

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIBIC – 2020/2021

EXPRESSÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DE ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA
EM PACIENTES COM INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Maria Eduarda Monteiro Stepple de Aquino

RECIFE – PE, 2021

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIBIC – 2020/2021

EXPRESSÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DE ATIVAÇÃO
PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL

Aluna: Maria Eduarda Monteiro Stepple de Aquino

Orientadora: Prof.^a Dra. M^a do Carmo Menezes Bezerra Duarte

Coorientador: Prof.^o Moacir Batista Jucá

**Outras pesquisadoras participantes: Leuridan Cavalcante Torres e
Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes**

**Linha de pesquisa: Estudos epidemiológicos, clínicos e translacionais de
doenças infecciosas em adultos**

RECIFE – PE, 2021

ARTIGO ORIGINAL

Expressão de mediadores inflamatórios de ativação plaquetária em paciente com infecção do sistema nervoso central

Maria Eduarda Monteiro Stepple de Aquino 1,2

Moacir Jucá 2

Leuridan Cavalcante Torres 2

Thaysa Menezes 2

Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte 2

1 Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Recife – PE, Brasil. CEP: 51150-000

2 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelho, 300, Recife – PE, Brasil. CEP: 50070-550

Conflito de interesse: nada a declarar

Autor responsável pela troca de correspondência:

Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte

Endereço: Rua Visconde de Jequitinhonha, 1140/302, Boa viagem. Recife-PE CEP: 51030-020 Fone: (81) 987821193

E-mail: mcduarte2010@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar mecanismos de expressão da resposta imune inata através da expressão de mediadores inflamatórios solúveis (sCD40, sCD40L e sCD62p) em pacientes com meningite aguda bacteriana e viral. **Método:** corte transversal, translacional e exploratório realizado na Emergência do Hospital Correia Picanço e no Laboratório de Pesquisa Translacional do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Brasil, de outubro/2018 a dezembro/2019. Incluídos adultos entre 18 e 50 anos com diagnóstico de infecção aguda (até sete dias) do sistema nervoso central, com meningite bacteriana e viral diagnosticadas por critérios clínicos de sinais meníngeos e laboratoriais. Excluídos os pacientes com diagnóstico prévio de imunodeficiência; uso de drogas imunossupressoras; meningites secundárias e processos infecciosos contíguos. **Resultados:** avaliados 30 pacientes e 10 controles saudáveis (CS). Não houve óbitos. Verificou-se que as concentrações de sCD62p nos grupos de pacientes com meningite bacteriana e viral foram significativamente mais baixas em comparação aos CS. Níveis significativamente mais elevados de sCD40 foram observados nos pacientes com meningite bacteriana e viral comparados aos CS. Observou-se correlação positiva alta entre os níveis de sCD40L e sCD40 tanto na meningite bacteriana, quanto na meningite viral. **Conclusão:** em adultos com meningite aguda bacteriana ou viral moléculas sCD62p, sCD40 e sCD40L não são bons biomarcadores para diferenciar a meningite aguda bacteriana da viral.

Palavras chave: meningite bacteriana, meningite viral, imunidade inata, biomarcadores, ativação plaquetária.

ABSTRACT

Objective: To evaluate expression mechanisms of the innate immune response through the expression of soluble inflammatory mediators (sCD40, sCD40L and sCD62p) in patients with acute bacterial and viral meningitis. **Method:** cross-sectional, translational and exploratory section carried out at the Emergency Department of Hospital Correia Picanço and at the Translational Research Laboratory of Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Brazil, from October/2018 to December/2019. Adults aged between 18 and 50 years with a diagnosis of acute infection (up to seven days) of the central nervous system, with bacterial and viral meningitis diagnosed by clinical criteria of meningeal and laboratory signs were included. Patients with a previous diagnosis of immunodeficiency were excluded; use of immunosuppressive drugs; secondary meningitis and contiguous infectious processes. **Results:** 30 patients and 10 healthy controls (CS) were evaluated. There were no deaths. It was found that sCD62p concentrations in the groups of patients with bacterial and viral meningitis were significantly lower compared to CS. Significantly higher levels of sCD40 were observed in patients with bacterial and viral meningitis compared to CS. There was a high positive correlation between sCD40L and sCD40 levels in both bacterial and viral meningitis. **Conclusion:** in adults with acute bacterial or viral meningitis sCD62p, sCD40 and sCD40L molecules are not good biomarkers to differentiate acute bacterial from viral meningitis.

Key words: bacterial meningitis, viral meningitis, innate immunity, biomarkers, platelet activation.

INTRODUÇÃO

Diversas proteínas na forma de receptores de membrana ou solúveis no plasma têm sido investigadas em pacientes com doenças infecciosas agudas e em processo inflamatório crônico, como nas doenças autoimunes e câncer. Algumas dessas proteínas são reguladoras do sistema imunológico e fazem parte das moléculas do *check point* imune ¹⁻⁶.

O receptor CD40 e seu ligante CD40 (CD40L) têm sido investigados e a via CD40-CD40L é considerada crítica para a resposta imune inata. CD40 e CD40L são membros da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF), uma proteína transmembrana tipo 2 que pode ser clivada para produzir uma forma solúvel bioativa, chamada CD40 solúvel (sCD40) e CD40L solúvel (sCD40L) ⁷. As plaquetas ativadas expressam altos níveis de CD40L, sendo mais de 90% do sCD40L circulante derivado de plaquetas ativadas ^{8,9,10}. O sCD40L é uma citocina essencial para ativação de células do sistema imunológico ¹¹.

As plaquetas promovem a morte direta de patógenos bacterianos e o aumento das atividades microbicidas de macrófagos ¹¹ e neutrófilos ^{12, 13}. A ativação das plaquetas aumenta os mecanismos funcionais dos leucócitos pela liberação de sCD40L ¹⁴. As plaquetas participam diretamente na modulação da função das células imunes pela liberação de microvesículas que secretam mediadores lipídicos, citocinas e quimiocinas de resposta de células imunes inatas, entre elas a molécula do CD62p ^{15, 16, 17}. Seus efeitos mais amplos são na diferenciação, migração, formação de armadilhas extracelulares ^{18,19} e depuração de patógenos ^{15, 16, 17}.

Algumas proteínas têm sido investigadas para avaliar o risco de infecção bacteriana e são preditivas de prognóstico, como a pró-calcitonina (PCT) e a proteína C reativa (PCR) ²⁰. Além disso, os achados de novas proteínas de resposta imune, como

citocinas e quimiocinas, marcadores de coagulação intravascular, proteínas na forma de receptores de membrana ou solúveis no plasma e mediadores plaquetários, foram investigados em pacientes com doenças autoimunes, câncer e infecção bacteriana e viral 1-6, 21-24.

A neuroinflamação tem sido relacionada a um desfecho neurológico e funcional desfavorável em muitas doenças cerebrovasculares. Os *check point* imunes são regulados positivamente no contexto de lesão cerebral traumática, hemorragia intracerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, vasculite do sistema nervoso central e vasoespasmopós-hemorrágico e são mediadores potenciais de inflamação patológica²⁵. O objetivo do estudo foi avaliar mecanismos de expressão da resposta imune inata através da expressão de mediadores inflamatórios solúveis (sCD40, sCD40L e sCD62p) em pacientes com meningite aguda bacteriana e viral.

MÉTODOS

Estudo do tipo corte transversal, translacional e exploratório realizado no Serviço de Emergência do Hospital Correia Picanço (HCP) e no Laboratório de Pesquisa Translacional do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brasil, de outubro de 2018 a dezembro de 2019. O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP aprovou a pesquisa e a coleta de dados foi iniciada somente após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes.

Foram incluídos no estudo adultos entre 18 e 50 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de infecção aguda (até sete dias de evolução) do sistema nervoso central, pelos seguintes critérios: a. Meningite bacteriana: diagnosticada por critérios clínicos de sinais meníngeos (cefaléia, alteração do nível de consciência, positividade de sinais como rigidez nuchal, Kernig, Brudzinski ou Lasègue) e laboratoriais no LCR: aumento

característico de celularidade predominantemente à custa de polimorfonucleares e identificação de cocos Gram negativos ou positivos e/ou identificação de patógeno específico na cultura, por reação de cadeia da polimerase (PCR) ou através do látex. b.

Meningite viral: diagnosticada pelos mesmos critérios clínicos de sinais meníngeos e critérios laboratoriais no LCR: aumento característico de celularidade predominantemente à custa de linfomononucleares e ausência de cocos Gram negativos ou positivos e/ou identificação de patógeno específico na cultura, por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) ou através do látex. Dez indivíduos denominados de controles saudáveis (CS) foram incluídos no estudo para comparação interna na análise dos mediadores inflamatórios solúveis.

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico prévio de imunodeficiência; uso de drogas imunossupressoras; transfusão de plaquetas ou plasma fresco nos últimos sete dias; meningites secundárias a procedimentos neurocirúrgicos e processos infecciosos contíguos (otomastoidite e sinusite). As variáveis estudadas foram demográficas, clínicas, laboratoriais (sangue e líquido) e mediadores imunes (sCD62p, sCD40 e sCD40L).

Um volume de 4 mL de sangue total foi coletado de pacientes e CS em tubos com anticoagulante EDTA até 24 horas de admissão. Para análises dos mediadores sCD62p, sCD40 e sCD40L o sangue total foi centrifugado a 300 G por 5 minutos a uma temperatura de 4°C para obter plasma rico em plaquetas. Posteriormente, o plasma foi separado em alíquotas de 1 mL e centrifugado a 14.000 G por 10 minutos para obtenção de plasma pobre em plaquetas. Alíquotas de 500 µL armazenadas em microtubos foram congeladas em freezer a -80°C até a realização do Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Os kits de ELISA usados foram o kit Human CD40/TNFRSF5 DuoSet Elisa, kit Human CD40L DuoSet Elisa e o kit Human P-Selectin/CD62P DuoSet Elisa (R&D,

Minneapolis, MN. EUA). Para realização das dosagens sCD62p, sCD40 e sCD40L, foi seguido o manual dos kits, conforme recomendação do fabricante. De acordo com as informações do fabricante, o limite de detecção de CD40 humano solúvel definido como a concentração de analito resultando em uma absorção significativa maior que foi determinada como 1,3 pg/mL e o de detecção de CD62p humana foi determinado como 0,20 ng/mL.

A estatística descritiva das variáveis categóricas foi representada em tabelas com distribuição das frequências absolutas e relativas, sendo a idade apresentada em mediana e interquartil (IQR: 25-75). Para análises das variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui quadrado com o teste exato de Fisher quando pertinente. O teste de Shapiro Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis contínuas. Para verificação da existência de associação entre variáveis contínuas paramétricas foi usado os testes t ou de ANOVA. Para variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para análise entre dois grupos, e de Kruskal-Wallis para análise de três ou mais grupos. A análise dos dados foi realizada pelo software GraphPad Prism v8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Foi utilizado o teste de Correlação de Spearman e os níveis de correlação foram classificados pelo valor de coeficiente (r) em desprezível (entre 0,00 e 0,3), baixo (entre 0,30 e 0,50), moderado (entre 0,50 e 0,70), alto (entre 0,70 e 0,90) e muito alto (entre 0,90 e 1,00)²⁶. Para as análises, considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

As variáveis clínicas dos pacientes (n = 30) e dos controles saudáveis (n = 10), são apresentadas na Tabela 1. A mediana de idade dos dois grupos foi de 24 anos. O tempo de hospitalização do grupo de pacientes com meningite viral (sete dias) foi

significativamente menor, quando comparado ao grupo com meningite bacteriana que foi de 10 dias ($p = 0,008$). Não houve óbitos na amostra estudada.

As variáveis laboratoriais durante a internação são apresentadas na Tabela 2. Em relação ao hemograma, as concentrações de leucócitos, neutrófilos e monócitos foram mais elevadas no grupo de pacientes com meningite bacteriana aguda, quando comparado ao grupo com meningite viral ($p = 0,02$; $p = 0,02$; $p = 0,001$, respectivamente). Verificou-se concentrações mais elevadas de linfócitos na meningite bacteriana aguda em comparação com a meningite viral ($p = 0,01$).

Em relação as variáveis do líquido cefalorraquidiano (LCR), as concentrações de leucócitos, neutrófilos e de proteínas estiveram elevadas e foram significativamente maiores no grupo de pacientes com meningite bacteriana aguda, quando comparado ao grupo de pacientes com meningite viral ($p=0,045$, $p=0,0002$, $p=0,042$, respectivamente). Os níveis de glicose no LCR estavam abaixo dos valores normais nos dois grupos de pacientes com meningite, no entanto, a glicorraquia no grupo de pacientes com meningite bacteriana foi significativamente mais baixa quando comparado ao grupo com meningite viral ($p = 0,046$).

As análises dos níveis solúveis de sCD62P, sCD40L e sCD40 no sangue periférico entre os grupos de pacientes com meningite bacteriana, meningite viral e controle saudável são apresentadas na Figura 1. Verificou-se que as concentrações de sCD62p nos grupos de pacientes com meningite bacteriana e viral foram significativamente mais baixas em comparação aos controles saudáveis ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$, respectivamente) [Figura 1a]. Quanto aos níveis de sCD40L, não houve diferença significativa entre os três grupos avaliados (Figura 1b). Níveis significativamente mais elevados de sCD40 foram observados nos grupos dos pacientes com meningite bacteriana e viral quando comparados ao grupo de controles saudáveis (Figura 1c). Não houve diferença

significativa quanto aos mediadores inflamatórios sCD62P, sCD40L e sCD40 avaliados entre os grupos de pacientes com meningite bacteriana e viral.

Nas análises de correlação dos grupos de pacientes com meningite bacteriana e viral, verificaram-se correlação positiva alta entre os níveis de sCD40L e sCD40 tanto na meningite bacteriana ($r=0,89$, $p=0,001$) [Figura 2b], quanto na meningite viral ($r=0,87$, $p=0,0008$) [Figura 3b]. Não houve correlação entre os níveis de mediadores de sCD62p *versus* sCD40 e entre sCD40L *versus* sCD62p nas meningites bacteriana e viral (Figuras 2a e 2c; Figuras 3a e 3b, respectivamente).

DISCUSSÃO

Este estudo investigou mecanismos de desregulação da resposta imune inata através da expressão de mediadores inflamatórios solúveis (sCD40, sCD40L e sCD62p) relacionados às plaquetas em adultos com meningite bacteriana e viral aguda confirmada por comprovação bacteriológica.

Os dados mostram que as concentrações de sCD62p nos grupos de pacientes com meningite bacteriana e viral foram significativamente mais baixas em comparação aos controles saudáveis, sem diferença estatística entre os tipos de meningite aguda. Níveis significativamente mais elevados de sCD40 foram observados nos grupos dos pacientes com meningite bacteriana e viral, quando comparados ao grupo de controles saudáveis, também sem diferença estatística entre os tipos de meningite aguda. Além disso, verificou-se correlação positiva alta entre os níveis de sCD40L e sCD40 tanto no grupo de pacientes com meningite bacteriana, quanto na meningite viral.

As plaquetas são tradicionalmente descritas como fundamentais no processo de trombose e de hemostasia, e estudos sobre o papel das plaquetas na imunoinflamação são recentes e escassos, em especial nas infecções do SNC. Estudos descrevem que as

plaquetas interagem com diversas células do sistema imune, como neutrófilos, linfócitos e monócitos, através de múltiplas interações em condições inflamatórias e infecciosas, além de atuarem no processo de reparo e injúria tecidual ^{11-17, 27-30}. As plaquetas ativadas expressam grandes quantidades de sCD62P e sCD40L solúveis. Por isso, essas moléculas têm sido investigadas como marcadores de ativação plaquetária do processo infeccioso agudo ⁶.

Estudos mostram que quanto menor a concentração de CD62P solúvel no sangue, maior a ativação plaquetária, devido ao fato das plaquetas ativadas aderirem-se a superfície do endotélio vascular (molécula de adesão) ^{11-17, 27-30}. No presente estudo observou-se que os níveis solúveis de sCD62p nos grupos de pacientes com meningite bacteriana e viral foram significativamente mais baixas em comparação aos controles saudáveis, sem diferença estatística entre os grupos de meningite. Portanto, apesar da molécula de sCD62p poder ser um marcador de inflamação aguda, ela não pode ser considerada um bom biomarcador para diferenciar a meningite aguda bacteriana da viral.

No presente estudo, os achados dos níveis significativamente mais elevados de sCD40 nos grupos dos pacientes com meningite bacteriana e viral em relação aos CS podem ser explicados devido ao processo de ativação plaquetária frente ao processo infeccioso agudo. O sCD40 é consumido no endotélio da membrana, nas interações célula a célula e no endotélio vascular. Da mesma forma da molécula de sCD62p, sCD40 não se mostrou um bom biomarcador para diferenciar a meningite aguda bacteriana da viral.

Quanto aos níveis de sCD40L, esse estudo não verificou diferença significativa entre os grupos avaliados. Esse fato pode refletir que esse biomarcador está mais associado a processo inflamatório crônico.

Outro achado interessante foi a correlação positiva alta da via sCD40-sCD40L tanto na meningite bacteriana quanto na viral demonstrando mecanismos dependentes.

Apesar da importância do presente estudo, merece ser destacado que se trata de uma pesquisa exploratória com uma amostra pequena de pacientes de baixa gravidade onde se avaliou os potenciais biomarcadores apenas em um momento. Apesar das limitações referidas, esse estudo representa ao nosso conhecimento o primeiro a explorar esse tema. Portanto, pode-se concluir que em adultos com meningite aguda bacteriana ou viral as moléculas sCD62p, sCD40 e sCD40L não são bons biomarcadores para diferenciar a meningite aguda bacteriana da viral.

REFERÊNCIAS

1. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(7):417-427.
2. Sonar S, Lal G. Role of superfamily tumor necrosis factor in neuroinflammation and Autoimmunity. *Frontal Immunol.* 2015; 6:364.
3. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, et al. Molecular mechanism and function of cd40/CD40L engagement in the immune system. *Rev. Immunol.* 2009; 229(1):152-72.
4. Dewitte A, Tanga A, Villeneuve J, et al. New borders for CD154 platelets. *Exp Hematol Oncol.* 2015; 4:6.
5. Schrijver IT, Kemperman H, Roest M, et al. Soluble p-selectin as a biomarker for infection and survival in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Intensive Care Unit. *Biomark Insights.* 2017; 12:1177271916684823.
6. Van der Poll T, Van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. Immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(7):407-420.
7. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Je Freedman. Circulating platelets as Mediators of Immunity, Inflammation and Thrombosis. *Circ Res.* 2018; 122(2):337-351.
8. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The overall burden of pediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir.* 2018; 6: 223-230.
9. André P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002; 106: 8969.

10. Tang T, Cheng X, Truong B, Sun L, Yang X, Wang H. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint. *Pharmacol Ther.* 2021; 219: 107709.
11. Danese S, Katz JA, Saibeni S, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003; 52: 1435-1441
12. Gaertner F, Massberg S. Patrolling vascular boundaries: platelets in immunity to infection and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(12):747-760.
13. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The Inflammatory Role of Platelets through Their TLRs and Siglec Receptors. *Front Immunol.* 2015; 6:83.
14. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, et al. CD40 ligand in activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature.* 1998; 391(6667):591-594.
15. Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, Cuartero MI, Rossaint J, Bilbao I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014; 346:1234–8.
16. Rossaint J, Kühne K, Skupski J, Van Aken H, Looney MR, Hidalgo A, et al. Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response. *Nat Commun.* 2016; 7:13464.
17. Wong CH, Jenne CN, Petri B, Chrobok NL, Kubes P. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat Immunol.* 2013; 14:785–792.
18. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* 2007; 13:463–9.

19. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012; 12:324–33.
20. Heilmann E, Gregorian C, Schuetz P. Infection Biomarkers: Are they useful in the ICU? *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40(4): 465-475.
21. Montero-Martín M, Inwald DP, Carrol ED, et al. Prognostic markers of meningococcal disease in children: recent advances and future challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(11):1357-1369.
22. Briassoulis G, Galani A. Prognostic markers of pediatric meningococcal sepsis. *Specialist Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(9): 1017-1020.
23. Møller AS, Bjerre A, Brusletto B, et al. Chemokine patterns in meningococcal disease. *J Infect Dis*. 2005; 191(5): 768-775.
24. Inwald DP, Faust SN, Lister P, et al. Platelet and CD40L soluble in meningococcal sepsis. *Intensive Care Med*. 2006; 32(9):1432-1437.
25. Kim JE, Patel K, Jackson CM. The potential for immune checkpoint modulators in cerebrovascular injury and inflammation. *Expert Opin Ther Targets*. 2021; 25(2):101-113.
26. Mukaka MM; Statistical singing: a guide to the proper use of the correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012; 24: 69-71.
27. Rayes J, Bourne JH, Brill A, Watson SP. The double role of innate immune cell interactions of platelets in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019; 4(1):23-35.
28. Lisman T. Platelets-neutrophils as conductors of inflammatory and thrombotic diseases. *Resarcular*. 2018; 371(3): 567-576.

29. Deppermann C, Kubes P; Start a fire, kill the insect. The role of platelets in inflammation and infection. *Immunized*. 2018; 24(6):335-348.
30. Page MJ, Pretorius E. A champion of host defense: a large-scale generic cause for platelet dysfunction and exhaustion in infection. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(03):302-319

FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Características clínicas.

Variáveis	Meningites		<i>*P-value</i>
	Bacteriana	Viral	
	(n=20)	(n=10)	
Idade (anos)			
Mediana (IIQ)**	24,0 (22,0 – 35,5)	24,0 (20,0 – 30,2)	#0,33
Gênero N (%)			
Masculino	9 (45,0)	5 (50,0)	#1,00
Feminino	11 (55,0)	5 (50,0)	
Hospitalização (dias)			
Mediana (IIQ)	10 (7 - 49)	7 (4 - 15)	0,008

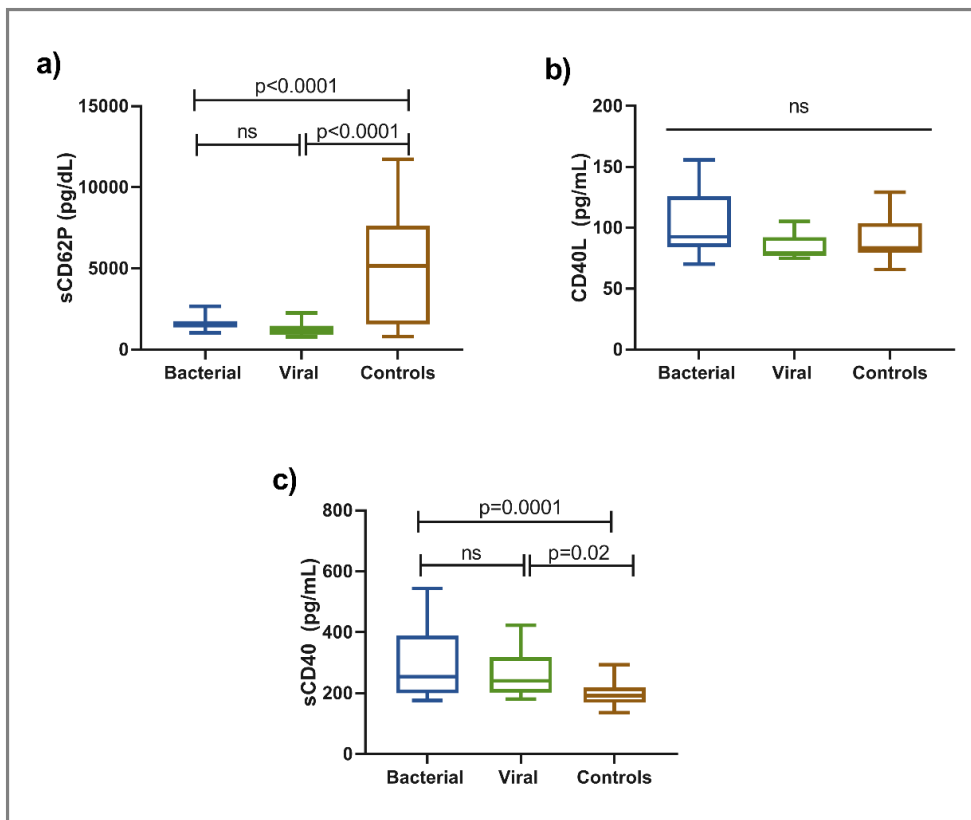
Teste de MannWhitney; IIR: Intervalo Interquartil 25-75; #Teste exato de Fisher; *p<0.05

Tabela 2. Variáveis laboratoriais

Variáveis	Meningites		<i>*p-valor</i>
	Bacteriana (n=20)	Viral (n=10)	
Sangue periférico			
	Mediana (IIQ^{&})	Mediana (IIQ)	
Leucócitos / μ L	16.550 (11.325 - 21.978)	11.350 (8.625 - 14.478)	0,02
Neutrófilos / μ L	11.510 (7.388 - 18.901)	7.291 (5.603 - 10.890)	0,02
Linfócitos / μ L	1.712 (913 - 2.360)	2.550 (1.372 - 3.810)	0,01
Monócitos/ μ L	965 (631 - 1.236)	489 (226 - 654)	0,001
Plaquetas ($10^3/\mu$ L)	221.0 (179 - 254)	257.0 (174 - 321)	0,31
Hemoglobina (g/dL)	13,3 (12,8 - 14,0)	12,9 (11,8-14,4)	0,61
Líquor Cefalorraquidiano (LCR)			
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Leucócitos / μ L	1.536 (459 - 3.800)	460 (344 - 672)	0,045
Neutrófilos / μ L	1118 (342 - 3.420)	150 (67 - 232)	0,0002
Glicose (mg/L)	44,5 (30,2 - 52,7)	57 (48,7 - 78,5)	0,046
Proteínas (mg/L)	163 (133 - 269)	133.5 (85 - 166)	0,042

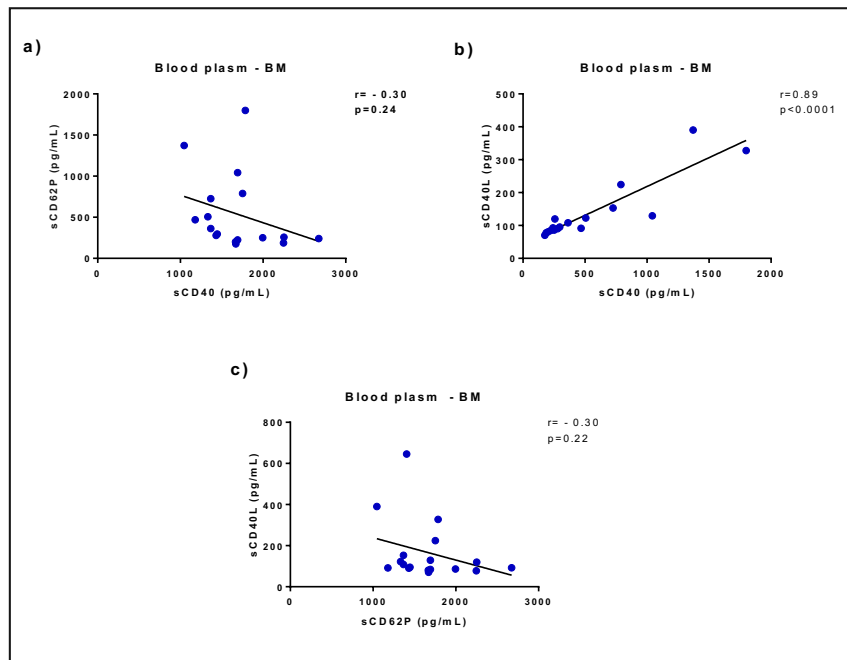
[&]IIR: Intervalo Interquartil 25-75; [#]Teste exato de Fisher; *p<0.05

Figura 1. Análises de associação dos níveis solúveis de sCD62P, sCD40L e sCD40 no sangue periférico em adultos com meningite bacteriana, meningite viral e controle saudável.



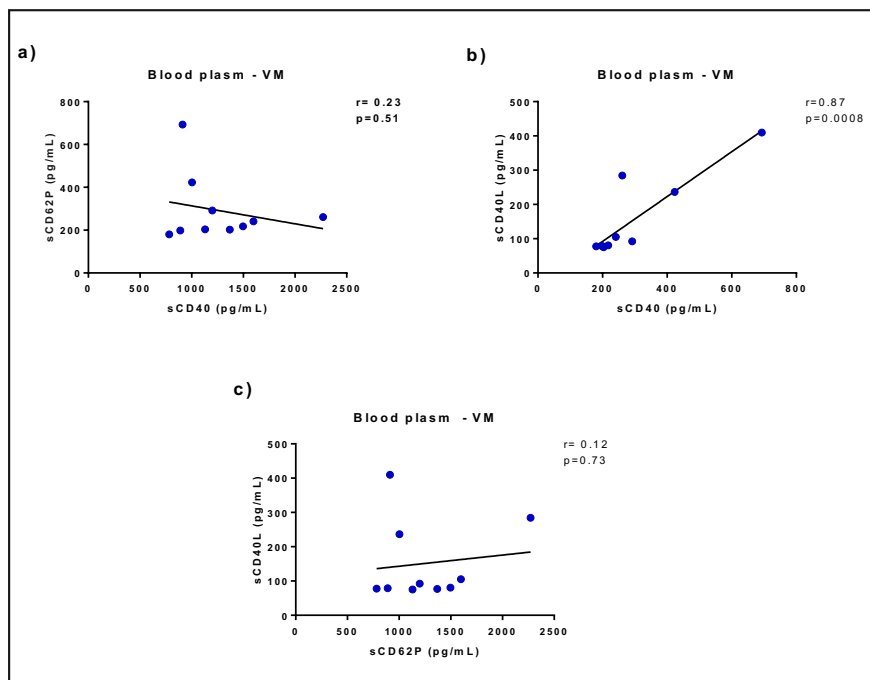
Os gráficos são representados com mediana e interquartil (IIQ: 25-75). O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para análise entre os grupos. $P < 0,05$. ns: não significativo.

Figura 2. Análises de correlação dos níveis solúveis de sCD62P, sCD40L e sCD40 em adultos com meningite bacteriana.



Teste de correlação de Spearman's. $p < 0,05$

Figura 3. Análises de correlação dos níveis solúveis de sCD62P, sCD40L e sCD40 em adultos com meningite viral.



Teste de correlação de Spearman's. $p < 0,05$