



CORRELAÇÃO DE RELATOS DE SINTOMATOLOGIA OU DIAGNÓSTICO DE COVID-19 COM A PREVALÊNCIA DE DETERMINADOS FENÓTIPOS DO SISTEMA ABO.

CORRELATION OF REPORTS OF SYMPTOMATOLOGY OR COVID-19 DIAGNOSIS WITH A PREVALENCE IN SPECIFIC ABO SYSTEM PHENOTYPES.

SHEILA DE FÁTIMA PERECIN MENEGATI ,
Biomédica, Mestre em Biologia Molecular de
Grupos Sanguíneos pela Faculdade de Clínica
Médica da UNICAMP (Universidade Estadual de
Campinas), São Paulo/Brasil.
(<https://orcid.org/0000-0003-3549-9094>, e-mail:
sheilapmenegati@gmail.com)

BEATRIZ BELLOTTO DE PAULA, Graduanda
do curso de graduação em Biomedicina do Centro
Universitário Nossa Senhora do Patrocínio
(CEUNSP - Cruzeiro do Sul), São Paulo/Brasil.
(<https://orcid.org/0000-0002-6265-905X>, e-mail:
beatriz.bellotto@yahoo.com.br)

GISELLE BIANCO BORTOLETTO, Biomédica
Cientista em Biologia Molecular, Doutoranda em
Genética Médica pela Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP (Universidade Estadual de
Campinas), São Paulo/Brasil.
(<https://orcid.org/0000-0002-1762-6988>, e-mail:
gisellebiancobortoletto@gmail.com)

LAÍZA SILVA DE ALMEIDA, Graduanda do
curso de graduação em Biomedicina do Centro
Universitário Nossa Senhora do Patrocínio
(CEUNSP - Cruzeiro do Sul), São Paulo/Brasil.

CORRELAÇÃO DE RELATOS DE SINTOMATOLOGIA OU DIAGNÓSTICO DE COVID-19 COM A PREVALÊNCIA DE DETERMINADOS FENÓTIPOS DO SISTEMA ABO.

(<https://orcid.org/0000-0003-2366-7417>, e-mail:
laizaalmeida413@gmail.com)

TARSILA BIANCA DOMINGUES DE
CARVALHO, Graduanda do curso de graduação
em Biomedicina do Centro Universitário Nossa
Senhora do Patrocínio (CEUNSP - Cruzeiro do
Sul), São Paulo/Brasil. (<https://orcid.org/0000-0002-1518-6894>,
e-mail:
tarsila.bianca93@gmail.com)

DOI 10.5281/zenodo.6946227

RESUMO

A COVID-19, além de ser uma infecção respiratória, tem efeitos homeostáticos e pode causar um quadro de hipercoagulação. Nesse cenário, a presença de determinados antígenos eritrocitários do sistema sanguíneo do grupo ABO podem permitir que a doença evolua para casos mais graves, enquanto que alguns anticorpos desse sistema têm demonstrado uma provável capacidade de proteção. Portanto, este estudo teve como objetivo estabelecer uma correlação epidemiológica entre a prevalência de determinados fenótipos do sistema ABO e o número de participantes sintomáticos infectados por COVID-19, bem como a sintomatologia apresentada de acordo com o relato dos participantes. Para isso, foram analisados 73 participantes voluntários com idade entre 8 e 68 anos, que aceitaram fazer o teste de tipo sanguíneo ABO/RhD no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade CEUNSP, no Brasil. Foi possível observar que os participantes voluntários do fenótipo A foram a maioria em número (43,8%) quando comparados aos demais grupos sanguíneos, e apresentaram o maior número de sintomas, embora outros grupos sanguíneos tenham relatado maior número de participantes com comorbidades. Além disso, também foi

possível identificar no fenótipo A a maior quantidade de participantes do sexo feminino quando comparado aos demais fenótipos, o que vem sendo destacado por estudos que pode ser um diferencial para a infecção, fragilizando-a, e esse detalhe pode ter colaborado para o menor número de sintomas neste fenótipo. Por fim, analisando pela quantidade de voluntários e sintomas relatados e correlacionando com a literatura, os indivíduos de fenótipo A na população analisada por este estudo foram mais suscetíveis a se infectarem pela COVID-19 e a desenvolverem um maior número de sintomas relacionados à doença.

Palavras-chave: COVID-19; Sistema de Grupo Sanguíneo ABO; Fenótipo.

ABSTRACT

COVID-19, besides being a respiratory infection, has homeostatic effects and can cause a hypercoagulation condition. In this scenario, the presence of certain red-blood-cells antigens of the ABO group blood system can allow the disease to develop to more severe cases, whilst some antibodies of this system have shown probable protection ability. Therefore, this study aimed to establish an epidemiological correlation between the prevalence of certain ABO system

phenotypes and the number of symptomatic patients infected by COVID-19, as well as the symptomatology presented according to the report of the patients. For that, it was analyzed 73 volunteer patients aged between 8 and 68 years old, who agreed to take the ABO/RhD blood type test at the Clinical Analysis Laboratory from the University CEUNSP, in Brazil. It was possible to observe that phenotype A volunteer patients were the majority in number (43.8%) when proportionally compared to the other blood type groups, and they presented the greater number of symptoms, even though other blood type groups had reported a greater number of patients with comorbidities. Furthermore, it was also possible to identify in phenotype A the higher quantity of female patients when compared to the other phenotypes, which has been highlighted by studies that it can be a differential for the infection, weakening it, and this detail can have collaborated for the lower number of symptoms in this phenotype. At last, analyzing by the quantity of volunteers and symptoms reported and correlating it to the literature, phenotype A individuals in the population analyzed by this study was more susceptible to get infected by COVID-19 and to develop a greater

number of symptoms related to the disease.

Key-words: COVID-19; ABO Blood Group System; Phenotype.

INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma doença respiratória que pode ser assintomática ou apresentar sintomas de forma branda ou letais. Além disso, o SARS-CoV-2, vírus responsável pela infecção, é altamente contagioso, e o principal modo de transmissão é a inalação de gotículas respiratórias de pessoas infectadas (SOTO, 2020).

O SARS-CoV-2 consegue adentrar na célula através da interação entre a sua proteína S com a enzima conversora de Angiotensina II. Os sintomas são mais frequentes no sistema respiratório, mas podem afetar outros sistemas, como o hematopoético, devido a uma forte resposta inflamatória sistêmica ativada pela infecção pelo SARS-CoV-2. Essa resposta pode causar um desequilíbrio na hemostasia, o que leva a um quadro clínico de coagulação intravascular disseminada. Há ainda, evidência de que os pacientes com COVID-19 apresentam elevados níveis de Fe^{+} , que é um dos componentes do grupo heme; isso sugere que as proteínas virais atacam a hemoglobina para que ela

se dissocie (DEBUC, SAMADJA, 2020; LIU, LI, 2020; PALACIO, HENAO, 2020).

Estudos *in vitro* com o SARS-CoV-1 evidenciaram que a IgM anti-A (anticorpo contra antígeno eritrocitário), presente no sistema circulatório de alguns indivíduos, pode antagonizar a interação do vírus com o receptor de Angiotensina II, o mesmo utilizado pelo SARS-CoV-2 (HOILAND *et al.*, 2020).

Os antígenos dos grupos sanguíneos são estruturas expressas na membrana extracelular dos eritrócitos, e quando expressas geram os fenótipos, o grupo ABO é composto pelos aglutinogênios A e B. A presença dos antígenos desse sistema é codificada por um gene com três alelos: A, B e O. Os alelos A e B são responsáveis pela adição de diferentes carboidratos na substância H e os antígenos A, B e H podem ser encontrados na maioria das células. Aqueles que não possuem esses antígenos presentes nas hemácias, desenvolvem anticorpos de forma natural, identificados como IgM anti-A e anti-B (CASTILHO, JUNIOR, RED, 2015; GERALDO, MARTINELLO, 2020; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

O sistema ABO se diferencia dos demais grupos sanguíneos pela ocorrência de anticorpos de forma

natural no plasma, mesmo sem que o indivíduo tenha contato prévio com sangue de outro fenótipo, pois o corpo humano entra em contato com açúcares presentes em alimentos e bactérias e que também estão presentes na estrutura dos antígenos A e B (HOFFBRAND, MOSS, 2018).

Estudos realizados em Wuhan e na Europa indicam que há uma ligação entre o sistema de grupos sanguíneos ABO e a infecção COVID-19. Neste último caso, pesquisas apontam que pacientes com fenótipo A, são propensos a desenvolver a forma mais grave da doença, ao contrário do que é observado em indivíduos com fenótipo O (SILVA-FILHO, MELO, LIMA, 2020; ZHAO *et al.*, 2020).

Pesquisas tem sido realizadas em todo o mundo utilizando grupos controle de populações locais e sugerem que a presença do IgM Anti-A pode inibir o processo de adesão vírus-célula e, também, que o vírus possa se ligar ao açúcar presente nos indivíduos do fenótipo A (GÉRARD, MAGGIPINTO, MINON, 2020; ZAIDI *et al.*, 2020).

Um estudo realizado em 2020 por Leaf *et al.* verificou se o tipo sanguíneo teria influência na gravidade da COVID-19, e para isso realizaram uma análise que sugere que os anticorpos anti-A podem funcionar como

neutralizadores, protegendo o epitélio pulmonar contra a entrada do vírus, como já suposto com a SARS-CoV-1 (LEAF *et al.*, 2020).

Sendo assim, essa pesquisa objetivou estabelecer uma relação epidemiológica entre a prevalência de determinados fenótipos do sistema ABO e o número de infectados por COVID-19, bem como a sintomatologia apresentada, segundo relato dos participantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) pelo processo CAAE 43525720.9.0000.8287. A casuística deste estudo foi composta por 73 voluntários com idade entre 8 a 68 anos e que foram diagnosticados com COVID-19 entre março/2020 e junho/2021.

Considerando que no Brasil muitos diagnósticos para COVID-19 foram realizados apenas com diagnóstico clínico e sintomatologia apresentada pelo paciente, para este estudo foram aceitos os participantes voluntários que realizaram somente diagnóstico clínico, os que realizaram testes laboratoriais que confirmaram a infecção e aqueles que tiveram

resultados positivos em testes rápidos para pesquisa de anticorpos.

A tipagem sanguínea dos participantes foi realizada através da técnica de lavagem de hemácias com solução fisiológica e posterior diluição. Deste modo, foi realizada a coleta de material através de punção venosa dos participantes e o sangue foi acondicionado em tubos de EDTA.

A técnica consiste em adicionar a um tubo 100µL da amostra de sangue com anticoagulante e 3,5mL de solução fisiológica a 0,9%. Essa mistura é centrifugada por três minutos a 3.500rpm para que se forme um botão de hemácias lavadas no fundo do tubo e o sobrenadante seja descartado. Esse processo é repetido três vezes para retirar quaisquer agentes que pudessem interferir na interpretação do resultado final da tipagem. Após a última lavagem, adiciona-se 19 gotas de solução fisiológica a 0,9% no botão de hemácias livre de sobrenadante, e a diluição é homogeneizada.

Para realizar o teste do tipo sanguíneo, são necessários para cada amostra três tubos identificados de acordo com o reagente (A, B e Rh), e em cada tubo é adicionada uma gota da amostra de hemácia diluída e uma gota do reagente (Anti-A, Anti-B e Anti-D, respectivamente). Em seguida, os tubos

são centrifugados por 15 segundos em rotação máxima. A presença de aglutinação no tubo posterior indica a presença do antígeno pesquisado no respectivo tubo.

Para resultados com RhD negativo foi realizada a pesquisa de D fraco ou parcial, teste que detecta variações da expressão do antígeno D do sistema Rh. Dessa forma, o tubo com o resultado negativo é colocado em banho-maria a 37°C por 15 minutos, passa novamente pelo processo de lavagem das hemácias com solução fisiológica a 0,9% por três vezes e após a última lavagem o sobrenadante é descartado e é acrescentado ao tubo, duas gotas do Soro Anti-IgG e a amostra é novamente centrifugada. A presença de aglutinação implicaria em resultado positivo para uma dessas duas variações.

Esses dados foram analisados quantitativamente através de recursos do Excel® e do IBM SPSS Statistics® 22.0 para que fosse possível estabelecer a correlação epidemiológica dos fenótipos específicos do grupo ABO e dos participantes incluídos neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 73 participantes voluntários, 4,1% receberam diagnóstico clínico, 5,5% realizaram teste rápido no CEUNSP, 95,9% fizeram teste

laboratorial confirmatório para COVID-19 e não houve relatos de internação entre os voluntários. No total foram 32 (43,8%) amostras de fenótipo A, 29 (39,7%) amostras de fenótipo O e 12 (16,4%) amostras de fenótipo B. Esses resultados se assemelham a um estudo realizado por Yaylaci *et al.* (2020) que avaliou 397 pacientes testados positivos para COVID-19 e concluiu que o fenótipo A com RhD positivo é mais frequente, e que o fenótipo O com RhD negativo é menos frequentemente encontrado. Além de que os pacientes RhD negativos apresentaram índices zerados de mortalidade e internação em UTI (YAYLACI *et al.*, 2020).

Segundo pesquisas de tipagens sanguíneas ABO/RhD realizadas em populações brasileiras, é possível avaliar que há uma maior porcentagem dos brasileiros identificados com o fenótipo O (média de 53,35%), seguido do fenótipo A (média de 32,98%), do fenótipo B (média de 10,85%) e fenótipo AB (média de 2,82%). Ou seja, a maior porcentagem de indivíduos brasileiros possuem fenótipo O, enquanto que na presente pesquisa a maior porcentagem dos participantes que tiveram COVID-19 são portadores de fenótipo A (ARRUDA *et al.*, 2019; FERDINANDI, DODORICO, 2011; PEREIRA,

SIEBERT, 2020; SANTOS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2015).

Essas mesmas informações foram também evidenciadas por um estudo conduzido por Arac *et al.* (2020), que analisou o fenótipo sanguíneo de 392 pacientes com COVID-19. Tal estudo observou que pacientes fenótipo O - sejam RhD negativos ou não - estavam em número significativamente menor entre os infectados analisados e indivíduos portadores do fenótipo A foram em maior número e também apresentaram carga viral significativa nas células epiteliais tubulares distais do rim, pneumócitos e enterócito do fígado, estas que expressam os antígenos do sistema ABO (ARAC *et al.*, 2020).

Quanto à identificação do antígeno RhD dos 73 voluntários, os achados foram: 64 indivíduos com RhD positivo (87,7%) e 9 com RhD negativo (12,3%). Ao comparar esses resultados com os dados de pesquisas de frequências fenotípicas brasileiras, há uma média de 89,63% de brasileiros com RhD positivo e 10,37% com RhD negativo, o que concorda com os achados deste estudo. Um estudo realizado na Croácia por Brdar *et al.* (2021) também não encontrou correlação entre o fator RhD e o número de pacientes com COVID-19 (ARRUDA *et al.*, 2019; BRDAR *et al.*, 2021;

FERDINANDI, DODORICO, 2011; PEREIRA, SIEBERT, 2020; SANTOS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2015).

Nos anexos 1, 2, 3 e 4 encontram-se os dados tabulados referentes à sintomatologia relatada pelos participantes voluntários.

Dos participantes voluntários identificados com fenótipo A, 93,8% foram sintomáticos durante a infecção de COVID-19, 37,5% eram do sexo masculino e 62,5% do sexo feminino; as associações mais comuns de sintomas foram perda do olfato, perda do paladar e cefaléia. Quando comparado aos portadores dos fenótipos B e O, este fenótipo teve a maior média de sintomas por participante sintomático, apresentou quantidade maior de sintomas no quadro geral e também ao destacar os 10 principais sintomas relatados.

Em relação aos participantes voluntários com o fenótipo B, 100% foram sintomáticos durante a infecção de COVID-19, 66,7% eram do sexo masculino e 33,3% eram do sexo feminino e os sintomas associados mais comuns foram febre, perda do paladar e perda do olfato e febre, tosse e cansaço. Os participantes voluntários portadores do fenótipo O, também 100% foram sintomáticos quando infectados pela COVID-19, 48,3% eram do sexo masculino e 51,7% do sexo feminino e as

associações mais comuns dos sintomas foram perda do olfato, perda do paladar e cefaleia.

Em um estudo realizado no *Ankara City Hospital* (2020), foi constatado que os pacientes identificados com o fenótipo A, mesmo não tendo necessidade maior que os demais de irem para a UTI, permaneceram mais tempo nessa unidade e tiveram maior índice de mortalidade. Já outra pesquisa realizada por Barnkob *et al.* (2020) concluiu que apesar do fenótipo O ser menos suscetível à infecção, o sistema ABO não está relacionado a taxa de internação (BARNKOB *et al.*, 2020).

Nota-se ainda que no presente estudo os portadores do fenótipo A tiveram o maior número de indivíduos do sexo feminino, quando comparado aos demais fenótipos. Um estudo conduzido por Penna *et al.* em 2020 ressalta que o gene responsável pela Angiotensina II está no cromossomo X e é um dos genes que não sofre o processo de inativação, e sua super expressão pode ser um fator protetor contra danos. Indivíduos do sexo feminino possuem uma razão mais baixa no coração de Angiotensina/Angiotensa II o que pode limitar a coagulopatia devido a COVID-19. Nesse caso, a maior taxa de mulheres com o fenótipo A pode ter sido um fator

influenciador na contagem total de sintomas apresentados pelos indivíduos com essa característica (PENNA *et al.*, 2020).

Durante a pesquisa 18,8% dos participantes portadores do fenótipo A declararam possuir algum tipo de comorbidade, as mais comuns foram Diabetes Mellitus, Hipertensão e Distúrbios na Tireóide. Destes metade dos participantes eram do sexo feminino e metade do sexo masculino. Para portadores do fenótipo B, 50% dos participantes declararam possuir algum tipo de comorbidade, as mais comuns foram Diabetes Mellitus, Hipertensão e Obesidade, dos quais 66,7% eram do sexo masculino e 33,3% do sexo feminino. E para aqueles identificados com fenótipo O, 34,5% dos participantes declararam possuir algum tipo de comorbidade, as mais comuns foram Diabetes Mellitus, Hipertensão e Distúrbios na Tireóide, dos quais 70% eram do sexo masculino e 30% do sexo feminino. Nos anexos 5 e 6 estão indicados os dados referentes aos sintomas relatados por esses participantes.

Os participantes voluntários com fenótipos B e O, foram os que, de acordo com relatos dos mesmos, apresentaram taxas maiores de comorbidades e nessa perspectiva também tiveram médias e

quantidades maiores de sintomas. Em uma análise geral, tais resultados podem indicar que essas comorbidades contribuíram para o aparecimento de um número maior de sintomas desses fenótipos. Uma pesquisa realizada por Sanyaolu *et al.* (2020) concluiu que pacientes com pré-existência de doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, obesidade e doença pulmonar crônica geralmente possuem um pior prognóstico quando são diagnosticados com COVID-19. Outra observação importante é que os participantes voluntários com fenótipo A portando comorbidades também teve a maior porcentagem de voluntários do sexo feminino, quando comparado aos demais fenótipos, e isso foi evidenciado pelo estudo de Penna *et al.* (2020) que pode ser um fator de proteção (PENNA *et al.*, 2020; SANYAOLU *et al.*, 2020)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os fenótipos sanguíneos do sistema ABO identificados neste estudo, correlacionados com a COVID-19, o fenótipo A foi mais prevalente quando comparado com a média de fenotipagem sanguínea ABO dos brasileiros dos estudos apresentados. Em contrapartida, os voluntários com fenótipo O apresentaram um número menor de infectados por COVID-19.

Em relação à sintomatologia, foi possível perceber que os pacientes fenótipos A apresentaram maior número de sintomas embora os fenótipos B e O tenham relatado maior número de comorbidades. De fato, os voluntários fenótipos B e O apresentaram uma média de sintomas maior do que os voluntários do fenótipo A quando analisados separadamente aqueles que relataram ter comorbidades, portanto este fato pode ter influenciado na contagem de sintomas em uma análise geral de cada fenótipo.

REFERÊNCIAS

ARAC, E. *et al.* **Association Between the Rh Blood Group and the Covid-19 Susceptibility**. Int. J. Hematol, n. 30, p. 81-86, 2020. Disponível em: http://thod.org/pdf/PDF_840.pdf. Doi: <https://doi.org/10.4999/uhod.204247>. Acesso em 14 out. 2021.

ARRUDA, A. B. L. *et al.* **Perfil dos doadores de sangue de primeira vez de um serviço de hemoterapia**. Braz. J. Hea. Rev, n. 2, p. 5135-5147, 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/viewFile/4478/4181>. Doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv2n6-020>. Acesso em 14 out. 2021.

BARNKOB, M. B. *et al.* **Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O**. Blood Adv, n.

4, p. 4990-4993, 2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/20/4990/463793/Reduced-prevalence-of-SARS-CoV-2-infection-in-ABO>. Doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002657>. Acesso em 14 out. 2021.

BRDAR, I. *et al.* **ABO and Rh blood groups, demographics, and comorbidities in COVID-19 related deaths: a retrospective study in Split-Dalmatia County, Croatia.** MedRxiv, 2021, conteúdo de pré-impressão. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.16.21260630v1>. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.16.21260630>. Acesso em 14 out. 2021.

CASTILHO, Lilian; JUNIOR, Jordão Pellegrino; REID, Marion E. **Fundamentos de Imuno-Hematologia.** 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015.

DEBUC, Benjamin; SMADJA, David M. **Is COVID-19 a new Hematologic Disease?** Stem cell reviews and reports, n. 17, p. 4-8, 2020 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399806/>. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>. Acesso em: 14 out. 2021.

FERDINANDI, Damiana Maria; DODORICO, Marisa Antonia. **Percentual dos grupos sanguíneos ABO e RhD em relação a grupos étnicos em um Banco de Sangue da cidade de Maringá-PR, no período de 2011.** Ciência News, 2011. Disponível em: [http://www.ciencianews.com.br/arquivo/s/ACET/IMAGENS/biblioteca-](http://www.ciencianews.com.br/arquivo/s/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/banco-sangue/18-PERCENTUAL.pdf)

[digital/hemoterapia/banco-sangue/18-PERCENTUAL.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivo/s/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/banco-sangue/18-PERCENTUAL.pdf).

GERALDO, Alexandre; MARTINELLO, Flávia. **A relação entre o sistema sanguíneo ABO e a COVID-19: uma revisão sistemática.** Rev. Bras. Anal. Clin, n. 52, p. 143-148, 2020. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/10/RBAC-vol-52-2-2020-revista-completa-1.pdf#page=40>. Doi: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200016>. Acesso em: 14 out. 2021.

GÉRARD, Christiane; MAGGIPINTO, Giani; MINON, Jean-Marc. **COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint.** British Journal of Haematology, n. 190, p. 93-94, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16884>. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16884>. Acesso em 14 out. 2021.

HOILAND, R. L. *et al.* **The Association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19.** Blood Adv, n. 4, p. 4981-4989, 2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/20/4981/464437/The-association-of-ABO-blood-group-with-indices-of>. Doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002623>. Acesso em: 14 out. 2021.

HOFFBRAND, A. Victor; MOSS Paul A. H. **Fundamentos em Hematologia**

de Hoffbrand. 7 ed. Porto Alegre: ARTMED; 2018.

LEAF, R. K. *et al.* **ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19.** Br J Haematol, n. 190, p. 204-208, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16984>. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16984>. Acesso em 14 out. 2021.

LIU, Wenzhong; LI, Hualan. **COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism.** ChemRxiv, 2020; conteúdo de pré-impressão. Disponível em: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74ae1567dfe162cec4e4a>. Doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>. Acesso em: 14 out. 2021.

PALACIO, Maria Isabel Villa; HENAO, Elizabeth López. **Alteraciones hematológicas en COVID-19.** Nova, n. 18, p. 75-79, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v18n35/1794-2470-nova-18-spe35-75.pdf>. Doi: <https://doi.org/10.22490/24629448.418>. Acesso em: 14 out. 2021.

PENNA, C. *et al.* **Sex-related differences in COVID-19 lethality.** British Journal of Pharmacology, n. 177, p. 4375-4385, 2020. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.15207>. Doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15207>. Acesso em 14 out. 2021.

PEREIRA, Lara Maria Martins; SIEBERT, Tiago Henrique Rodrigues. **Frequência fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e fator RH em Santarém, Pará - Brasil.** Braz. J. of Develop, n. 6, p. 78472-78481, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/18278/14759>. Doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-324>. Acesso em 14 out. 2021.

SANTOS, R. F. *et al.* **Prevalência da distribuição do sistema ABO/Rh entre mulheres doadoras de sangue na unidade de coleta e transfusão "Dr. Marcio Curvo de Lima" no município de Rondonópolis-MT.** Biodiversidade, n. 18, p. 198-208, 2019. Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/8245>. Acesso em 14 out. 2021.

SANYAOLU, A. *et al.* **Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19.** SN Comprehensive Clinical Medicine, n. 2, p. 1069-1076, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-020-00363-4>. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>. Acesso em 14 out. 2021.

SILVA, A. G. S. *et al.* **Frequência fenotípica e alélicas dos sistemas ABO e Rh na região Centro-Norte do Estado do Maranhão, Brasil.** Pesquisa em Foco, n. 20, p. 39-52, 2015. Disponível em: https://45.71.6.41/index.php/PESQUISAS_A_EM_FOCO/article/view/783. Acesso em 14 out. 2021.

SILVA-FILHO, José Caetano; MELO, Cyntia Germoglia Farias; LIMA, Wilson José de Miranda. **Por que o sangue tipo A predispõe a um maior risco de infecção pelo SARS-CoV-2? Uma possível resposta baseada na literatura.** Revista Diálogos em Saúde, n. 3, p. 91-105, 2020. Disponível em: <http://periodicos.iesp.edu.br/index.php/dialogosemsaude/article/view/286>. Acesso em 14 out. 2021.

SOTO, Gabriel Pastrian. **Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune.** Int. J. Odontostomat, n. 14, p. 331-337, 2020. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lang=pt. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>. Acesso em: 14 out. 2021.

YAYLACI, S. *et al.* **The effect of ABO and Rh blood group antigens on admission to intensive care units and mortality in patients with COVID-19 infection.** Revista da Associação Médica Brasileira, n. 66, p. 86-90, 2020.

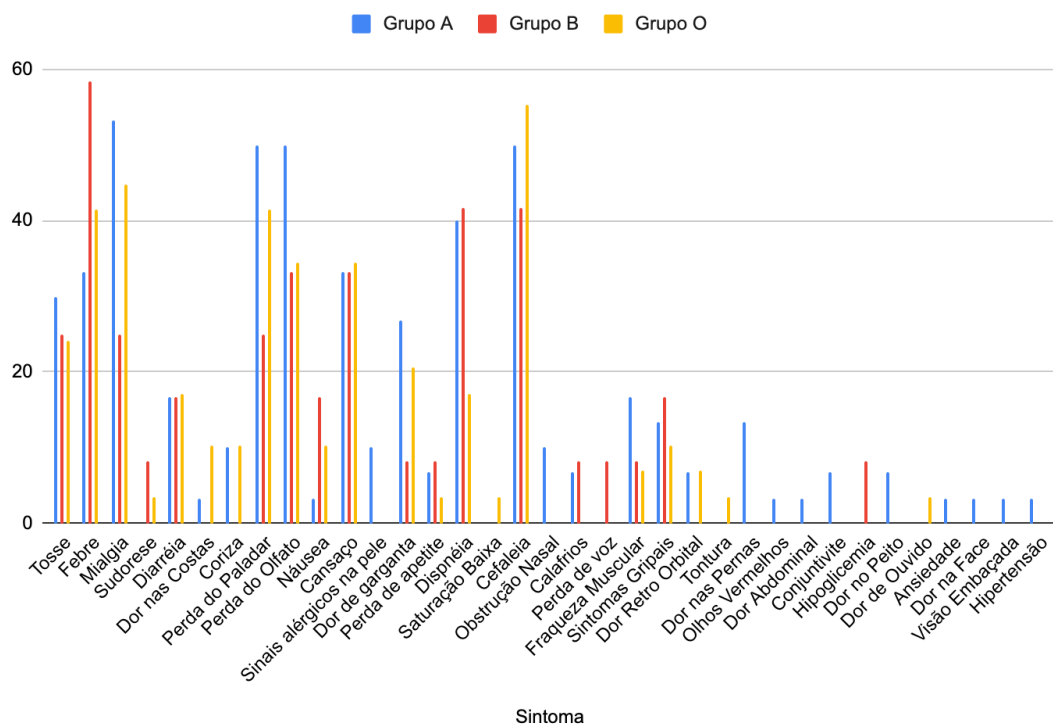
Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001400086. Doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.86>. Acesso em 14 out. 2021.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de Hematologia.** São Paulo: Editora Atheneu. 2013.

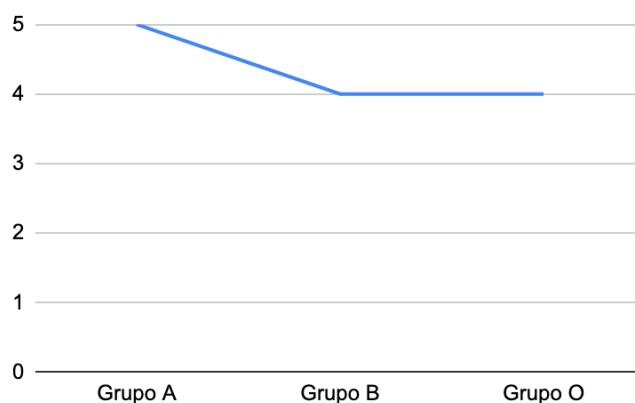
ZAIDI; F. Z. *et al.* **COVID-19 and the ABO blood group connection.** Transfus. Apher. Sci., n. 59, 2020. Disponível em: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(20\)30141-5/fulltext](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(20)30141-5/fulltext). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.10.2838>. Acesso em 14 out. 2021.

ZHAO, J. *et al.* **Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility.** Med. Rxiv., 2020, conteúdo de pré-impressão. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2>. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>. Acesso em 14 out. 2021.

ANEXOS

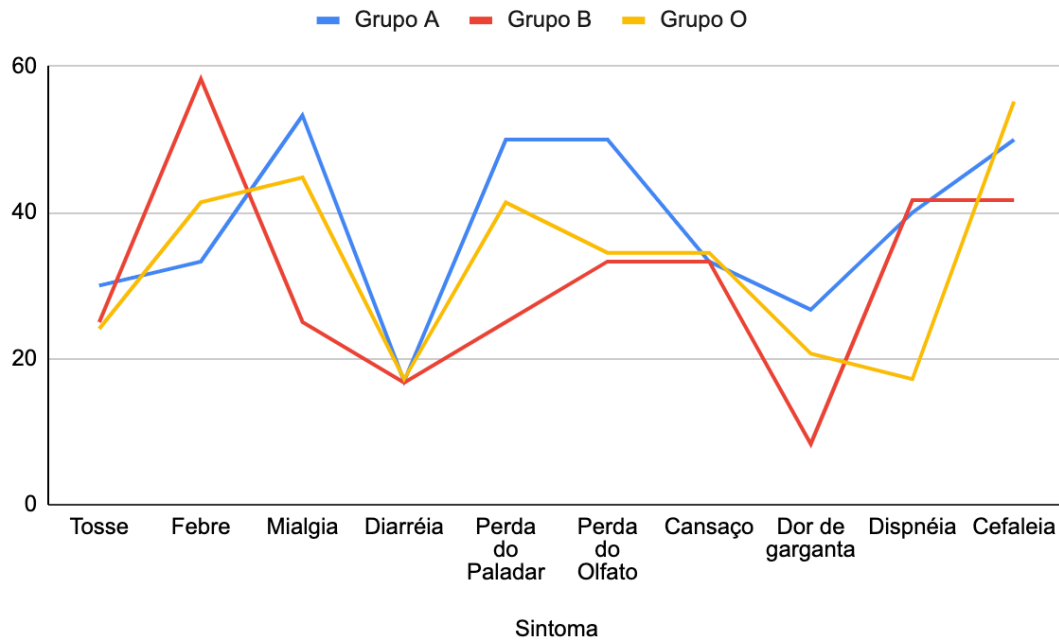


Anexo 1 – Descrição e porcentagem por fenótipo sanguíneo do sistema ABO de sintomas informados pelos participantes voluntários. São Paulo, Brasil, 2021.

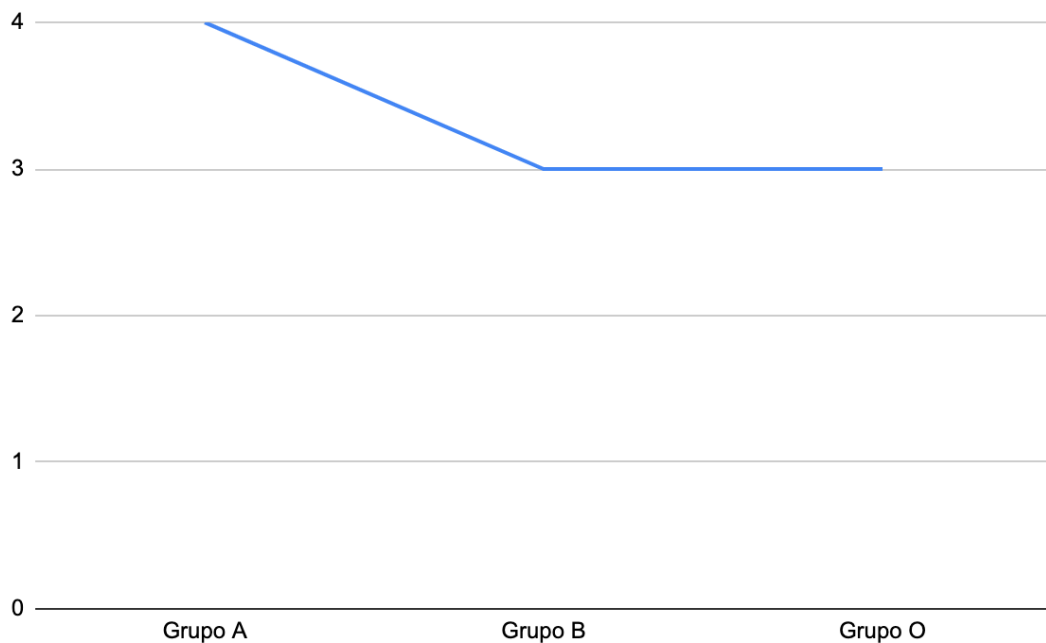


Anexo 2 – Média de sintomas relatados pelos participantes de fenótipo sanguíneo do sistema ABO. São Paulo, Brasil, 2021.

CORRELAÇÃO DE RELATOS DE SINTOMATOLOGIA OU DIAGNÓSTICO DE COVID-19 COM A PREVALÊNCIA DE DETERMINADOS FENÓTIPOS DO SISTEMA ABO.

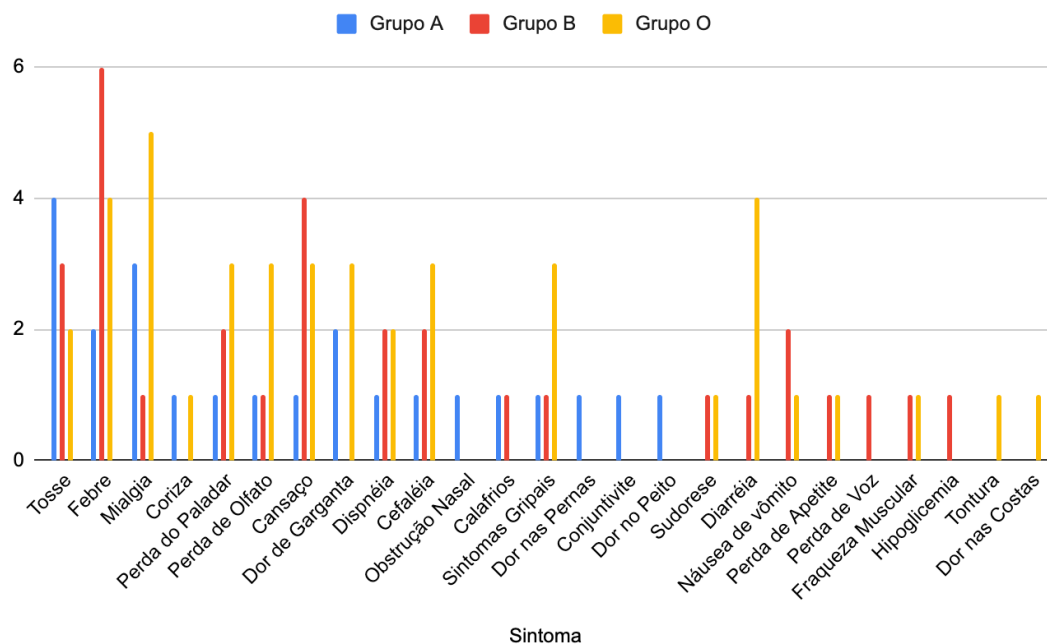


Anexo 3 – Porcentagem dos 10 principais sintomas relatados pelos participantes por fenótipo sanguíneo do sistema ABO. São Paulo, Brasil, 2021.

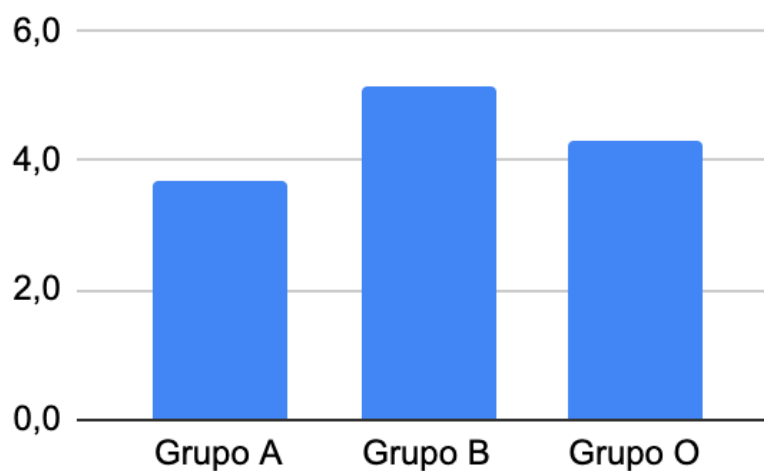


Anexo 4 – Média de associação dos 10 principais sintomas relatados pelos participantes por fenótipo sanguíneo do sistema ABO. São Paulo, Brasil, 2021.

CORRELAÇÃO DE RELATOS DE SINTOMATOLOGIA OU DIAGNÓSTICO DE COVID-19 COM A PREVALÊNCIA DE DETERMINADOS FENÓTIPOS DO SISTEMA ABO.



Anexo 5 – Descrição e porcentagem por grupo de sintomas informados pelos participantes voluntários com comorbidades. São Paulo, Brasil, 2021



Anexo 6 - Média de sintomas relatados por participantes com comorbidades por por cada fenótipo sanguíneo do sistema ABO. São Paulo, Brasil, 2021.