



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

JULIA LETYCIA RODRIGUES DE MELO

**Susceptibilidade de sangue A para COVID-19 em pacientes do município de Mossoró-
RN**

MOSSORÓ

2022

JULIA LETYCIA RODRIGUES DE MELO

**Susceptibilidade de sangue A para COVID-19 em pacientes do município de Mossoró-
RN**

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Carlos Eduardo Alves Soares,
Prof. Dr.

MOSSORÓ

2022

©Todos os direitos estão reservados à Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996, e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tornar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata, exceto as pesquisas que estejam vinculadas ao processo de patenteamento. Esta investigação será base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) seja devidamente citado e mencionado os seus créditos bibliográficos.

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas
da Universidade Federal Rural do Semi-Árido, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R696s Rodrigues de Melo, Julia Letycia.
Susceptibilidade de sangue A para COVID-19 em
pacientes do município de Mossoró-RN / Julia
Letycia Rodrigues de Melo. - 2022.
37 f. : il.

Orientador: Carlos Eduardo Alves Soares.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Biotecnologia,
2022.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Fenótipos. 4.
Sangue. 5. Susceptibilidade. I. Alves Soares,
Carlos Eduardo, orient. II. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

JULIA LETYCIA RODRIGUES DE MELO

**SUSCEPTIBILIDADE DE SANGUE A PARA COVID-19 EM PACIENTES DO
MUNICÍPIO DE MOSSORÓ-RN**

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Defendida em: 15/junho/2022.

BANCA EXAMINADORA

Carlos Eduardo Alves Soares, Prof. Dr. (UFERSA)
Presidente

Aline Fernanda Campagna Fernandes, Profa. Dra. (UFERSA)
Membro Examinador

Kátia Peres Gramacho, Profa. Dra. (UFERSA)
Membro Examinador

*Eliezer Fernandes da Silva Filho;
Ecilvia Batista de Araújo;
Francisca Batista de Araújo
(In Memoriam).*

*Naama Jéssica de Assis Melo;
Maria de Lourdes de Melo
(presentes).*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me ajudado até aqui, por todas as bênçãos, por todos os livramentos e por toda a força que me tem dado para continuar a minha caminhada. À Ele, toda honra e toda a glória.

Agradeço aos meus pais por cada sacrifício que fizeram por mim, cada sermão me deram, cada sorriso que me arrancaram, cada conquista que me viram realizar. Sei que ainda devo muito como filha a eles, mas jamais deixarei de ser grata por tudo que fazem por mim e por tantos ensinamentos que me deram. A vocês, devo mais que um simples obrigada.

Ao meu irmão Pedro, que apesar de mais novo, sempre esteve ao meu lado, por tanta paciência, por entender todas as vezes em que eu estive ocupada e por sempre estar comigo nas horas mais necessitadas. Sei que um dia você será um grande homem com um coração de ouro. Obrigada Pedrinho.

Agradeço as minhas igrejas, aquela na qual eu nasci (PIB) e a que está me tornando a cada dia uma serva do Senhor (TIB). A todos os irmãos que oraram por mim e sempre estiveram comigo, os meus sinceros agradecimentos.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram nas minhas lutas, que vibraram comigo nas minhas conquistas e que se dispuseram a me ajudar quando eu mais precisei. Sejam os de longa data, sejam os recém-chegados, vocês sempre terão um espaço no meu coração. Sou grata a vocês por tudo que fizeram por mim.

A minha querida turma que tornou a minha graduação mais leve e divertida, por cada uma das nossas loucuras que jamais serão esquecidas, por cada carona, cada risada dada e cada choro compartilhado ao longo desses anos. Obrigada meus biotecs.

Ao meu orientador por ter me dado tanta ajuda e tanto apoio ao longo da minha graduação, por ter me ensinado mais do que eu imaginaria aprender, meus mais sinceros agradecimentos a você.

Agradeço a Naaminha e a Eliezer (in memoriam), que me inspiraram a entrar para esse curso antes desconhecido para mim. Por terem me dado uma luz quando eu estava perdida sem saber para onde ir. Jamais me esquecerei. Muito obrigada.

Portanto, quer comais, quer bebais ou façais
outra qualquer coisa, fazei tudo para a glória
de Deus.

1 Coríntios 10:31

RESUMO

Introdução: Segundo dados da OMS, a COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, se espalhou pelo mundo, atingindo mais de 160 milhões de pessoas. Com o primeiro caso relatado em Wuhan, na China, a doença foi inicialmente transmitida em uma relação humano-animal, através de morcegos ronolofídeos e evoluiu de maneira tal, que o número de pacientes aumentou sem que o contato com os animais infectados fosse necessário, disseminando o vírus ao redor do mundo, com cerca de 180 países afetados. Os principais meios de transmissão da doença são o ar, gotículas de saliva e em superfícies que foram tocadas por alguém infectado. Os sintomas mais comuns são tosse seca e dispneia e, em casos mais graves, a doença causa a síndrome do desconforto respiratório agudo e a morte. No Brasil, o primeiro caso relatado foi registrado em fevereiro de 2020, e no mesmo mês, o Governo Federal sancionou a Lei da Quarentena. A COVID-19 no país já conta com mais de 31 milhões de casos confirmados. Nesse meio pandêmico, várias hipóteses e teorias surgiram para tentar explicar esse grande número de pacientes contaminados pela nova enfermidade. Uma delas foi a susceptibilidade pelos tipos sanguíneos, que visa comprovar ou rejeitar a relação de seletividade do SARS-Cov-2 por determinado tipo sanguíneo através da metanálise. Pesquisas realizadas apontam que o sangue A é o mais susceptível a contrair a COVID-19, enquanto o sangue O é menos susceptível. Outros autores afirmam que o sangue A+ é o mais vulnerável a contrair a doença, diferente do O+, que sofre uma menor exposição aos sintomas graves. **Objetivo:** Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi comprovar a hipótese de que existe uma relação de maior contágio entre o tipo sanguíneo A e a doença COVID-19 em pacientes do município de Mossoró, utilizando a metanálise e a revisão sistemática. **Metodologia:** Para determinar a relação da classe fenotípica relativa ao sistema sanguíneo ABO, foi realizada uma estratégia de busca na literatura e em bancos de dados, avaliando os critérios de elegibilidade como estudos sobre a susceptibilidade entre COVID-19 e sistema ABO, a coleta e extração desses dados utilizando uma triagem manual, e uma análise estatística com metanálise e revisão sistemática com base no artigo de Lei e colaboradores (2021). **Resultados:** A metanálise aponta que, apesar da alta heterogeneidade dos dados presentes nos boletins epidemiológicos, não há informação suficiente para relatar uma verdadeira susceptibilidade entre o sangue A e a COVID-19. **Conclusão:** O presente estudo determina que são necessárias mais informações sobre o assunto.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Fenótipos; Sangue; Susceptibilidade; Mossoró.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	–	Relevância significativa entre o sangue A+ e a COVID-19 em Mossoró ...	30
Gráfico 2	–	Metanálise	30

LISTA DE MAPAS

Mapa 1	–	Casos Confirmados no Município.....	20
--------	---	-------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Casos confirmados de COVID-19 no município de Mossoró	28
Tabela 2	–	Casos de óbitos confirmados por COVID-19 no município de Mossoró	28
Tabela 3	–	Cálculo d de Cohen	29
Tabela 4	–	Bairros de Mossoró com sangue A+	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1	TIPOS SANGUÍNEOS	18
2.2	DOENÇAS SARS E A COVID-19	18
2.2.1	O vírus SARS-CoV-2.....	19
2.2.1.1	Características e mecanismos de infecção	20
2.3	METANÁLISE	22
2.4	SUSCEPTIBILIDADE SANGUÍNEA AO COVID-19	23
3	OBJETIVOS DA PESQUISA	25
3.1	OBJETIVOS GERAIS	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	26
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	26
4.3	EXTRAÇÃO DOS DADOS	26
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
7	REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da nova doença infecciosa COVID-19, se espalhou rapidamente pelo mundo (LIU et al., 2020). O primeiro caso relatado da nova epidemia foi em Wuhan, província de Hubei, República Popular da China (P.R.C.), em novembro de 2019 e se alastrou rapidamente pelo resto do país (WU et al., 2020). Inicialmente transmitida em uma relação humano-animal, acredita-se que sua origem tenha sido de morcegos ronolofídeos (RAHMAN et al., 2020), que são animais já relatados em outros estudos como sendo portadores dessa espécie de microrganismo patogênico. Com a evolução do vírus, o número de pacientes que não tiveram contato com animais infectados cresceu, fazendo-se jus a disseminação viral de modo comum (RAHMAN et al., 2020). As infecções por esse tipo de vírus não são incomuns. Em 2003, ainda na China, houve a epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) de civetas e, em 2012, a síndrome respiratória do Oriente Médio Corona vírus (MERS-CoV) na Arábia Saudita, através de dromedários camelos (RAHMAN et al., 2020). Os sintomas da infecção por COVID-19 são leves a graves, desde assintomáticos que carregam o vírus (RAHMAN et al., 2020) até mortes relatadas em alguns casos. Até agora, foram registrados quase 530 milhões de casos em todo o planeta (OMS, 2022), mais de 31 milhões de casos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022), quase 510 mil casos no Rio Grande do Norte e 39.483 casos na cidade de Mossoró (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE PÚBLICA, 2022). Existem vários testes disponíveis para o diagnóstico de COVID-19, principalmente com base em métodos moleculares, como o teste de SWAB-PCR e PCR do gene E, ou sorológicos, como o teste sanguíneo.

Como o sistema de antígeno eritrocitário mais amplamente investigado é elemento de fácil acesso na composição genética de um indivíduo, o sistema de grupo sanguíneo ABO é amplamente utilizado na prática clínica (WU et al., 2020). Descoberto por Karl Landsteiner em 1901, a busca pela relação entre o sistema sanguíneo ABO e as infecções bacterianas e virais nunca foi interrompida (WU et al., 2020). Recentemente, vários estudos sobre COVID-19 na China e na América descobriram relações entre o grupo sanguíneo ABO e a infecção, gravidade e morte por COVID-19 (ZHAO et al., 2020; ZIETZ et al., 2020) (WU et al., 2020). A observação clínica atual sugere que a idade e o sexo das pessoas são dois fatores de risco na suscetibilidade ao COVID-19. Os idosos e os homens são mais suscetíveis à infecção e ao desenvolvimento de doenças mais graves. No entanto, nenhum marcador biológico foi identificado para prever a suscetibilidade à COVID-19 até o momento (ZHAO et al., 2020).

Existem algumas contradições nos resultados dos estudos e a mesma pode ser devido ao pequeno tamanho de amostras, co-founding residual da heterogeneidade da população, diferença de região, etc. (ZHAO et al., 2020). Também foi relatado que indivíduos do grupo sanguíneo O eram menos propensos a serem infectados pelo coronavírus SARS (ZHAO et al., 2020). Os mesmos autores falam que, embora os tipos sanguíneos sejam herdados geneticamente, os fatores ambientais podem influenciar potencialmente quais tipos sanguíneos em uma população serão transmitidos com mais frequência para a próxima geração. Baseado nisso, Zhao e colaboradores (2020) dizem que: “... a susceptibilidade da infecção viral está relacionada ao grupo sanguíneo ABO. Por exemplo, o vírus Norwalk e a hepatite B têm clara suscetibilidade de grupos sanguíneos”.

Até o presente momento, vários testes foram realizados para descobrir se há uma comprovação de que o sangue tipo A possui correlação com o número de infectados por COVID-19 ao redor do globo. Um desses testes é a metanálise, que é utilizado para sintetizar ou mesclar sistematicamente as descobertas de estudos únicos e independentes, usando métodos estatísticos para calcular um efeito geral ou “absoluto” (SHORTEN, 2013). O teste é realizado por analistas, que utilizam de métodos sistemáticos bem reconhecidos, para explicar as diferenças no tamanho da amostra, a variabilidade na abordagem do estudo e descobertas (efeitos do tratamento) e testar a sensibilidade de seus resultados ao seu próprio protocolo de revisão sistemática (seleção de estudos e análise estatística) (SHORTEN, 2013). Desde o início da pandemia, várias pesquisas foram publicadas utilizando esse método para realizar experimentos, indo desde a correlação com o fator sanguíneo até outras doenças mais graves, como o câncer e a diabetes, e sequelas da atual enfermidade em outros órgãos, como coração, pulmões e rins.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TIPOS SANGUÍNEOS

O plasma sanguíneo é composto por água (91%), proteínas (8%) e solutos (1%) (NUTRIFONO, 2017) e representa cerca de 55% de volume de sangue circulante. No chamado sangue periférico, ele é dividido em hemácias, leucócitos e plaquetas, onde os leucócitos são divididos em mononucleares (agranulócitos) e polinucleares (granulócitos) (NUTRIFONO, 2017). O sangue é produzido na medula óssea dos ossos chatos, vértebras, costelas, quadril, crânio e esterno. Nas crianças, também os ossos longos como o fêmur produzem sangue (PRÓ-SANGUE, 2017). Suas funções são principalmente a troca de gases, como o oxigênio, dióxido de carbono e o azoto, mas também ajuda na manutenção da homeostasia ácido-base, mantém a temperatura corporal constante e auxilia na formação da trombogênese e trombólise (LOURENÇO, 2020) (PURINI, 2005).

(PINHEIRO, 2020): “Os tipos sanguíneos só foram estabelecidos no fim do século XIX e início do século XX, precisamente em 1900, pelo imunologista austríaco Karl Landsteiner. Ele observou que, quando se juntava duas amostras de sangue de pessoas diferentes, os resultados podiam ser de dois tipos: os sangues se misturavam sem nenhum problema aparente ou os sangues não se misturavam, havendo uma intensa reação que levava à destruição das hemácias e ampla formação de coágulos, e assim surgiu a ideia de sangue compatível e o sangue incompatível. Baseado nisso, foram estabelecidos três tipos de sangue: O, A e B, e dois anos depois, ele descobriria o tipo sanguíneo AB, formando o sistema de classificação sanguíneo ABO. Em 1940, Karl descobriu a existência do chamado fator Rh, que era responsável pela incompatibilidade de alguns tipos de sangue mesmo quando o sistema ABO era respeitado. A partir desta descoberta, os indivíduos foram classificados como Rh positivo ou Rh negativo, de acordo com a existência ou não do fator Rh em seus sangues.” Com essa descoberta, as primeiras transfusões sanguíneas se iniciaram ainda na Primeira Guerra Mundial (1914-1918) em escala global. Na atualidade, existem 8 tipos sanguíneos, separados pelos seus anticorpos e antígenos específicos. São eles o A+, A-, B+, B-, AB+, AB-, O+ e O-, sendo o mais frequente os tipos O e A (PRÓ-SANGUE, 2017).

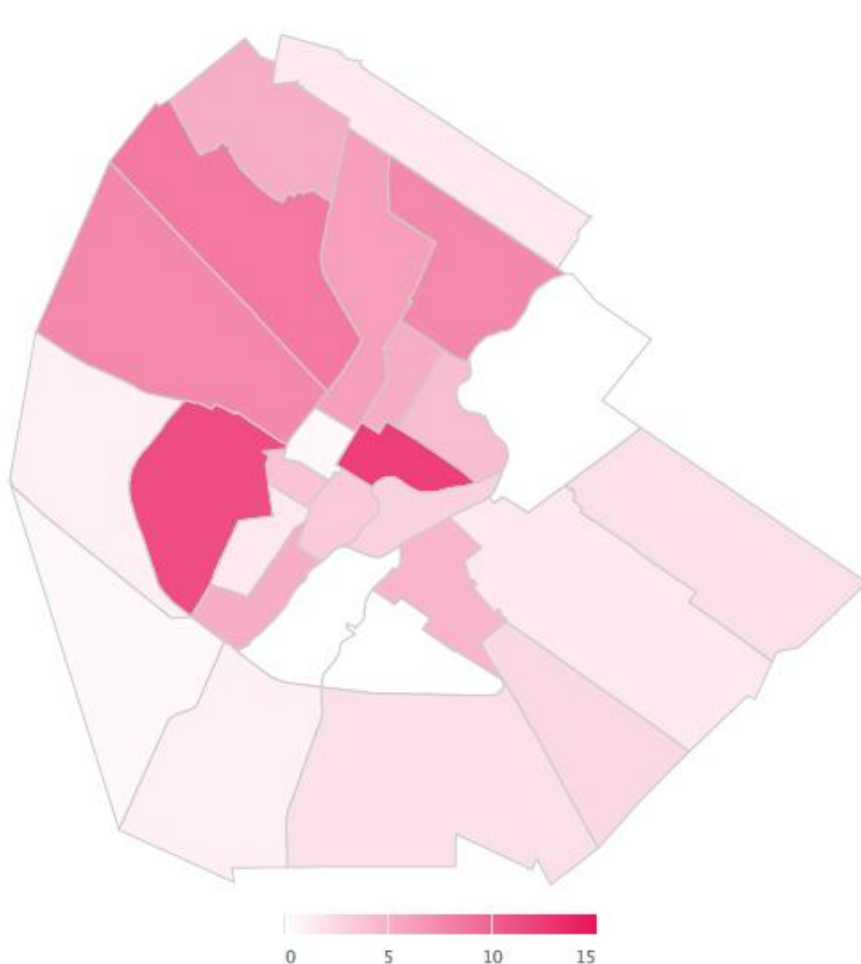
2.2 DOENÇAS SARS E A COVID-19

As doenças SARS são relatadas no mundo desde 2003, mas o coronavírus humano foi identificado desde os anos 1960. Essa família de vírus causa infecções respiratórias, além de outros sintomas como febre, calafrios, dor de cabeça, mal-estar e dores musculares, sendo a febre o primeiro sintoma a surgir. Sua origem ainda não é certa, mas acredita-se que os primeiros transmissores dessa doença são uma espécie de mamíferos semelhantes a gatos, chamados civetas, que eram vendidas como alimentos exóticos em um mercado de animais na China (TESINI, 2020). De acordo com a Organização de Saúde Mundial (OMS), após 3-7 dias, iniciam-se sintomas no sistema respiratório inferior com o início de uma tosse seca e não produtiva ou dispneia que pode ser acompanhada por, ou progredir para, hipoxemia. Em 10-20% dos casos, a doença respiratória é grave o suficiente para causar síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, acidose metabólica refratária, disfunção de coagulação e falência de múltiplos órgãos, exigindo intubação e ventilação mecânica (LI et al., 2021). Até agora, em 2022, vários estudos comprovaram que pessoas com comorbidades pré-existentes são as mais propensas a desenvolver o nível mais grave da doença. Silva-Neto e colaboradores (2022) afirmaram que pessoas com hipertensão, doenças cardíacas, obesidade, diabetes e câncer possuem um maior grau de risco à contaminação por COVID-19, além de doenças pulmonares crônicas como a asma. Seu período de incubação dura em torno de 2 a 7 dias, podendo durar até 10 dias. Seus principais meios de transmissão são o ar e gotículas de saliva provenientes de tosse ou espirros de pessoas contaminadas, podendo ser transmitido indiretamente por meio de superfícies que foram tocadas por alguém infectado com o vírus. Os coronavírus mais comuns que infectam humanos são o alpha coronavírus 229E e NL63 e beta coronavírus OC43, HKU1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

2.2.1 O vírus SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2, mundialmente conhecido como coronavírus, é um vírus recém-descoberto da família de mesmo nome, mais especificamente da família β coronavírus (HUANG et al., 2020). Com o primeiro caso registrado em novembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China, o vírus alastrou-se rapidamente pelo país e pelo globo, atingindo cerca de 180 países somente no começo do ano de 2020. No dia 11 de março, a OMS declara pandemia de COVID-19 (OMS, 2020). Atualmente, são confirmados mais de 529 milhões de casos, quase 6,3 milhões de mortes e 512 milhões de recuperados (COVID VISUALIZER, 2022). Aqui no Brasil, a COVID-19 tem seu primeiro caso registrado no dia 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo e, a primeira morte

pela doença aconteceu no dia 16 de março. O Governo Federal sancionou a Lei da Quarentena (nº 13.979/20) no dia 07 de fevereiro, antes da confirmação do primeiro caso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Atualmente, o país já conta com mais de 31 milhões de casos confirmados, 667 mil mortes e 30 milhões de recuperados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). De acordo com os dados do Ministério da Saúde, a região Sudeste é a que se encontra em primeiro lugar, com 12.368.486 casos confirmados. A região Sul fica em segundo, com 6.807.330 casos confirmados. Em seguida, as regiões Nordeste (6.302.174), Centro-Oeste (3.424.442) e Norte (2.514.909). No estado do Rio Grande do Norte, a doença conta com mais de 500 mil casos confirmados e no município de Mossoró, são quase 40 mil casos (SESAP, 2022) (ver mapa 1).



Mapa 1: Casos confirmados e acumulados de COVID-19 no município de Mossoró no dia 08 de junho de 2022. Divisão por bairros. Fonte: LAÍS, 2022.

2.2.1.1 Características e mecanismos de infecção

(HUANG et al., 2020), (WRAPP et al., 2020), (LI et al., 2021): “O vírus é composto por uma fita simples de RNA com 29.881 bp de comprimento (GenBank no. MN908947), codificando 9860 aminoácidos e com um grande número de proteínas de pico S glicosiladas cobrindo a sua superfície. Essa proteína de fusão trimérica de classe I existe em uma conformação pré-fusional metaestável e sofre um rearranjo estrutural substancial para fundir a membrana viral com a membrana da célula hospedeira, se ligando ao receptor da célula hospedeira da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), mediando a entrada na célula viral e a expressão no pulmão, além de outros órgãos, como células endoteliais e coração. Essa ligação desestabiliza o trímero de pré-fusão, resultando na liberação da subunidade S1 e na transição da subunidade S2 para uma conformação pós-fusão estável. Quando a proteína S se liga ao receptor, TM protease serina 2 (TMPRSS2), uma TM serina protease tipo 2 localizada na membrana da célula hospedeira, promove a entrada do vírus na célula ativando a proteína S. Assim que o vírus entra na célula, o RNA viral é liberado, as poliproteínas são traduzidas do genoma do RNA e a replicação e a transcrição do genoma do RNA viral ocorrem por meio da clivagem da proteína e montagem do complexo replicase-transcriptase. O RNA viral é replicado e as proteínas estruturais são sintetizadas, montadas e empacotadas na célula hospedeira e, posteriormente, as partículas virais são liberadas”. O SARS-CoV-2 se mostrou bem mais infeccioso do que o original SARS-CoV em 10 a 20 vezes (WRAPP et al., 2020).

O vírus apresenta ainda novos mecanismos de infecção que estão sendo estudados. Além de desencadear os sintomas respiratórios, o SARS-CoV-2 pode levar a complicações cardiovasculares múltiplas, incluindo infarto agudo do miocárdio, angina instável, taquicardia, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, promovidas por uma liberação aberrante de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, estas liberadas pelas células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares, monócitos ativados e linfócitos, todos expressando ACE2 em suas superfícies, afetando a regulação do sistema renina angiotensina (RAS) ao diminuir a expressão da ACE2, causando ou agravando o dano cardíaco (LI et al., 2021). Pacientes com COVID-19 expressam o ACE2 de maneira suprarregulada, diminuindo níveis de Ang (1–7), enfraquecendo assim a vasodilatação e redução da pressão arterial, bem como antiinflamatório, antiproliferação, anti-fibrótico e efeitos antiapoptóticos em células epiteliais alveolares (LI et al., 2021).

Outro mecanismo que vem sendo estudado é a tempestade de citocinas, que estão associadas a macrófagos e ativação endotelial e a picos nos níveis de interleucina-6 (IL-6), IL-1, IL-8, interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF- α) (LI et al., 2021). Essa

tempestade é causada por desequilíbrios das células T-helper 1 e T-helper 2 que levam à progressão da doença e danos ao miocárdio, que foram associados à gravidade da COVID-19, variando de leve a grave e falência de múltiplos órgãos, podendo agravar o dano difuso das células endoteliais capilares pulmonares e células epiteliais alveolares, resultando em uma grande quantidade de exsudação pulmonar (LI et al., 2021). Em 2022, uma equipe liderada pela Universidade de São Paulo (USP) encontrou um novo processo de agravamento da doença através de metaloproteinases da matriz plasmática (MMPs), que se ligam a tempestade de citocinas. Silva-Neto e colaboradores (2022) dizem: “Acredita-se que as MMPs sejam fatores contribuintes para processos lesivos em patologias pulmonares, e dados clínicos recentes sugerem um aumento nos níveis plasmáticos de MMPs em pacientes com COVID-19. As MMPs representam uma família de enzimas proteolíticas que contêm um íon zinco no sítio ativo da catálise e podem deixar uma grande variedade de substratos, incluindo componentes da matriz extracelular (MEC) (colágenos, fibronectina e elastina), secretados e fatores de crescimento ancorados na MEC, quimiocinas e citocinas.” As MMP são enzimas de regulação responsáveis pela reparação tecidual, mas quando expressas de maneira aumentada, causam danos aos tecidos (MARCHIORI, 2022). No artigo em questão, o autor fala que, nos pulmões, essas enzimas são liberadas devido à atividade das células inflamatórias e parenquimatosas (SILVA-NETO, 2022). A atividade proteolítica “desequilibrada” ou excessiva característica do momento em que as MMPs ativas aparecem nos tecidos ou plasma é geralmente encontrada em respostas inflamatórias exacerbadas e resulta em destruição excessiva da estrutura, o que as tornam componentes cruciais dos processos que levam ao estado de pneumonia por COVID-19 (SILVA-NETO, 2022).

2.3 METANÁLISE

A metanálise é uma abordagem estatística que combina resultados de estudos relevantes independentes para responder uma questão (BERWANGER, 2007). A importância da metanálise consiste primariamente em sintetizar as evidências disponíveis e apontar áreas onde há necessidade de mais pesquisas (BERWANGER, 2007). A metanálise, ou meta-análise, ao contrário da pesquisa clínica, utiliza de métodos quantitativos rigorosos para acomodar protocolos e práticas encontrados na pesquisa básica (MIKOLAJEWICZ & KOMAROVA, 2019). Geralmente é feita após uma revisão sistemática, que se propõe a responder uma pergunta específica, utilizando métodos sistemáticos e definidos a priori na identificação, seleção e análise dos estudos (HTANALYZE, 2022). O objetivo da síntese na

metanálise não é apenas computar o efeito resumido dos estudos, mas dar sentido ao padrão de efeitos (RIBERTO, 2022). As maiores vantagens desse tipo de abordagem estatística é conseguir lidar com a enorme quantidade de resultados de pesquisa, julgando a qualidade dos estudos e integrando os achados; oferecer maior precisão dos efeitos estimados, reduzindo a probabilidade de resultados falsos negativos; visualizar a consistência dos resultados em diferentes populações estudadas e ressaltar as limitações de estudos prévios e contribuir para estudos com maior qualidade (RIBERTO, 2022). Já as desvantagens se referem aos vieses de publicação, visto que existe no meio científico uma tendência para publicar, mais facilmente, estudos com resultados positivos e não publicar estudos com resultados negativos (não existência de efeito). Existe, assim, um erro sistemático no sentido de resultados positivos, ainda que estes não existam de facto. É por esta razão que se reveste da maior importância fazer uma pesquisa o mais abrangente possível de modo a encontrar não só os estudos com resultados positivos mas também os que encontraram resultados negativos (MEDSTATWEB, 2022).

2.4 SUSCEPTIBILIDADE SANGUÍNEA À COVID-19

A nova epidemia ainda nos traz uma nova incógnita a ser investigada, que é a susceptibilidade por tipo sanguíneo. Zhao e colaboradores (2020) afirmam que existe a susceptibilidade entre a COVID-19 e os tipos sanguíneos, especificamente o tipo A. Wu e colaboradores (2020) dizem: “... as análises atuais de indivíduos validados com sangue tipo A estão relacionados a um maior risco e indivíduos com sangue tipo O estão relacionados a um menor risco de infectar-se com a SARS-COV-2...”. Taha e colaboradores (2020) relataram que: “... indivíduos com A Rhesus positivo (+ve), mas não com A Rhesus negativo (–ve), são mais vulneráveis a contrair a doença, enquanto O +ve, em vez de O –ve, estão menos expostos aos sintomas graves da pandemia.” Lehrer e Rheinstein (2021) afirmam que os indivíduos com tipo sanguíneo O são menos propensos a trombose e disfunção vascular do que indivíduos de outros tipos sanguíneos e isso pode estar relacionado ao menor risco no caso de disfunção pulmonar grave, o que, conseqüentemente, diminui o risco de contrair a versão mais grave da enfermidade. Os mesmos autores relataram que existe a susceptibilidade genética entre pacientes com COVID-19 e a insuficiência respiratória devido a um grupo de genes intitulado 3p21.31 6, que é um locus cromossomal vindo dos Neandertais através do cruzamento com o *Homo sapiens*, o que nos leva a observar melhor a quantidade de pessoas infectadas que adquiriram esse sintoma de forma mais intensa. Além desses dois genes,

alguns outros foram relatados como susceptíveis para a COVID-19. É o caso do IFNAR2, que codifica um receptor celular para interferon, e que foi encontrada uma variante desse gene em um em cada quatro europeus, aumentando o risco de COVID-19 grave em 30% (LEHRER e RHEINSTEN, 2021). O gene DPP9 codifica uma enzima ativa na doença pulmonar e o gene TYK2 codifica uma proteína sinalizadora envolvida na inflamação (LEHRER e RHEINSTEN, 2021). Todos eles afirmaram que ainda se necessitam mais estudos para a comprovação da susceptibilidade dessa doença devastadora e incentivam aos demais para que o façam.

Sendo assim, o objetivo principal desse trabalho foi saber se existe a possibilidade/probabilidade de uma relação de contaminação entre o tipo sanguíneo A com a COVID-19, de forma mais intensa do que os outros tipos sanguíneos, por meio de testes de metanálise e comparações a partir de dados fornecidos pelas instituições mundiais, federais, estaduais e municipais que estão à frente no combate dessa doença.

3. OBJETIVOS DA PESQUISA

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a relação entre o tipo sanguíneo A e a contaminação por COVID-19 em pacientes contaminados no município de Mossoró, revisando estudos sistemáticos recentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Coletar dados e relatórios postados pelos órgãos governamentais da cidade de Mossoró quanto à contaminação por COVID 19 considerando os tipos sanguíneos.

Catalogar os dados recolhidos/obtidos quanto à ocorrência de contaminação por COVID 19 em indivíduos de tipo sanguíneo A do município;

Investigar os resultados de pesquisas publicadas em artigos científicos que apresentem a relação entre sangue tipo A e a contaminação por COVID 19 no Brasil e no mundo;

Comparar os resultados apresentados em relatórios oficiais e artigos publicados com respeito aos tipos sanguíneos e a contaminação por COVID 19.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Inicialmente foi feita uma pesquisa da literatura nos seguintes bancos de dados: ScienceDirect, Nature, OMS, Governo Federal, Ministério da Saúde, boletins epidemiológicos do estado e do município de Mossoró.

Nesses bancos de dados, houve a busca por termos isolados ou combinados: 1) ‘COVID-19’ ou ‘coronavirus’ ou ‘SARS-CoV-2’; 2) ‘ABO system’ ou ‘blood type’ ou ‘sistema ABO’ ou ‘tipo sanguíneo’; 3) ‘system RH’ ou ‘sistema RH’; 4) ‘susceptibility’ ou ‘susceptibilidade’.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Todos os artigos selecionados foram aqueles que se encaixaram nos seguintes critérios: estudos sobre a susceptibilidade do sistema ABO à COVID-19; estudos de metanálise sobre a COVID-19 e o sistema ABO; estudos sobre a susceptibilidade do sistema RH com a COVID-19; estudos de caso, artigos de revisão, estudos na língua inglesa. Também será avaliado o intervalo de tempo de um ano e seis meses (1 ano e 6 meses) para os artigos e boletins epidemiológicos publicados, iniciando a partir de fevereiro de 2020 à agosto de 2021.

4.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram obtidos através de uma triagem manual, incluindo dados de identificação do estudo, país de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, casos sintomáticos, casos mortos e controles vivos (WU et al., 2020). Os dados sanguíneos foram extraídos previamente através do banco de dados do Hemocentro de Mossoró, o Hemonorte.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados presentes nos boletins epidemiológicos passaram pela fórmula d de Cohen para ser retirado o tamanho de efeito das amostras para, em seguida, serem submetidas à metanálise propriamente dita. A análise foi feita utilizando o Meta-Essentials. (LEI et al., 2021): “Odds ratios (ORs) serão calculados. Um intervalo de confiança (IC) de 95% foi

utilizado para os resultados. O valor de I^2 e o resultado do teste qui-quadrado foram usados para avaliar a heterogeneidade estatística. Alta heterogeneidade foi considerada quando $I^2 > 50\%$. Um modelo de efeitos fixos foi usado, e $p < 0,05$ para denotar significância estatística”.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram feitas tabelas que mostram a evolução da COVID-19 no município de Mossoró, partindo de casos confirmados até casos de óbitos pela doença. As tabelas 1 e 2 mostram os números de casos e de óbitos pela SESAP – RN (ver Tabelas 1 e 2). Ao observar ambas as tabelas, já é perceptível a grande diferença de dados entre as duas. Mossoró, desde o começo da pandemia, apresentou altos números de contaminação, visto que muitos moradores da cidade viajam a negócios, turismo e lazer, o que resultou no rápido aumento do número de infectados no ano de 2020.

Tabela de casos confirmados* COVID-19 em Mossoró - RN 2020-2022

Mês Ano	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	TOTAL
2020	Sem registro	4	183	365	1804	2369	2228	1011	588	1212	1400	1566	12726
2021	1110	870	3746	4085	3721	2552	846	205	201	384	464	361	18545
2022	6195	1252	47	14	19	-	-	-	-	-	-	-	-

*Acumulado por mês durante o ano

Tabela 1: Casos confirmados da COVID-19 na cidade de Mossoró durante o período de 2020 a 2022. Fonte: Autoria própria, 2022.

Tabela de óbitos* por COVID-19 em Mossoró - RN 2020-2022

Mês Ano	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	TOTAL
2020	Sem registro	Sem registro	2	13	44	66	53	30	8	3	12	34	265
2021	24	15	50	96	59	50	10	8	1	3	7	2	325
2022	14	29	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-

*Acumulado por mês durante o ano

Tabela 2: Casos de óbitos confirmados por COVID-19 no município de Mossoró durante o período de 2020 a 2022. Fonte: Autoria própria, 2022.

Foram encontrados 329 artigos relacionados aos critérios de elegibilidade estabelecidos na metodologia, mas todos foram descartados durante a triagem, pois nenhum deles tinha sido publicado no Brasil, impossibilitando a comparação entre os dados encontrados localmente. A metanálise foi, então, realizada utilizando apenas os dados dos boletins epidemiológicos emitidos pela SESAP. Os boletins epidemiológicos chegaram à soma de 429 emitidos durante o intervalo de tempo estabelecido. Os dados foram extraídos e submetidos à análise de Cohen para saber o tamanho de efeito dos dados encontrados. A tabela 3 mostra os resultados obtidos nessa equação (ver Tabela 3). O valor obtido de 1,71 demonstra que o grupo de casos confirmados, tanto em 2020 como em 2021, possui maior média do que o grupo de óbitos,

podendo afirmar os valores descritos nas tabelas anteriores. Também significa que, apesar do alto índice de contaminação, a população seguiu as normas de segurança estabelecidas pela prefeitura e governos estadual e federal. O uso de máscaras, álcool em gel 70%, distanciamento social, períodos de isolamento e quarentenas evitaram que os casos aumentassem, consequentemente evitando também o aumento no número de óbitos. A vacinação na população também foi outro fator crucial para a diminuição de casos positivos graves e uma quase ausência no número de mortos pela doença.

						Média	Desvio padrão	N
d de Cohen - casos confirmados e óbitos					Confirmados	1571,84	1250,075965	19
					Óbitos	32,0556	26,24874725	18
Mês	Confirmados		Óbitos					
	2020	2021	2020	2021				
Janeiro	X	1110	X	24	Diferença das médias	1539,79		
Fevereiro	4	870	X	15	Desvio padrão agrupado	896,663		
Março	183	3746	2	50	d de Cohen	1,71724		
Abril	365	4085	13	96	Valor positivo: significa que o grupo 1 (confirmados) possuem maior média que o grupo 2 (óbitos).			
Maió	1804	3721	44	59				
Junho	2369	2552	66	50				
Julho	2228	846	53	10				
Agosto	1011	205	30	8				
Setembro	588	X	8	X				
Outubro	1212	X	3	X				
Novembro	1400	X	12	X				
Dezembro	1566	X	34	X				
Nota: meses com X não possuem registro ou não foram contabilizados nessa pesquisa.								

Tabela 3: Cálculo d de Cohen. Utilizado somente com os dados dos boletins epidemiológicos emitidos pela SESAP. Feito para descobrir o tamanho de efeito dos dados nos casos confirmados e de óbito por COVID-19 na cidade de Mossoró. Notem que a partir de agosto de 2021, não há dados contabilizados, visto que a metodologia dessa pesquisa possui, como critério de elegibilidade, o período de publicação de 1 ano e 6 meses. Fonte: Autoria própria, 2022.

Com o valor d de Cohen obtido, o mesmo foi submetido à metanálise juntamente com os dados de doadores sanguíneos do Hemocentro de Mossoró obtidos em 2017. Esses dados contêm a tipagem sanguínea de cada doador, bem como sua localização no município. Os mesmos também foram triados e separados de acordo com os critérios estabelecidos em outro projeto feito pela mesma autora (ver Tabela 4). Com isso, ambos os dados de sangue A e o d de Cohen foram passados para o programa. Nele foram feitos os cálculos que indicam a relevância significativa ou não significativa dos dados obtidos. No gráfico 1, observamos o tamanho relativo das amostras em porcentagem, com 51,41% e 48,59% nas barras 1 e 2, respectivamente. Esse tamanho, representado pelo peso, serve para gerar o resultado meta-

analítico e nos dar a estimativa pontual de cada dado. A porcentagem gerada no gráfico nos permite dizer que as amostras obtidas são significativamente “verdadeiras”, isto porque se supõe que todo estudo da metanálise é um estudo de uma amostra probabilística completa de uma população específica, no caso, a população mossoroense com tipo sanguíneo A+ e os casos positivos de COVID-19 (ver Gráfico 1). O gráfico de floresta ou forest plot é apenas uma representação pictórica dos resultados de um conjunto de estudos (ver Gráfico 2).

Bairro	Sangue A	RH P		Alto de São Manoel	30	26		Dom Jaime Câmara	24	22		Pintos	10	9			
Abolição	1	1		Alto do Sumaré	38	35		Doze Anos	5	5		Planalto 13 de Maio	47	43			
Abolição 1	11	11		Barrocas	26	21		Ilha de Santa Luzia	2	2		Presidente Costa e Silva	7	7			
Abolição 2	7	6		Belo Horizonte	19	17		Lagoa do Mato	20	16		Redenção	5	5			
Abolição 3	14	13		Boa Vista	18	17		Macarrão	21	20		Rincão	3	3			
Abolição 4	30	26		Bom Jardim	23	19		Maisa	3	3		Santa Delmira	24	19			
Abolição 5	1	1		Bom Jesus	2	2		Nova Betânia	26	24		Santo Antônio	30	25			
Aeroporto 1	7	7		Centro	19	16		Nova Mossoró	3	3		Vingt Rosado	20	19			
Aeroporto 2	12	10		Cidade Oeste	1	1		Nova Vida	1	1		Walfredo Gurgel	1	1			
Alto da Conceição	8	8		Dix-Sept Rosado	4	3		Paredões	7	7		Zona Rural	18	15			

Média	13,7	13,0968
Desvio padrão	10,3055	10,3055
Contagem	39	39

Tabela 4: Bairros de Mossoró com doadores do tipo sanguíneo A+, no ano de 2017. Fonte: Autoria própria, 2022.

#	Study name	Cohen's d	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight		Weights			
							0%	20%	40%	60%
1	sangue A e RH+	-0,14	-0,59	0,31	51,41%	1				
2	Dados covid-19 (co	1,71	0,93	2,49	48,59%	2				

Gráfico 1: Relevância significativa entre o sangue A+ e a COVID-19 em Mossoró. Nesse gráfico vemos o tamanho de efeito representado pelos dados obtidos nessa pesquisa. Fonte: Autoria própria, 2022.

A linha inferior ou linha de resumo que transforma o gráfico em uma “metanálise”, ela representa o resultado da metanálise. No gráfico 2, temos o resultado da metanálise, com valores de -0,14; 1,71 e 0,76 para as bolhas A, B e C, respectivamente. Esses números indicam que as amostras, apesar de verdadeiras, não possuem significância estatística para comprovar a susceptibilidade sanguínea com a COVID-19, baseando-se nos valores p e no peso da linha inferior. A $I^2 = 94,17\%$ significa que existe alta heterogeneidade nos estudos, mas os valores p unicaudal = 0,205 e p bicaudal = 0,411 associados aos valores do gráfico demonstram que a significância estatística da amostragem é negativa (ver Figura 1).

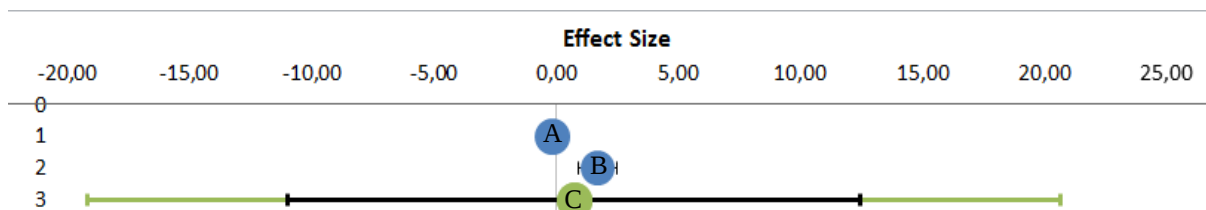


Gráfico 2: Metanálise. As bolhas A e B representam as amostras de sangue A e os dados de COVID-19 do município. A bolha C representa se as amostras são significativas ou não. Fonte: Autoria própria, 2022.

Combined Effect Size	
Cohen's d	0,76
Standard error	0,92
CI Lower limit	-10,97
CI Upper limit	12,49
PI Lower limit	-19,17
PI Upper limit	20,69
Z-value	0,82
One-tailed p-value	0,205
Two-tailed p-value	0,411
Number of incl. subjects	115
Number of incl. studies	2
Heterogeneity	
Q	17,15
p_Q	0,000
I^2	94,17%
T^2	1,61
T	1,27

Figura 1: Resultados da metanálise. Os valores foram calculados automaticamente pelo programa Meta Essentials. Fonte: Autoria própria, 2022.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados obtidos, não foi possível determinar se há uma susceptibilidade entre o sangue A+ e a COVID-19, visto que existem fatores externos, como as campanhas de vacinação em massa, que controlaram os níveis de infecção da doença logo no início de 2020, levando a afetar os dados obtidos nos boletins epidemiológicos; os meses de quarentena, as normas de segurança decretadas à população, além de fatores como tamanho das amostras obtidas, a desatualização sobre os dados sanguíneos, a falta de estudos sobre o assunto no Brasil e no estado do Rio Grande do Norte, o aumento do autocuidado da população Mossoroense, o que consequentemente aumentou os níveis de saúde do município. O presente trabalho incentiva a comunidade científica a continuar realizando mais experimentos e pesquisas mais elaboradas para se obter um resultado mais preciso a respeito do assunto.

7. REFERÊNCIAS

BERWANGER, Otávio et al. Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises?. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 19, out. – dez. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/Fvg5xB98NtDGdxRmCWxmzcr/#>>. Acesso em: 06 de jun. de 2022.

COVID VIASUALIZER. COVID-19. Disponível em: <<https://www.covidvisualizer.com/>>. Acesso em: 10 de jun. 2022.

HTANALYZE, Economia e gestão em saúde. Revisão Sistemática e Metanálise. Disponível em: <<https://www.htanalyze.com/metanalise/>>. Acesso em: 01 de jun. de 2022.

HUANG, Yuan et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacol Sinica**, Guangzhou, v. 41, p. 1141–1149, ago. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41401-020-0485-4#:~:text=SARS%2DCoV%2D2%20is%20a,express%20structural%20and%20nonstructural%20proteins>>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

LEHRER, Steven; RHEINSTEIN, Peter H. ABO blood groups, COVID-19 infection and mortality. Blood Cells, Molecules and Diseases, Nova Iorque, v. 89, jul. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979621000371>>. Acesso em: 16 de abr. 2021.

LEI, Haike et al. Higher mortality in lung cancer patients with COVID-19? A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer, Chongqing, mai. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.05.002>>. Acesso em: 19 de mai. 2021.

LI, Ni et al. The effects of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection on cardiovascular diseases and cardiopulmonary injuries. Stem Cell Research, Ningbo, v. 51, mar. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506121000143>>. Acesso em: 16 de abr. 2021.

LIU, Wenzhong. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the

Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv, Zingong, jul. 2020. Disponível em: <https://chemrxiv.org/articles/preprint/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173>. Acesso em: 05 de dez. 2020.

LOURENÇO, Rafael. Sangue. Disponível em: <<https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/sangue>>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

MARCHIORI, Brenda. Taxa elevada de enzimas nos pulmões agrava casos de COVID-19. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/taxas-elevadas-de-enzimas-nos-pulmoes-agrava-casos-de-COVID-19/>>. Acesso em: 07 de jun. de 2022.

MEDSTATWEB. Desenhos de estudo. Disponível em: <[http://medstatweb.med.up.pt/cursop/print_script56e8.html#:~:text=Uma%20das%20grandes%20desvantagens%20deste,\(n%C3%A3o%20exist%C3%Aancia%20de%20efeito\).](http://medstatweb.med.up.pt/cursop/print_script56e8.html#:~:text=Uma%20das%20grandes%20desvantagens%20deste,(n%C3%A3o%20exist%C3%Aancia%20de%20efeito).>)>. Acesso em: 17 de jun. de 2022.

MIKOLAJEWICZ, Nicholas; KOMAROVA Svetlana. Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide. Frontiers in Physiology, v. 10, mar. 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00203/full>>. Acesso em: 17 de mai. de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. COVID-19 no Brasil. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/COVID-19_html/COVID-19_html.html>. Acesso em: 10 de jun. 2022.

NUTRIFONO. Sangue: um tecido especializado. São Paulo: USP, 2017. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3562626/mod_resource/content/0/Sangue%20%20Hematopoesse_NutriFono%202017.pdf>. Acesso em: 05 de dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Coronavirus. OMS. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).

OMS. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 June 2022. OMS. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---8-june-2022>>. Acesso em: 08 de jun. 2022.

PINHEIRO, Pedro. Tipos Sanguíneos – Sistema ABO e Fator Rh. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/hematologia/tipos-sanguineos-sistema-abo/>>. Acesso em: 05 de dez. 2020.

PRÓ-SANGUE. A descoberta do sistema de grupo sanguíneo ABO. São Paulo. Disponível em: <<http://www.prosangue.sp.gov.br/artigos/estudantes.html#:~:text=A%20descoberta%20do%20sistema%20de,existente%20no%20organismo%3A%20o%20ABO>>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

PURINI, Maria Cristina. Fundamentos de Biologia e Fisiologia do Sangue: Caracterização das doenças relacionadas aos glóbulos vermelhos, leucócitos, plaquetas e fatores da coagulação. São Paulo, out. 2005. Disponível em: <http://www.chsp.org.br/pdfs_wordpress/aulas/45_Fundamentos%20da%20Biologia%20e%20Fisiologia%20do%20Sangue.ppt>. Acesso em: 05 de dez. 2020.

RAHMAN, Heshu Sulaiman et al. The transmission modes and sources of COVID-19: a systematic review. International Journal Of Surgery Open. Sulaymaniyah, v. 26, p. 125-136, set. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405857220300747?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 dez. 2020.

RIBERTO, Marcelo. Metanálise. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5390829/mod_resource/content/0/Metan%C3%A1lise.pdf>. Acesso em: 24 de mai. 2022.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE PÚBLICA. Informe Epidemiológico Coronavírus

(COVID-19). Disponível em: <https://portalcovid19.saude.rn.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/609-BOLETIM-09_06.pdf>. Acesso em: 10 de jun. 2022.

SHORTEN, Allison; SHORTEN, Brett. What is meta-analysis?. Evidence Based Nursing, v. 16, jan. 13. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/eb-2012-101118>>. Acesso em: 06 de jun. de 2022.

SILVA-NETO, Pedro V. et al. Matrix Metalloproteinases on Severe COVID-19 Lung Disease Pathogenesis: Cooperative Actions of MMP-8/MMP-2 Axis on Immune Response through HLA-G Shedding and Oxidative Stress. Biomolecules, v. 12, abr. 22. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/biom12050604>>. Acesso em: 07 de jun. de 2022.

TAHA, S. A. H. et al. Individuals with a Rh-positive but not Rh-negative blood group are more vulnerable to SARS-CoV-2 infection: demographics and trend study on COVID-19 cases in Sudan. New Microbes and New Infections, Cartum, v. 38, nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100763>>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

TESINI, Brenda L. Coronavírus e Síndromes respiratórias agudas (COVID-19, MERS e SARS). Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/v%C3%ADrus-respirat%C3%B3rios/coronav%C3%ADrus-e-s%C3%ADndromes-respirat%C3%B3rias-agudas-COVID-19-mers-e-sars#v47616174_pt>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

TIO TIP BIO. How To Calculate Cohen's d In Microsoft Excel. Disponível em: <<https://toptipbio.com/calculate-cohens-d-excel/>>. Acesso em: 06 de jun. de 2022.

UNA-SUS. Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>>. Acesso em: 07 de dez. 2020.

WRAPP, Daniel et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, Austin, v. 367, p. 1260-1263, mar. 2020. Disponível em: <<https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260/tab-pdf>>. Acesso em: 11 de mar. 2021.

WU, Bing-Bing et al. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: a systematic review and meta-analysis. *Infection, Genetics And Evolution*, Nantong, jul. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820303166?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 dez. 2020.

ZHAO, Jiao et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2>>. Acesso em: 04 de dez. 2020.

ZIETZ, M.; ZUCKER, J.; TATONETTI, N. P. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nature Communications*, v. 11, nov. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-020-19623-x>>. Acesso em: 05 de mar. 2021.