

## POR QUE O SANGUE TIPO A PREDISPÕE A UM MAIOR RISCO DE INFECÇÃO PELO SARS-COV-2? UMA POSSÍVEL RESPOSTA BASEADA NA LITERATURA

José Caetano Silva-Filho - UNIESP – (jose.caetano@iesp.edu.br), Cynthia Germoglio Farias de Melo - UNIESP – (cynthia.melo@iesp.edu.br), Wilson José de Miranda Lima - UNIESP – (wilson.lima@iesp.edu.br)

### RESUMO

O mundo vive um dos momentos mais difíceis da história com a ocorrência da pandemia da COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2, um novo tipo de coronavírus. Esforços tem sido empreendidos para se chegar a um tratamento específico o mais rápido possível, embora isso dependa do entendimento de sua fisiopatologia. Recentemente, estudos tem indicado que os antígenos que especificam o sistema sanguíneo ABO interferem na progressão da doença, onde pessoas com sangue tipo A apresentam maior chance de serem infectadas e/ou de manifestarem o quadro grave, embora ainda não se tenha uma explicação sólida para essa correlação. Assim, o objetivo desse trabalho foi verificar a validade desses relatos e contribuir para um melhor entendimento da doença através de uma revisão bibliográfica pelas plataformas Scielo, Google Acadêmico e Pubmed sobre os aspectos genéticos e bioquímicos do sistema ABO e do SARS-CoV-2, a partir da qual elaboramos uma possível explicação que pode ser utilizada para pesquisas futuras.

Palavras-chave: Sistema ABO. COVID-19. Hipótese.

### ABSTRACT

The world is going through one of the most difficult moments in history with the occurrence of the COVID-19 pandemic, a disease caused by SARS-CoV-2, a new type of coronavirus. Efforts have been made to arrive at a specific treatment as soon as possible, although this depends on understanding its pathophysiology. Recently, studies have indicated that the antigens that specify the ABO blood system interfere in the progression of the disease, where people with type A blood are more likely to be infected and / or to manifest a severe condition, although there is still no solid explanation for this correlation. Thus, the objective of this work was to verify the validity of these reports and contribute to a better understanding of the disease through a bibliographic review by the Scielo, Google Scholar and Pubmed platforms on the genetic and biochemical aspects of the ABO system and SARS-CoV-2, from which we elaborated a possible explanation that can be used for future research.

Keywords: ABO blood system. COVID-19. Hypothesis.

### 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi descoberto na província de Wuhan, China, um novo tipo de coronavírus, causador de um quadro de insuficiência respiratória grave denominado COVID-19. A partir da China, o SARS-CoV-2, nome técnico desse novo agente infeccioso, rapidamente se disseminou por todo o mundo, fazendo com que, em meados de Março de

2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretasse essa patologia uma pandemia. Em 22 de Junho de 2020 já tinham sido registrados mais de 9 milhões de casos ao redor mundo, com cerca de 475.000 mortes reportadas (WORLDOMETERS, 2020).

A rápida transmissibilidade desse novo agente infeccioso vem fazendo com que várias nações adotem medidas que mitiguem o contágio, o que inclui isolamento e distanciamento social, *lockdown* e fechamento temporário de instituições de ensino, como escolas, faculdades e universidades (FLAXMAN *et al.*, 2020; VINER *et al.*, 2020). Tais medidas visam evitar que um grande número de pessoas com a forma grave da doença necessitem de atendimento hospitalar simultaneamente, o que poderia levar os sistemas de saúde a um colapso (LAI *et al.*, 2020). Entretanto, a preocupação e a necessidade de tais políticas por parte dos governantes tem levado parte das noções afetadas a uma crise econômica e social sem precedentes, uma vez que tem-se aumentado a taxa de desemprego, o número de falência de empresas e os relatos de quadros depressivos e outros distúrbios mentais (BUONSENSO *et al.*, 2020; GONZÁLEZ-SANGUINO *et al.*, 2020; NICOLA *et al.*, 2020; SHER, 2020).

Nesse contexto, a comunidade científica mundial tem buscado compreender a fisiopatologia da COVID-19 para que um tratamento eficaz possa ser desenvolvido o mais rápido possível. Essa jornada já revelou, por exemplo, que, apesar do SARS-CoV-2 estar diretamente relacionado com quadros de disfunção do trato respiratório, onde um processo inflamatório intenso denominado de “tempestade de citocinas” promove o acúmulo de líquido nos alvéolos, as estruturas microscópicas cheias de ar responsáveis diretamente pelas trocas gasosas presentes nos pulmões (GULATI *et al.*, 2020), a infecção pode ser sistêmica, com relatos da presença do material genético viral no trato gastrointestinal, onde pode estar relacionado com vômitos e diarreia, sintomas observados em alguns pacientes (MAO *et al.*, 2020; KOPEL *et al.*, 2020), bem como com distúrbios neurológicos (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; AHMAD; RATHORE, 2020).

Os estudos desenvolvidos até aqui indicam que a entrada das partículas virais nas células humanas depende de sua ligação específica ao receptor de membrana ACE2 – do inglês *Angiotensin-Conversor Enzyme 2* ou Enzima Conversora de Angiotensina 2 (LAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020), o qual está distribuído ao longo da superfície de um amplo número de células, como aquelas presentes no sistema nervoso central, nas vias aéreas superiores e pulmões, células endoteliais, fígado, rins, pâncreas, coração (GHEBLAWI *et al.*, 2020), desempenhando funções igualmente diversas, como regulação da pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona, controle da glicemia e da atividade renal (SHOEMAKER *et al.*, 2015; DEVAUX *et al.*, 2020). Apesar disso, outras moléculas do hospedeiro também tem-se demonstrado importantes para o processo infeccioso, como as proteínas transmembranas CD147 (ULRICH; PILLAT, 2020; WANG *et al.*, 2020) e TMPRSS2 (HOFFMANN *et al.*, 2020).

Alguns trabalhos tem indicado que essa entrada viral parece ocorrer mais facilmente em células de pessoas com sangue tipo A, estando estas mais propensas a serem infectadas e desenvolverem formas mais graves da doença associada (ZHAO *et al.*, 2020; ZIETZ; TATONETTI, 2020). Embora tal observação não seja exclusiva do novo coronavírus, com estudos anteriores mostrando o mesmo comportamento para o protozoário causador da malária (CSERTI; DZIK, 2007; DEGAREGE *et al.*, 2019; UNEKE, 2006), até o momento, para nosso conhecimento, apenas uma análise ou estudo mais aprofundado, nesse caso envolvendo quase 2.000 participantes, foi realizado para se estabelecer uma correlação ou até mesmo uma relação de causa e efeito entre a tipagem sanguínea pelo sistema ABO e uma maior probabilidade de infecção e de agravamento do quadro clínico (ELLINGHAUS *et al.*, 2020).

Considerando-se a necessidade de se entender o mais rápido possível a fisiopatologia da COVID-19, o que pode acelerar o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos

específicos, o presente trabalho teve como objetivos verificar a validade daqueles relatos e contribuir para um melhor entendimento da doença através de uma revisão bibliográfica que destaca aspectos genéticos e bioquímicos do sistema ABO de classificação sanguínea e do modo de infecção do novo coronavírus, hipotetizando qual seria a explicação para essa ainda aparente correlação.

## 2 METODOLOGIA

De acordo com os objetivos propostos, o presente trabalho tem caráter exploratório e descritivo, uma vez que buscou-se observar, registrar e analisar dados sem que houvesse interferência ou manipulação sobre os mesmos, além de se formular uma hipótese que pudesse estabelecer a natureza de suas potenciais relações (PRODANOV; FREITAS, 2013, pp. 51-52). Adicionalmente, considerando seu procedimento técnico, apresenta caráter bibliográfico, já que os dados foram obtidos a partir de estudos previamente realizados e publicados (PRODANOV; FREITAS, 2013, p. 54).

A bibliografia foi pesquisada junto aos repositórios Scielo, Google Acadêmico e Pubmed, sendo utilizados como descritores de busca os termos “genética”, “bioquímica”, “sistema sanguíneo ABO”, “infecção”, “SARS-CoV-2” e “COVID-19” para trabalhos escritos em língua portuguesa e seus correspondentes traduzidos para trabalhos publicados em língua inglesa.

A seleção se deu a partir da presença de pelo menos dois desses descritores no título ou no resumo/abstract, exceto para os dois últimos, que deveriam vir acompanhados, no mínimo, de algum dos outros quatro. Ao se encaixar nesse critério, os trabalhos ainda foram restringidos pelo seu ano de publicação, sendo selecionados apenas aqueles da primeira e segunda décadas dos anos 2000. Entretanto, duas exceções foram abertas a esse último caso, com publicações de 1990 e 1998 sendo incluídas por se tratarem de trabalhos já bem estabelecidos na literatura para os temas específicos abordados (ver adiante). Além disso, alguns estudos *preprint*, ou seja, que ainda não foram revisados por pares, foram incluídos para destacar algumas características marcantes do novo agente patogênico.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os critérios de seleção estabelecidos, 32 artigos científicos se mostraram adequados para o presente trabalho, dos quais apenas um foi escrito em língua portuguesa. Tais estudos estão presentes nas subseções que se seguem, abordando, respectivamente, os aspectos genéticos e bioquímicos do sistema ABO e do SARS-CoV-2, com especial destaque, neste último caso, para o modo de interação entre o vírus e as células-alvo humanas. Ao final, a partir de uma discussão sobre como os antígenos que determinam os diferentes tipos sanguíneos do sistema ABO estão envolvidos em processos de infecção e na promoção de sintomas que vem sendo associados à COVID-19, propõe-se uma explicação para os recentes relatos de que pessoas com sangue tipo A são mais susceptíveis ao novo coronavírus e a quadros graves da doença.

### 3.1 ASPECTOS GENÉTICOS

#### 3.1.1 Do Sistema ABO

Esse sistema, descoberto por Karl Landsteiner no começo do século XX, é, até hoje, considerado o mais importante tipo de classificação de grupos sanguíneos na medicina clínica transfusional. Os epítomos do sistema ABO são resíduos terminais encontrados nos hidratos de carbono presentes na superfície das células e nas secreções que são biossintetizadas por

glicosiltransferases específicas codificadas no locus ABO (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

Os genes codificantes dessas enzimas estão localizados na porção terminal do braço longo do cromossomo 9 na posição 9q34.1-q34.2. O locus ABO estende-se por uma região de 18-20 kilobases (kb), consistindo de 7 exons (cujo tamanho varia entre 26-688 pares de base, sendo que grande parte da sequência codificadora se encontra nos exons 6 e 7) e 6 introns. Desse modo, o gene ABO tem no total 19514 pares de bases (pb), contando desde o codon de iniciação até o terminal (o número exato de nucleotídeos pode variar entre os diferentes alelos) (GROOT *et al.*, 2020).

Quando falamos no sistema sanguíneo ABO temos que pensar na ação coordenada de, no mínimo, dois locus independentes. O primeiro deles, o locus FUT1, localizado no cromossomo 19 e produz uma enzima chamada  $\alpha$ -2-L-fucosiltransferase. Ela é capaz de reconhecer grupamentos específicos de açúcares ligados a proteínas e lipídeos de membrana celular, acrescentando a eles um resíduo de fucose. Esse novo grupamento, chamado de substrato H (GROOT *et al.*, 2020).

A heterogeneidade fenotípica do sistema sanguíneo ABO é devido à diferença estrutural do gene das glicosiltransferases, que são responsáveis pela transferência dos resíduos específicos de açúcar,  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3-N-acetil-galactosamina transferase ou  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3-N-galactosil transferase ao substrato H, e os convertem ao antígeno A ou B, respectivamente. O grupo sanguíneo AB apresenta a atividade das duas transferases (A e B), enquanto o grupo O não possui as transferases A e B, mas apresenta o substrato H em grande quantidade na superfície das hemácias (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

O termo grupo sanguíneo é geralmente baseado na presença ou ausência de certos antígenos na membrana das hemácias. Os antígenos ABO não estão restritos apenas à membrana dos eritrócitos, podendo ser encontrados também em uma grande variedade de células como linfócitos, plaquetas, endotélio capilar venular e arterial, células sinusoidais do baço, medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e outros fluidos como saliva, urina e leite (DANIELS; REID, 2010).

Estudos têm estabelecido conexões do sistema de grupos sanguíneos ABO com envelhecimento saudável e desenvolvimento de doenças. Groot *et al.* (2020) observaram, por exemplo, que indivíduos com sangue tipo A são mais propensos a terem um envelhecimento com saúde mais comprometida em relação àqueles com sangue tipo O. Esses autores ainda relataram que pessoas com os tipos A, B e AB tem maior chance de desenvolverem trombose e infarto do miocárdio, enquanto aquelas com o tipo O apresentam maior probabilidade de desenvolverem quadros hipertensivos. O antígeno A também parece predispor a uma maior chance de tromboembolismo e distúrbios metabólicos, como hiperlipidemia, hipercolesterolemia e diabetes mellitus (STOWELL; STOWELL, 2019).

### 3.1.2 Do SARS-CoV-2

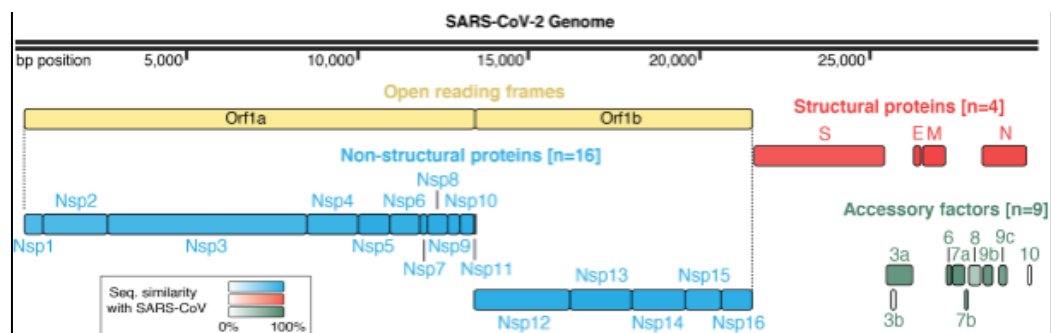
A primeira descrição da composição genética do novo coronavírus foi lançada para apoio imediato à saúde pública, através do recurso online comunitário [www.virological.org](http://www.virological.org), em 10 de janeiro, seguido por outros quatro genomas depositados dois dias depois (ZHANG; HOLMES, 2020).

O SARS-CoV-2 pertence ao gênero betacoronavírus da família Coronaviridae, onde estes apresentam um genoma de RNA de cadeia simples, não segmentado, de polaridade positiva (+ssRNA) 5'-cap e 3' cauda polia A, com 29.903 nucleotídeos que codificam para 9860 aminoácidos (ZHANG; HOLMES, 2020).

O RNA genômico é usado como modelo para traduzir proteínas não estruturais importantes na formação do complexo de replicação-transcrição (RTC – do inglês *Replicase-Transcriptase Complex*). RNAs subgenômicos (sgRNAs) são sintetizados pelo RTC. O

genoma e subgenoma do novo coronavírus contêm 14 ORFs (*Open Reading Frames*) ou regiões de fase de leitura aberta (GORDON *et al.*, 2020), as quais representam as sequências de nucleotídeos que são lidas pelo ribossomo para a síntese de proteínas. Os primeiros ORFs, chamados de 1a e 1b e correspondendo a cerca de dois terços de todo o comprimento do genoma, codificam uma poliproteína que é processada de maneira auto-catalítica para a produção de 16 proteínas não-estruturais (Figura 1), as quais estão envolvidas na formação do RTC. Outros ORFs codificam proteínas estruturais como a proteína nucleocapsídeo, a proteína transmembranar, a proteína envelope e a proteína *Spike* (CHEN; LIU; GUO, 2020).

Figura 1 – Anotação genômica do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Gordon *et al.*, 2020.

Os 14 ORFs do novo coronavírus estão representados como ORF1 (1), proteínas estruturais (4) e proteínas acessórias (9). Destaca-se que o ORF1 está subdividido em 1a e 1b, os quais darão origem a uma poliproteína que passará por um processamento auto-catalítico para gerar as 16 proteínas não estruturais (NSPs).

Ao se comparar por sequência genômica as diferentes espécies de coronavírus é observada uma similaridade de 54%. Sugere-se também sequências que codificam proteínas não-estruturais são mais similares quando comparadas as estruturais, sendo mais diversas devido à necessidade de adaptação a novos hospedeiros (CHEN; LIU; GUO, 2020).

Como as taxas de mutação na replicação dos vírus RNA são muito mais altas que as dos vírus DNA, os genomas dos vírus RNA têm geralmente menos de 10 kb de comprimento. No entanto, os genomas dos SARS-CoV-2 e de outros coronavírus são muito maiores, com aproximadamente 30kb. A manutenção do seu genoma grande pode ser devido à atividade de seus respectivos RTCs (CHEN; LIU; GUO, 2020).

De acordo com Paules, Marston e Fauci (2020), a expansão da diversidade genética entre os coronavírus e sua consequente capacidade de causar doenças em seres humanos é alcançada principalmente através da infecção de animais peridomésticos, que servem como hospedeiros intermediários, alimentando eventos de recombinação e mutação.

Na análise genética, o novo coronavírus se agrupou significativamente com uma sequência de coronavírus de morcego isolado em 2015. Além disso, a análise filogenética sugere que esse coronavírus do morcego é homólogo e geneticamente mais semelhante ao SARS-CoV-2. Isso apoia a hipótese de que a cadeia de transmissão começou do morcego e atingiu o humano (BENVENUTO *et al.*, 2020).

### 3.2 ASPECTOS BIOQUÍMICOS



### 3.2.1 Do Sistema ABO

Como já mencionado na seção 2.1, o sistema de tipagem sanguínea ABO é assim denominado devido aos fenótipos A, B, AB e O, que representam a presença dos determinantes A, B ou H na superfície dos glóbulos vermelhos e outras células, sendo estes, do ponto de vista molecular, variações de carboidratos complexos que estão unidos por ligações glicosídicas características (FRANCHINI; BONFANTI, 2015). A ocorrência de cada um desses determinantes, por sua vez, depende da expressão de glicosiltransferases específicas que são produzidas a partir dos genes ABO.

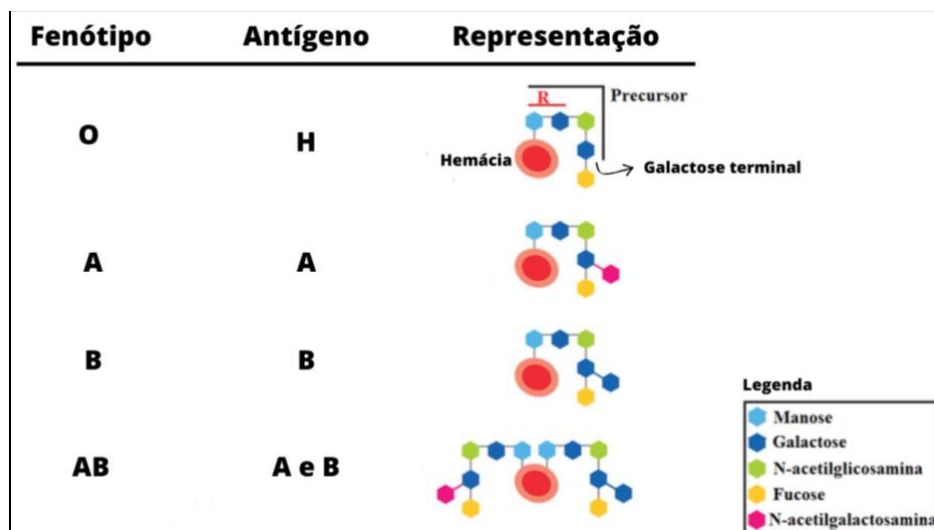
O determinante H, que corresponde ao fenótipo O, surge a partir da ação enzimática da FUT1, também chamada de transferase H, que adiciona um resíduo de L-fucose ao galactosil terminal de um precursor glicídico ancorado a lipídeos ou proteínas da superfície celular (HOSOI, 2008). De acordo com Oriol (1990), há seis diferentes precursores que servem de base para a formação desse determinante, porém, aqueles denominados de tipo 1 (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ -R) e tipo 2 (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ -R) são os mais comuns, onde R indica a porção genérica e variante do precursor que o conecta à célula.

A partir desse antígeno H, os outros dois são formados pela atividade de enzimas específicas. A  $\alpha$ 1,3-N-acetilgalactosaminiltransferase, também chamada de transferase A, adiciona um resíduo de N-acetilgalactosamina à galactose terminal do precursor que fora previamente fucosilada, gerando assim o determinante A e, conseqüentemente, o fenótipo sangue tipo A. Por sua vez, a  $\alpha$ 1,3-galactosiltransferase, também chamada de transferase B, adiciona outro resíduo de galactose ao terminal fucosilado do precursor, gerando assim o determinante B e, conseqüentemente, o fenótipo sangue tipo B.

O fenótipo AB surge pela expressão simultânea das duas transferases A e B, promovendo a formação de seus respectivos antígenos na mesma célula.

A Figura 2 destaca essas características bioquímicas.

Figura 2 – Aspectos bioquímicos do sistema ABO.



Fonte: Adaptado de Mennely *et al.*, 2016.

Para cada fenótipo do sistema ABO, mostra-se seus antígenos (ou determinantes) característicos, bem como uma representação da organização estrutural dos carboidratos na superfície de uma hemácia, que pode ser estendida para qualquer outro tipo celular. Os quatro primeiros monossacarídeos a partir da hemácia estão representando o

precursor glicídico cujo resíduo de galactose terminal será modificado pela ação de glicosiltransferases específicas (ver texto). O R indica a porção do precursor que o ancora à superfície celular.

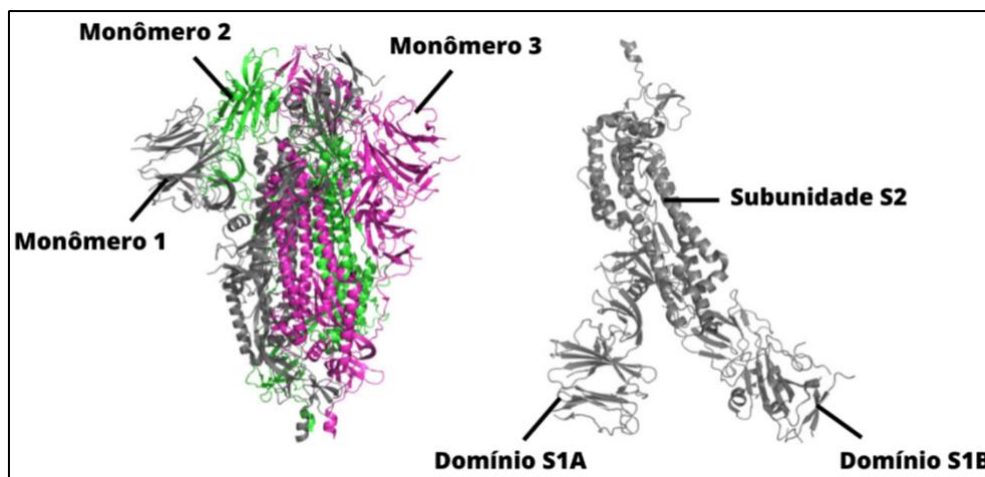
### 3.2.2 Do SARS-CoV-2

Apesar desse ser um vírus novo, com menos de um ano de sua descoberta no momento que esse trabalho estava sendo escrito, muito já se estudou sobre suas características bioquímicas, especialmente quanto às suas proteínas. Porém, como nosso foco é tentar entender como o tipo de sangue de um indivíduo o torna mais ou menos susceptível a ser infectado, essa seção abordará os principais aspectos relacionados com a interação que o vírus realiza junto às células do hospedeiro. Esse momento do processo infeccioso é mediado, do lado do patógeno, por uma proteína estrutural chamada *Spike* (S), de maneira que os próximos parágrafos serão direcionados a essa molécula.

S é uma glicoproteína que emerge do envelope viral em um arranjo homotrimérico, ou seja, através da associação não covalente de três cadeias polipeptídicas iguais (Figura 3 – painel à esquerda), onde cada uma destas é composta por duas subunidades denominadas S1 e S2 que são essenciais para a ligação do vírus aos receptores presentes na superfície das células hospedeiras e para a fusão do revestimento viral com a membrana plasmática, respectivamente. As duas subunidades estão conectadas por um segmento que é clivado em algumas espécies de coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2, em um estágio anterior à fusão das membranas (WALLS *et al.*, 2020).

Interessantemente, a subunidade S1 é subdividida em dois domínios que se arranjam em “V” (Figura 3 – painel à direita), sendo chamados de S1A (ou S<sub>A</sub>) e S1B (ou S<sub>B</sub>). O primeiro, que corresponde à região N-terminal da cadeia polipeptídica e que por isso também pode ser chamado NTD (do inglês *N-Terminal Domain*), assim denominado daqui por diante, está relacionado à interação com glicoproteínas e glicolípídeos que possuem moléculas de ácido siálico na extremidade distal do glicano, especialmente sob a forma modificada do 5-N-acetil-9-O-acetil-sialosídeo (TORTORICI *et al.*, 2019), enquanto o segundo se liga aos receptores de entrada, como ACE2, por isso sendo também chamado de RBD – do inglês *Receptor-Binding Domain* ou domínio de ligação a receptor (WALLS *et al.*, 2020), assim denominado daqui por diante.

Figura 3 – Estrutura dimensional da proteína *Spike* do SARS-CoV-2



Fonte: Elaboração própria.

No painel à esquerda são mostrados os três monômeros que se associam para formar o homotrímero funcional da *Spike*, a qual está ancorada na superfície externa do envelope viral. No painel à direita é mostrado um dos monômeros, sendo destacadas suas subunidades S1 e S2, bem como as subdivisões da primeira em domínios S1A (ou NTD) e S1B (ou RBD).

Em algumas espécies de coronavírus, como aquela que provocou a epidemia da Síndrome Respiratória do Oriente Médio – MERS-CoV, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*, a interação do RBD com seu receptor parece depender inicialmente da ligação do NTD com os sialosídeos (LU *et al.*, 2013; QING *et al.*, 2020), enquanto que para outras espécies, como o próprio SARS-CoV-2, a ligação pode ser direta, sem a participação dos glicanos (GE *et al.*, 2013; KIRCHDOERFER *et al.*, 2018), embora alguns estudos para o SARS-CoV-1 e para coronavírus de outros mamíferos, indiquem que essas moléculas possam facilitar a interação com os receptores transmembranares e até ser essenciais em estágios mais avançados da infecção (TORTORICI *et al.*, 2019).

Até o momento da finalização desse trabalho apenas um estudo, ainda não revisado por pares, analisou de forma direta a capacidade do novo coronavírus interagir com sialosídeos (AWASTHI *et al.*, 2020), ainda que uma pesquisa anterior, também ainda não revisada, tenha predito, através de mapeamento de densidade eletrônica de superfície, a existência de sítios de ligação para esses glicanos (MILANETTI *et al.*, 2020). Por meio de simulações computacionais, Awasthi *et al.* (2020) observaram que o domínio NTD do SARS-CoV-2 apresenta segmentos com alta similaridade de sequência e de arranjo tridimensional com regiões do MERS-CoV que se ligam a esse tipo de glicano. Além disso, o grupo analisou que o NTD do novo coronavírus apresenta mais afinidade por sialosídeos complexos do que para as formas monossacarídicas, o que reforça a importância desse tipo de interação para o processo infeccioso.

### 3.3 TIPO SANGUÍNEO E COVID-19

Como mencionado anteriormente, alguns estudos tem demonstrado existir uma relação entre o tipo sanguíneo de um indivíduo e sua susceptibilidade a ser infectado pelo SARS-CoV-2 (ZHAO *et al.*, 2020; ZIETZ; TATONETTI, 2020). Mais recentemente, foi mostrado que dependendo do fenótipo expresso para esse caráter, não apenas há maior probabilidade de infecção, como também ocorre maior chance de se desenvolver a forma grave da doença (ELLINGHAUS *et al.*, 2020).

Considerando que o tipo sanguíneo pelo sistema ABO também tem sido reportado como influenciando a probabilidade de uma pessoa ser infectada por outros agentes (COOLING, 2015), bem como de se manifestar patologias principalmente do sistema cardiovascular, é preciso se buscar quais os mecanismos envolvidos nessa possível relação. De fato, para a maior prevalência de tromboembolismo em indivíduos com sangue tipo A, observou-se que a presença de seu antígeno está associado com altos níveis do fator de von Willebrand (MILLER *et al.*, 2003), uma glicoproteína sintetizada e secretada por células endoteliais e megacariócitos com função de estimular a coagulação (SADLER, 1998). Nesse caso, especula-se que o antígeno A, assim como o B, atuem aumentando a secreção do fator ou diminuindo seu *clearance* ou por ambos os mecanismos (STOWELL; STOWELL, 2019).

Um estudo de 2009, desenvolvido por Cohen, Hurtado-Ziola e Varki, parece trazer as respostas necessárias para se entender de fato como o tipo sanguíneo pode estar relacionado



com todas essas situações. Utilizando três proteínas que se ligam especificamente a sialosídeos, os pesquisadores analisaram seu padrão de interação com eritrócitos humanos representantes dos quatro fenótipos sanguíneos. Eles observaram que as proteínas interagiam mais fortemente com as células do tipo A e B, com preferência para as primeiras, e menos com as do O. Ao utilizarem glicosidases específicas que convertiam os determinantes A e B em H, visualizaram que as interações das três proteínas diminuíram aos níveis daqueles obtidos para as hemácias tipo O originais. Para explicar os dados, os autores propuseram um modelo onde os antígenos sanguíneos modulam a distribuição dos sialosídeos na membrana plasmática, com o antígeno A estimulando a formação de agrupamentos (*clusters*) dos sialosídeos, assim como o B, mas em menor proporção, enquanto o antígeno H não promoveria tal efeito. A partir de estudos prévios, os três pesquisadores argumentaram que isso ocorreria devido a interações carboidrato-carboidrato entre os determinantes sanguíneos e os glicanos de ácido siálico.

Considerando que a formação desses aglomerados glicídicos pode influenciar o reconhecimento e a comunicação celular, a modulação proporcionada pelos antígenos sanguíneos pode afetar, mesmo que maneira indireta, diversos processos fisiológicos e patológicos, seja aumentando ou atenuando tais efeitos.

Assim, hipotizamos que os relatos da maior susceptibilidade à infecção e da maior probabilidade de se desenvolver casos graves da COVID-19 em indivíduos com sangue tipo A pode estar relacionado justamente à capacidade que seu determinante tem em promover tais aglomerações. Nessa situação, a interação desses glicanos com a proteína S poderia ser maximizada, tornando mais eficaz a entrada do vírus. Essa possibilidade fica mais evidente quando levamos em consideração que a proteína CD147, reportada como um receptor adicional que é necessário ao início da infecção, é uma glicoproteína decorada com sialosídeos (BAI *et al.*, 2014). Além disso, essa ideia pode ser corroborada pelos recentes estudos, embora ainda não revisados por pares, que mostram a importância dos sialosídeos para o processo inicial de ancoragem do novo coronavírus às células hospedeiras, como citado anteriormente.

Outro ponto que pode ser levantado nessa hipótese é o fato da COVID-19 aumentar o risco, naqueles pacientes que evoluem para o quadro grave, de se desenvolver coagulopatias e tromboembolismo venoso (KOLLIAS *et al.*, 2020), com alguns estudos indicando que essa seria uma doença primariamente hematológica, onde os sintomas relacionados à respiração seriam consequência desse distúrbio inicial (DEBUC; SMADJA, 2020). A administração de medicamentos anticoagulantes tem sido prescrita em algumas situações particulares, sendo reportado melhoras significativas no quadro clínico dos pacientes (CONNORS; LEVY, 2020). Dessa maneira, a hipótese aqui apresentada fica um pouco mais interessante, uma vez que, como discutido no início dessa subseção, o fenótipo A para a tipagem sanguínea predispõe seus portadores a uma maior probabilidade de desenvolver tromboembolismo.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mundo vive uma das piores crises sanitárias de sua história, tendo, até o momento, ocorrido cerca de 10 milhões de casos confirmados e quase 500.000 mortes. Esse quadro é provocado por um novo agente infeccioso chamado de SARS-CoV-2 que, apesar de apresentar uma letalidade relativamente baixa, com projeções em torno de 2% a 5% das infecções resultando em morte, é caracterizado por uma alta transmissibilidade (WU; CHEN; CHAN, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Até o momento, não há tratamento específico disponível, embora vários grupos de pesquisa ao redor do planeta venham buscando encontrar uma solução o mais rápido possível, com inúmeros testes de medicamentos e projetos de desenvolvimento de vacinas sendo executados.

Um dos pontos fundamentais nesse processo é entender a fisiopatologia desencadeada pelo vírus, o que se tem mostrado ser desafiante. Nesse contexto, uma das características que tem chamado a atenção de pesquisadores, profissionais de saúde e da população em geral é a possibilidade de existir uma relação de causa e efeito entre o tipo sanguíneo do indivíduo e a sua probabilidade de ser mais ou menos susceptível à doença e/ou de desenvolver a forma mais grave. Um estudo com quase 2.000 pacientes indicou que aqueles com sangue tipo A tinham 45% a mais de chance de manifestarem quadros mais severos, enquanto aqueles com sangue tipo O tinham 35% (ELLINGHAUS *et al.*, 2020).

Na perspectiva de se buscar compreender o(s) motivo(s) para essa observação, realizamos um levantamento bibliográfico abordando os aspectos genéticos e bioquímicos do sistema ABO de tipagem sanguínea e do SARS-CoV-2, sendo encontrados estudos que nos fizeram hipotetizar que os antígenos determinantes dos fenótipos A, B, AB e O podem modular a distribuição de glicoconjugados do ácido siálico, os chamados sialosídeos, na membrana plasmática das células hospedeiras, os quais parecem ser necessários aos estágios iniciais da infecção por serem reconhecidos pela *Spike*, uma proteína estrutural presente no envelope externo do vírus. De acordo com os trabalhos analisados, particularmente aquele desenvolvido por Cohen, Hurtado-Ziola e Varki (2009), idealizamos que os determinantes A e B, mas principalmente o primeiro, estimulam a formação de *clusters* de sialosídeos que podem maximizar a interação das células do organismo com o vírus, o que pode explicar, pelo menos parcialmente, os dados reportados até agora.

Importante destacar que esse foi um trabalho de revisão cujas conclusões devem ser encaradas e interpretadas como uma tentativa de contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia da COVID-19, o que pode ser corroborado ou não futuramente com estudos experimentais e clínicos.

## REFERÊNCIAS

AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *Journal Of Clinical Neuroscience*, [s.l.], v. 77, n. 1, p. 8-12, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.

ASADI-POOYA, Ali A.; SIMANI, Leila. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *Journal Of The Neurological Sciences*, [s.l.], v. 413, n. 1, p. 1-4, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.

AWASTHI, Mayanka *et al.* N-terminal domain (NTD) of SARS-CoV-2 spike-protein structurally resembles MERS-CoV NTD sialoside-binding pocket. *Research Square: Preprint*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-11, 22 jun. 2020. Research Square. <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-37300/v1>.

BAI, Yang *et al.* Importance of N-Glycosylation on CD147 for Its Biological Functions. *International Journal Of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 6356-6377, 15 abr. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms15046356>.

BATISSOCO, Ana Carla; NOVARETTI, Marcia Cristina Zago. Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 47-58, mar. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842003000100008>.

BENVENUTO, Domenico *et al.* The 2019?new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *Journal Of Medical Virology*, [s.l.], v. 92, n. 4, p. 455-459, 7 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25688>.

BUONSENSO, Danilo *et al.* Social consequences of COVID-19 in a low resource setting in Sierra Leone, West Africa. *International Journal Of Infectious Diseases*, [s.l.], v. 97, n. 1, p. 23-26, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.104>.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal Of Medical Virology*, [s.l.], v. 92, n. 4, p. 418-423, 7 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25681>.

COHEN, Miriam; HURTADO-ZIOLA, Nancy; VARKI, Ajit. ABO blood group glycans modulate sialic acid recognition on erythrocytes. *Blood*, [s.l.], v. 114, n. 17, p. 3668-3676, 22 out. 2009. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-06-227041>.

CONNORS, Jean M.; LEVY, Jerrold H.. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, [s.l.], v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 4 jun. 2020. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006000>.

COOLING, Laura. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clinical Microbiology Reviews*, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 801-870, 17 jun. 2015. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00109-14>.

CSERTI, Christine M.; DZIK, Walter H.. The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria. *Blood*, [s.l.], v. 110, n. 7, p. 2250-2258, 1 out. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-077602>.

DANIELS, Geoff; REID, Marion E.. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion*, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 281-289, fev. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02456.x>.

DEBUC, Benjamin; SMADJA, David M.. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Reviews And Reports*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-5, 12 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>.

DEGAREGE, Abraham *et al.* Effect of the ABO blood group on susceptibility to severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews*, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 53-62, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2018.07.002>.

DEVAUX, Christian A.; ROLAIN, Jean-marc; RAOULT, Didier. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to sars-cov-2, hypertension, multi-organ failure, and covid-19 disease outcome. *Journal Of Microbiology, Immunology And Infection*, [s.l.], v. 53, n. 3, p. 425-435, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>.

ELLINGHAUS, David *et al.* Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-13, 17 jun. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2020283>.

- FLAXMAN, Seth *et al.* Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. **Nature**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-18, 8 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
- FRANCHINI, Massimo; BONFANTI, Carlo. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. *Clinica Chimica Acta*, [s.l.], v. 444, n. 1, p. 66-71, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.02.016>.
- GE, Xing-yi *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, [s.l.], v. 503, n. 7477, p. 535-538, 30 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12711>.
- GHEBLAWI, Mahmoud *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: sars-cov-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. *Circulation Research*, [s.l.], v. 126, n. 10, p. 1456-1474, 8 maio 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.120.317015>.
- GONZÁLEZ-SANGUINO, Clara *et al.* Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain, Behavior, And Immunity*, [s.l.], v. 87, n. 1, p. 172-176, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.040>.
- GORDON, David E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, [S.L.], v. 583, n. 7816, p. 459-468, 30 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
- GROOT, Hilde E. *et al.* Genetically Determined ABO Blood Group and its Associations With Health and Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 830-838, mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.119.313658>.
- GULATI, Aishwarya *et al.* A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19. *The American Journal Of The Medical Sciences*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-71, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.006>.
- HODGES, Kate. *Warriors, Witches, Women: Mythology's Fiercest Females*. Westminster: White Lion Publishing, 2020.
- HOFFMANN, Markus *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, [s.l.], v. 181, n. 2, p. 271-280, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- HOSOI, Eiji. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *The Journal Of Medical Investigation*, [s.l.], v. 55, n. 34, p. 174-182, 2008. University of Tokushima Faculty of Medicine. <http://dx.doi.org/10.2152/jmi.55.174>.
- KIRCHDOERFER, Robert N. *et al.* Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1-11, 24 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-34171-7>.

- KOLLIAS, Anastasios *et al.* Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 189, n. 5, p. 846-847, 4 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727>.
- KOPEL, Jonathan *et al.* Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. **Digestive Diseases And Sciences**, [s.l.], v. 65, n. 7, p. 1932-1939, 23 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06362-8>.
- LAI, Shengjie *et al.* Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. **Nature**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-20, 4 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2293-x>.
- LAN, Jun *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, [s.l.], v. 581, n. 7807, p. 215-220, 30 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
- LU, Guangwen *et al.* Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. **Nature**, [s.l.], v. 500, n. 7461, p. 227-231, 7 jul. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12328>.
- MAO, Ren *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 5, n. 7, p. 667-678, jul. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30126-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30126-6).
- MENEELY, Phillip *et al.* Genetis: genes, genomes, and evolution. **Genes, Genomes, and Evolution**. 2016. ABO Blood Types. Disponível em: <https://www.oxfordpresents.com/ms/meneely/abo-blood-types/>. Acesso em: 22 jun. 2020.
- MILANETTI, Edoardo *et al.* In-Silico evidence for two receptors based strategy of SARS-CoV-2. **Biorxiv: Preprint**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 27 mar. 2020. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.24.006197>.
- MILLER, C. H. *et al.* Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of abo blood type and race. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 1, n. 10, p. 2191-2197, out. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00367.x>.
- NICOLA, Maria *et al.* The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. **International Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 78, n. 1, p. 185-193, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>.
- ORIOR, R. GENETIC CONTROL OF THE FUCOSYLATION OF ABH PRECURSOR CHAINS. EVIDENCE FOR NEW EPISTATIC INTERACTIONS IN DIFFERENT CELLS AND TISSUES. **European Journal Of Immunogenetics**, [s.l.], v. 17, n. 4-5, p. 235-245, ago. 1990. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-313x.1990.tb00877.x>.
- PAULES, Catharine I.; MARSTON, Hilary D.; FAUCI, Anthony S. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. **Jama**, [s.l.], v. 323, n. 8, p. 707-708, 25 fev. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.



PRODANOV, Cleber Cristiano; FREITAS, Ernani Cesar de. **Metodologia do Trabalho Científico**: métodos e técnicas da pesquisa do trabalho acadêmico. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013. Disponível em: <http://www.feevale.br/Comum/midias/8807f05a-14d0-4d5b-b1ad-1538f3aef538/E-book%20Metodologia%20do%20Trabalho%20Cientifico.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2020.

QING, Enya *et al.* Distinct Roles for Sialoside and Protein Receptors in Coronavirus Infection. *Mbio*, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 1-18, 11 fev. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.02764-19>.

SADLER, J. Evan. BIOCHEMISTRY AND GENETICS OF VON WILLEBRAND FACTOR. *Annual Review Of Biochemistry*, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 395-424, jun. 1998. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395>.

SHER, Leo. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *Qjm: An International Journal of Medicine*, [s.l.], v. [], n. [], p. 1-17, 15 jun. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>.

SHOEMAKER, Robin *et al.* ACE2 deficiency reduces  $\beta$ -cell mass and impairs  $\beta$ -cell proliferation in obese C57BL/6 mice. *American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism*, [s.l.], v. 309, n. 7, p. 621-631, 1 out. 2015. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00054.2015>.

STOWELL, Sean R.; STOWELL, Christopher P.. Biologic roles of the ABH and Lewis histo?blood group antigens part II: thrombosis, cardiovascular disease and metabolism. *Vox Sanguinis*, [s.l.], v. 114, n. 6, p. 535-552, 14 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12786>.

TORTORICI, M. Alejandra *et al.* Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nature Structural & Molecular Biology*, [s.l.], v. 26, n. 6, p. 481-489, jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41594-019-0233-y>.

ULRICH, Henning; PILLAT, Micheli M.. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Reviews And Reports*, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 434-440, 20 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.

UNEKE, C. J.. Plasmodium falciparum malaria and ABO blood group: is there any relationship?. *Parasitology Research*, [s.l.], v. 100, n. 4, p. 759-765, 18 out. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-006-0342-5>.

VINER, Russell M *et al.* Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *Medrxiv: Preprint*, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-27, 24 maio 2020. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126>.

WALLS, Alexandra C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, [s.l.], v. 181, n. 2, p. 281-292, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.

WANG, Ke *et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: cd147-spike protein. *Biorxiv: Preprint*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 14 mar. 2020. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.

WANG, Qihui *et al.* Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, [s.l.], v. 181, n. 4, p. 894-904, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.

WORLDOMETERS. COVID-19 coronavirus pandemic. Delaware, 2020. Disponível em <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 22 jun. 2020.

WU, Yi-chi; CHEN, Ching-sung; CHAN, Yu-jiun. The outbreak of COVID-19. **Journal Of The Chinese Medical Association**, [s.l.], v. 83, n. 3, p. 217-220, mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/jcma.0000000000000270>.

ZHANG, Chi *et al.* Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 55, n. 5, p. 1-6, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.

ZHANG, Yong-zhen; HOLMES, Edward C.. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, [s.l.], v. 181, n. 2, p. 223-227, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>.

ZHAO, Jiao *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Medrxiv: Preprint*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-18, 16 mar. 2020. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>.

ZIETZ, Michael; TATONETTI, Nicholas P.. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Medrxiv: Preprint*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-17, 11 abr. 2020. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>.