevalência
Arábia Saudita	27%	17.9%	4.2%	51%	O>A>B>AB
Áustria	44.9%	16.1%	9.2%	29.8%	A>O>B>AB
Bahrain	21.9%	27.5%	5.0%	45.4%	O>B>A>AB
Bangladesh	35.8%	23.3%	20.3%	19.8%	A>B>AB>O
Brasil	40.1%	11.6%	3.5%	44.8%	O>A>B>AB
China	37%	26.5%	10.5%	25.9%	A>B>O>AB
Espanha	69.4%	15.9%	6.2%	63.8%	A>O>B>AB
EUA	33.6%	14.3%	4%	48.1%	O>A>B>AB
Índia	29.9%	41.8%	7%	21.1%	B>A>O>AB
Irã	30.2%	28.1%	7.3%	33.1%	O>A>B>AB
Kuwait	25.5%	28.9%	8.5%	37.1%	O>B>A>AB
Líbano	42.6%	13.1%	6%	38.3%	A>O>B>AB
Paquistão	24.2%	33%	17.5%	25.2%	B>O>A>AB
Romênia	52.2%	21.7%	6.5%	19.6%	A>B>O>AB
Sudão	30%	15%	9%	46%	O>A>B>AB
Turquia	47.8%	15%	7.4%	29.7%	A>O>B>AB

Como é possível observar na Tabela 2, a prevalência de um tipo sanguíneo altera de país para país, o que pode ser explicado por herança genética. Se um estudo é conduzido em indivíduos de apenas uma raça, pode acabar criando um resultado enviesado.

Esta preocupação é levantada por alguns trabalhos incluídos nesta revisão, como em um estudo conduzido no Paquistão, trazendo como resultados que pessoas do tipo sanguíneo B são mais susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2. Porém, o Paquistão faz parte de uma das únicas regiões do mundo onde existe uma prevalência maior de pessoas do tipo sanguíneo B (RAHIM et al., 2021).

Da mesma maneira, um estudo conduzido em mulheres grávidas na Romênia traz que o maior número de mulheres infectadas eram do tipo A, porém os próprios autores já fazem a associação com a prevalência maior deste tipo dentre a população romena, e consideram o resultado não significativo (COVALI et al., 2021).

Portanto, é importante salientar que existe a necessidade da condução de

pesquisas envolvendo uma população de pacientes que seja multirracial, com o objetivo de considerar possíveis disparidades raciais e diferenças na prevalência de tipos sanguíneos na hora de analisar a correlação com a infecção pelo SARS-CoV-2 (PAUL et al., 2020).

Das 44 publicações analisadas neste trabalho, 29 alegaram existir algum nível de correlação entre o tipo sanguíneo e a infecção pela Covid-19 e 15 argumentaram contra essa associação. Desse modo, alguns fatos foram hipotetizados; se existe essa conexão, em qual momento ela se manifesta? É possível uma pessoa ser mais susceptível ou não a se infectar pelo SARS-Cov-2? Na possibilidade de positividade de testes? Durante algum ponto do desenvolvimento da infecção? Ou influencia na mortalidade, uma vez que o paciente se infecta? As respostas apresentadas nos estudos incluídos neste trabalho estão presentes na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de correlação entre os trabalhos incluídos.

Existe alguma correlação?

	Sim	Não
Susceptibilidade	14	2
Teste	1	1
Desenvolvimento	6	9
Mortalidade	8	3
Total	29	15

Sobre a Susceptibilidade

A maioria dos trabalhos acerca da correlação entre o tipo sanguíneo e a infecção pela Covid-19 vão tratar diretamente da parte anterior ao paciente ser propriamente infectado pelo vírus, ou seja, se o tipo sanguíneo de um indivíduo pode o tornar mais vulnerável ou até mesmo agir como uma proteção à infecção pelo SARS-CoV-2 a nível celular.

Alguns dos artigos argumentam que o tipo sanguíneo não tem influência nesta fase do processo de infecção, pois ainda não existe nenhum dado concreto para

comprovar esta influência (BEHBOUDI *et al.*, 2021; KABRAH, ABUZERR, *et al.*, 2021), porém como citado na tabela 3, a maioria deles traz que existe sim algum tipo de correlação.

Os resultados encontrados variam acerca de qual tipo sanguíneo atua nesta parte da susceptibilidade, porém a sua maioria traz que: O tipo sanguíneo A é mais susceptível a ter suas células infectadas pelo vírus e o tipo sanguíneo O possui maiores mecanismos de proteção contra esta entrada.

Para entrar na célula hospedeira, o SARS-CoV-2 utiliza a sua glicoproteína transmembrana S (ou *spike*). Esta proteína S contém duas subunidades, S1 e S2, sendo que a S2 geralmente se liga ao receptor ACE2 para entrada celular.

Um estudo conduzido por brasileiros da Universidade Federal da Bahia levanta a hipótese que a maior susceptibilidade encontrada no tipo A pode ser explicada por interações carboidrato-carboidrato, porém a S1 se liga a proteínas contendo ácido siálico, como a CD147, que também é considerado um receptor de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. A hipótese deste trabalho é a que o antígeno A, principalmente, estimula a modulação de receptores contendo ácido siálico na membrana das células por meio de interações carboidrato-carboidrato, o que pode maximizar a ligação da proteína S na membrana celular e consequentemente a sua entrada na célula hospedeira (SILVA-FILHO *et al.*, 2020).

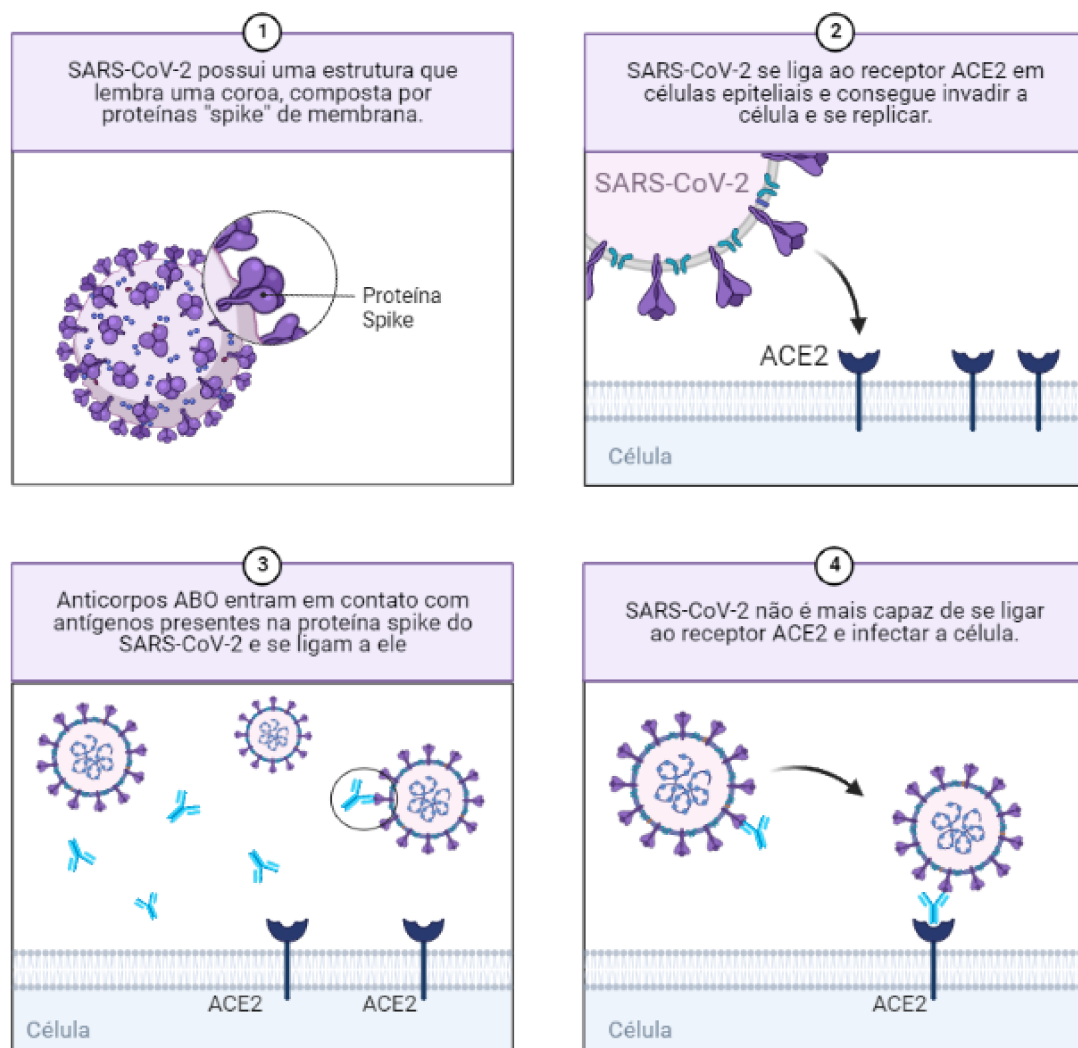
Além disso, existe uma semelhança estrutural significativa entre a subunidade 1 da proteína S e uma parte do antígeno A das células epiteliais, o que também pode levar a esta interação e influência na susceptibilidade (WU *et al.*, 2021).

Já o fator protetivo relacionado ao tipo sanguíneo O é levantado por Yamamoto e colaboradores, ao lembrarem que os antígenos ABO estão presentes não apenas nos eritrócitos, mas também em várias outras células, como as epiteliais do trato respiratório. Logo, quando o vírus invade essa célula, ele se replica e ao sair da célula, ele utiliza partes da própria membrana da célula hospedeira para criar a sua membrana. Ao fazer isso, o vírus pode acabar incorporando partes dos antígenos ABO na sua proteína S, criando epítomos. Ao sair desta célula e tentar infectar outras células de outros hospedeiros, estes epítomos podem ser reconhecidos por anticorpos sanguíneos naturais deste novo indivíduo.

Pessoas do tipo O possuem ambos anticorpos Anti-A e Anti-B no seu plasma, ou seja, seguindo esta linha, é o que possui maior capacidade de reconhecer estes epítomos em vírus que previamente infectaram indivíduos dos tipos A, B ou AB e

agirem se ligando nestes epítomos destes vírus, impedindo a sua entrada na célula e consequente infecção, em um certo nível agindo de maneira protetiva (YAMAMOTO *et al.*, 2021). Essas informações foram compiladas pelos autores desse trabalho, que propuseram um esquema ilustrativo dessa ideia (Figura 2).

Figura 2: O poder protetivo dos anticorpos sanguíneos contra a infecção pelo SARS-Cov-2.



Created in BioRender.com **bio**

Teste

A correlação entre tipos sanguíneos e infecção pelo SARS-CoV-2 tem resultados divergentes quando se trata da positividade de testes. No estudo realizado por Coluk e colaboradores foram selecionados 211 pacientes com sintomas gripais e

em seguida feito o teste de RT-qPCR para detecção do SARS-CoV-2, além da categorização do grupo sanguíneo e Rh dos participantes. Após análise estatística, não foi encontrada correlação entre os tipos sanguíneos e os pacientes que tiveram um resultado positivo (COLUK *et al.*, 2021).

Já no trabalho conduzido por Nalbant e colaboradores, onde foi feita uma análise retrospectiva de 313 pacientes que foram testados e foi encontrada uma chance 4,1 vezes maior de positividade no teste em pacientes do grupo O quando comparados aos outros grupos sanguíneos dentro desta população analisada (NALBANT *et al.*, 2021).

Desenvolvimento

Uma vez que alguém está infectado pelo SARS-CoV-2, o seu tipo sanguíneo pode exercer algum tipo de influência na progressão da doença? Para tentar responder a este questionamento, alguns trabalhos analisaram a presença ou não de agravantes no quadro clínico, como por exemplo a necessidade de ventilação mecânica, uso de vasopressores, níveis sanguíneos de marcadores de infecção e tromboembolismo, necessidade de intubação, necessidade de admissão na UTI, entre outros (KUMAR *et al.*, 2021).

Os resultados encontrados são coerentes com a hipótese de que o grupo A funcionaria como um fator de risco para a infecção pelo SARS-CoV-2, e que pacientes de grupo sanguíneo O teriam alguma proteção frente à ação do vírus. Em um estudo conduzido unicamente em crianças infectadas, foi encontrado que o tipo A foi significativamente associado com complicações e consequente admissão na UTI e a necessidade de uso de respiradores. (BARI *et al.*, 2021). Outro estudo, dessa vez feito apenas com mulheres grávidas positivas pra Covid-19, foi associado um risco menor de sintomas em pacientes com Rh⁺ e levantou-se também uma maior associação entre o grupo sanguíneo A e casos de hemorragia e ruptura prematura da placenta (SAINZ BUENO *et al.*, 2021). Os achados são coerentes: se o vírus apresentar maior eficiência de infectar uma célula-hospedeira dadas as interações carboidrato-carboidrato entre proteína Spike e antígeno A, é de se esperar uma infecção mais potente e, conseqüentemente, uma maior severidade de manifestações clínicas.

Já um estudo feito em Bangladesh, conduzido em pacientes internados na UTI, traz uma visão mais radical: pessoas do tipo A tiveram mais sintomas clínicos como

leucocitose, aumento dos níveis de ferritina sérica e uma maior necessidade de suplementação de oxigênio quando comparados a pacientes de outros tipos sanguíneos (HALIM et al., 2021)

Outro estudo de Bangladesh não encontrou diferenças significativas na progressão da doença em infectados, mas detectou que pacientes do tipo sanguíneo A apresentaram uma soroconversão tardia quando comparados com pacientes de outros grupos sanguíneos, ou seja, pacientes com o tipo sanguíneo A demoraram mais tempo pra criar anticorpos contra a Covid-19, quando infectados por SARS-CoV-2 (MAHMUD et al., 2021).

Talvez o trabalho que traz uma resposta mais concreta pra essa associação seja um estudo feito na Espanha, onde demonstraram um melhor prognóstico em pacientes do tipo sanguíneo O. A explicação para este prognóstico é a de que além dos anticorpos Anti-A e Anti-B presentes no soro desses pacientes, esses exercem competição com o vírus SARS-CoV-2 pelo o receptor ACE-2, como já mencionado neste trabalho, Tamayo-Velasco e colaboradores trazem que a ligação entre o SARS-CoV-2 no receptor ACE-2 e consequente entrada nas células leva a uma “downregulation” de receptores ACE-2, como uma forma de defesa da célula.

Esse fato causaria o aumento de angiotensina 2 intracelular, essa que em abundância ativa a via do Fator Nuclear Kappa B (NF-kB), desencadeando o aumento da produção de várias citocinas inflamatórias, que agem como uma proteção a mais para pacientes com este tipo sanguíneo durante todo o processo da infecção, podendo ser responsável por um risco até duas vezes menor de necessidade de ventilação mecânica (TAMAYO-VELASCO et al., 2021). Para critérios de maiores esclarecimentos, a partir da ideia proposta pelos autores citados anteriormente, foi um proposto mecanismo de interação, de acordo com a figura 3

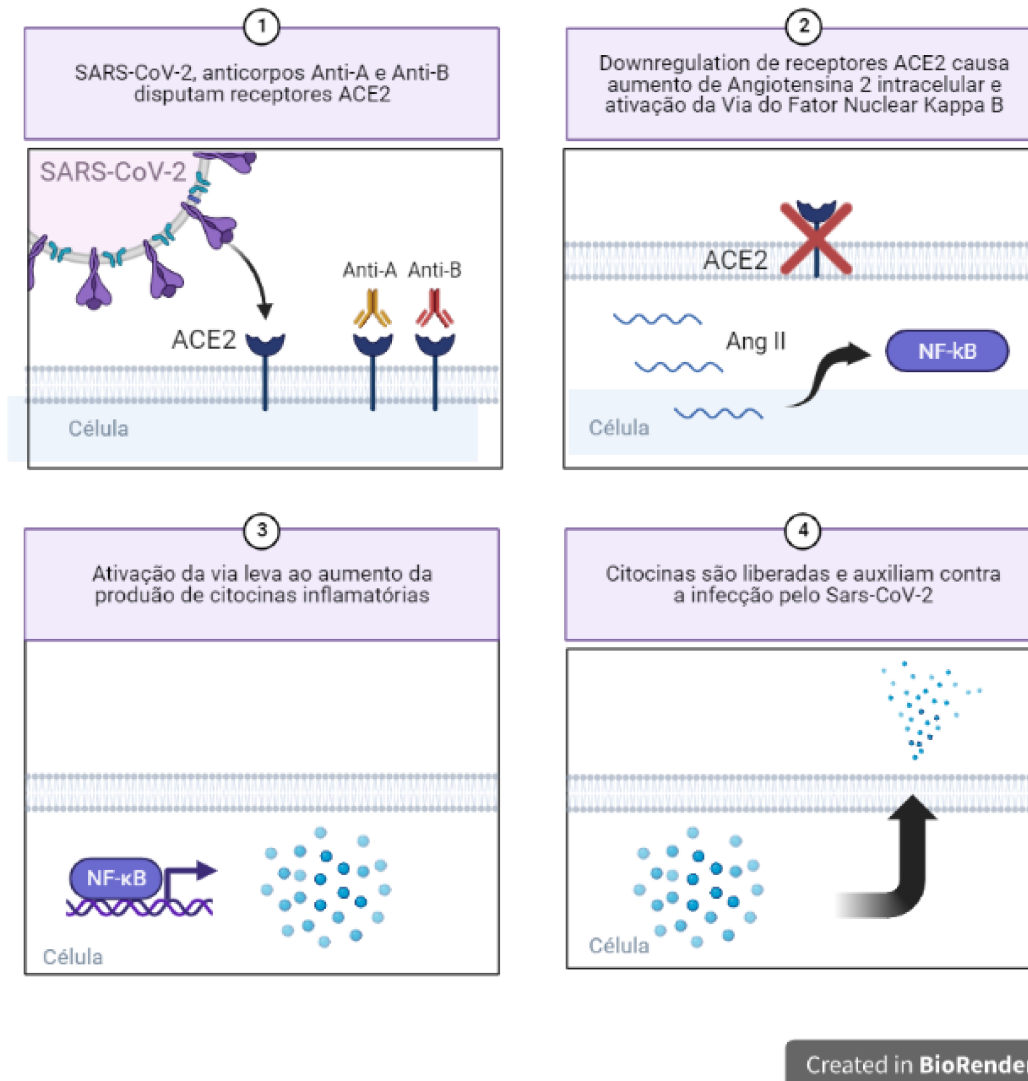


Figura 3: O poder protetivo da downregulation de receptores ACE2 em indivíduos do tipo O

Mortalidade

Quando se trata da influência do tipo sanguíneo na capacidade da infecção pela SARS-CoV-2, e o desenvolvimento de Covid-19 levar o paciente a óbito, os trabalhos que abordam este assunto e que consideram que exista sim esta correlação trouxeram resultados não conclusivos. Na sua grande maioria foram estudos que tiveram uma quantidade considerável de pacientes estudados que foram a óbito e os seus tipos sanguíneos foram levantados. Dependendo de qual o grupo sanguíneo presente com maior frequência dentre estes pacientes, era levantado que este grupo tinha uma correlação com a mortalidade pela Covid-19.

É importante salientar que nenhum dos trabalhos traz uma teoria ou explicação sobre como esta correlação ocorre e como o tipo sanguíneo pode levar à morte dos infectados, além de ser imprescindível lembrar que vários fatores podem ser

responsáveis por um certo tipo sanguíneo estar em maior quantidade em uma certa população, como etnia, geolocalização, entre outros. Como é o caso do trabalho feito por Padhi e colaboradores, que argumenta uma susceptibilidade maior à morte em pacientes do tipo sanguíneo B, investigado em um grupo de pacientes da Índia (PADHI *et al.*, 2020). Já em um estudo desenvolvido na cidade de Nova Iorque, nos Estados Unidos, o tipo sanguíneo mais reportado dentre os pacientes que foram a óbito é o tipo A (SZYMANSKI *et al.*, 2021).

Mesmo os artigos que levantam esta correlação, falham em trazer evidências robustas, portanto, os trabalhos estudados não estabelecem correlação entre os tipos sanguíneos e a mortalidade de pacientes infectados pela Covid-19.

Por mais que uma correlação exista e possa ser comprovada, a progressão da doença vai depender de vários outros fatores que podem estar implícitos, como a idade do paciente, a presença ou não de comorbidades, entre outros, que podem ter papéis importantes.

Uma das consequências mais reconhecíveis do envelhecimento é o declínio do sistema imunológico. Pessoas mais velhas não são consideradas imunossuprimidas, mas em sua grande maioria elas não respondem a antígenos na mesma agilidade que os mais jovens. Além disso, a probabilidade que estes indivíduos estejam passando por tratamentos com medicamentos que são imunossupressores aumenta junto com a idade, tornando estes pacientes mais vulneráveis a infecções e desenvolvimento da Covid-19 (MONTECINO-RODRIGUEZ *et al.*, 2013).

O mesmo vale para pacientes com certas doenças que inibem o sistema imune, como câncer por exemplo, além de pacientes com algumas comorbidades mais brandas, mas que podem ainda influenciar no desencadear da doença, como é o caso principalmente da hipertensão arterial, por sua relação com o sistema renina angiotensina aldosterona e o receptor ACE2, principal receptor de entrada na célula usado pelo SARS-CoV-2 e que também é o alvo de vários medicamentos para a hipertensão, o que pode levar a aumento no risco e desenvolvimento da infecção nestes pacientes (SAVOIA *et al.*, 2021).

Circunstâncias como essas fazem com que os efeitos clínicos da associação entre o grupo ABO e a susceptibilidade, desenvolvimento e mortalidade pela Covid-19 possam ser facilmente mascarados, o que pode explicar o motivo de tanta controvérsia ao redor da existência ou não de uma relação entre tais eventos

(YAMAMOTO *et al.*, 2021).

6 CONCLUSÃO

Os dados encontrados nos trabalhos contemplados nesta revisão sugerem uma maior susceptibilidade do tipo A à infecção e um maior efeito protetivo tanto na susceptibilidade quanto no desenvolvimento da doença em indivíduos do tipo O. Entretanto, estas correlações não são significativas para o desenvolvimento da doença. Elas existem, porém não são o suficiente para serem determinantes no processo da infecção pela Covid-19.

Os estudos aqui discutidos possuem vários fatores limitantes que devem ser considerados, como o papel da raça e herança genética na fidedignidade dos resultados encontrados e a falta de estudos com maior miscigenação dos pacientes participantes.

A correlação entre tipos sanguíneos e a infecção pela Covid-19 parece existir, porém são necessárias evidências mais robustas a fim de se estabelecer seus mecanismos associados .

7 REFERÊNCIAS

- AL-ANSARI, R. Y. et al. ABO in Correlation to the Requirement of Mechanical Ventilation and Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. **J Hematol**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.14740/jh821> >.
- AL-YOUHA, S. A. et al. The impact of ABO blood groups on clinical outcomes and susceptibility to COVID-19: A retrospective study in an unselected population. **Transfusion**, v. 61, n. 5, p. 1631-1641, May 2021. ISSN 0041-1132 (Print) 0041-1132. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/trf.16365> >.
- ALMADHI, M. A. et al. The effect of ABO blood group and antibody class on the risk of COVID-19 infection and severity of clinical outcomes. **Sci Rep**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1101/2020.09.22.20199422> >.
- ANSARI-LARI, M.; SAADAT, M. The morbidity and mortality of COVID-19 are associated with ABO and Rh blood groups. **Eur J Prev Cardiol**, v. 28, n. 11, p. e26-e28, Sep 20 2021. ISSN 2047-4873 (Print) 2047-4873. Disponível em: < <https://doi.org/10.1177/2047487320939216> >.
- AYATOLLAHI, A. A. et al. Association between blood groups and COVID-19 outcome in Iranian patients. **Future Virol**, Aug 2021. ISSN 1746-0794 (Print) 1746-0794. Disponível em: < <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0090> >.
- BARI, A. et al. Association of Blood Groups with the Severity and Outcome of COVID-19 Infection in Children. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 30, n. 1, p. S57-s59, Jan 2021. ISSN 1022-386x. Disponível em: < <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.01.S57> >.
- BEHBOUDI, E. et al. Association between ABO blood groups and rhesus antigen and susceptibility to COVID-19 in the Yazd hospital. **New Microbes New Infect**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100934> >.
- BETHESDA. **Bethesda handbook of clinical hematology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. ISBN 0781747155.
- BHATTACHARJEE, S.; BANERJEE, M.; PAL, R. ABO blood groups and severe outcomes in COVID-19: A meta-analysis. **Postgrad Med J**, 2020.
- BONIFÁCIO, S. L.; NOVARETTI, M. C. Z. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 104-111, 2009. ISSN 1516-8484. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000015> >.
- BORÉN, T. et al. Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. **Science**, v. 262, n. 5141, p. 1892-5, Dec 17 1993. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075. Disponível em: < <https://doi.org/10.1126/science.8018146> >.
- CHAMS, N. et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Front Public Health**, v. 8, p. 383, 2020. ISSN 2296-2565 (Print) 2296-2565. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383> >.
- CHEGNI, H. et al. Is There a Link between COVID-19 Mortality with Genus, Age, ABO Blood Group Type, and ACE2 Gene Polymorphism? **Iran J Public Health**, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i8.3910> >.

CHENG, Y. et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. **Jama**, v. 293, n. 12, p. 1450-1, Mar 23 2005. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c> >.

CIOTTI, M. et al. The COVID-19 pandemic: viral variants and vaccine efficacy. **Crit Rev Clin Lab Sci**, v. 59, n. 1, p. 66-75, Jan 2022. ISSN 1040-8363. Disponível em: < <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1979462> >.

COLUK, Y. et al. Association of Blood Subgroups With PCR Test Positivity and Lung Involvement in Patients With COVID-19. **Cureus**, v. 13, n. 3, p. e14172, Mar 29 2021. ISSN 2168-8184 (Print) 2168-8184. Disponível em: < <https://doi.org/10.7759/cureus.14172> >.

COVALI, R. et al. SARS-CoV-2 Infection Susceptibility of Pregnant Patients at Term Regarding ABO and Rh Blood Groups: A Cohort Study. **Medicina (Kaunas)**, v. 57, n. 5, May 14 2021. ISSN 1010-660X (Print) 1010-660x. Disponível em: < <https://doi.org/10.3390/medicina57050499> >.

FAN, Q. et al. Association Between ABO Blood Group System and COVID-19 Susceptibility in Wuhan. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 10, p. 404, 2020. ISSN 2235-2988. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00404> >.

FAROUG MOHAMED, M. et al. Susceptibility of Blood Groups Infection with COVID-19 Disease Among Sudanese Patients Suffering from Different Chronic Diseases. **Pak J Biol Sci**, v. 24, n. 7, p. 815-820, Jan 2021. ISSN 1028-8880. Disponível em: < <https://doi.org/10.3923/pjbs.2021.815.820> >.

GIANGRANDE, P. L. The history of blood transfusion. **Br J Haematol**, v. 110, n. 4, p. 758-67, Sep 2000. ISSN 0007-1048 (Print) 0007-1048. Disponível em: < <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02139.x> >.

GÖKER, H. et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. **Turk J Med Sci**, v. 50, n. 4, p. 679-683, Jun 23 2020. ISSN 1300-0144 (Print) 1300-0144. Disponível em: < <https://doi.org/10.3906/sag-2005-395> >.

GOLINELLI, D. On the association between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility. **Blood Transfus**, v. 19, n. 1, p. 89-90, Jan 2021. ISSN 1723-2007 (Print) 1723-2007.

GUILLON, P. et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. **Glycobiology**, v. 18, n. 12, p. 1085-93, Dec 2008. ISSN 0959-6658 (Print) 0959-6658. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn093> >.

HALIM, M. R. et al. ABO Blood Group and Outcomes in Patients with COVID-19 Admitted in the Intensive Care Unit (ICU): A Retrospective Study in a Tertiary-Level Hospital in Bangladesh. **J Multidiscip Healthc**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.2147/JMDH.S330958> >.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, Feb 15 2020. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) >.

ISHAQ, U. et al. Association of ABO blood group with COVID-19 severity, acute phase reactants and mortality. **PLoS One**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1101/2021.04.19.21255738> >.

KABRAH, S. M. et al. Susceptibility of ABO blood group to COVID-19 infections: clinico-hematological, radiological, and complications analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 100, n. 52, p. e28334, Dec 30 2021. ISSN 0025-7974 (Print) 0025-7974. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103169> >.

KABRAH, S. M. et al. Systematic review and meta-analysis of the susceptibility of ABO blood group to COVID-19 infection. **Transfus Apher Sci**, v. 60, n. 4, p. 103169, Aug 2021. ISSN 1473-0502 (Print) 1473-0502. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/jmv.27444> >.

KERBAGE, A. et al. Impact of ABO and Rhesus blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A case-control study. **J Med Virol**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/jmv.27444> >.

KIM, Y. et al. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection. **Seminars in Vascular Surgery**, v. 34, n. 3, p. 125-131, 2021/09/01/ 2021. ISSN 0895-7967. Disponível em: < <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.05.005> >.

KOMAL, A. et al. Analyses of ABO blood groups with susceptibility and symptomatic variations of COVID-19 infection, a questionnaire-based survey. **APMIS**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/apm.13169> >.

KUMAR, G. et al. Does ABO Blood Groups Affect Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients? **J Hematol**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.14740/jh824> >.

LATZ, C. A. et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. **Ann Hematol**, v. 99, n. 9, p. 2113-2118, Sep 2020. ISSN 0939-5555 (Print) 0939-5555. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1> >.

LEHRER, S.; RHEINSTEIN, P. H. ABO blood groups, COVID-19 infection and mortality. **Blood Cells Mol Dis**, v. 89, p. 102571, Jul 2021. ISSN 1079-9796 (Print) 1079-9796. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2021.102571> >.

LEVI, J. E. et al. Lack of association between ABO blood groups and susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **Vox Sang**, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.914> >.

LINDESMITH, L. et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. **Nat Med**, v. 9, n. 5, p. 548-53, May 2003. ISSN 1078-8956 (Print) 1078-8956. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/nm860> >.

LIU, J. et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. **Cell Discov**, v. 7, n. 1, p. 17, Mar 23 2021. ISSN 2056-5968 (Print) 2056-5968. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00249-2> >.

LIU, N. et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. **Blood Reviews**, v. 48, p. 100785, 2021/07/01/ 2021. ISSN 0268-960X. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100785> >.

MAHMUD, R. et al. Association of ABO blood groups with presentation and outcomes of confirmed SARS CoV-2 infection: A prospective study in the largest COVID-19 dedicated hospital in Bangladesh. **PLoS One**, v. 16, n. 4, p. e0249252, 2021. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249252> >.

MATZHOLD, E. M. et al. Lewis and ABO histo-blood types and the secretor status of patients hospitalized with COVID-19 implicate a role for ABO antibodies in susceptibility to infection with SARS-CoV-2. **Transfusion**, v. 61, n. 9, p. 2736-2745, Sep 2021. ISSN 0041-1132 (Print) 0041-1132. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/trf.16567> >.

MAY, J. E. et al. Questioning the association between ABO type and outcomes in patients with COVID-19. **Ann Hematol**, v. 100, n. 12, p. 3081-3082, Dec 2021. ISSN 0939-5555 (Print) 0939-5555. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04348-0> >.

MONTECINO-RODRIGUEZ, E.; BERENT-MAOZ, B.; DORSHKIND, K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. **J Clin Invest**, v. 123, n. 3, p. 958-65, Mar 2013. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738. Disponível em: < <https://doi.org/10.1172/JCI64096> >.

MUÑIZ-DIAZ, E. et al. Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. **Blood Transfus**, v. 19, n. 1, p. 54-63, Jan 2021. ISSN 1723-2007 (Print) 1723-2007.

NALBANT, A. et al. Association of ABO blood group and age with COVID-19 positive test. **Rev Assoc Med Bras** (1992), v. 67Suppl 1, n. Suppl 1, p. 46-50, 2021. ISSN 0104-4230. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.suppl1.20200703> >.

NAQVI, A. A. T. et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1866, n. 10, p. 165878, Oct 1 2020. ISSN 0925-4439 (Print) 0925-4439. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878> >.

PADHI, S. et al. ABO blood group system is associated with COVID-19 mortality: An epidemiological investigation in the Indian population. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 27, n. 4, p. 253-258, 2020/11/01/ 2020. ISSN 1246-7820. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.08.009> >.

PAUL, S. et al. ABO Blood Type and Outcomes in a Diverse COVID-19 Infected Population. **Blood**, v. 136, p. 27-28, 2020/11/05/ 2020. ISSN 0006-4971. Disponível em: < <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142943> >.

RAHIM, F. et al. ABO / Rh-D Blood types and susceptibility to Corona Virus Disease-19 in Peshawar, Pakistan. **Pak J Med Sci**, v. 37, n. 1, p. 4-8, Jan-Feb 2021. ISSN 1682-024X (Print) 1681-715x. Disponível em: < <https://doi.org/10.12669/pjms.37.1.3655> >.

RANA, R.; RANJAN, V.; KUMAR, N. Association of ABO and Rh Blood Group in Susceptibility, Severity, and Mortality of Coronavirus Disease 2019: A Hospital-Based Study From Delhi, India. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 11, p. 767771, 2021. ISSN 2235-2988. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.767771> >.

SAINZ BUENO, J. A. et al. Association of ABO and Rh blood groups with obstetric outcomes in SARS-CoV-2 infected pregnancies: A prospective study with a multivariate analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 264, p. 41-48, 2021/09/01/ 2021. ISSN 0301-2115. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.008> >.

SAVOIA, C.; VOLPE, M.; KREUTZ, R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. **Circ Res**, v. 128, n. 7, p. 1062-1079, Apr 2 2021. ISSN 0009-7330 (Print) 0009-7330. Disponível em: < <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318054> >.

SERTBAS, M. et al. Association of blood groups on the risk of COVID-19 infection, morbidity, and mortality. **North Clin Istamb**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.14744/nci.2021.91328>>.

SHIBEEB, S.; KHAN, A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19 susceptibility and severity: a review. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, 2021/09/14/ 2021. ISSN 2531-1379. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921001346> >.

SILVA-FILHO, J. C.; MELO, C. G. F. D.; OLIVEIRA, J. L. D. The influence of ABO blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A molecular hypothesis based on carbohydrate-carbohydrate interactions. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 110155, 2020/11/01/ 2020. ISSN 0306-9877. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110155> >.

STORRY, J. R. et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings. **Vox Sang**, v. 114, n. 1, p. 95-102, Jan 2019. ISSN 0042-9007 (Print) 0042-9007.

SZYMANSKI, J. et al. ABO blood type association with SARS-CoV-2 infection mortality: A single-center population in New York City. **Transfusion**, 2021.

TAMAYO-VELASCO, Á. et al. Can the Cytokine Profile According to ABO Blood Groups Be Related to Worse Outcome in COVID-19 Patients? Yes, They Can. **Front Immunol**, v. 12, p. 726283, 2021. ISSN 1664-3224. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.726283> >.

THORNTON, N. M.; GRIMSLEY, S. P. Clinical significance of antibodies to antigens in the ABO, MNS, P1PK, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, and Xg blood group systems. **Immunohematology**, v. 35, n. 3, p. 95-101, Sep 2019. ISSN 0894-203X (Print) 0894-203x. Disponível em: < <https://doi.org/10.21307/immunohematology-2020-021>>.

TORMEY, C. A.; HENDRICKSON, J. E. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. **Blood**, v. 133, n. 17, p. 1821-1830, Apr 25 2019. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971. Disponível em: < <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-833962>>.

WU, S.-C. et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. **Blood Advances**, v. 5, n. 5, p. 1305-1309, 2021. ISSN 2473-9529. Disponível em: < <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003259> >. Acesso em: 11/24/2022. Disponível em: < >.

YAMAMOTO, F.; YAMAMOTO, M.; MUÑIZ-DIAZ, E. Blood group ABO polymorphism inhibits SARS-CoV-2 infection and affects COVID-19 progression. **Vox Sang**, v. 116, n. 1, p. 15-17, Jan 2021. ISSN 0042-9007 (Print) 0042-9007. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/vox.13004>>.

YAN, R. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, Mar 27 2020. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075. Disponível em: < <https://doi.org/10.1126/science.abb2762> >.

YAYLACI, S. et al. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 66Suppl 2, n. Suppl 2, p. 86-90, 2020. ISSN 0104-4230. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s2.86> >.

ZHAO, J. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. **Clin Infect Dis**, v. 73, n. 2, p. 328-331, Jul 15 2021. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150> >.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 382, n. 8, p. 727-733, Feb 20 2020. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793. Disponível em: < <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> >.