

## INFLAMAÇÃO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

### INFLAMMATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASE

Rafael Rodrigues LIMA<sup>2</sup>, Ana Maria Rabelo COSTA<sup>3</sup>, Renata Duarte DE SOUZA<sup>4</sup> e Wallace GOMES-LEAL<sup>5</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** estudo descritivo sobre a atuação do processo inflamatório em doenças neurodegenerativas, com ênfase nos dois principais tipos celulares envolvidos: neutrófilo e macrófago. **Método:** pesquisa do tema nas fontes bibliográficas na base de dados PUBMED/ MEDLINE. **Considerações Finais:** existem diversas evidências na literatura que mostram que, embora os mecanismos inflamatórios participem dos fenômenos de reparação tecidual, também, estão envolvidos em processos de degeneração secundária em doenças agudas e crônicas do sistema nervoso central.

**DESCRITORES:** neutrófilos, macrófagos, neurodegeneração.

#### INTRODUÇÃO

Inflamação é uma resposta de defesa que ocorre após dano celular causado por micróbios, agentes físicos (radiação, trauma, queimaduras), químicos (toxinas, substâncias cáusticas), necrose tecidual e/ou reações imunológicas<sup>1,2</sup>. A reação inflamatória aguda caracteriza-se por uma série de eventos inter-relacionados, entre os quais aumento no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular na região afetada, exsudação de fluido (edema), dor localizada, migração e acúmulo de leucócitos inflamatórios dos vasos sanguíneos para dentro do tecido, formação de tecido de granulação e reparo tecidual<sup>1,2</sup>.

A resposta inflamatória inclui a participação de diferentes tipos celulares, tais como neutrófilos, macrófagos, mastócitos, linfócitos, plaquetas, células dendríticas, células endoteliais e fibroblastos, entre outras. Durante a infecção, a quimiotaxia é um importante evento

para o recrutamento de células para o sítio de inflamação. As primeiras células a chegar ao parênquima lesado são os neutrófilos e, subseqüentemente, os macrófagos teciduais<sup>1</sup>.

As respostas de defesa, incluindo inflamação, são geralmente benéficas ao organismo, agindo para limitar a sobrevivência e proliferação dos patógenos invasores, promover a sobrevivência do tecido, reparo e recuperação, e conservar a energia do organismo. Entretanto, uma inflamação extensiva, prolongada ou não regulada é altamente prejudicial ao organismo. Processos pró-inflamatórios são regulados por uma série equivalente de processos anti-inflamatórios teciduais<sup>1,2</sup>.

Muitas doenças envolvem inflamação e esta pode ser a causa de dano tecidual como ocorre na esclerose múltipla, doença de Alzheimer, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, lesão do cérebro e medula espinal e acidente vascular encefálico<sup>3</sup>.

Recebido em 18.10.2006 - Aprovado em 11.04.2007

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Laboratório de Neuroproteção e Neuroregeneração Experimental do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (CCB-UFPA)

<sup>2</sup> Cirurgião-Dentista, Mestre em Neurociências e Biologia Celular (UFPA), Discente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPA e Doutorando em Neurociências e Biologia Celular (ufpa)

<sup>3</sup> Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Neurociências e Biologia Celular (UFPA)

<sup>4</sup> Fisioterapeuta e Cirurgiã-Dentista, Mestre em Neurociências e Biologia Celular (UFPA)

<sup>5</sup> Biomédico. Mestre e Doutor em Neurociências (Neuropatologia Experimental - Doutorado sanduiche Universidade de Southampton, UK), Professor Adjunto e Chefe do Laboratório de Neuroproteção e Neuroregeneração Experimental do Departamento de Morfologia, CCB-UFPA.

## OBJETIVO

Descrever a atuação do processo inflamatório em doenças neurodegenerativas, com ênfase nos dois principais tipos celulares envolvidos: neutrófilos e macrófagos.

## MÉTODO

Pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMED (US National Library of Medicine e Institute of Health)/MEDLINE.

## PESQUISA NA LITERATURA

### Inflamação no Sistema Nervoso Central

O encéfalo possui características peculiares que distinguem a sua resposta inflamatória da de outros órgãos. Confinado dentro da caixa craniana e com uma vasculatura apresentando junções fechadas, a barreira hematoencefálica, a entrada de grandes moléculas e células circulantes é limitada. Essas características levaram ao conceito do encéfalo como um órgão possuindo um “privilegio imunológico”<sup>4</sup>. Por exemplo, estímulos com lipopolissacarídeos bacterianos em roedores induzem uma rápida e elevada invasão de neutrófilos na pele, mas uma resposta limitada e tardia no encéfalo<sup>5</sup>. O pico máximo de recrutamento de neutrófilos em tecidos não neurais foi em torno de 6-8 h, enquanto no sistema nervoso central foi em aproximadamente 24 h<sup>2,6,7,8</sup>.

Os padrões de intensidade da resposta inflamatória também diferem para diferentes compartimentos do SNC<sup>7</sup>. Estudos com lesão mecânica no encéfalo e na medula espinhal de ratos mostraram uma marcada diferença no número e distribuição de neutrófilos recrutados na área da lesão após um dia<sup>7</sup>. Enquanto no encéfalo, essas células estavam restritas às margens da lesão e em pequena quantidade, na medula espinhal houve intensa infiltração no parênquima medular<sup>7</sup>. A presença de macrófagos/micróglia também foi mais robusta na medula espinhal que no córtex cerebral<sup>7</sup>.

Alguns autores acreditam que esse privilégio imunológico é conquistado ao longo da vida, portanto, ratos jovens possuem maior susceptibilidade à reação inflamatória após dano no SNC imaturo. Demonstrou-se que após lesão excitotóxica no encéfalo de ratos, ocorre uma maior quantidade de neutrófilos recrutados no parênquima de ratos jovens comparados aos adultos<sup>6</sup>. O rompimento da barreira hemato-encefálica também foi maior em ratos jovens que em ratos adultos, 8 horas após a administração de N-Metil-D-Aspartato (NMDA)<sup>6</sup>.

## Inflamação e Doenças Neurodegenerativas

Apesar de trabalhos que sugerem o encéfalo como um órgão com “privilegio imunológico”, muitos estudos mostram que esse privilégio não é total. Existem fortes evidências na literatura que a inflamação no SNC está envolvida na patogênese de doenças neurodegenerativas agudas e crônicas, incluindo doenças de Parkinson, Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, trauma do cérebro e medula espinhal e acidente vascular encefálico<sup>3</sup>.

A neurodegeneração mediada por inflamação envolve ativação dos macrófagos residentes no encéfalo (micróglia), que liberam fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios, incluindo citocinas, radicais livres, óxido nítrico e eicosanóides que podem lesar neurônios e células gliais<sup>3</sup>. Além dos macrófagos residentes, neutrófilos e macrófagos derivados de monócitos da corrente sanguínea podem induzir neurodegeneração<sup>9,10,11</sup>.

Em um modelo de lesão aguda da medula espinhal de ratos, demonstrou-se, recentemente, a escala temporal dos padrões de ativação microglial e astrocitária após lesão excitotóxica<sup>12</sup>. Células da microglia são ativadas precocemente e podem contribuir para o início do processo lesivo na substância cinzenta<sup>12</sup>. Esses mesmos autores afirmam que os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias recrutadas durante inflamação aguda, tanto em tecidos neurais como em tecidos não neurais e que este fenômeno é mais tardio no SNC<sup>1</sup>.

Neutrófilos agem, fisiologicamente, como células fagocitárias, mas, acredita-se que os mesmos podem contribuir para o agravamento do processo lesivo durante trauma tecidual, tanto em tecidos neurais como em tecidos não neurais, em seres humanos e em animais de experimentação<sup>14,15</sup>.

Os mecanismos pelos quais os neutrófilos podem induzir lesão ao tecido neural foram mais investigados em modelos experimentais de trauma da medula espinhal<sup>14,15</sup>.

Após lesão da medula espinhal em ratos, a lesão endotelial parece ser um evento importante subjacente à degeneração neuronal secundária<sup>15,16</sup>. Neutrófilos podem liberar elastases, espécies reativas derivadas do oxigênio e metaloproteinases, as quais podem induzir necrose hemorrágica durante lesão da medula espinhal<sup>15,16</sup>. O rompimento da barreira hematoencefálica pode ser uma consequência plausível da atividade patológica de leucócitos<sup>7</sup>. Schnell *et al.* (1999)<sup>7</sup> demonstraram que a resposta inflamatória na ME é mais intensa do que no cérebro e que este fato é acompanhado por uma recuperação mais rápida das alterações de permeabilidade da barreira hematoencefálica no cérebro, do que na medula espinhal. O recrutamento mais intenso de neutrófilos após lesão medula espinhal pode ser um fator importante para

o fato de que a recuperação da medula seja mais lenta nesta região do SNC.

Ainda não está determinado se os resultados experimentais descritos acima possuem alguma relevância para lesão de medula espinhal em seres humanos. No entanto, contagens de células da resposta inflamatória no líquido cefalorraquidiano de seres humanos revelaram concentrações elevadas de células brancas do sangue, principalmente, linfócitos e células polimorfonucleares, acerca de uma semana após a lesão inicial<sup>17</sup>.

## Macrófagos

Durante o processo inflamatório, monócitos que são células não diferenciadas, recrutados para o parênquima tecidual, onde são ativados para se tornarem células com função fagocítica, passando a ser chamadas de macrófagos, onde podem ser fixas ou apresentarem capacidade de deslocamento amebóide, podendo ainda, em condições patológicas, se apresentarem isoladas, com padrão epitelióide (quando agrupadas, semelhantemente, a um colar) ou de células gigantes multinucleadas (fusão de várias células), dependendo do desafio fagocítico<sup>1</sup>. Além dos macrófagos derivados dos monócitos sanguíneos, há uma população de células residentes que recebe denominações específicas, dependendo do tipo de tecido onde são encontradas.

Macrófagos residentes são chamados células de Kupffer no fígado, macrófagos alveolares no pulmão, osteoclastos no osso e micróglia no sistema nervoso. Os macrófagos residentes possuem papéis fisiológicos importantes, tais como a absorção óssea pelos osteoclastos e, geralmente, participam na fase final do processo inflamatório agudo, fagocitando patógenos (no caso de infecção), detritos celulares ou contribuindo para o reparo tecidual através da liberação de citocinas que induzem neovascularização ou recrutamento de fibroblastos com formação subsequente da matriz extracelular<sup>1,18</sup>.

Existe, também, uma inter-relação entre a atividade de macrófagos e a ativação de linfócitos durante a resposta imune específica. Na maioria dos tecidos não neurais, macrófagos são células apresentadoras de antígenos, significando que as mesmas, ao expressarem antígenos estranhos em suas membranas, estimulam linfócitos específicos para os antígenos em questão. Linfócitos T secretam citocinas, as quais podem ativar mais macrófagos, portanto, amplificando a resposta imune. Finalmente, macrófagos podem reconhecer, fagocitar e degradar bactérias opsonizadas (envolvidas por proteínas do complemento) durante um processo infeccioso. Portanto,

macrófagos são as principais células efetoras da resposta imune<sup>1,18</sup>.

Apesar da sua enorme importância fisiológica, acredita-se que macrófagos podem causar lesão em tecidos normais durante diversas condições patológicas, entre as quais a doença de Gaucher, artrite reumatóide, tuberculose, malária cerebral, AIDS, arteriosclerose e trauma da ME e do cérebro<sup>1,18</sup>. O pressuposto que consolida esta idéia é que macrófagos possuem um grande número de enzimas extremamente lesivas dentro de seus lisossomas (por exemplo, proteases neutras, metaloproteinases e elastases) e essas enzimas podem ser liberadas para o parênquima tecidual intacto durante a atividade destas células, causando degradação de colágeno, elastina e fibrina<sup>9,10,11,13,19</sup>.

Macrófagos podem liberar citocinas inflamatórias (por exemplo, FNT- $\alpha$ ), radicais livres (e.g, radicais hidroxila) e NO, os quais podem mediar a lesão tecidual relacionada à resposta inflamatória<sup>18,19</sup>.

Monócitos são recrutados para o SNC em condições patológicas agudas, tais como acidente vascular cerebral, trauma cerebral e da medula espinal<sup>9,20</sup> e condições neurodegenerativas crônicas como esclerose múltipla<sup>21,22</sup>. No parênquima do SNC, os monócitos se diferenciam, são ativados e se tornam macrófagos. Esse fenômeno envolve alterações morfológicas e o aumento da expressão de diversos receptores de membranas, entre os quais alguns antígenos na membrana<sup>21,22</sup> de lisossomas e o receptor C3 do complemento<sup>23</sup>. Durante trauma cerebral e da medula espinal, o pico de recrutamento de macrófagos é em torno de 3 dias, portanto mais lento quando comparado a tecidos não neurais<sup>7,9,20,24</sup>.

Como uma espécie de efeito colateral de suas atividades normais, acredita-se que macrófagos e micróglia ativados possam contribuir para exacerbação da lesão no SNC durante condições patológicas neurais<sup>7,9,20,24</sup>. Demonstrou-se que a depleção do recrutamento de macrófagos com pó de sílica<sup>13</sup> ou clodronato<sup>9</sup> diminui a área de lesão secundária e melhora o prognóstico de recuperação motora após lesão da medula espinal em roedores. Injeção intraperitoneal de pó de sílica induz uma forte resposta inflamatória local, tornando monócitos menos disponíveis em outros tecidos<sup>13</sup>. Por sua vez, os animais que receberam injeção de clodronato apresentaram melhora das funções motoras acompanhadas por diminuição da cavitação no eixo rostrocaudal, além de regeneração axonal<sup>9</sup>.

Além disso, relatou-se que a injeção de altas doses do anti-inflamatório metilprednisolona produz diminuição da área de lesão secundária e induz maior recuperação motora em ratos submetidos à lesão da medula espinal<sup>25,26</sup>. Essa droga, hoje utilizada para o tratamento

de seres humanos que sofreram lesão aguda da ME, tem seus efeitos neuroprotetores explicados por suas ações anti-inflamatórias e por seus efeitos anti-oxidantes<sup>25,26</sup>.

Nas condições experimentais relatadas acima, macrófagos derivados da corrente sanguínea parecem contribuir para a degeneração neuronal secundária, após lesão da medula espinhal, provavelmente, pela liberação de citocinas inflamatórias, radicais livres, enzimas proteolíticas e aminoácidos excitatórios (e.g. quinolinato) ou mesmo através da secreção de inibidores de regeneração. Concentrações elevadas de neurotoxinas inflamatórias e citocinas são encontradas após LME, onde os macrófagos podem estar associados na síntese e liberação da maior parte dessas moléculas<sup>27,28</sup>.

Apesar das evidências experimentais descritas acima favorecerem a noção de que macrófagos contribuem para degeneração neural; em certas condições experimentais, estas células parecem, também, estar envolvidas em processos neuroregenerativos.

Leibovich & Ross (1975)<sup>29</sup> primeiramente sugeriram que macrófagos poderiam participar do fenômeno de cicatrização durante lesão feita com um bisturi na pele dorsal de porquinhos da Índia. Após a efetivação da lesão experimental, estes autores causaram monocitopenia (diminuição dos níveis de monócitos sanguíneos) com injeção subcutânea de acetato de hidrocortisona e com a utilização de um anticorpo antimacrófagos. Usando este procedimento, com uma série de grupos controles apropriados, estes autores demonstraram que nos animais monocitopênicos e com depleção de macrófagos, os níveis de fibrina foram elevados e que a eliminação de fibrina, neutrófilos e detritos do processo lesivo foi retardada. O aparecimento e a proliferação de fibroblastos durante o desenrolar da lesão foram mais lentos nos animais com depleção de macrófagos. Baseados nesses resultados, os mesmos autores sugeriram um papel fundamental para macrófagos

durante a fase de cicatrização de lesões feitas por bisturi em porquinhos da Índia.

No SNC, existem evidências na literatura de que a atividade pode ser benéfica aos processos de reparo e regeneração<sup>30</sup>. O aparente paradoxo levou alguns autores a sugerirem que existe um conflito entre a inflamação que é prejudicial aos mecanismos de manutenção, reparo e regeneração do tecido neural e aquela necessária a estes propósitos<sup>4</sup>.

Em uma revisão recente, Schwartz *et al.* (2001)<sup>4</sup> relataram que macrófagos podem ser de fundamental importância para os mecanismos de reparo e regeneração, mas que no SNC a atividade destas células seria inibida por um ambiente hostil à regeneração. Em outro estudo, a aplicação local de macrófagos ativados derivados do sistema nervoso periférico, à ME de ratos que sofreram transecção medular, propiciou recuperação motora parcial nestes ratos que, de outro modo, ficariam paraplégicos e a recuperação funcional manifestou-se pela aquisição parcial de atividade motora<sup>30</sup>.

Nos estudos mencionados acima, acredita-se que a fagocitose de mielina sofrendo degeneração, bem como a síntese ou indução da síntese de fatores de crescimento, poderiam explicar o papel dos macrófagos nos mecanismos de reparo e regeneração no SNC e SNP<sup>30</sup>. Acredita-se que a atividade inflamatória no SNC tenha sido restringida durante o processo evolutivo, a fim de proteger o parênquima neural de lesão subsequente a uma resposta inflamatória exacerbada<sup>4</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem diversas evidências na literatura que mostram que, embora os mecanismos inflamatórios participem dos fenômenos de reparação tecidual, também, estão envolvidos em processos de degeneração secundária em doenças agudas e crônicas do SNC.

## SUMMARY

### INFLAMMATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASE

Rafael Rodrigues LIMA, Ana Maria Rabelo COSTA, Renata Duarte de SOUZA e Wallace GOMES-LEAL.

**Objective:** to describe the performance of the inflammatory process in neurodegenerative disease, with emphasis in the two main involved cellular types: neutrophil and macrophage. **Method:** through bibliographical search in the databases PUBMED/ MEDLINE. **Final Considerations:** diverse evidences in literature exist showing that even so the inflammatory mechanisms participate of the phenomena of tecidual repairing, also are involved in processes of secondary degeneration in acute and chronic disease of the central nervous system.

**KEY WORDS:** neutrophils, macrophages, neurodegeneration.

## REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A.K.; JANEWAY, C.A., JR. Immunology: Improving on Nature in the Twenty-First Century. *Cell* 2000; 100:129-138.
2. GOMES-LEAL, W. *Inflamação Aguda, Resposta Glial e Degeração Axonal em um Modelo de Excitotoxicidade na Medula Espinhal*. 2002. 197f. Tese (Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Área de concentração em Neurociências) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.
3. WYSS-CORAY, T.; MUCKE, L. Inflammation in Neurodegenerative Disease - a Double Edged Sword. *Neuron* 2002; 35:419-432.
4. SCHWARTZ, M.; MOALEM, G. Beneficial Immune Activity after Cns Injury: Prospects for Vaccination. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 113:185-192.
5. MATYSZAK, M.K. Inflammation in the Cns: Balance between Immunological Privilege and Immune Responses. *Progress in Neurobiology* 1998; 56:19-35.
6. BOLTON, S.J.; PERRY, V.H.; Differential Blood-Brain Barrier Breakdown and Leucocyte Recruitment Following Excitotoxic Lesions in Juvenile and Adult Rats. *Experimental Neurology* 1998; 154:231-240.
7. SCHNELL, L.; FEARN, S.; KLASSEN, H.; SCHWAB, M.E.; PERRY, V.H. Acute Inflammatory Responses to Mechanical Lesions in the Cns: Differences between Brain and Spinal Cord. *European Journal of Neuroscience* 1999; 11:3648-3658.
8. GOMES-LEAL, W.; CORKILL, D.J.; PICANÇO-DINIZ, C.W. Systematic Analysis of Axonal Damage and Inflammatory Response in Different White Matter Tracts of Acutely Injured Rat Spinal Cord. *Brain Research* 2005; 1066:57-70.
9. POPOVICH, P.G.; GUAN, Z.; WEI, P.; HUITINGA, I.; VAN ROOIJEN, N.; STOKES, B.T. Depletion of Hematogenous Macrophages Promotes Partial Hindlimb Recovery and Neuroanatomical Repair after Experimental Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology* 1999; 158:351-365.
10. POPOVICH, P.G.; HICKEY, W.F. Bone Marrow Chimeric Rats Reveal the Unique Distribution of Resident and Recruited Macrophages in the Contused Rat Spinal Cord. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2001; 60:676-685.
11. POPOVICH, P.G.; GUAN, Z.; MCGAUGHY, V.; FISHER, L.; HICKEY, W.F.; BASSO, D.M. The Neuropathological and Behavioral Consequences of Intraspinal Microglial/Macrophage Activation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2002; 61:623-633.
12. GOMES-LEAL, W.; CORKILL, D.J.; FREIRE, M.A.M.; PICANÇO-DINIZ, C.W.P.; PERRY, V.H. Astrocytosis, Microglia Activation, Oligodendrocyte Degeneration and Pyknosis Following Acute Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology* 2004; 190:456-467.
13. BLIGHT, A.R. Effects of Silica on the Outcome from Experimental Spinal Cord Injury: Implication of Macrophages in Secondary Tissue Damage. *Neuroscience* 1994; 60:263-273.
14. TAOKA, Y.; OKAJIMA, K.; UCHIBA, M.; MURAKAMI, K.; KUSHIMOTO, S.; JOHNO, M.; NARUO, M.; OKABE, H.; TAKATSUKI, K. Role of Neutrophils in Spinal Cord Injury in the Rat. *Neuroscience* 1997; 79:1177-1182.
15. TAOKA, Y.; OKAJIMA, K. Spinal Cord Injury in the Rat. *Progress in Neurobiology* 1998; 56:341-358.
16. TATOR, C.H.; FEHLINGS, M.G. Review of the Secondary Injury Theory of Acute Spinal Cord Trauma with Emphasis on Vascular Mechanisms. *Journal of Neurosurgery* 1991; 75:15-26.
17. TRAVLOS, A.; ANTON, H.A.; WING, P.C. Cerebrospinal Fluid Cell Count Following Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:293-296.
18. GORDON, S. Macrophage Function Disorders. *Encyclopedia of Life Sciences* 2001; 1:1-11.
19. HERMANN, G.E.; ROGERS, R.C.; BRESNAHAN, J.C.; BEATTIE, M.S. Tumor Necrosis Factor-Alpha Induces Cfos and Strongly Potentiates Glutamate-Mediated Cell Death in the Rat Spinal Cord. *Neurobiology of Disease* 2001; 8:590-599.
20. CARLSON, S.L.; PARRISH, M.E.; SPRINGER, J.E.; DOTY, K.; DOSSETT, L. Acute Inflammatory Response in Spinal Cord Following Impact Injury. *Experimental Neurology* 1998; 151:77-88.
21. DIJKSTRA, C.D.; DOPP, E.A.; HUITINGA, I.; DAMOISEAUX, J.G. Macrophages in Experimental Autoimmune Diseases in the Rat: A Review. *Current Eyes Research* 1992; 11:75-79.
22. TRAPP, B.D.; BO, L.; MORK, S.; CHANG, A. Pathogenesis of Tissue Injury in Ms Lesions. *Journal of Neuroimmunology* 1999; 98:49-56.
23. REID, D.M.; PERRY, V.H.; ANDERSSON, P.B.; GORDON, S. Mitosis and Apoptosis of Microglia in Vivo Induced by an Anti-Cr3 Antibody Which Crosses the Blood-Brain Barrier. *Neuroscience* 1993; 56:529-533.
24. POPOVICH, P.G.; WEI, P.; STOKES, B.T. Cellular Inflammatory Response after Spinal Cord Injury in Sprague-Dawley and Lewis Rats. *Journal Compendido Neurology* 1997; 377:443-464.
25. BRACKEN, M.B. The Use of Methylprednisolone. *Journal of Neurosurgery* 2000; 93:340-341.
26. BRACKEN, M.B. Methylprednisolone and Spinal Cord Injury. *Journal of Neurosurgery* 2002; 96:140-142.
27. YAM, P.S.; PATTERSON, J.; GRAHAM, D.I.; TAKASAGO, T.; DEWAR, D.; MCCULLOCH, J. Topographical and Quantitative Assessment of White Matter Injury Following a Focal Ischaemic Lesion in the Rat Brain. *Brain Research* 1998; 2:315-322.
28. STREIT, W.J.; SEMPLE-ROWLAND, S.L.; HURLEY, S.D.; MILLER, R.C.; POPOVICH, P.G.; STOKES, B.T. Cytokine Mrna Profiles in Contused Spinal Cord and Axotomized Facial Nucleus Suggest a Beneficial Role for Inflammation and Gliosis. *Experimental Neurology* 1998; 152:74-87.
29. LEIBOVICH, S.J.; ROSS, R. The Role of the Macrophage in Wound Repair. A Study with Hydrocortisone and Antimacrophage Serum. *American Journal of Pathology* 1975; 78:71-100.
30. RAPALINO, O.; LAZAROV-SPIEGLER, O.; AGRANOV, E.; VELAN, G.J.; YOLE, E.; FRAIDAKIS, M.; SOLOMON, A.; GEPSTEIN, R.; KATZ, A.; BELKIN, M.; HADANI, M.; SCHWARTZ, M. Implantation of Stimulated Homologous Macrophages Results in Partial Recovery of Paraplegic Rats. *Nature Medicine* 1998; 4:814-821.

**Endereço para correspondência**

Rafael Lima

Conjunto Panorama XXI Quadra 31 Casa 17

Nova Marambaia CEP 66625-010 Belém – Pará – Brasil

Tel: (91) 8137-0833 e-mail: rafalima@ufpa.br