CAPÍTULO 87

RESPOSTA IMUNOLÓGICA: O POTENCIAL ELO ENTRE SISTEMA ABO E SUSCETIBILIDADE À COVID-19

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c87](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c87)

Vitória Freire Lima¹, **Tainah Guerra Pereira**², **Lucas Cruz Torres**³, **Diana Ísis Ribeiro Macêdo**⁴, **Veruscka Pedrosa Barreto**⁵

¹Universidade Federal de Campina Grande, (vitoriaflima4@gmail.com)

² Universidade Federal de Campina Grande, (tai.guerrap@gmail.com)

³ Universidade Federal de Campina Grande, (lucascruztorres@hotmail.com)

⁴ Universidade Federal de Campina Grande, (dianamed1221@gmail.com)

⁵ Universidade Federal de Campina Grande, (barretovk@hotmail.com)

Resumo

Objetivo: investigar a resposta imunológica em relação à hipótese de que o grupo sanguíneo influencia na suscetibilidade à infecção pela COVID-19. **Método:** trata-se de uma revisão narrativa da literatura nas bases Medline e Lilacs e na biblioteca da Scielo. Como critérios de inclusão têm-se: ser artigo completo que versasse sobre o tema proposto e ser publicado em inglês, espanhol ou português. Como critérios de exclusão têm-se artigos de opinião e aqueles que não se encaixavam na temática foram descartados. **Resultados:** 34 resultados foram encontrados, dos quais apenas 08 foram utilizados após a aplicação dos fatores de inclusão e exclusão. A produção científica existente aponta que há relação entre o Sistema ABO e desenvolvimento de doença. A depender do fator alvo da análise aforma-se maior predominância de complicações nos tipos sanguíneos A ou B. Sendo o fenotipo O o que possui menor ocorrência de detecção de Covid-19. **Considerações Finais:** O mecanismo dessa relação ainda não é conhecido e os autores sugerem diferentes hipóteses, mas todas são especulativas, de modo que é necessário incentivar novos estudos de análise genômica, diminuindo as limitações das pesquisas para que resultados mais conclusivos sejam observados

Palavras-chave: Sistema ABO de Grupos Sanguíneos; COVID-19; Suscetibilidade a Doenças.

Área Temática: Ciências da Saúde;

E-mail do autor principal: vitoriaflima4@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, foi descoberto em Wuhan, na China, o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave, com sigla no inglês (SARS-CoV-2), causou surtos da doença

do coronavírus 2019 com sigla do inglês (COVID-19), que rapidamente evoluíram para uma pandemia global. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a pandemia já atinge cerca de 196 países em todos os continentes e registra até o dia 25 de setembro de 2020 a marca de 32,2 milhões de pessoas infectadas no mundo, e o número de mortos ultrapassa 983 mil (GROOT *et al.*, 2020).

Dada a morbidade significativa associada à COVID-19 e a superlotação do sistema de saúde, é necessária a identificação e a priorização de indivíduos de maior risco. No entanto, isto constitui-se um desafio crítico, visto que a infecção por SARS-CoV-2 apresenta grande heterogeneidade clínica. Cerca de 30% das pessoas infectadas são assintomáticas e 55% apresentam sintomas gripais e outros, constituindo uma categoria de sintomas leves representada por 85% dos doentes (ELLINGHAUS *et al.*, 2020). Os 15% restantes desenvolvem insuficiência respiratória secundária à pneumonia intersticial bilateral e à síndrome do desconforto respiratório agudo, característica da COVID-19 em sua forma severa e fator crítico de mortalidade: em países de primeiro mundo, foi observado que as taxas de mortalidade aumentam cerca de 50% em pacientes que necessitam de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) com ventilação mecânica invasiva (ELLINGHAUS *et al.*, 2020; GROOT *et al.*, 2020).

Nesse contexto, é notório o interesse científico em obter dados que determinem quais fatores de risco podem estar relacionados à progressão e à gravidade da doença. Observações clínicas sugerem maior mortalidade constantemente associada à idade avançada, ao sexo masculino e à presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e pulmonares, entre outras (ZHAO *et al.*, 2020; GALLIAN *et al.*, 2020).

Outrossim, existem inúmeras hipóteses à nível molecular que buscam determinar um marcador biológico para a suscetibilidade à doença, visto que a análise da associação genômica pode permitir a identificação de potenciais fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento da COVID-19 (ZHAO *et al.*, 2020; ZALBA MARCOS *et al.*, 2020). Seis estudos de associação genômica realizados no início de 2020 em três continentes dedicaram-se a investigar a genética dos hospedeiros do SARS-CoV-2 com insuficiência respiratória.

Observações sobre complicações tromboembólicas frequentes podem sugerir que a COVID-19 é uma doença que fere principalmente o endotélio vascular (ZHAO *et al.*, 2020). Alguns autores apontam o tipo sanguíneo do Sistema ABO como um possível marcador biológico, visto que os determinantes antigênicos desse sistema são expressos nas células de certos tecidos epiteliais e endoteliais, como no epitélio das vias aéreas no sistema respiratório. Os relatórios sugerem uma correlação em que o tipo sanguíneo A é mais propenso a desenvolver

a infecção severa, enquanto o tipo sanguíneo O é menos propenso (ZHAO *et al.*, 2020). Ademais, foi observada uma variabilidade no teste sorológico positivo para COVID-19 entre os tipos sanguíneos: o sangue do tipo A correlacionou-se com maiores chances de testar positivo em pacientes com a infecção viral (ZIETZ; ZUCKER; TATONETTI, 2020). Nesse sentido, o objetivo da pesquisa é investigar a reposta imunológica em relação à hipótese de que o grupo sanguíneo influencia na suscetibilidade à infecção pela COVID-19.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de caráter descritivo e de abordagem qualitativa. Tendo em vista a escolha da questão norteadora como “qual a relação entre o tipo sanguíneo e suscetibilidade à infecção pela COVID-19?”, foi realizada uma busca de dados, entre os dias 20/07 e 29/07, a fim de produzir uma revisão integrativa da literatura. No tocante aos procedimentos de pesquisa, a revisão procedeu seguindo 7 fases: escolha meticulosa da questão norteadora, procura de referências por meio da literatura disponível, avaliação para descarte daquilo que não atendia à questão norteadora, análise criteriosa dos dados, extração de dados e organização dos mesmos no texto e, por último, apresentação da revisão. Em termos de recursos de procura de informações, foram utilizadas as bases de dados para área da saúde: Medline (via PubMed) e Lilacs (via BVS). Ademais, foi utilizada como fonte complementar a literatura disponível na biblioteca Scielo.

A fim de otimizar a busca, a estratégia de combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foi utilizada da seguinte forma: (“ABO Blood-Group System” OR “Sistema del Grupo Sanguíneo ABO” OR “Sistema ABO de Grupos Sanguíneos”) AND (“Disease Susceptibility” OR “Susceptibilidad a Enfermedades” OR “Suscetibilidade a Doenças”) AND (“Coronavirus Infections” OR “Infecciones por Coronavirus” OR “Infecções por Coronavirus”).

Os critérios de inclusão seguidos para esta revisão literária foram: ser artigo completo que versasse sobre o tema proposto e ser publicado em inglês, espanhol ou português. Em relação à data de publicação, um intervalo de tempo maior que 5 anos foi estabelecido, pois, como não existe um número elevado de estudos sobre a COVID-19, alguns dados importantes para fundamentação teórica foram encontrados em artigos e livros mais antigos. Ademais, artigos de opinião e aqueles que não se encaixavam na temática foram descartados.

Por fim, de acordo com a Resolução CNS 510/2016, afirma-se que esse trabalho não necessitou passagem e aprovação do Comitê de Ética, devido ao fato de ser uma revisão de literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 34 resultados, já excluídas, desse total, as publicações repetidas. Depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 22 foram selecionados para a leitura de resumos e 18 artigos foram lidos na íntegra. Finalmente, 08 artigos compuseram a amostra analisada. A tabela 1 mostra os títulos destas obras, tipos de estudos, período de realização e o delineamento destes.

Tabela 1 – Descrição dos estudos mais relevantes para a revisão integrativa.

Título do artigo	Autores	Ano	Delineamento de estudo
Infección y trombosis asociada a la COVID-19: posible papel del grupo sanguíneo ABO	ZALBA MARCOS <i>et al.</i>	2020	Pesquisa original; Relato de caso
The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis.	ELLINGHAUS <i>et al.</i>	2020	Pesquisa original; Estudo de caso-controle
Genetically determined ABO blood group and its associations with health and disease.	GROOT <i>et al.</i>	2020	Pesquisa original; Estudo transversal
Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility.	ZHAO <i>et al.</i>	2020	Pesquisa original; Estudo transversal
Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O french blood donors.	GALLIAN <i>et al.</i>	2020	Pesquisa original; Estudo de etiologia
Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death	ZIETZ; ZUCKER; TATONETTI.	2020	Pesquisa original; Estudo transversal

Clinical and genetic characteristics of Covid-19 patients from UK Biobank.	KOLIN; KULM; ELEMENTO.	2020	Pesquisa original; Estudo transversal
Blood type and outcomes in patients with COVID-19	LATZ <i>et al.</i>	2020	Pesquisa original; Estudo clínico controlado/ estudo observacional

Fonte: autoria própria, 2020.

Em relação aos resultados, já é evidente que a comunidade acadêmica tenta, através de pesquisas, confirmar ou negar as hipóteses de que haja relação entre o Sistema ABO e desenvolvimento de doenças. Nesse contexto, com base na análise de estudos recentes sobre a existência ou não de uma ligação realmente significativa entre a forma grave da COVID-19 e tipo sanguíneo do paciente, o presente tópico apontará os resultados e suposições que se têm até então.

Pontua-se, de início, que os resultados de estudos de Ellinghaus *et al.* (2020), realizados em cinco cidades dos epicentros da pandemia na Itália e na Espanha, apontam para uma predominância de casos graves da COVID-19 em pacientes pertencentes ao grupo sanguíneo A, enquanto se observou uma menor incidência de complicações em pacientes do grupo O (ZIETZ; ZUCKER; TATONETTI, 2020). Tal estudo concorda, em partes, com os resultados daquele feito por Zhao *et al.* (2020) em três hospitais de Wuhan e Shenzhen, na China, o qual foi a primeira observação entre uma possível associação do Sistema ABO com o COVID-19. Na pesquisa realizada no país de descoberta do SARS-CoV-2, fora observada uma maior suscetibilidade do grupo A à COVID-19 em comparação a grupos não-A, em especial o tipo O. Ou seja, essas pesquisas diferem no ponto de que Ellinghaus *et al.* (2020) relacionou somente com a forma grave, enquanto Zhao *et al.* (2020) considerou todas as formas clínicas.

Ademais, uma pesquisa francesa de Gallian *et al.* (2020), seguindo a mesma abrangência do estudo chinês, sugere que o tipo sanguíneo O não está relacionado apenas com um menor risco de desenvolvimento da forma grave da COVID-19, mas também com a suscetibilidade à doença seja qual for a sua apresentação clínica.

Entretanto, conforme descreveu ZIETZ; ZUCKER; TATONETTI (2020) em seu estudo realizado na Comunidade Foral de Navarra, Espanha, ao relacionar complicações

tromboembólicas associadas ao SARS-CoV-2 e ao Sistema ABO, notou-se que o grupo sanguíneo com maior incidência fora o B, ao passo que o grupo O possuía menor risco. Essa pesquisa, ao adicionar a variável trombose, obteve resultados distintos, exceto em relação ao grupo O, dos estudos já mencionados. Embora existam esses estudos que tentam provar a ligação entre Sistema ABO e COVID-19, ainda não se sabe como e por que isso ocorre, o que não impede, entretanto, que se façam teorias a fim de encontrar respostas. Nesse sentido, cada autor, com base nos seus resultados, sugere explicações para essa questão.

O locus 3p21.31 abrange seis genes que são SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 E XRC1. Nesse contexto, o alelo de risco, GA de rs11385942, interfere na expressão de três dos seis genes mencionados: diminui a expressão de CXCR6 e aumenta a expressão de SLC6A20 e LZTFL1, que é intensamente expresso no pulmão. No estudo, fora descoberto que o alelo GA tem alta frequência em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica. Além disso, percebeu-se uma replicação cruzada entre rs11385942 do locus 3p21.31 com rs657152 do locus 9q34.2, este último coincidindo com o locus do grupo sanguíneo (ZIETZ; ZUCKER; TATONETTI, 2020).

Os autores, nesse caso, contaram com uma bibliografia limitada acerca do assunto, devido ao assunto recente e até então pouco explorado. Sendo assim, esses pesquisadores se basearam em Guillon *et al.* (2008), que estudou a relação entre o Sistema ABO e o vírus SARS-CoV-1, no qual se observou que os anticorpos anti-A podem se ligar à proteína S viral e, assim, bloquear a interação entre o vírus e o seu receptor, ECA2, na célula do hospedeiro.

Conforme descrito anteriormente, o coronavírus apresenta uma grande diversidade de apresentação clínica, variando com algumas condições físicas, clínicas, entre outras. Nesse âmbito, foi observado que soropositivos para a COVID-19 podem apresentar eventos trombóticos. Sob essa óptica, a pesquisa de Zalba Marcos *et al.* (2020) destaca o Fator de Von Willebrand (VWF), glicoproteína plasmática complexa relacionada à fisiologia do sangue.

O VWF é sintetizado pelos megacariócitos e células endoteliais; e apresenta sítios de ligação ao colágeno, às glicoproteínas plaquetárias (GPIb e GPIIb-IIIa) e ao fator VIII da coagulação (FVIII), justificando seu importante papel no sistema hemostático. As principais funções do VWF são: adesão plaquetária ao colágeno exposto do subendotélio após lesão vascular, levando a ativação plaquetária com exposição da GPIIb-IIIa e subsequente agregação plaquetária; e ligação com o FVIII, evitando sua proteólise e promovendo sua estabilização no plasma. Ou seja, quando o Fator de Von Willebrand está faltando ou é defeituoso, as plaquetas não conseguem aderir às paredes dos vasos sanguíneos no local em que ocorreu uma lesão. Consequentemente, a hemorragia não para tão rapidamente como deveria (ZALBA MARCOS

et al., 2020)

Além disso, segundo Xavier, Cavalheiro e Silva (2010), o VWF tem seus níveis no plasma influenciados pelo locus ABO, até 30%, entre outros motivos. Pacientes pertencentes ao grupo O demonstram um menor nível de VWF; e o autor sugere, então, que este fato pode ter relação com um menor número de complicações tromboembólicas em soropositivos de grupo sanguíneo O. Ademais, observou-se maiores níveis de dímero D no grupo A do que no grupo O. Esse dímero D é obtido através da degradação do coágulo de fibrina polimerizada. Segundo Páramo (2007), quando seus níveis estão elevados, pode significar trombose venosa profunda, cirurgia, traumatismo, gravidez ou câncer. Por último, fora descrito um aumento de fibrinogênio nos grupos AB e B em relação ao grupo O. De acordo com Brandão *et al.* (2004), p. 202:

O fibrinogênio, uma glicoproteína plasmática com ação no final da cascata de coagulação sanguínea, é também reconhecido como fator de risco para a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC). [1]

Dados preliminares de um estudo realizado com 1.559 indivíduos por Zietz, Zucker e Tatonetti (2020) no Hospital Presbiteriano de New York, nos EUA, apontam para uma associação entre o tipo sanguíneo A e maiores chances de testar positivo para COVID-19, enquanto os tipos sanguíneos O e AB foram relacionados a chances reduzidas. Ademais, foi observado resultados positivos significativos nos tipos Rh +, produzindo uma forte correlação entre esse rhesus e testagem positiva para a doença, embora os tipos sanguíneos Rh- sejam raros. Sob essa óptica, um estudo realizado por Kolin, Kulm e Elemento (2020) no Reino Unido, teve resultados semelhantes: participantes com sangue tipo A tiveram chances aumentadas de pelo menos um teste positivo para COVID-19 em relação aos participantes do tipo O.

Em contrapartida, o estudo de Latz *et al.* (2020) nos cinco principais hospitais do estado de Massachusetts, EUA, com 7.648 pacientes sintomáticos trouxe alguns resultados diferentes da pesquisa de Zietz, Zucker e Tatonetti (2020) e Kolin, Kulm e Elemento (2020). Nessa análise, o tipo O teve menor frequência de positividade da doença, mas o tipo A apresentou menor frequência de testes positivos do que os tipos AB ou B.

Um último estudo realizado pela empresa privada de genômica pessoal e biotecnologia 23andMe em 2020, foi construído por meio de um questionário enviado a milhares de pessoas que já haviam mandado seu DNA anteriormente para análise. Os resultados demonstram que pessoas do grupo sanguíneo O teriam de 9 a 18% menos chances de testar positivo para COVID-19 e que não foram encontradas diferenças entre os demais grupos.

Possíveis explicações para os resultados gerais desses estudos que apontam variabilidade entre os tipos sanguíneos na possibilidade de se testar positivo para COVID-19 são advindas da hipótese de que há diferenças na resposta à inflamação entre esses grupos. Pessoas do grupo A teriam uma menor formação de anticorpos quando submetidas a uma transfusão sanguínea, visto que não formam anticorpos se receberem sangue do grupo A ou O. Por outro lado, pessoas do grupo O formam anticorpos ao receberem transfusão de qualquer grupo sanguíneo, com exceção do próprio O. Se isso for verdade, pessoas do grupo sanguíneo AB, receptores universais, seriam mais suscetíveis a testar positivo para COVID-19, visto que não produziram anticorpos.

4 CONCLUSÃO

Relatórios de explorações genéticas de indivíduos positivos para COVID-19 sugerem uma correlação entre sangue e susceptibilidade à SARS-CoV-2, ou seja, o tipo sanguíneo seria um biomarcador capaz de influenciar na severidade da doença. Sob essa perspectiva, a maioria das pesquisas indica que o tipo sanguíneo A teria 50% mais risco do que o tipo O de desenvolver formas mais graves, isto é, de ser intubado, ou menos graves, ou seja, de requererem apenas ventilação assistida. O mecanismo dessa relação ainda não é conhecido e os autores sugerem diferentes hipóteses, mas todas são especulativas.

É válido ressaltar que todas essas pesquisas contaram com limitações, a maioria relacionada a quantidade pequena da amostra. Ademais, como a maioria dos autores estudaram pacientes que testaram positivo para a doença, principalmente àqueles internados com a forma mais ou menos grave, essas amostras não levaram em consideração as pessoas resistentes, ou seja, àquelas que mesmo em contato próximo com uma pessoa infectada, não desenvolve sintomas e são testadas negativamente para viremia e sorologia da COVID-19. Nessa linha de raciocínio, não sabemos a frequência dessas pessoas resistentes na população, então os dados são subnotificados.

Dada essas limitações, seria prematuro usar esses estudos para orientar a prática clínica neste momento. Independentemente do tipo sanguíneo, as pessoas devem continuar a realizar as práticas cuidadosas de prevenção para evitar a infecção por SARS-CoV-2. Por fim, é necessário incentivar novos estudos de análise genômica, diminuindo as limitações das pesquisas para que resultados mais conclusivos sejam observados.

REFERÊNCIAS

BRANDÃO, A. C. *et al.* Polimorfismo genético do fibrinogênio na doença arterial periférica.

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, vol. 26, n. 3, 2004a.

ELLINGHAUS, D. *et al.* Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. **The New England Journal of Medicine**, 17 jun. 2020.

ELLINGHAUS, D. *et al.* **The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis.** [s.l.] *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, 2 jun. 2020.

GALLIAN, P. *et al.* Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. **Antiviral Research**, v. 181, n. 1, p. 1-3, set. 2020.

GROOT, H. E. *et al.* Genetically Determined ABO Blood Group and its Associations With Health and Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 40, n. 3, p. 830–837, mar. 2020.

KOLIN, D. A.; KULM, S.; ELEMENTO, O. **Clinical and Genetic Characteristics of Covid-19 Patients from UK Biobank.** [s.l.] *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, 5 maio 2020.

LATZ, C. A. *et al.* Blood type and outcomes in patients with COVID-19. **Annals of Hematology**. v. 99, n. 9, p. 2113–2118, set. 2020.

PÁRAMO, J. A. *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. **Revista de Medicina de la Universidad de Navarra**. v. 51, n. 1, p. 13-17, dez./2007.

XAVIER, N. L.; CAVALHEIRO, J. A. C.; SILVA, A. A. DA. Dosagem plasmática do fator de Von Willebrand e variáveis clínicas como fatores prognósticos no Câncer de Mama. **Revista HCPA**. v. 30, n. 2, p. 105-110, mai. 2010.

ZALBA MARCOS, S. *et al.* Infección y trombosis asociada a la COVID-19: posible papel del grupo sanguíneo ABO. **Medicina Clínica**, v. 155, n. 1, p. 1-13, jul. 2020.

ZHAO, J. *et al.* **Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility.** [s.l.] *Epidemiology*, 16 mar. 2020.

ZIETZ, M.; ZUCKER, J. E.; TATONETTI, N. P. **Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death.** [s.l.] *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, 11 abr. 2020.