

ARTIGO DE REVISÃO

RELAÇÃO DO SARS-COV-2 COM O SISTEMA ABO: UMA REVISÃO NA LITERATURA

Júnior José da Silva¹

Ana Cecília Cavalcanti de Albuquerque²

¹Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Tabosa de Almeida – Asces-Unita

²Docente do Centro Universitário Tabosa de Almeida – Asces-Unita

RESUMO

O Sistema sanguíneo ABO vem apresentando uma relação com diversas doenças e atualmente está associado à Covid-19. O objetivo do estudo é apontar a relação entre o sistema ABO com a susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 e gravidade da doença. Foi realizado uma revisão de literatura narrativa nas bases de dados do SciELO, PubMed, Lilacs, utilizando os descritores: coronavírus, sistema ABO, Covid-19, grupo sanguíneo, utilizando os operadores booleanos and/or. Os antígenos das hemácias do sistema ABO estão associados com uma maior susceptibilidade/gravidade, assim como com a doença mais branda, em relação ao SARS-COV-2. O tipo A está envolvido com uma maior agressividade da doença, ao passo que o tipo O com um menor risco, pois os anticorpos anti-A, mostra-se ter efeito protetor. Apesar de existir estudos epidemiológicos envolvendo o tipo A e O em relação ao SARS-CoV-2, mais estudos são necessários para uma maior associação.

Descritores: coronavírus. sistema ABO. Covid-19. grupo sanguíneo.

ABSTRACT

The ABO blood system has been linked to several diseases and is currently associated with Covid-19. The aim of the study is to point out the relationship between the ABO system and susceptibility to SARS-CoV-2 infection and disease severity. A narrative literature review was carried out in the SciELO, PubMed, Lilacs databases, using the descriptors: coronavirus, ABO system, Covid-19, blood group, using the and / or Boolean operators. Red blood cell antigens in the ABO system are associated with greater susceptibility / severity, as well as with milder disease, compared to SARS-COV-2. Type A is involved with a greater aggressiveness of the disease, while type O is at a lower risk, since anti-A antibodies are shown to have a protective effect. Although there are epidemiological studies involving type A and O in relation to SARS-CoV-2, more studies are needed for a greater association.

Key Words: coronavirus. ABO system. Covid-19. blood group.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, conhecido também como SARS-CoV-2 foi detectado pela primeira vez, em 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, na China e é o agente etiológico da Covid-19, pandemia mais grave do século XXI¹. A Covid-19 apresenta um espectro clínico variado, de infecções assintomática a quadros mais elevados e, é possível que 80% dos pacientes com Covid-19 sejam assintomáticos ou oligossintomáticos (poucos sintomas) e cerca de 20% dos casos necessitam de atendimento hospitalar, por apresentar uma maior gravidade da doença¹.

Além das comorbidades e idade avançada, fatores sanguíneos, como: fatores de coagulação, D-dímero, hemoglobina, plaquetas, grupos sanguíneos podem corroborar para um quadro ainda mais grave de um paciente infectado ou pode deixar um indivíduo mais susceptível à Covid-19².

A Covid-19 está associada a uma coagulopatia significativa e que microtrombos disseminados através dos vasos pulmonares contribuem para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{3,4,5}. Os antígenos dos glóbulos vermelhos estão expressos em uma série de outros tipos de células, incluindo células endoteliais e plaquetas⁶. Dessa forma, os polimorfismos presentes nos genes do sistema ABO estão associados a fatores de risco para morbidade e mortalidade pela Covid-19².

Os grupos sanguíneos ABO influenciam o risco de infecção por SARS-CoV-2 e vários estudos, adicionalmente, permitem verificar um efeito dos fenótipos ABO na gravidade da doença^{2,7,8,9}. O grupo sanguíneo O parece protetor em comparação com os tipos não-O. O efeito protetor sobre a infecção pode ser mediado por anticorpos anti-A e anti-B naturais ou por uma menor eficiência de clivagem da furina em indivíduos do grupo O de sangue. Ambos podem levar a uma proteção completa ou à redução da carga viral inicial, o que pode ter consequências importantes ao facilitar a eliminação do SARS-CoV-2 pelo sistema imunológico e prevenir a tempestade de citocinas e a SDRA subsequente¹⁰.

Diante da relevância que há em buscar informações coerentes e confiáveis a respeito da associação entre o SARS-CoV-2 com o tipo sanguíneo ABO, o objetivo do trabalho foi apontar a relação entre o sistema ABO com a susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 e gravidade da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura narrativa¹¹, onde foram avaliados artigos científicos publicados em periódicos, no período de 2020 a 2021.

A coleta de dados foi realizada a partir de uma pesquisa nas bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), utilizando os descritores: coronavírus, sistema ABO, Covid-19, grupo sanguíneo, de acordo com os descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MESH), utilizando os operadores booleanos AND e/ou OR. Foram realizados cruzamentos como: Coronavirus and Sistema ABO; Covid-19 and grupo sanguíneo; Covid-19 and Sistema ABO.

Foram utilizados artigos que abordassem a relação entre os tipos sanguíneos do sistema ABO com a susceptibilidade ao SARS-CoV-2 e a gravidade da Covid-19. Foram excluídos trabalhos que não citavam o tipo sanguíneo do sistema ABO com a susceptibilidade ao SARS-CoV-2 e a gravidade da Covid-19, apenas relacionava o sistema ABO de uma forma geral com a infecção.

Após a leitura crítica¹² dos artigos foram observadas e reunidas informações que demonstravam a relação entre o SARS-CoV-2 com os antígenos das hemácias do Sistema ABO; tipos mais frequentes de grupos sanguíneos envolvidos nessa relação e risco de infecção ou de evolução para formas mais graves da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

SISTEMA ABO E A SUSCETIBILIDADE AO SARS-COV-2

O novo Coronavírus, conhecido como o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, é um vírus envelopado, com diâmetro que mede de 60 a 130 nm, possui um material genético de RNA fita simples de sentido positivo. Este vírus possui capsídeos pleomórficos e tem projeções radiais em sua superfície, lembrando a imagem de uma coroa, vindo disto a origem de seu nome. O SARS-CoV-2 apresenta a proteína estrutural chamada de S (Spike), que se liga aos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), por meio do RBD (domínio de união ao receptor), presente na proteína S. O receptor ECA2 está presente em tecidos do corpo humano como nasofaringe, pulmão, intestino, rim, sistema nervoso central. É necessário que haja uma interação entre a RBD da proteína S com o receptor da ECA 2 para que haja a penetração e multiplicação viral no interior da célula e o número de vírus aumente no interior do organismo humano^{1,13}.

Em relação aos sinais e sintomas para a Covid-19, 80% normalmente apresentam um quadro leve com tosse e febre. Em contrapartida, 14% desenvolvem os sintomas um pouco mais grave, como insuficiência respiratória e 6% enfrentam a face mais obscura da doença, onde se estabelece o choque séptico, falência dos órgãos, insuficiência pulmonar e risco de óbito¹.

Sabe-se que o SARS-CoV-2 pode atingir o sangue e se disseminar pelo organismo humano infectando várias células². Dessa forma alguns fatores relacionados ao sangue, como o tipo sanguíneo pode influenciar na gravidade da doença. Entre os 4 tipos sanguíneos do sistema ABO, A, B, AB e O, o tipo A apresenta maior risco de desenvolver sintomas mais intensos e o tipo O está associado a um melhor prognóstico da doença¹⁴.

Um estudo realizado na China comparou a distribuição de grupos sanguíneos ABO de 2.173 pacientes com a Covid-19 provenientes de três hospitais em Wuham e Shenzhen, com pessoas sem a infecção da mesma região geográfica e observaram que o grupo sanguíneo A estava associado a um maior risco de adquirir o SARS-CoV-2 em relação aos grupos não-A, enquanto o grupo sanguíneo O estava associado a um risco menor de infecção em comparação com os não-O⁷.

Um outro estudo realizado com 750 mil voluntários foi verificado que pessoas com sangue tipo O teriam 18% menos chance de testar positivo para o vírus e 26% menos chance de desenvolver a doença, em relação ao grupo sanguíneo tipo A, por exemplo¹⁵.

Ao ser analisado 265 pacientes internados em hospitais de Wuhan, na China, infectados com SARS-CoV-2, em relação ao tipo sanguíneo ABO observou uma distribuição de 39,3%, 25,3%, 25,7% e 9,8% para A, B, AB e O, respectivamente. Percebe-se nesse estudo que pacientes do grupo A apresentavam uma frequência maior de hospitalização, enquanto que pacientes do grupo O, menor frequência. Demonstrando que os pacientes do grupo sanguíneo A estavam em maior risco de hospitalização após infecção por SARS-CoV-2, enquanto que os pacientes do grupo sanguíneo O tinham menor risco, sugerindo que o tipo de sangue ABO pode ser usado como um biomarcador para prever o risco de infecção por SARS-CoV-2¹⁴.

Ainda em Wuhan, um estudo com 1.775 pacientes infectados com SARS-CoV-2 observou que a maioria era do tipo sanguíneo A, como mostra a figura abaixo⁷.



Figura 1. Distribuição dos grupos sanguíneos do Sistema ABO em pessoas internadas no hospital em Wuhan, na China, em 2020.

Fonte: UFMS, 2020

O Hospital Universitário de Odense, na Dinamarca, realizou um estudo retrospectivo em que os cientistas compararam os registros de saúde de mais de 473 mil testes individuais da Covid-19, com um grupo controle de 2,2 milhões, da população em geral. Os de tipo sanguíneo O apresentaram cerca de 13% menos probabilidade de testar positivo para a Covid-19, do que os do tipo A, B ou AB. Contudo, tais resultados, segundo os estudiosos dinamarqueses, não implicaram maior risco de hospitalização¹⁶.

A proteína S do SARS-CoV-2 adsorve na superfície da célula, por meio de interações bem conhecidas entre seu RBD e o receptor da ECA2. Dessa forma é possível que o RBD SARS-CoV-2 possa interagir com outras moléculas do hospedeiro, incluindo antígenos de grupos sanguíneos, contribuindo para a suscetibilidade a doenças¹⁷.

Ao ser testado a ligação de SARS-CoV-2 RBD com eritrócitos isolados de indivíduos do grupo sanguíneo A, B ou O, percebeu-se que o SARS-CoV-2 RBD exibiu apenas ligação de baixo nível a eritrócitos humanos de todos os tipos e falhou em exibir qualquer preferência detectável por hemácias do tipo A do sangue. Portanto, a ligação significativa do RBD SARS-CoV-2 às estruturas do grupo sanguíneo A encontradas nos eritrócitos humanos do grupo A, não parece contribuir para o aumento da probabilidade de infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos do grupo sanguíneo A. Por outro lado, como os antígenos ABO também são expressos em vários outros tecidos do corpo, incluindo o epitélio respiratório, esse estudo observou que o SARS-CoV-2 RBD exibiu alta preferência para o mesmo tipo de grupo sanguíneo A (tipo I) expresso em células epiteliais respiratórias¹⁸.

Com isso, os pesquisadores concluíram que a preferência do RBD SARS-CoV-2 de reconhecer e se ligar ao antígeno sanguíneo tipo A encontrado nos pulmões de pessoas com tipo sanguíneo A, pode fornecer informações sobre a ligação potencial entre o grupo sanguíneo A e a infecção pelo SARS-CoV-2^{17,18}.

SISTEMA ABO E A GRAVIDADE DA COVID-19

De acordo com Wu et al.¹⁴, portadores do tipo A apresentavam um risco 45% maior de desenvolverem quadros mais graves, enquanto os que possuíam o tipo O, esse número cai para 35%. O tipo O+ se mostra menos suscetível ao vírus, pois os anticorpos naturais presentes no sangue de um indivíduo com esse tipo sanguíneo parecem bloquear a entrada do SARS-CoV-2, impedindo que ele se instale e se multiplique no interior da célula. Por isso, esse grupo tem menos chance de ser infectado ou, quando são, na maioria dos casos, é assintomático¹⁹.

Anticorpos anti-ABO desempenham um papel proeminente na proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2, mas que seu impacto é fortemente influenciado pelas frequências relativas dos fenótipos ABO na população¹⁰.

No estudo supracitado realizado em um hospital de Wuhan, na China verificou-se que das 206 que evoluíram para óbito, devido à infecção pelo SARS-CoV-2, a maioria era do tipo sanguíneo A, levando a hipótese que existe uma relação entre os tipos sanguíneos e esse vírus (figura 2)⁷.

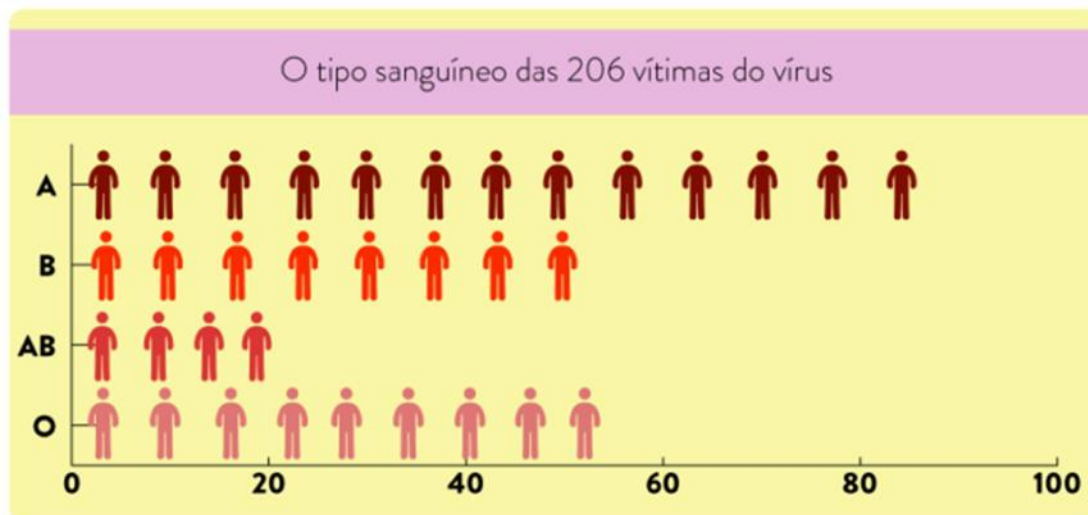


Figura 2. Distribuição dos grupos sanguíneos do Sistema ABO em pessoas que evoluíram para óbito no hospital em Wuhan, na China, em 2020.

Fonte: UFMS, 2020

Trechos do DNA referentes à mutações genéticas foram examinadas em 1.610 pacientes graves de Covid-19 na Espanha e Itália e as características observadas foram comparadas com amostras de sangue de 2.205 indivíduos saudáveis. Os pertencentes ao grupo sanguíneo A manifestaram risco 45% mais alto de uma evolução grave, com probabilidade de duas vezes mais chances de necessitarem de oxigênio, quando comparados ao grupo O¹⁶.

Como já foi falado, o SARS-CoV-2 não se restringe aos pulmões, portanto a atividade viral pode ser realizada em outros órgãos do corpo humano, desenvolvendo um quadro clínico mais sistêmico. Observa-se que muitos dos pacientes que apresentam esses sintomas são os que apresentam doenças crônicas e, boa parte desses pacientes são tipo sanguíneo A. O grupo A apresenta também mais propensão às doenças cardiovasculares, maior nível inflamatório, aumento fixação de moléculas de adesão, aumento da expressão da P-selectina e menor circulação sanguínea vascular²⁰.

Indivíduos com doenças cardiovasculares, em particular hipertensão e com grupo sanguíneo A apresentam mais probabilidade de desenvolver Covid-19 grave uma vez infectado. Dessa forma, esses indivíduos precisam ser colocados em quarentena e protegidos contra SARS-CoV-2. Averiguou-se que o tipo sanguíneo O agrava menos, pois apresentam alto nível de interleucina 6 (IL-6) e baixos níveis de ECA2, do que os não portadores do tipo O+. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que desencadeia a produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa. Portanto, indivíduos com grupo sanguíneo O têm menor probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares e Covid-19 grave²¹.

Já em outro estudo da Universidade de Colúmbia Britânica, no Canadá, foram monitorados e acompanhados 95 pacientes graves de Covid-19, hospitalizados em Vancouver. Os grupos sanguíneos A e AB estiveram mais ligados a riscos de evolução mais grave da doença, com necessidade mais frequentemente de respiração artificial, ou de diálise por insuficiência renal. Os tipos A e AB apresentaram uma tendência maior de internações mais longas em unidades de terapia intensiva (UTI's), em torno de uma média de 13,5 dias ao comparar com os pacientes do grupo sanguíneo O ou B, cuja média foi de 9 dias²².

CONCLUSÃO

Conclui-se que os grupos sanguíneos apresentam associação com a Covid-19. Pessoas pertencentes ao tipo sanguíneo A, são mais suscetíveis à infecção pelo novo coronavírus e apresentam maior risco de morte por Covid-19, enquanto pessoas do tipo O correm menor risco de contrair e morrer pela doença.

Os antígenos sanguíneos tipo A encontrados nos pulmões de pessoas com tipo sanguíneo A, pode fornecer informações sobre o a ligação potencial entre o grupo sanguíneo A e a infecção pelo SARS-CoV-2. Por outro lado, os anticorpos anti-A estão associados a uma maior proteção para a doença.

São necessários mais estudos na perspectiva de entender melhor a relação do tipo sanguíneo e a infecção pelo SARS-coV-2, pois a maioria das pesquisas envolve estudos epidemiológicos, faltando mais informações quanto à fisiopatologia, ou seja, estudos que envolvam os fatores envolvidos entre os grupos sanguíneos e o SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Coronavírus Disease (Covid-19) situation report. Volume 55. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. Zietz, M., Zucker, J. & Tatonetti, N.P. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun* 2020. **11**, 5761.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
4. Fogarty, H, Townsend, L, Ni Cheallaigh, C, Bergin, C, Martin-Loeches, I, Browne, P, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020; In press. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16749>
5. McGonagle, D, O'Donnell, JS, Sharif, K, Emery P, Bridgewood C. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum.* 2020; In press. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
6. Zhong M, Zhang H, Reilly JP, Chrisitie JD, Ishihara M, Kumagai T, et al. ABO blood group as a model for platelet glycan modification in arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(7):1570–8.
7. Zhao J., Yang Y., Huang H.-P., Li D., Gu D.-F., Lu X.-F., Zhang Z., Liu L., Liu T., Liu Y.-K., et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1150.
8. Li J., Wang X., Chen J., Cai Y., Deng A., Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br. J. Haematol.* 2020;190:24–27. doi: 10.1111/bjh.16797.
9. Göker H., Aladağ K.E., Demiroğlu H., Ayaz Ceylan Ç.M., Büyükaşık Y., Inkaya A.Ç., Aksu S., Sayinalp N., Haznedaroğlu I., Uzun Ö., et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk. J. Med. Sci.* 2020;50:679–683. doi: 10.3906/sag-2005-395.
10. Pendu JL, Breiman A, Rocher J, Dion M, Ruvoën-Clouet N. ABO Blood Types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or Truly Important Relationships? A Reasoned Review of Available Data. *Viruses.* 2021 Jan 22;13(2):160. doi: 10.3390/v13020160. PMID: 33499228; PMCID: PMC7911989.
11. Gerhardt, Tatiana Engel. Silveira, Denise Tolfo. Métodos de Pesquisa. 1. ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

12. Lakatos, Eva Maria. Marconi, Marina de Andrade. Fundamentos de Metodologia Científica. 5. ed. São Paulo: Editora Atlas S.A., 2003.
13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
14. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between group distribution and Clinical characteristics in patients with Covid-19. *China Chim Acta* 2020; 509:220-223.
15. Barnkob MB, Pottegård A, Støvring H, Haunstrup TM, Homburg K, Larsen R, Hansen MB, Titlestad K, Aagaard B, Møller BK, Barington T. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv.* 2020 Oct 27;4(20):4990-4993. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002657.
16. Shelton, J.F., Shastri, A.J., Ye, C. et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet* (2021).
17. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485): 1444-1448.
18. Fujitani N, Liu Y, Okamura T, Kimura H. Distribuição das cadeias de tipo H 1-4 do sistema ABO (H) em diferentes tipos de células de epitélio respiratório humano . *J Histochem Cytochem* . 2000; 48 (12): 1649-1656.
19. Latz Ca, Decarlo C, Boitano L, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* v. 99, n. 9, p. 2113-2118, 2020. doi:10.1007/s00277-020-04169-1
20. Shang-Chuen Wu, Connie M. Arthur, Jianmei Wang, Hans Verkerke, Cassandra D. Josephson, Daniel Kalman, John D. Roback, Richard D. Cummings, Sean R. Stowell; The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. *Blood Adv* 2021; 5 (5): 1305–1309.
21. Mike Bogetofte Barnkob, Anton Pottegård, Henrik Støvring, Thure Mors Haunstrup, Keld Homburg, Rune Larsen, Morten Bagge Hansen, Kjell Titlestad, Bitten Aagaard, Bjarne Kuno Møller, Torben Barington; Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv* 2020; 4 (20): 4990–4993.
22. Klitzman R. Roles of genetics and blood type in clinical responses to COVID-19: ethical and policy concerns *Journal of Medical Ethics* 2021;47:149-151.