



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

da BE destacam-se as vias que envolvem a angiopoietina (Ang) 1 e 2 e seu receptor Tie2, e a via do VEGF-A/VE-caderina (VEC). Além deste papel, foi recentemente demonstrado que a ativação da via Ang/Tie2 inibe a ativação endotelial e a expressão de fator tecidual, estabilizando o endotélio no estado quiescente. Neste estudo determinamos os níveis circulantes de mediadores da integridade da BE na Covid-19, e exploramos sua associação com a gravidade da doença, assim como com a ativação da hemostasia através de um painel abrangente de biomarcadores. **Materiais e métodos:** as amostras foram obtidas de 30 pacientes internados por Covid-19 devido à hipoxemia e achados tomográficos típicos, e recrutados para um estudo clínico (REBEC: U1111-1250-1843). As amostras foram coletadas em até 24h do diagnóstico, antes de qualquer intervenção terapêutica. Os níveis de reguladores da BE foram medidos por métodos imunológicos (Elisa ou multiplex), e o de biomarcadores da hemostasia por kits comerciais específicos. Um grupo de 30 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo foram utilizados como controle. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários digitais. **Resultados:** o tempo médio de internação foi de  $12,9 \pm 9,8$  dias, e 12 pacientes (40%) necessitaram de UTI. O dímero D médio foi de  $3.609 \pm 14.440$  ng/mL. Os níveis circulantes de todos reguladores da integridade da BE encontraram-se aumentados em pacientes, quando comparado com controles (Ang1:  $463.2 \pm 194.6$  vs  $237.4 \pm 104.9$  pg/mL,  $p < 0.0001$ ; Ang2:  $1.926$  (1.275-3.134) vs  $1.215$  (9-1.444) pg/mL,  $p < 0.0001$ ; Tie2:  $10.753 \pm 2.377$  vs  $8.603 \pm 1.851$  pg/mL,  $p < 0.0001$  e VEGF-A:  $94.7$  (73.4-116.0) vs  $45.9$  (39.7-57.0),  $p < 0.0001$ . Além disso, os níveis de alguns destes reguladores se associaram significativamente a desfechos de relevância clínica, a saber: (i) extensão da lesão pulmonar na tomografia: Ang2 e VEGF-A; (ii) tempo de internação em UTI: VEGF-A. Interessantemente, observamos correlações consistentes e significativas entre os níveis de reguladores da BE a proteínas envolvidas na ativação da hemostasia (fibrinogênio, VWF: Ag, uPAR, PAI-1 e P-selectina). **Discussão:** o interesse no estudo de reguladores da integridade da BE na Covid-19 já se justifica pelo fato de a doença envolver tanto o comprometimento da barreira alvéolo-capilar quanto a ativação da angiogênese, como demonstrado por outros autores. Nossos resultados reforçam a relevância destas vias através da associação observada com desfechos clínicos. Além disso, os resultados mostram pela primeira vez uma associação entre mediadores da integridade da BE e um painel amplo de biomarcadores da ativação da hemostasia, sugerindo um *crossstalk* entre estas vias na Covid-19, como demonstrado recentemente no contexto da sepse. **Conclusões:** nossos resultados apontam que a via Ang/Tie2 deve ser considerada um alvo terapêutico atrativo na Covid-19, por representar um elemento central da imunotrombose nestes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.368>

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE MARCADORES DA VIA HEME/HEMOPEXINA/HEME-OXIGENASE 1 E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS NA COVID-19**



F Lima, CRP Moraes, MS Barbosa, IT Borba-Júnior, E Mansour, LA Velloso, EV Paula

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Objetivos:** A heme-oxigenase 1 (HO-1) é uma enzima intracelular cuja expressão é fortemente induzida por estímulos como inflamação, infecção e hemólise, e que compõe uma resposta anti-inflamatória e antioxidativa ampla, relevante para a proteção e homeostase celular em diversas condições patológicas. Sua ação específica consiste no metabolismo intracelular do heme em ferro, biliverdina e monóxido de carbono, após a captura do heme livre pela hemopexina (HPX) no meio extracelular, e a translocação deste complexo para dentro do hepatócito. Embora sugestões iniciais de uma ação direta do SARS-CoV-2 sobre a hemoglobina ou o heme já tenham sido refutadas, a ativação da HO-1 é reconhecida como parte da resposta do hospedeiro e como potencial alvo terapêutico em diversas doenças envolvendo trombose e inflamação. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis circulantes de hemopexina, heme e heme-oxigenase 1 na Covid-19, e avaliar a associação destes parâmetros com marcadores tromboinflamatórios e desfechos clínicos relevantes. **Material e métodos:** A população deste estudo consistiu em 30 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19 e indicação de internação hospitalar devido a hipoxemia. O grupo controle consistiu em 30 voluntários saudáveis pareados por sexo, idade e região geográfica. A dosagem dos níveis de HO-1 e HPX foi realizada por método imunoenzimático (ELISA) utilizando kits comerciais e os níveis de heme foram medidos por método colorimétrico. A dosagem de marcadores de ativação da hemostasia foi feita por kits comerciais específicos. **Resultados:** Pacientes com Covid-19 apresentaram níveis aumentados de HO-1 quando comparados com controles ( $5.741 \pm 2.696$  vs  $1.953 \pm 612$  pg/mL respectivamente,  $p < 0.0001$ ), assim como uma tendência ao aumento dos níveis de HPX ( $3.724 \pm 0.8804$  vs  $3.254 \pm 1.022$  mg/mL, respectivamente;  $p=0.06$ ). Além disso, observamos uma redução nos níveis de HO-1 e HPX da admissão até o 4º dia de internação. Não foram observadas diferenças nos níveis de heme no plasma de pacientes e controles em nenhum dos dois momentos. Além disso, observamos que os níveis de HO-1 na admissão estão positivamente correlacionados com parâmetros da hemostasia como TP, TTPa, fibrinogênio, FVIII: C, FVW:Ag e receptor de uroquinase (u-PAR), mas não apresentam associação evidente com parâmetros clínicos de gravidade. **Discussão:** Nossos dados descrevem a cinética de variação dos níveis séricos de heme, HPX e HO-1 em pacientes com Covid-19, demonstrando que à semelhança de outras infecções, a Covid-19 também se associa à indução desta via como parte da resposta anti-inflamatória. Não observamos associação entre a magnitude desta indução e a gravidade da Covid-19. **Conclusão:** A HO-1 pode representar um biomarcador relevante para a Covid-19, mas novos dados são necessários para subsidiar o seu uso como alvo terapêutico para estes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.368>