ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

A tipagem ABO está associada com pior desfecho na COVID-19? Uma análise de pacientes com doença grave ou em estado crítico tratados com plasma convalescente

Deborah Cristina Fogaça[1,2], Luís Eduardo de Araújo Rocha[1,2], Yuri Vasconcelos Pinheiro[4], Ana Paula Akagawa Parente[5], Humberto Batista de Lima Dantas[5], Mireille Guimarães Vaz de Campos[3,4]

[1] Graduando do Curso de Medicina, Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida de Goiânia (UniRV).
[2] Aluno do programa de Iniciação Científica (PIVIC/UniRV).
[3] Professora Assistente, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Aparecida de Goiânia (UniRV).
[4] Médico do corpo clínico. Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH).
[5] Biomédico do serviço de hemoterapia. Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH).
E-mail para correspondência: mireillecampos@unirv.edu.br

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Deborah Cristina Fogaça

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

Resumo: O SARS-CoV-2 é o agente etiológico da COVID-19, que causou a pandemia que teve início em 2020, e apresenta altas taxas de contágio e de óbito. Sua patogênese inclui a ligação da proteína spike do vírus ao receptor ECA-2 na célula humana. Alguns fatores de risco para doença grave foram identificados e a tipagem ABO vem sendo foco de atenção, neste sentido, devido a uma provável capacidade do anticorpo natural anti-A de inibir a entrada do vírus na célula humana. O objetivo deste estudo foi avaliar a tipagem ABO em pacientes com COVID-19, com doença grave ou em estado crítico, diagnosticados entre junho e novembro de 2020 e tratados com plasma convalescente por um serviço de hemoterapia no Brasil. A proporção de pacientes A e AB foi maior do que a detectada em séries nacionais de doadores de sangue. Além disso, a taxa de óbito foi mais elevada em pacientes do grupo "não produtor de anti-A" (36,9% versus 33,1% no grupo "produtor de anti-A", p <0,001). Esses dados sugerem maior prevalência e mortalidade em pacientes do grupo sanguíneo A e AB afetados por formas graves de COVID-19 e vem de encontro com resultados de outros estudos publicados na literatura internacional. Análises mais detalhadas são necessárias para melhor compreensão do impacto da tipagem ABO na mortalidade da COVID-19.

Palavras-chave: Infecção pelo SARS-CoV-2. Pandemias. Mortalidade. Sistema ABO de grupos sanguíneos.

Is ABO subtypes predictive of worse outcomes in severe and critically ill COVID-19 patients treated with convalescent plasma?

Abstract: SARS2-CoV-2 is COVID-19's etiological agent. This disease showed high transmission and death rates. Pathogenesis includes the virus's spike protein binding to the ACE-2 receptor on the human cell. Some risk factors for severe disease have been identified and ABO subgroups are under investigation due to anti-A natural antibody possible ability to inhi-

UniRV
Universidade de Rio Verde

bit the virus binding to the human cell.The aim of this study was to evaluate ABO subtyping in COVID-19's patients, classified as severe or critically ill, treated with convalescent plasma from July to November/2020. The proportion of patients A and AB was higher than that detected in blood donors national series. Furthermore, the death rate was higher in patients in the "non-anti-A producer" group (36.9% versus 33.1% in the "anti-A producer" group, p < 0.001). This means that blood group A and AB have higher prevalence and mortality when affected by COVID-19 severe forms, which is in agreement with the results of other studies published in the international literature. More detailed analyzes are needed to better understand the impact of ABO typing on COVID-19 mortality.

Key words: SARS CoV 2 Infection. Pandemics. Mortality. ABO Blood Group Systemw.

Introdução

Três tipos altamente patogênicos de coronavírus causam infecções letais em humanos: o da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV e SARS-CoV-2 causam infecção por meio da ligação da proteína S (de pico ou, em inglês, *spike*) ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2 ou, em inglês, ACE-2) na superfície celular, expressa, em maior quantidade, no pulmão, coração e endotélio. A ECA-2 está associada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (WAN et al., 2020; HUSSAIN et al., 2020).
A COVID-19, provocada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), se tornou uma pandemia global e apresenta grande variabilidade de apresentação clínica entre os afetados (Tabela 1). A doença apresenta duas fases sequenciais: uma virêmica e outra inflamatória (BOUADMA et al., 2020; SIDIIQI et al., 2020), sendo esta última associada a altas taxas de ventilação assistida e consequente óbito. A primeira fase é semelhante a uma virose comum, costuma ser leve, sendo que alguns pacientes são assintomáticos e a grande maioria se recupera completamente sem qualquer tratamento. Na segunda fase, ou "tempestade de citocinas", há sinais de piora clínica, insuficiência respiratória aguda, e evolução para quadro de sepse e falência de múltiplos órgãos. As taxas de mortalidade reportadas variam muito, entre os que são considerados graves ou em estado crítico, tendo sido reportado como sendo de 10,2% em Nova York (GOYAL et al., 2020), 17% na Alemanha (KARAGIANNIDIS et al., 2020), 24% no Irã (JALILI et al., 2020), 38% no Brasil (RANZANI et al. 2021) e 74% naqueles que necessitam de ventilação mecânica no México (ÑAMENDYS-SILVA et al., 2020).

Tabela 1: Classificação clínica da COVID-19*

Classificação	Critérios
Assintomáticos	Ausência de sintomas
Casos leves	Febre < 38ºC Com/sem tosse Sem dispneia ou doença crônica Sem imagem de pneumonia
Casos moderados	Febre Sintomas respiratórios Imagem pulmonar de pneumonia
Casos graves	Frequência respiratória > 30 ipm SatO2 < 93% e/ou PaO2/FiO2 < 300 Infiltrado pulmonar com rápida progressão (> 50% dentro de 24-48h)
Casos em estado crítico	Insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica Choque séptico Insuficiência de múltiplos órgãos

*Fonte: Modificado de Zu e cols (2020).

Vários estudos tentaram identificar fatores de risco que pudessem predizer um curso mais agressivo da doença. Além da idade, peso e de comorbidades (LI et al., 2020; RASHEDI et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021), a relação entre o grupo sanguíneo ABO e a infecção por SARS-CoV-2 tem sido um tema frequentemente discutido desde que os primeiros casos de COVID-19 foram relatados. Vários estudos demonstraram associações entre os subgrupos sanguíneos e algumas doenças, infecciosas e não infecciosas (COOLING, 2015) e tais achados também estão sendo reportados com o SARS-CoV-2 (RANA; RANJAN; KUMAR, 2021). Aparentemente pessoas com subtipos sanguíneos não A (especificamente O e B) podem ser menos suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 e o tipo sanguíneo O é considerado um fator protetor para infecção, mas isso pode não diminuir o risco de um desfecho grave (ZHANG et al., 2021; RANA; RANJAN; KUMAR, 2021; KOMAL et al., 2021).
Diante da ausência de tratamentos específicos no início da pandemia, o plasma convalescente surgiu como uma opção de imunização passiva, compondo um conjunto de estratégias no tratamento da COVID-19 (LIU et al., 2020). O tratamento foi considerado seguro e foi liberado para uso clínico, pelo FDA e, de forma supervisionada, pela ANVISA, em casos graves ou em estado crítico (Tabela 1). No entanto, a terapia foi praticamente abandonada após um estudo duplo cego, randomizado, argentino, não ter identificado benefício no braço

tratado (SIMONOVICH et al. 2021). Além disso, Joyner e cols (2021) identificaram que os pacientes teriam benefício apenas se tratados até 3 dias após o diagnóstico, reduzindo, em muito, a janela terapêutica para este grupo de pacientes.
Neste estudo, utilizamos os dados disponíveis, captados em formulário pela necessidade de liberar o plasma convalescente, e investigamos o papel dos tipos sanguíneos ABO em pacientes com COVID-19, considerados como doença grave ou em estado crítico, diagnosticados entre junho a novembro de 2020, e que foram tratados com plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 administrado por um serviço privado de hemoterapia do estado de Goiás (Brasil).

Material e Métodos

Este estudo observacional, descritivo e retrospectivo avaliou pacientes com COVID-19 que receberam plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 para tratar pacientes com doença considerada grave ou em estado crítico. Para dispensação da terapia, seguindo as normas estabelecidas pela ANVISA, um serviço privado de hemoterapia do estado de Goiás (Brasil) coletou dados de forma online, através de um questionário que foi preenchido por médicos assistentes, que indicavam a terapia em diversos hospitais. Com base neste formulário, o médico hemoterapeuta estabelecia se o paciente tinha os critérios para receber o plasma convalescente. Esse registro foi, então, a fonte de análise deste estudo. Foram incluídos pacientes com sintomas respiratórios agudos, classificados como graves ou em estado crítico e com dados relatados no formulário institucional (serviço de hemoterapia). Os pacientes eram excluídos se não possuíssem dados essenciais para esta análise ou fossem transferidos para outra instituição. Inicialmente, foram identificados 337 pacientes, tratados entre julho e novembro de 2020, mas apenas 239 pacientes permaneceram elegíveis.
Os dados resgatados do Formulário Google foram convertidos em uma Planilha Google, que acumula os dados automaticamente (reduzindo o manuseio de informação). Todas as medidas foram tomadas para preservar o sigilo do paciente, de forma individual. As variáveis categóricas foram resumidas pela contagem (n) e proporção (%) de pacientes que se enquadraram em cada categoria e as porcentagens foram arredondadas para uma casa decimal. A análise estatística foi realizada por meio do teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis independentes e valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos. As variáveis definidas como “não informadas” representaram pouco impacto no número total e não foram consideradas na análise estatística.
O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e está registrado no CEP UNIRV, com CAE 34439520.1.0000.5077.

Resultados e Discussão

A análise de 239 pacientes revelou que 153 (64%) eram do sexo masculino, 132 (55,2%) tinham idade igual ou superior a 60 anos, 25 (10,4%) eram profissionais de saúde. Além disso, 125 (52%) apresentavam hipertensão, 63 (26,3%) diabetes mellitus, 32 (13,4%) doença renal, 24 (10%) sepse, 22 (9,2%) instabilidade hemodinâmica controlada com drogas vasoativas, e 13 (5,4%) tinham isquemia miocárdica confirmada ou suspeita. Foram encontrados 60 (25,1%) pacientes com menos de 70Kg, 126 (52,7%) com peso entre 60 e 70 Kg e 53 (22,2%) com 90 Kg ou mais. Foram identificados 83 (34,7%) pacientes que foram a óbito até o desfecho do estudo (novembro de 2020).
O objetivo principal deste estudo foi verificar se o perfil da tipagem sanguínea ABO de pacientes, graves ou em estado crítico, tratados com plasma convalescente estava relacionado a um pior desfecho.
No sistema sanguíneo ABO, temos quatro tipos de sangue: A, B, AB e O, definidos pela presença ou ausência de antígenos nas hemácias e de anticorpos no plasma. Existem dois tipos de antígeno, o A e o B. O antígeno A está presente no sangue A, o B está no sangue tipo B, as pessoas com sangue AB possuem ambos e as pessoas de tipo O não possuem antígenos A nem B nas hemácias. Quem tem o antígeno A possui aglutinina (ou anticorpo) anti-B, enquanto quem tem o antígeno B possui aglutinina anti-A, aqueles que têm antígeno A e B não possuem anticorpos naturais anti-A ou anti-B em seu plasma, diferentemente das pessoas que possuem sangue tipo O, que tem as duas aglutininas (anti-A e anti-B). A análise do subtipo ABO neste estudo revelou 108 (45,2%) pacientes do grupo sanguíneo “O”, 92 (38,5%) do grupo “A”, 28 (11,7%) do grupo “B” e 11 (4,6%) do grupo “AB”. Com estes dados construímos a Tabela 2, que compara os achados de distribuição de grupos ABO deste estudo com outros estudos nacionais em doadores de sangue. Apesar de não ser possível fazer uma análise estatística mais aprofundada, e analisando apenas este dado, podemos inferir que, aparentemente, a proporção de pacientes A e AB está maior no grupo

de pacientes graves do que em publicações anteriores com dados de doadores de sangue (NEVES et al., 2015; NOVARETTI et al, 2000).

Por décadas, os antígenos de grupos sanguíneos foram considerados apenas para testes de compatibilidade de hemotransfusões. No entanto, segundo Cooling e cols. (2015), diferenças na expressão do antígeno de grupos sanguíneos, e de seus anticorpos, podem aumentar ou diminuir a suscetibilidade do hospedeiro a diferentes infecções. Os grupos sanguíneos poderiam: (1) servir como receptores e/ou co-receptores para microrganismos (exemplo: Norwalk e Helicobacter pylori); (2) facilitar a captação intracelular, transdução de sinal ou adesão celular; (3) modificar a resposta imune inata à infecção; (4) ter antígenos semelhantes aos presentes em microrganismos, o que produziria mais anticorpos naturais, participando, assim, da resposta imune inata (fortemente associada ao microbioma gastrointestinal), que poderia se pressionada evolutivamente e de forma endêmica, por patógenos (COOLING et al., 2015; SHOKRI et al., 2021). Segundo Shokri e cols (2021), o fenótipo ABO, que é geneticamente determinado, apresenta variação na frequência populacional de acordo com a exposição daquela população ao norovírus, HBV, Vibrio cholerae e vírus da dengue, por exemplo. Além disso, portadores de grupos sanguíneos não-O apresentam maior risco de infecção grave pela malária (do que aqueles com grupo O) e a eficácia das vacinas para doenças infecciosas pode ser influenciada pela distribuição do grupo sanguíneo na população estudada (SHOKRI et al., 2021). Ademais, a associação entre tipagem sanguíneos e os vírus H1N1 e SARS-CoV vem sendo um debate extenso na literatura (ZHANG et al., 2021). Cheng et al. (2005) reportaram que pessoas com tipo sanguíneo O tiveram taxas de infecção muito baixas em comparação com indivíduos não-O, em um surto hospitalar de SARS-CoV, que ocorreu em março de 2003, em Hong Kong.

Tabela 2: Grupo sanguíneo ABO de pacientes com COVID-19 (entre julho e novembro de 2020)[a] e comparação com literatura com dados de doadores de sangue.

Grupo ABO	FOGAÇA *et al.*[a], 2022 n (%)	NEVES *et al.*, 2015 n (%)	NOVARETTI *et al*, 2000 n (%)
Cidade	Goiânia (GO)	Rondonópolis (MT)	São Paulo
O	108 (45,2%)	8.669 (53,69%)	1.212 (49,23%)
A	92 (38,5%)	5.131 (31,79%)	830 (33,71%)
B	28 (11,7%)	1.760 (10,91%)	343 (13,93%)
AB	11(4,6%)	583 (3,61%)	77 (3,13%)

[a] Parâmetros foram obtidos a partir da base de dados disponibilizados pelo serviço de hemoterapia.

Tabela 3: Características de pacientes com COVID-19 (casos graves e em estado crítico) submetidos a tratamento com plasma convalescente (entre julho e novembro de 2020)[a] e classificados conforme o tipo sanguíneo ABO.

Parâmetros		Grupo de pacientes produtor de anti-A (O e B) n (%)	Grupo de pacientes não produtor de anti-A (A e AB) n (%)	Total n (%)	*p*
Gênero					
	Mulher	52 (38,2%)	34 (33%)	86 (36%)	*0,40*
	Homem	84 (61,8%)	69 (67%)	153 (64%)	
Idade					
	Menor que 60	68 (50%)	39 (37,9%)	107 (44,8%)	*0,06*
	60 anos ou mais	68 (50%)	64 (62,1%)	132 (55,2%)	
Desfecho					
	Alta	91 (66,9%)	65 (63,1%)	156 (65,3%)	*< 0,001*
	Óbito	45 (33,1%)	38 (36,9%)	83 (34,7%)	
Total		136 (100%)	103 (100%)	239 (100%)	

[a] Parâmetros foram obtidos a partir da base de dados disponibilizados pelo serviço de hemoterapia.

Uma teoria corrente supõe, então, que existe uma relação entre grupos sanguíneos, taxa de infecção e gravidade da doença causada pelo SARS-CoV-2. Segundo esta teoria, a presença de anticorpos naturais contra antígenos de grupos sanguíneos A estaria no centro da discussão. Uma das explicações fisiopatológicas para esta possibilidade seria um efeito inibitório dos anticorpos anti-A, que poderiam, então, desempenhar um papel protetor na infecção por SARS-CoV-2. De fato, em um modelo celular, em linhagem celular que expressava a ECA2, descrito por Guillon e cols (2008), a adesão dependente de proteína spike do SARS-CoV ao ECA2 foi, especificamente, inibida por anticorpos anti-A humanos monoclonais ou naturais. Neste estudo a expressão do antígeno A e B não modificou a interação entre o vírus e a linhagem celular modificada. Apesar de não termos encontrado estudos semelhantes com o SARS-CoV-2, a semelhança dos dois vírus, nos permite inferir que o mesmo pode ocorrer com este vírus. Em 2021, Zhang e cols. analisaram os estudos disponíveis até aquele momento para resumir as principais descobertas publicadas sobre este tema e sugeriram que o grupo sanguíneo O poderia ser um fator de proteção, o que poderia ser secundário à menor susceptibilidade à infecção ou a uma maior taxa de assintomáticos. Além disso, a maioria dos estudos avaliados identificou que os grupos sanguíneos A e AB apresentavam maior risco de doença grave ou morte, enquanto o grupo sanguíneo O parece ser protetor contra morte e desfechos graves (ZHANG et al., 2021; SHOKRI et al., 2021).

No presente estudo, encontramos 136 (56,9%) pacientes nos quais é esperado encontrar o anticor-

po natural anti-A (pois são tipos B e O), que foram denominados grupo de pacientes “produtor de anti-A”, e 103 (43,1%) casos onde não é esperado identificar o anticorpo anti-A (subtipos A e AB), que foi aqui denominado grupo de pacientes “não produtor anti-A”.

Nesta análise, as taxas de óbitos foram maiores no grupo de pacientes “não produtores de anti-A” (tipo A e AB), sendo identificado em 36,9% (38/103) dos casos, enquanto no grupo de pacientes “produtores de anti-A” (tipo O e B), a taxa de óbito foi de 33,1% (45/136), o que foi considerado estatisticamente significante (p <0,001). O grupo de pacientes “produtor de anti-A” e “não produtor de anti-A” foram estatisticamente semelhantes quando analisados os parâmetros de sexo e idade.

O presente estudo teve inúmeras limitações. As maiores dificuldades encontradas foram inerentes ao tipo de estudo - observacional - e a ausência de um grupo controle (que não receberia o tratamento com plasma convalescente ou mesmo um grupo controle com doença assintomática ou leve), bem como a falta de dosagem dos títulos de anti-A dos pacientes. Muitos casos foram excluídos por falta de dados e não se pode garantir que os pacientes excluídos sejam semelhantes aos analisados. Além disso, mudanças e melhorias na prática clínica ocorreram no tratamento da COVID-19, que pode ter reduzido o impacto de um eventual efeito protetor de anticorpos anti-A. É importante também considerar que esses achados são baseados em dados limitados, o que impede que conclusões mais elaboradas possam ser postuladas.

Conclusão

A proporção de pacientes A e AB foi relativamente maior do que a detectada em séries nacionais de doadores de sangue. Além disso, a taxa de óbito foi mais elevada em pacientes do grupo “não produtor de anti-A” (36,9% versus 33,1% no grupo “produtor de anti-A”, p <0,001). Esses dados sugerem maior prevalência e mortalidade em pacientes do grupo sanguíneo A e AB afetados por formas graves de COVID-19 e vem de encontro com resultados de outros estudos publicados na literatura internacional. Maior detalhamento dos subgrupos, com análises uni e multivariadas e, eventualmente, com um maior número de pacientes analisados, além de grupos controle, são necessários para melhor compreensão do impacto da tipagem ABO nas taxas de formas graves e de óbito nos pacientes com COVID-19.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade de Rio Verde (UNIRV), como um todo, pela disponibilização de ferramentas que permitiram a conclusão do trabalho, em especial ao Programa de Iniciação Científica que chancelou a execução do projeto (PIVIC).

Referências Bibliográficas

BOUADMA, L. et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. **Intensive Care Med**, Nova York, v. 46, p. 579–582, Fev/2020. DOI:10.1007/s00134-020-05967-x

CHENG Y. et al., ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. **JAMA**. cidade, v. 293, n. 12, p. 1450-1, Mar/2005. DOI: 10.1001/jama.293.12.1450-c.

COOLING L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. **Clin Microbiol Rev**. Georgia, v. 28, n. 3, p. 801-70, Jul/2015. DOI: 10.1128/CMR.00109-14. PMID: 26085552; PMCID: PMC4475644.

GOYAL, P. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. **N Engl J Med.**, Boston, v. 382, n. 24, p. 2372-2374, Jun/2020. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.

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**, Oxford, v. 18, n. 12, p. 1085–1093, Set/2008. DOI: 10.1093/glycob/cwn093.

HUSSAIN M. et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. **J Med Virol.**, Washington, v. 92, n. 9, p. 1580-1586, Set/2020. DOI: 10.1002/jmv.25832. Epub 2020 Apr 15.

JALILI M. et al. Characteristics and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 in Iran: A National Retrospective Cohort Study. **Ann Intern Med.**, Filadélfia, v. 174, n. 1, p. 125-127, Jan/2021. DOI: 10.7326/M20-2911. Epub 2020 Jul 20.

JOYNER, J. M. et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. **N Engl J Med.**, Boston, v. 384, n. 11, p. 1015-1027, Mar/2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2031893. Epub 2021 Jan 13.

KARAGIANNIDIS C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospi-

tals: an observational study. **Lancet Respir Med**. Oxfordshire, v. 8, n. 9, p. 853-862, Set/2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7. Epub 2020 Jul 28.

KOMAL A. et al. Analyses of ABO blood groups with susceptibility and symptomatic variations of COVID-19 infection, a questionnaire-based survey. **APMIS**. New Jersey, v. 129, n. 10, p. 579-586, Out/2021. DOI: 10.1111/apm.13169. Epub 2021 Aug 16.

LI J. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **J Med Virol.**, Nova York, v. 93, n. 3, p. 1449-1458, Mar/2021 DOI: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25.

LIU S.T.H. et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. **Nat Med**., Nova York, v. 26, n. 11, p. 1708-1713, Nov/2020. DOI:: 10.1038/s41591-020-1088-9.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Atendimento e fatores de risco**. [S. l.], 8 abr. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/atendimento-tratamento-e-fatores-de-risco. Acesso em: 22 out. 2022.

ÑAMENDYS-SILVA S. A. et. al. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. **Intensive Care Med.**, Nova York, v. 46, n. 11, p. 2086-2088, Nov/2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06256-3. Epub 2020 Sep 30.

NEVES D.R. et al. Estudo genético-populacional dos sistemas de grupos sanguíneos abo e rh dos doadores de sangue em Rondonópolis. Revista Biodiversidade, Brasília, v. 14 n. 2, 2015. Disponível em: file:///Users/home/Downloads/2900-Texto%20do%20Artigo-8749-1-10-20150804.pdf. Acesso em: 23 de out, 2022.

NOVARETTI M.C.Z., DORLHIAC-LLACER PE, CHAMONE D. A. F. Estudo de grupos sanguíneos em doadores de sangue caucasóides e negróides na cidade de São Paulo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 23-32, Abr/2000. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1516-84842000000100004

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**. New Delhi, v. 2; n. 11, p. 767771, Nov/2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.767771.

RANZANI O.T. et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **Lancet Respir Med**. Oxfordshire, v. 9, n. 4, p. 407-418, Abr/2021. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9. Epub 2021 Jan 15.

RASHEDI J. et al. Risk Factors for COVID-19. **Infez Med.** , Roma, v. 28, n. 4, p. 469-474, Dez/2020.

SHOKRI et al. The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or development of severe outcomes: A review. **Rev Med Virol**. 2022 Jan;32(1):e2247. DOI: 10.1002/rmv.2247. Epub 2021 May 14.

SIDIIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical−therapeutic staging proposal. **J Heart Lung Transplant**., v 39, n. 5, p. 405-407, Maio/2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20.

SIMONOVICH V.A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **N Engl J Med.**, Boston, v. 384, n. 7, p. 619-629, Fev/2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub 2020 Nov 24.

WAN Y. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. **J Virol**. Chicago, v. 94, n. 5, p. e02015-19, Fev/2020. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.

ZHANG Y. et al. Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. **Ann Hematol**., Heidelberg, v. 100, n. 5, 1123-1132, Mai/2021. DOI: 10.1007/s00277-021-04489-w. Epub 2021 Mar 8.

ZU, Z. Y. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. **Radiology**, Illinois, v. 296: n. 2, Fev/2020. DOI: 0.1148/radiol.2020200490.