



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.

an improved disease control (n = 11) vs MRD+ patients with no M-Len (n = 21): median PFS NR vs 16 months (p = 0.002) and median OS of NR vs NR (p = 0.02). In our cohort, the majority of patients admitted to the public HS had access to CTD induction without M-Len (n = 24; 45%), while in the private HS they were covered for Bortezomib induction and M-Len post-transplant (n = 15; 28%) with some patients having other mixed situations with VCD induction without M-Len (n = 11; 22%) or CTD+M-Len (n = 3; 5%). Firstly, the comparison between the strategies available by drug access CTD/no-M-len in public vs VCD/M-len in private had an impact on both PFS (median of 16 months vs NR; p = 0.003) and OS (median NR vs NR; p = 0.02). Similarly, patients that had access to PI in induction without M-len also had different outcomes: median PFS NR vs. 21 months for VCD/M-Len vs VCD/no M-Len, respectively (p = 0.01), with a trend in OS (p = 0.06). Finally, different induction regimens (CTD vs VCD without M-Len) showed no impact on PFS (median: 16 vs.21 months; p = 0.6). In real-life, the use of M-Len post-ASCT is associated with better survival outcomes, MRD-NGF was a reproducible and powerful tool to discriminate patients at higher and earlier relapse risk. Inequity of drug access remains a hurdle in countries with constraints, particularly in public HS with a negative impact on survival of MM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.366>

## HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

### AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA BARREIRA ENDOTELIAL E SUA RELAÇÃO COM AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS NA COVID-19



IT Borba-Junior, CRP Moraes, F Lima, MS Barbosa, JM Annichino-Bizzacchi, E Mansour, LA Velloso, FTM Costa, FA Orsi, EV Paula

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

**Objetivos:** Os mecanismos fisiopatológicos que determinam a gravidade da Covid-19 estão associados a ativação da hemostasia e da imunidade inata, em um processo coletivamente referido como imunotrombose, e que envolve ativação plaquetária, geração de NETs (do inglês, *Nucleo extracelular traps*), expressão de fator tecidual, ativação do complemento e ativação endotelial. Um elemento importante da ativação endotelial é a quebra da barreira endotelial (BE), que ocorre para facilitar o acesso de leucócitos aos tecidos, onde contribuem para erradicação dos patógenos. No entanto, a avaliação da integridade da BE é desafiadora, exigindo o uso de modelos celulares. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do soro de pacientes com Covid-19 sobre a integridade da BE em monocamadas de células endoteliais, e sua correlação com características clínicas da doença. **Materiais e métodos:** A população do estudo consistiu em 30 pacientes com Covid-19 que apresentavam comprometimento pulmonar confirmado por tomografia de tórax, e necessidade de internação

hospitalar por hipoxemia e 30 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Os pacientes recrutados fizeram parte de um estudo clínico (REBEC: U1111-1250-1843), e as amostras utilizadas nesta avaliação foram obtidas no momento da internação, antes de qualquer intervenção. Monocamadas de células endoteliais de duas fontes (HUVECs: células de cordão umbilical; HULECs: células endoteliais pulmonares) foram estimuladas com soro de pacientes e indivíduos saudáveis (diluição 15% em meio de cultura) e a integridade da BE foi avaliada por um sensor de impedância celular (ECIS; Electric Cell-substrate Impedance Sensing System) continuamente por 36 horas. Biomarcadores de gravidade e relacionados à ativação da hemostasia foram avaliados por kits comerciais. Dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários digitais. **Resultados:** O soro de pacientes com Covid-19 induziu quebra de BE significativamente mais acentuada que o de indivíduos saudáveis em HUVECs nos tempos 15 min (p < 0,01); 30 min (p ≤ 0,001); 1h (p ≤ 0,0001); 2h (p ≤ 0,0001); 3h (p ≤ 0,0001); 4h (p ≤ 0,01) e 5h (p ≤ 0,05). Estes resultados foram confirmados no modelo de células endoteliais pulmonares (HULECs). A magnitude da quebra apresentou correlação significativa com desfechos clínicos relevantes como tempo de internação total (R<sub>s</sub> até 0.57) e tempo de UTI (R<sub>s</sub> = 0,47). Em relação a biomarcadores de interesse na Covid-19, a quebra da BE apresentou correlação significativa com neutrofilia, relação neutrófilo/linfócito, fator de Von Willebrand, fatores IX e XI, fibrinogênio, D-dímero e uPAR (Receptor de Uroquinase). **Discussão:** Através de um método considerado padrão-ouro para avaliação *in vitro* da integridade da BE nós demonstramos que componentes presentes no soro de pacientes com Covid-19 são capazes de promover a quebra da BE, e que a magnitude deste processo está relacionada à gravidade desta doença. A correlação com outros marcadores inflamatórios corrobora a conexão entre os mecanismos envolvidos na imunotrombose em pacientes com Covid-19. **Conclusão:** nossos resultados apontam a quebra da BE como um alvo terapêutico atrativo nestes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.367>

### AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS CIRCULANTES DE MEDIADORES DA INTEGRIDADE DA BARREIRA ENDOTELIAL NA COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM A ATIVAÇÃO DA HEMOSTASIA



CRP Moraes, F Lima, IT Borba-Junior, MS Barbosa, SC Huber, E Mansour, JM Annichino-Bizzacchi, LA Velloso, FA Orsi, EV Paula

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

**Objetivos:** a imunotrombose consiste no processo que envolve a ativação concomitante da imunidade inata, hemostasia e endotélio como parte da resposta a patógenos, e vem sendo colocada no centro da fisiopatologia da Covid-19. Um elemento menos explorado da imunotrombose é a ruptura da barreira endotelial (BE), que permite o acesso dos leucócitos aos tecidos inflamados. Entre os reguladores da integridade