

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Medicina

Gabriela Ferrazzano Guarize

Lucas Chen Cheng

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MARCADORES DA MIOCARDITE POR COVID-19

São Paulo

2022

Gabriela Ferrazzano Guarize

Lucas Chen Cheng

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MARCADORES DA MIOCARDITE POR COVID-19

Projeto de Pesquisa apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade
Santo Amaro — UNISA.

Orientadora: Alexia Hallack Dreicon

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	10
3. METODOLOGIA.....	10
3.1 Critérios de inclusão e exclusão	10
3.2 Análise estatística.....	11
4. RESULTADOS.....	11
4.1 Características basais	11
4.2 Características dos exames complementares	12
5. DISCUSSÃO.....	14
6. CONCLUSÃO.....	17
7. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES... ..	18
REFERÊNCIAS.....	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2: angiotensin-converting enzyme 2
BEM: biópsia endomiocárdica
RMC: ressonância magnética cardíaca
ECG: eletrocardiograma
INF-B: interferon-beta
IG-IV: imunoglobulina intravenosa
TNF-a: fator de necrose tumoral alfa
AVC: acidente vascular cerebral
HAS: hipertensão arterial sistêmica
DAC: doença arterial coronariana
DM: diabete mellitus
FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo
NYHA: new york heart association
CDC: controle de doenças
RNA: ácido ribonucleico
HLA-I: antígeno leucocitário humano
ECA I: enzima conversora de angiotensina 1
ECA II: enzima conversora de angiotensina 2
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
PCR: polymerase chain reaction
IC: insuficiência cardíaca

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histograma de frequência de miocardite por covid pela idade... 14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - tabela resumo dos dados das características basais.....	12
Tabela 2 - exames complementares.....	13

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Organização Mundial da Saúde declarou pandemia do novo coronavírus em janeiro de 2020. Além do temido acometimento do sistema respiratório, há relatos do acometimento cardíaco, como a Miocardite por COVID-19, com intensa resposta inflamatória e alta mortalidade. Diante desse quadro, é de grande importância ter conhecimento dos fatores de risco para miocardite e indicadores de pior prognóstico para tratamento precoce. **OBJETIVO:** Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de miocardite por COVID-19 e os marcadores de risco. **MÉTODOS:** Estudo descritivo retrospectivo baseado em análise de relatos de caso, através das pesquisas em bibliotecas online PubMed e Medline, entre os anos de 2020 e 2023. Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com COVID-19 com diagnóstico de miocardite e infecção por COVID-19. **RESULTADOS:** Foram analisados 22 casos, com idade média de 43,27 anos, maioria do sexo masculino. Dentre os exames complementares, a maioria dos casos (63,6%) apresentava alteração no segmento ST. A troponina média foi de 2789,86 pg/ml. A média de fração de ejeção (FEVE) foi de 38% e 63,6% das ressonâncias cardíacas apresentava realce e edema apenas em mesocárdio. **CONCLUSÃO:** A miocardite por COVID-19 é uma complicação rara que tem espectro variável, mais prevalente em hipertensos. O eletrocardiograma pode ser ferramenta para triagem, com alteração de segmento ST. São fatores de pior prognóstico elevado valor de troponina, fração de ejeção reduzida em ecocardiograma e alto grau de fibrose em realce cardíaco na ressonância cardíaca.

Palavras-chave: Miocardite. COVID-19. Relato de caso. Coronavírus

1. INTRODUÇÃO

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou estado emergencial de saúde pública decorrente ao surto infeccioso causado pelo novo coronavírus. Para conter o avanço do vírus, foi necessário estabelecer o isolamento social.

O principal local de acometimento viral é a porção baixa do trato respiratório, podendo evoluir com síndrome respiratória aguda grave, associada à pneumonia, à falência respiratória e a óbitos. ^{1,2} Além da apresentação típica, o COVID-19 pode ter manifestações no sistema cardiovascular, com intensa resposta inflamatória, provocando injúria e disfunção miocárdica, e consequente aumento de mortalidade. ²

O vírus SARS-CoV2 é um vírus envelopado, que utiliza a proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA II) para entrar nas células. Os alvéolos pulmonares são o principal local de expressão de tal proteína. A ECA II desempenha um papel de proteção imunológica pulmonar. O coronavírus aumenta as vias de expressão de ECA II em pacientes hipertensos e com doença cardiovascular, tornando-os mais suscetíveis à complicações e disseminação viral. ³

A miocardite é a inflamação do músculo cardíaco de espectro variável, conforme grau de acometimento miocárdico e tempo de exposição ⁴. Os vírus são os principais patógenos.⁵ A resposta inflamatória pode ser dividida em três fases: aguda, sub-aguda e crônica. A fase aguda é caracterizada por necrose de miócitos secundária à ação direta do vírus, aos efeitos citotóxicos dos mediadores de inflamação e ao estresse oxidativo causado pela disfunção do endotélio e isquemia.

A fase sub-aguda (do 4 ao 14 dia após inoculação) é associada ao pico de infiltrado de linfócito T e ao maior dano celular miocárdio, e a partir disso o linfócito B aumenta gradativamente.

A fase crônica inicia-se a partir do decimo quinto dia, caracterizada por intensa deposição de colágeno no interstício miocárdico e conseguinte fibrose miocárdica, dilatação, disfunção e insuficiência cardíaca⁶.

Os sintomas da miocardite são: dor no peito, sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (falta de ar, edema de membros inferiores, cansaço, ortopnéia), palpitações, síncope ou até morte súbita. ⁴

O diagnóstico padrão ouro da miocardite é a biópsia endomiocárdica (BEM), entretanto é um método pouco utilizado por ser muito invasivo, reservado apenas para casos fulminantes e de possível origem auto-imune. Existem outros métodos que auxiliam no diagnóstico como ressonância magnética cardiovascular (RMC), eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e biomarcadores como a proteína C reativa, auto-anticorpos cardíacos séricos (aabs) e a dosagem da troponina ⁵.

O tratamento baseia-se em suporte clínico e terapia da insuficiência cardíaca. Quanto ao tratamento direcionado, o uso de antiviral tem como objetivo de eliminar o vírus e impedir a replicação ⁵ como o interferon- β (IFN- β) e a imunoglobulina intravenosa (IG-IV). Além desses, a pentoxifilina auxilia na redução da agressão, através do bloqueio da transcriptase do TNF- α , e consequente diminuição das interleucinas ⁵. Em casos raros, a infecção por COVID-19 pode-se manifestar como miocardite fulminante, sendo necessário o uso de suporte circulatório. ⁶

2. OBJETIVO

O objetivo do trabalho é traçar o perfil epidemiológico da Miocardite por COVID-19 e identificar possíveis marcadores que indiquem evolução desfavorável da doença.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo, que incluiu pacientes com diagnóstico de Miocardite por COVID-19, descritos em relatos de caso em pesquisa em bibliotecas online Pubmed e Medline, entre os anos de 2020 e 2023. As palavras chave utilizadas na busca foram: miocardite, coronavírus, relato de caso com perfil epidemiológico de miocardite, diagnóstico de miocardite.

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram, pacientes diagnosticados com COVID-19 com diagnóstico de miocardite e infecção por COVID-19, através da compilação de quadro clínico e resultados de troponina, ecocardiograma, eletrocardiograma e ressonância magnética cardíaca. Os casos com informações incompletas foram excluídos.

Foram analisados dados clínicos [idade, sexo, tabagismo, antecedente de acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), dislipidemia, doença pulmonar, Diabetes Mellitus (DM) e classe funcional], eletrocardiográficos (ritmo, distúrbio de condução, alteração de segmento ST), laboratoriais (troponina), ecocardiográficos [fração de ejeção do ventrículo (FEVE) e déficit segmentar] e em ressonância magnética cardíaca (presença de realce tardio).

3.2 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas como valores absolutos (n) e percentuais (%). As variáveis quantitativas foram expressas pela média, mediana, desvio padrão, amplitude (mínimo e máximo), 1º Quartil e 3º Quartil. Para o cálculo do intervalo de confiança de 95%, foi utilizada a distribuição binomial. Já para as variáveis quantitativas utilizou-se a distribuição t-Student para o cálculo do intervalo de confiança de 95%.

4. RESULTADOS

Foram analisados 24 casos publicados. Dois pacientes foram excluídos por ausência de prontuários disponíveis ou informações incompletas. Durante o seguimento, foram constatados 3 óbitos (1 por choque séptico e coagulação intravascular disseminada, 1 por isquemia crítica e 1 por choque cardiogênico).

4.1 Características basais

A média da idade foi de 43,27 anos com desvio padrão de 16,99. [O intervalo de confiança de 95% foi de [35,74 – 50,81]. Observamos que a média de dias de sintoma foi de 5,32 dias com desvio padrão de 7,50. O intervalo de confiança de 95% foi de [1,99 – 8,65]. Dos vinte e dois pacientes, a maioria (68,18%) era do gênero masculino. Quanto às características gerais, 8 (36,3%) pacientes apresentavam comorbidades, dentre eles 3 (13,63%) eram hipertensos, 2 (9,09%) diabéticos, 3 (13,63%) asmáticos, 2 (9,09%) possuíam história de doença cardiovascular, 2 (9,09%) dislipidemia e 1 (4,5%) tinha antecedente de acidente vascular cerebral. A maioria (63,7%) apresentava classe funcional NYHA I antes de apresentarem sintomas da COVID-19. A média de dias de sintoma foi de 5,32 dias com desvio padrão de 7,50.

Tabela 1 - resumo dos dados das características basais

Variável	Média±DP ou N	%
IDADE (em anos)	43,27 ± 16,99	
SINTOMA (em dias)	5,32 ± 7,5	
Sexo (masculino)	15	68,2
HAS	3	13,6
DM	2	9,1
DC	1	4,5
AVC	1	4,5
Asma	3	13,6

4.2 Características dos exames complementares

Dentre os casos analisados, a média da troponina foi de 2789,86 pg/ml com desvio padrão de 3931,85. O intervalo de confiança de 95% foi de [1046,57 – 4533,14]. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) analisado através do ecocardiograma foi de 38,09% com desvio padrão de 14,83 e o intervalo de confiança de 95% foi de [31,52 – 44,66]. Observamos que 3 (13,6%) participantes tiveram achado de distúrbio de condução no eletrocardiograma. O intervalo de confiança de 95% é de [2,91 – 34,91]. Quanto ao restante dos pacientes, a maioria apresentou no eletrocardiograma alteração no segmento ST. Quanto aos achados da ressonância magnética cardíaca, a maioria dos pacientes (63,6%) apresentou realce tardio mesocárdico com edema [intervalo de confiança de 95% é de [40,66 – 82,80]. Observamos que 7 (31,8%) participante teve achado na Ressonância Magnética Cardíaca de mesocárdico subepicárdico.

O intervalo de confiança de 95% é de [13,86 – 54,87]. E por fim, observamos que 1 (4,5%) participante teve achado na Ressonância Magnética Cardíaca de mesocárdico epicárdico. O intervalo de confiança de 95% é de [0,12 – 22,84].

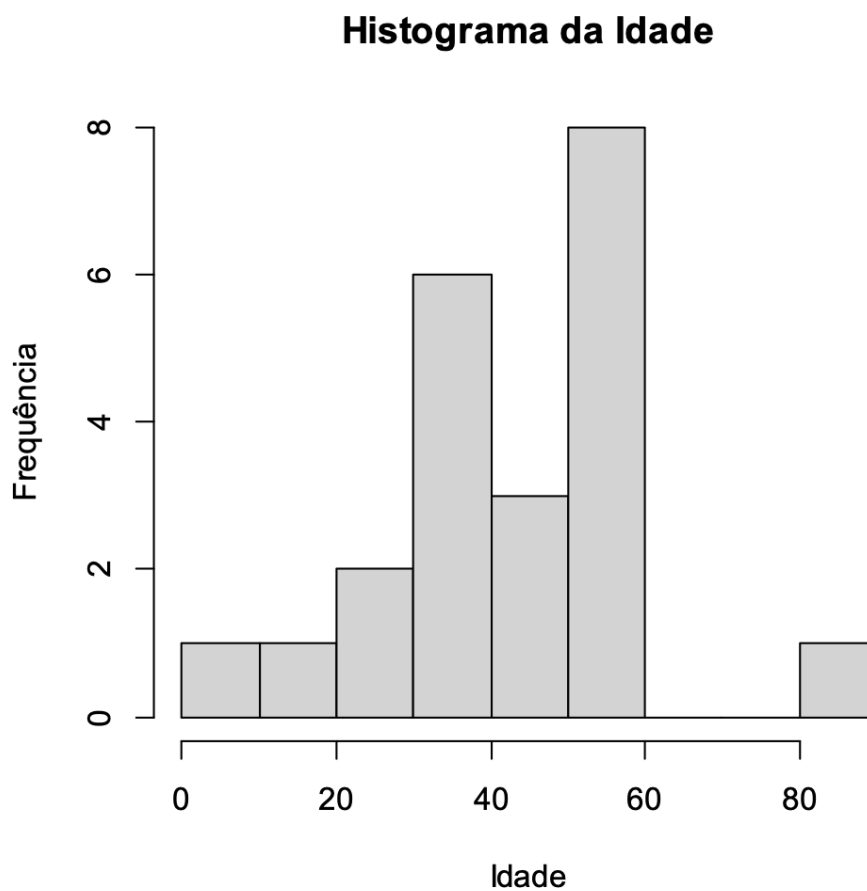
Tabela 2 - exames complementares

Variável	Média±DP ou N	%
Troponina	2789,86 ± 3931,85	
Ecocardiograma	38,09 ± 14,83	
Eletrocardiograma		
Alteração seg ST	19	86,4
Distúrbio de condução	3	13,6
Ressonância Magnética Cardíaca		
Mesocárdico	14	63,6
Mesocárdico Subepicárdico	7	31,8
Mesocárdico Epicárdico	1	4,5

5. DISCUSSÃO

A miocardite secundária à COVID 19 é uma doença rara e subdiagnosticada, pela carência de recursos na saúde pública durante a pandemia e pelo atendimento deficitário na maioria do mundo. Assim, a amostra do estudo é limitada. Observamos que houve dois picos de incidência no histograma de idade, de 30 a 40 anos e de 50 a 60 anos. Apenas 1 paciente era idoso. Assim, a miocardite é mais prevalente em adultos e adultos jovens. Outro fato foi observado, além da idade, foi a prevalência do sexo masculino como o gênero mais recorrente.

Figura 1 - Histograma de frequência de miocardite por covid pela idade



A predisposição genética a casos mais graves, está relacionada à redução de moléculas de antígenos de leucócitos humanos classe I (HLA-I), proporcionando menor resposta do sistema auto-imune contra o vírus. Outro estudo, austríaco, revelou que a ausência total ou parcial do receptor NKG2C, que acomete cerca de 4% da população mundial, pode estar associada a casos graves da COVID-19. ³⁷

O coronavírus é um vírus envelopado, com proteína spike. Essa proteína se liga a membrana do hospedeiro através do receptor da ECA II, promovendo a fusão de membranas e entrada do patógeno. Pacientes hipertensos tem maior quantidade de receptores ECA II, sendo mais vulneráveis ao avanço do vírus nas células extrapulmonares. A diminuição da atividade da ECA II no coração devido a infecção do coronavírus, favorece o aumento de angiotensina II e expressão da ECA I, causando aumento da vasoconstrição, sobrecarga do coração e alta pressão arterial. Assim, pacientes hipertensos, tem maior quantidade de receptores ECA II, sendo mais vulneráveis ao avanço do vírus . No estudo, a HAS foi a comorbidade mais frequente dentre pacientes com miocardite por COVID-19. Já em pacientes asmáticos, há uma baixa produção de citocinas inflamatórias e redução de receptores ECA II, fatores protetores de infecção COVID-19. Em nossa amostra, três pacientes eram asmático. Com isso, a quantidade de ECA II é um fator importante para definir a evolução e prognóstico da doença. ³⁴

O grau de acometimento miocárdio pode ser mensurado a partir da análise da troponina. Nesse estudo, observou-se o aumento da troponina precoce no primeiro dia de sintomatologia. O pico da troponina se estabelece entre o 5º e 7º dia de sintomas, podendo chegar até 16.550pg/ml dependendo da carga viral e do sistema imunológico. Os pacientes com maior troponina foram os mais graves. Os casos que foram a óbito, tiveram como resultado da troponina, um valor superior a 115pg/ml (valor de referencia 14pg/ml). ^{15,27}

A maioria dos casos (90,91%) apresentava alteração do segmento ST no eletrocardiograma . O distúrbio de condução ocorreu apenas em 9,09% dos casos, associado a maior tempo de doença, ao aumento de troponina , à redução da fração de ejeção e à presença de realce tardio mesocárdico e epicárdico com edema em ressonância cardíaca. Portanto, a alteração do segmento ST é uma alteração sensível para diagnóstico de acometimento cardíaco em COVID 19 e o distúrbio de condução demonstra uma doença mais avançada, com fibrose (fase tardia da miocardite).

Os exames de imagem como ecocardiograma e ressonância demonstram grau de acometimento miocárdio, proporcional a gravidade do quadro. Os casos de miocardite com redução de FEVE relacionaram a maior morbimortalidade com desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) fração de ejeção reduzida, disfunção ventricular e importante incremento de mortalidade. A ressonância miocárdica auxilia no diagnóstico, pelo realce tardio mesocárdico, e no prognóstico, a partir da porcentagem de fibrose e edema miocárdico. Esses podem ser substrato de arritmias ventriculares malignas pelo mecanismo de reentrada e acarretar morte súbita. Em nosso estudo a FEVE média foi de reduzida, o que leva a crer que a maioria cursa com IC. Nos dados de ressonância magnética, cerca de um terço dos casos evoluiu para edema além do mesocárdico, com maior risco de mortalidade.

6. CONCLUSÃO

A miocardite por COVID-19 é uma complicação rara que tem espectro variável, mais prevalente em hipertensos. O eletrocardiograma pode ser ferramenta para triagem, com alteração de segmento ST. São fatores de pior prognóstico elevado valor de troponina, fração de ejeção reduzida em ecocardiograma e alto grau de fibrose em realce cardíaco na ressonância cardíaca.

7. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

MÊS	ATIVIDADE
Agosto e Setembro	Definição do tema e dos objetivos; Início da pesquisa por artigos;
Outubro e Novembro	Preenchimento do formulário para pedido de autorização para realização do projeto de pesquisa; Planejamento e desenvolvimento do projeto de pesquisa; Submissão do projeto de iniciação científica;
Dezembro	Coleta de dados
Janeiro	Discussão
Fevereiro e Março	Análise de dados Escrita do trabalho
Abril e Maio	Análise estatística Término do trabalho; Submissão do trabalho para o Comitê de Pesquisa; Preparação e confecção do pôster e demais atividades para apresentação em congressos;

REFERÊNCIAS

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. 2020; 25 (3): 278-280.
2. Sohrabia C, Alzafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*. 2020; 76: 71-76.
3. Driggin, Elissa, et al. "Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic." *Journal of the American College of cardiology* 75.18 (2020): 2352-2371.
4. Domingues, Pedro Miguel Justo. Uma perspectiva geral sobre Miocardites. Diss. Universidade da Beira Interior (Portugal), 2011.
5. Caforio, Alida LP, et al. "Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases." *European heart journal* 34.33 (2013): 2636-2648.
6. SARS-COV, MYOCARDITIS BY. "MIOCARDITE PELO SARS-COV-2: EXISTEM DIFERENÇAS COM RELAÇÃO A OUTRAS MIOCARDITES VIRAIS?." *Rev Soc Cardiol. Estado de São Paulo* 30.4 (2020): 453-7.
7. Montera, Marcelo Westerlund, et al. "I Diretriz brasileira de miocardites e pericardites." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 100 (2013): 01-36.
8. Zeng, Jia-Hui, et al. "First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights." *Infection* 48.5 (2020): 773-777.
9. Kim, In-Cheol, et al. "COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient." *European heart journal* 41.19 (2020): 1859-1859.
10. SS, Flores Cevallos, et al. "Cardiac tamponade and myocarditis in a patient with acute SARS-CoV-2 infection." *Medicina* 81.6 (2021): 1045-1047.
11. Vilaplana, A. Cuevas, I. Roldán Torres, and J. Vizuete Del Río. "Myocarditis and in situ thrombosis in the right ventricle in a COVID-19 patient." *Hipertension y riesgo vascular* 38.3 (2021): 148-150.
12. Yokoo, Patrícia, et al. "Miocardite na COVID-19: um relato de caso." *Einstein (São Paulo)* 18 (2020).
13. Reffo, Elena, Valentina Stritoni, and Giovanni Di Salvo. "Inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 complicated by acute myocardial infarction." *European heart journal* 42.21 (2021): 2136-2136.
14. Rocha, Aída Fernanda Batista, et al. "Miocardite por Coronavírus: Relato de Caso." *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc* 34.1 (2021): eabc120.

15. Santos, Ludmilla Simeão Ferreira dos. "Miocardite: uma complicação cardiovascular na COVID-19." (2021).
16. Gomes, Daniel A., et al. "Miocardite Aguda após a Vacina de mRNA contra a COVID-19." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 118 (2022): 783-786.
17. Giublin, Ivana Tabalita., et al. "Miopericardite aguda sintomatica apos vacina da Pfizer contra COVID-19" *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2022; 2(1):120-122
18. Nagasaka, Takashi, et al. "Acute myocarditis associated with COVID-19 vaccination: a case report." *Journal of Cardiology Cases* 25.5 (2022): 285-288.
19. Pereira, J.C.R. *Bioestatística em Outras Palavras.* 1 ed. EDUSP-SP, 2010.
20. Myles Hollander and Douglas A. Wolfe (1973), *Nonparametric Statistical Methods.* New York: John Wiley & Sons. Pages 115–120.
21. Venables, W. N. and Ripley, B. D. (2002) *Modern Applied Statistics with S.* New York: Springer.
22. Noone, Stephanie, et al. "Severe COVID-19-associated myocarditis with cardiogenic shock—management with assist devices—a case report & review." *BMC anesthesiology* 22.1 (2022): 1-10.
23. Tadokoro, Tomonori, et al. "COVID!19!associated myocardial injury: A case report." *ESC Heart Failure* 10.2 (2023): 1461-1466.
24. Pérez-Acosta, G., et al. "COVID-19 myopericarditis: A case report." *Revista clinica espanola* 221.5 (2021): 312.
25. Bernal-Torres, Wikler, et al. "COVID-19 fulminant myocarditis: a case report." *European Heart Journal-Case Reports* 4.FI1 (2020): 1-6.
26. Thomson, Alistair, et al. "Fulminant Delta COVID-19 myocarditis: a case report of fatal primary cardiac dysfunction." *European Heart Journal-Case Reports* 6.4 (2022): ytac142.
27. Kwon, Sophia, et al. "COVID-19 Myocarditis: A Case Report, Overview of Diagnosis and Treatment." *Infectious Diseases in Clinical Practice (Baltimore, Md.)* 29.6 (2021): e414.
28. Guerra, Miguel A. Rodriguez, et al. "COVID-induced fulminant myocarditis." *Cureus* 14.4 (2022).
29. Hudowenz, Ole, et al. "Case report of severe PCR-confirmed COVID-19 myocarditis in a European patient manifesting in mid January 2020." *European Heart Journal: Case Reports* 4.6 (2020): 1.

30. Ashok, Vishnu, and Wei Ian Loke. "Case report: high-grade atrioventricular block in suspected COVID-19 myocarditis." *European Heart Journal: Case Reports* 4.F11 (2020): 1.
31. Sivalokanathan, Sanjay, et al. "Gastroenteritis and cardiogenic shock in a healthcare worker: a case report of COVID-19 myocarditis confirmed with serology." *European Heart Journal-Case Reports* 5.2 (2021): ytab013.
32. Fishman, Boris, et al. "First report of myocarditis in two patients with COVID-19 Omicron variant: Case report." *European Heart Journal-Case Reports* 6.10 (2022): ytac407.
33. Zayour, Mohamad, et al. "Focal Myocarditis As the First Sign in the Presentation of a COVID-19 Infection: A Case Report." *Cureus* 14.6 (2022).
34. Lopes, Rayanne Lima, et al. "COVID-19 e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: uma revisão bibliográfica." *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 13.11 (2021): e9230-e9230.
35. Haroun, Riham Abdel-Hamid, Waleed H. Osman, and Asmaa M. Eessa. "Interferon- γ -induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity." *Life Sciences* 269 (2021): 119019.
36. Ramadan, Mohammad Said, et al. "Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review." *Clinical Microbiology and Infection* 27.9 (2021): 1250-1261.
37. Augusto, Danillo G., et al. "A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection." *Nature* (2023): 1-9.