

Choque neurogênico: manejo clínico e suas particularidades na sala de emergência

Neurogenic Shock: Clinical Management and Particularities in an Emergency Room

Daniel Damiani¹

¹Médico emergencista, biomédico, professor de pós-graduação em neurociências da Universidade Anhembi Morumbi, pós-graduação em urgências e emergências do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Address for correspondence Daniel Damiani, MD, Rua Bela Cintra, 2.117, ap. 9, São Paulo, SP, Brazil CEP: 01415-000 (e-mail: dani.neurocirurgia@gmail.com).

Arq Bras Neurocir 2018;37:196–205.

Resumo

Palavras-Chave

- ▶ choque neurogênico
- ▶ choque medular
- ▶ cuidados intensivos
- ▶ trauma raquimedular
- ▶ traumatismo cranioencefálico
- ▶ neurotrauma

Abstract

Keywords

- ▶ neurogenic shock
- ▶ spinal shock
- ▶ intensive care
- ▶ spinal cord injury
- ▶ head trauma
- ▶ neurotrauma

O impacto do choque neurogênico na traumatologia não é desprezível. Trata-se de uma condição importante, associada a lesão do neuroeixo, podendo ser medular e/ou cerebral. O conhecimento de sua fisiopatologia vem aumentando, permitindo assim a redução de sua morbimortalidade com intervenções mais precisas e eficazes já na sala de emergência. Neste artigo de revisão, o autor apresenta informações atuais sobre o manejo do choque neurogênico na sala de emergência, destacando medidas neuroprotetoras que impactem positivamente em sua evolução. Diversas medidas farmacológicas ainda são questionáveis, necessitando novos estudos prospectivos e aleatórios. O momento adequado da intervenção neurocirúrgica também é discutível. Claramente, as medidas iniciais realizadas na sala de emergência são fundamentais para garantir condições adequadas a neuroplasticidade e reabilitação neuronal.

In traumatology, the neurogenic shock has a strong impact. It is an important condition, associated with lesions in neuroaxis and can be medullar and/or cerebral. In the last years its pathophysiology has been better understood, allowing a reduction in the morbimortality with more precise and efficacious interventions already in the emergency room. In this review article, the author presents the current aspects about the management of neurogenic shock, highlighting neuroprotective measures that improve outcome. Many pharmacologic interventions are still questionable needing more prospective studies to know their real value. Also questionable is the better moment to neurosurgical intervention. Quite clearly, the initial proceedings in the emergency room are fundamental to guarantee adequate conditions for neuroplasticity and neuronal rehabilitation.

received
April 13, 2016
accepted
May 10, 2016
published online
Outubro 25, 2016

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584887>.
ISSN 0103-5355.

Copyright © 2018 by Thieme Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms



Introdução

As lesões traumáticas ao neuroeixo são uma das maiores causas de morbimortalidade observadas na sala de emergência dos centros de referência em trauma. A incidência anual varia entre 15 e 52 casos por milhão de pessoas no mundo. Cerca de 80% são homens jovens entre 15 e 35 anos de idade, sendo apenas 5%, em crianças. O acometimento funcional neurológico é frequentemente encontrado, e os mais comuns são a tetraplegia (53%) e a paraplegia (42%). A lesão traumática pode causar o choque medular apresentando-se frequentemente em lesões acima de T6, com choque neurogênico devido à perda do controle autonômico simpático. Classicamente, o choque neurogênico possui uma tríade: hipotensão arterial, bradicardia e disreflexia autonômica.^{1,2}

O choque é a expressão clínica da incapacidade vascular em adaptar-se à demanda de oxigênio tecidual. Trata-se de uma condição frequente e grave que coloca em risco a integridade dos órgãos nobres, com elevada taxa de mortalidade se não agudamente revertida. Esses pacientes necessitam de cuidados intensivos nas primeiras fases do tratamento. O diagnóstico do choque é dado pelos sinais clínicos, hemodinâmicos e bioquímicos do paciente. O valor de pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mm Hg e/ou pressão arterial média (PAM) inferior a 70 mm Hg são critérios considerados no choque de qualquer origem. Outros sinais clínicos incluem a presença de pele fria e pegajosa ou mesmo quente e seca, dependendo da fase do choque circulatório encontrado; débito urinário reduzido (< 0,5 mL/kg/h) representando hipoperfusão renal; e estado mental alterado, podendo haver confusão, sonolência, obnubilação, torpor e coma. As alterações laboratoriais atualmente mais significativas para o diagnóstico e, de certa forma, prognóstica, incluem: hiperlactatemia (indicativa de anaerobiose tissular), aumento da proteína C reativa e da pró-calcitonina. Marcadores de lesões de órgãos nobres são considerados: creatinina, ureia, bilirrubinas e tempos de coagulação.³⁻⁵

A fisiopatologia do choque inclui uma variedade de mecanismos: hipovolemia (perda fluida por sangramentos, diarreias, vômitos, febre); fatores cardiogênicos (arritmias, isquemias miocárdicas, dilatações ventriculares anômalas, valvulopatias); fatores obstructivos (tamponamento cardíaco, derrame pericárdico, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax hipertensivo) ou fatores distributivos (a considerar: incapacidade de controle adequado do tônus vascular para a demanda metabólica tissular, sendo exemplos a anafilaxia, sepsis e as lesões neurológicas que comprometam a resposta adequada do sistema nervoso autônomo simpático). A história clínica é peça fundamental para o diagnóstico do tipo de choque: os traumas geralmente possuem o componente hipovolêmico, podendo estar associados ao choque neurogênico nas lesões do neuroeixo ou mesmo cardiogênico nas lesões de estruturas torácicas.⁵

O manejo adequado do choque neurogênico tem sido alvo de investigação. A estabilização da coluna vertebral, garantia de ventilação adequada, ressuscitação volêmica e o uso de vasopressores são etapas fundamentais para um melhor

prognóstico do paciente. Ainda não se sabe o real efeito das medidas neuroprotetoras disponíveis: a descompressão cirúrgica de emergência está bem indicada aos pacientes com piora clínica evidente, mas há certa dúvida sobre o momento ideal da cirurgia descompressiva nos pacientes que chegam à emergência sem piora evidente de sua condição neurológica. A contra-indicação ao uso de opioides na lesão medular também parece consenso. O uso de corticoides está contra-indicado após estudo controlado e prospectivo de grande impacto (NASCIS III). A utilização do magnésio, riluzol, anti-inflamatórios não esteroidais, estrógeno, progesterona, minociclina, eritropoetina e hipotermia induzida ainda não está bem estabelecida no choque neurogênico.⁶⁻⁸

Objetivos

O autor descreve os conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia do choque neurogênico bem como seus critérios diagnósticos e suas particularidades em seu manejo clínico na sala de emergência.

Metodologia

Artigo de revisão bibliográfica utilizando como ferramentas de busca: PubMed (base de dados do National Institute of Health), SciELO, LILACS e Cochrane. As palavras-chave utilizadas foram: *neurogenic shock, spinal shock, medullar trauma, intensive care, neurotrauma, spinal cord injury e head trauma*. Foram selecionados os artigos mais recentes disponíveis, levando em conta suas citações e seus respectivos impactos.

Desenvolvimento

Epidemiologia

As lesões medulares – representadas por acidentes automobilísticos (48,8%), lesões nos esportes de contato (12%), agressões e quedas (40%) – que se apresentam com choque neurogênico são importantes causas de disfunção cardiovascular. As lesões medulares não traumáticas são representadas por doenças vasculares (25%), tumores (25%), doenças inflamatórias (20%) e estenose espinhal (19%). As alterações cardiovasculares no choque neurogênico chegam a representar 40% das causas de óbito desses pacientes na fase aguda (com seu pico de incidência até o quarto dia após o trauma), sendo representadas pela fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia supraventricular paroxística, insuficiência cardíaca, aterosclerose, taquicardia ventricular, cardiomiopatia, bradiarritmias, bloqueio atrioventricular e cardiomiopatia de Takotsubo. Os pacientes classificados como ASIA (American Spine Injury Association) A ou B (comprometimento motor completo) apresentam bradicardia em quase 100% dos casos e hipotensão sistólica em 60%, com necessidade de drogas vasoativas em 35% deles. Cerca de 15 a 20% desses evoluem com parada cardiorrespiratória. Nos pacientes classificados como ASIA C e D, a bradicardia ocorre em 35 a 70% dos casos, sendo raros os casos que apresentam hipotensão arterial. Lesões medulares toracolombares desenvolvem

bradicardia em cerca de 12 a 35% dos casos. A prevalência de lesões acima de T6 que podem apresentar disautonomia varia entre 48 e 90% dos casos, sendo a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar complicações potencialmente fatais, em especial, nos primeiros 7 a 10 dias após o trauma.^{1,2,9-11}

Neuroanatomia e Fisiopatologia

Diversas regiões supratentoriais, tais como o córtex da ínsula, córtex medial pré-frontal, hipotálamo, e núcleos do tronco encefálico, são responsáveis pelas funções autonômicas. Didaticamente representadas pelo sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, estas fibras controlam os sinais vitais, adequando-os conforme a demanda ambiental. As fibras parassimpáticas chegam até o colo transverso através do nervo vago, innervando coração, brônquios, trato digestório e glândulas por fibras pré-ganglionares longas e pós-ganglionares curtas. Não há fibras parassimpáticas direcionadas aos vasos sanguíneos periféricos. Já o sistema nervoso autônomo simpático parte com fibras curtas pré-ganglionares até uma cadeia de gânglios paravertebrais que desce paralelamente à medula espinal torácica e lombar (T1-L2), emitindo fibras longas pós-ganglionares. Estas fibras, por sua vez, innervam a grande

maioria das vísceras, incluindo coração e musculatura lisa vascular (►Fig. 1).

O conceito de lesão em duas etapas foi descrito por volta de 1900 por Allen. Uma primeira lesão ocorre imediatamente após o trauma, seguida por lesões secundárias, desencadeadas pela lesão mecânica primária, resultando em danos microvasculares, edema, desmielinização, isquemia, excitotoxicidade, alterações eletrolíticas, produção de radicais livres, inflamação e apoptose tardia. A região imediatamente ao redor do local lesado é considerada penumbra isquêmica, com possível restauração funcional (►Fig. 2).¹¹ Kaptanoglu et al. observaram que a melatonina, o propofol, eritropoetina e tiopental podem impedir a peroxidação lipídica logo após a lesão em modelos experimentais. Os opioides são potencialmente letais às células lesionadas, causando bloqueio da microcirculação e dificultando a restauração funcional por atuarem como neurotransmissores em receptores kappa. Em diversos modelos, incluindo estudos de fase I em humanos, o uso de naloxona (antagonista opioide) melhora a recuperação funcional medular.¹²⁻¹⁴ Após o trauma raquimedular, além dos déficits sensoriais e motores observados, as disautonomias são típicas do choque neurogênico. A perda do controle autonômico simpático sobre o parassimpático é responsável pela grande maioria dos sintomas que

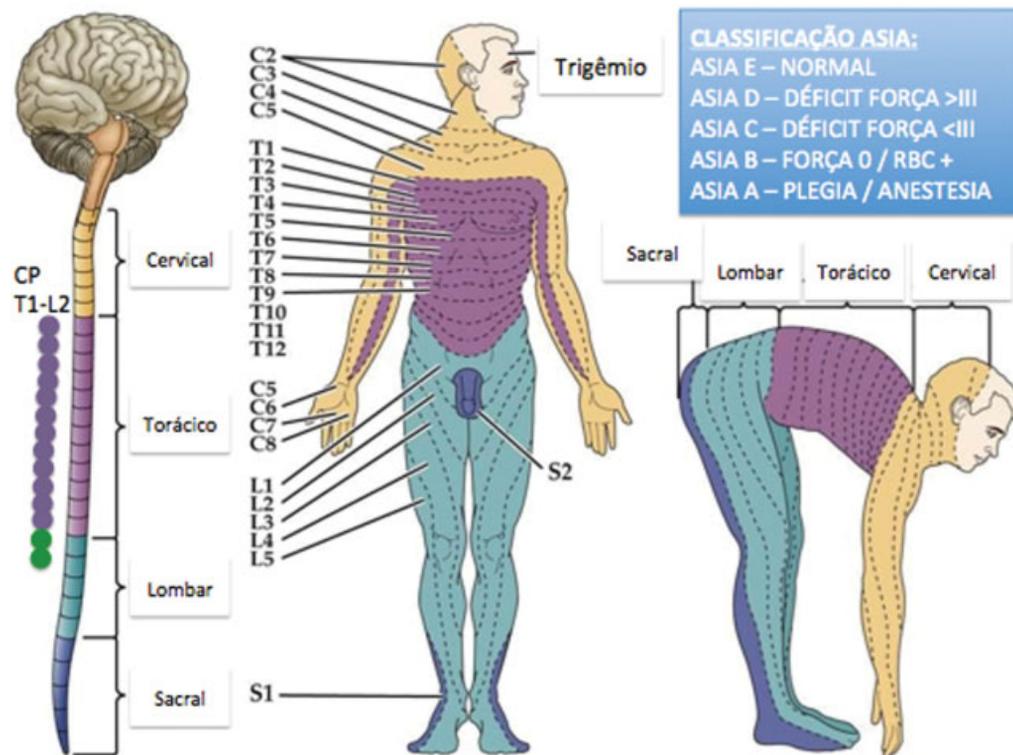


Fig. 1 Segmentos medulares separados didaticamente em cervicais (C1-C8), torácicos (T1-T12), lombares (L1-L5) e sacrais (S1-S2), e seus territórios de inervação sensitiva e motora. É muito importante na avaliação neurológica inicial delimitar o nível sensitivo e motor da lesão, testando seus respectivos territórios. A figura também mostra a classificação atualmente utilizada pela ASIA para determinar a intensidade, gravidade e prognóstico da lesão neurológica. O nível sensitivo é determinado pelo tato protopático e dor observados no segmento mais caudal, presente bilateralmente, em ambos os hemisferos. O nível motor é determinado pelos miôtomos testados: utiliza-se a classificação do Medical Research Council Scale for Muscle Strength para graduar a força presente: músculos com força grau III, IV ou V são considerados normais. Abreviações: ASIA, escala da American Spinal Injury Association; CP, cadeia de gânglios paravertebrais; RBC +, presença do reflexo bulbocavernoso.

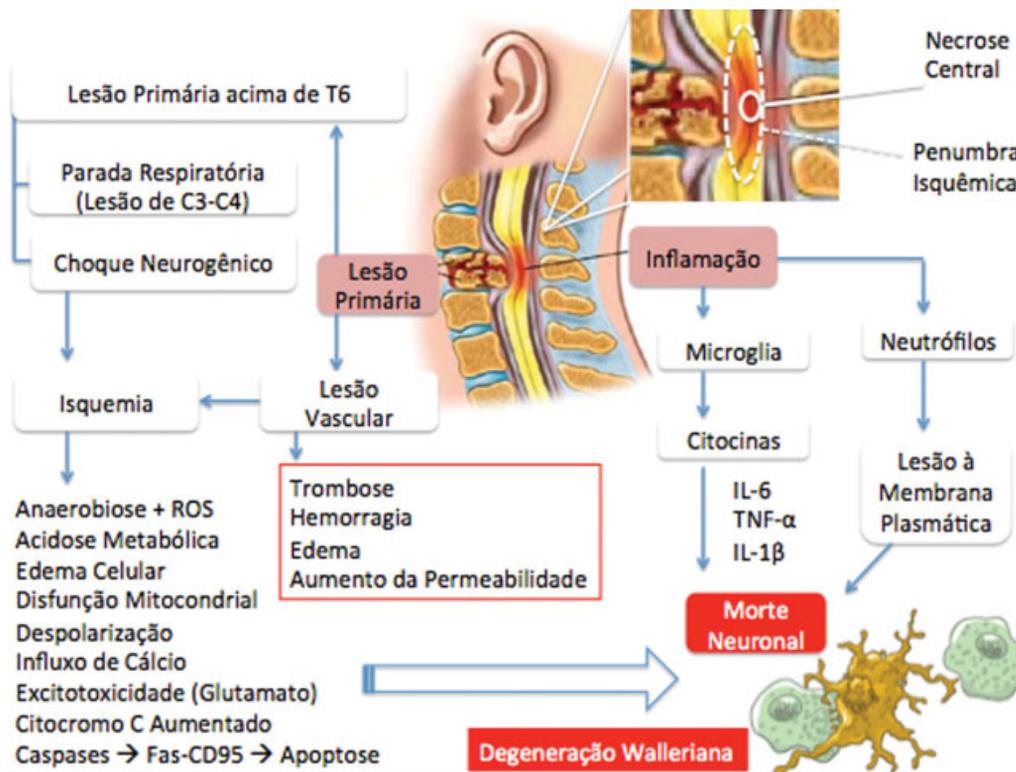


Fig. 2 Fisiopatologia da lesão raquimedular. No momento da lesão há morte celular caracterizando a lesão primária. Imediatamente após a lesão primária, o processo inflamatório inicia lesões secundárias (zona de penumbra) reversíveis com liberação de citocinas, aumento da permeabilidade capilar, edema, trombose e ativação de micróglia e de neutrófilos. Na presença do choque neurogênico, há hipotensão, bradicardia e poiquilotermya devido a disautonomia simpática originada pelo trauma. A hipoperfusão microvascular acentuada pela hipotensão sistólica inicia uma cascata de respostas ao metabolismo anaeróbico tissular: acidose metabólica, formação de lactato, neoglicogênese, disfunção mitocondrial com liberação de citocromo C, ativação de caspases (indução à apoptose) e despolarização celular anômala com influxo de cálcio, ativação de canais NMDA e morte celular por excitotoxicidade. O resultado dessas mortes celulares é observado pela degeneração walleriana com perda funcional. Adaptado de Yilmaz, Kaptanoglu. World J Orthop 2015;6(1):42-55.¹¹

determinam o choque neurogênico. O descontrole cardiovascular e respiratório é o mais temido. Parâmetros como pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, secreção de glândulas, controle térmico, broncodilatação e resistência vascular periférica ficam alterados. Durante o choque neurogênico, há um predomínio do sistema parassimpático sobre o simpático, podendo levar o paciente à morte.^{1,15}

A hipotensão arterial bem como a hipotensão ortostática melhoram em torno de alguns dias ou semanas, graças aos mecanismos compensatórios que incluem: atividade da musculatura esquelética, espasticidade, aumento do tônus muscular, ressurgimento dos reflexos simpáticos medulares (reajustando os níveis de catecolaminas) e readaptação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹

Choque Medular versus Choque Neurogênico

Durante a fase aguda que se segue ao trauma raquimedular, ocorre uma estimulação maciça simpática, mediada por receptores alfa-adrenérgicos. Agudamente, ocorre aumento da pressão arterial sistêmica, bradicardia ou taquiarritmia reflexa. Essa resposta aguda simpática ocorre devido à liberação de noradrenalina e adrenalina da camada medular da glândula suprarenal, em resposta ao trauma como também à desconexão dos neurônios supraespinhais simpáticos.

Após 3 a 4 minutos, o parassimpático predomina, com vasodilatação cutânea, venodilatação, redução do retorno venoso, hipotensão arterial sistêmica, bradicardia com bradiarritmias e bloqueios nodais atrioventriculares devido à perda do tônus simpático e ausência de estímulo inotrópico. O paciente ainda apresenta hipotermia. O choque neurogênico portanto, é causado por desconexão entre os centros supraespinhais simpáticos e seus órgãos-alvo (lesão medular alta), cursando com hipotensão arterial sistêmica, bradicardia e vasodilatação periférica. A denominação choque medular refere-se ao evento transitório que se segue após o trauma, com suspensão dos reflexos medulares abaixo do nível da lesão. O choque medular foi descrito pela primeira vez por Whytt, em 1750, sendo introduzido à literatura por Hall, em 1841. O choque medular é caracterizado por déficit sensorial, paralisia flácida, ausência dos reflexos medulares e alterações da termorregulação abaixo do nível da lesão. Se a lesão medular for topograficamente elevada (cervical e/ou torácica), pode cursar com comprometimento respiratório, tetraplegia, anestesia e choque neurogênico com síndrome de Horner ipsilateral associada. Nas lesões torácicas mais baixas, comumente, não haverá comprometimento respiratório e/ou sinais de choque neurogênico. O choque medular pode durar dias ou semanas, com média de 4 a 12 semanas

para sua resolução. Clinicamente verificamos o retorno das funções medulares com o reaparecimento do reflexo bulbocavernoso, como também dos reflexos osteotendinosos profundos; alguns autores consideram que o retorno do controle vesical voluntário marca o fim da fase de choque medular.¹ Ditunno descreve o choque medular em quatro fases: (1) arreflexia ou hiporreflexia, as primeiras 24 horas; (2) retorno de alguns reflexos, 1 a 3 dias; (3) hiperreflexia reflexa precoce, 4 dias a 1 mês; (4) espasticidade, 1 a 12 meses (–Fig. 3).¹⁶

Apresentação Clínica

Lesões que envolvam somente os três primeiros segmentos cervicais medulares necessitam de suporte ventilatório imediato por perda do *drive* supraespinal excitatório, interrompendo a função dos neurônios motores do nervo frênico. Nas lesões abaixo de C3, os pacientes apresentam sintomas de comprometimento do sistema nervoso autônomo, incluindo a possibilidade de parada cardiorrespiratória alguns minutos após a lesão.

Na sala de emergência, o paciente apresenta classicamente: paralisia flácida, bradicardia e hipotensão arterial sistólica (PAS < 90 mm Hg) em posição ortostática. A incapacidade de esvaziamento vesical também é uma característica clínica importante. Nesse momento, o emergencista deve estar atento para a possibilidade de choque neurogênico já que, comumente, esses sintomas são verificados em pacientes que

também apresentem choque hemorrágico e/ou hipovolêmico concomitantes, vítimas de politraumas.¹⁷ Na prática clínica, no entanto, é fundamental a tomografia computadorizada para seu diagnóstico. Segundo os dados publicados no Trauma Audit and Research Network Database, o choque neurogênico correlaciona-se às lesões cervicais em 19,3% dos casos, às lesões da medula torácica em 7% e lombares em 3%.^{10,17}

Controle Pressórico e Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SSIADH)

A monitoração intensiva dos sinais vitais é necessária para manutenção da pressão arterial média em torno de 80 a 90 mm Hg, seja com expansão volêmica, seja com drogas vasoativas. Após estabilização cirúrgica da fratura, os pacientes devem ser submetidos a elevações graduais do decúbito: preconiza-se uma elevação de 10 graus ao dia com monitoração constante dos parâmetros hemodinâmicos. Quando o paciente tolerar uma elevação de 40 graus de decúbito, a cadeira de rodas passa a ser uma opção para locomoção. Algumas vezes, há persistência da hipotensão ortostática, sendo necessária a administração de fludrocortisona ou agonistas alfa-adrenérgicos; a utilização de eritropoetina e desmopressina (dDAVP) são tratamentos adjuvantes neste contexto.¹ O volume urinário fica reduzido nos primeiros dias após a lesão, muito provavelmente devido à SSIADH. Após o terceiro dia, há uma diurese muito aumentada, podendo alcançar 5 a 6 litros por dia,

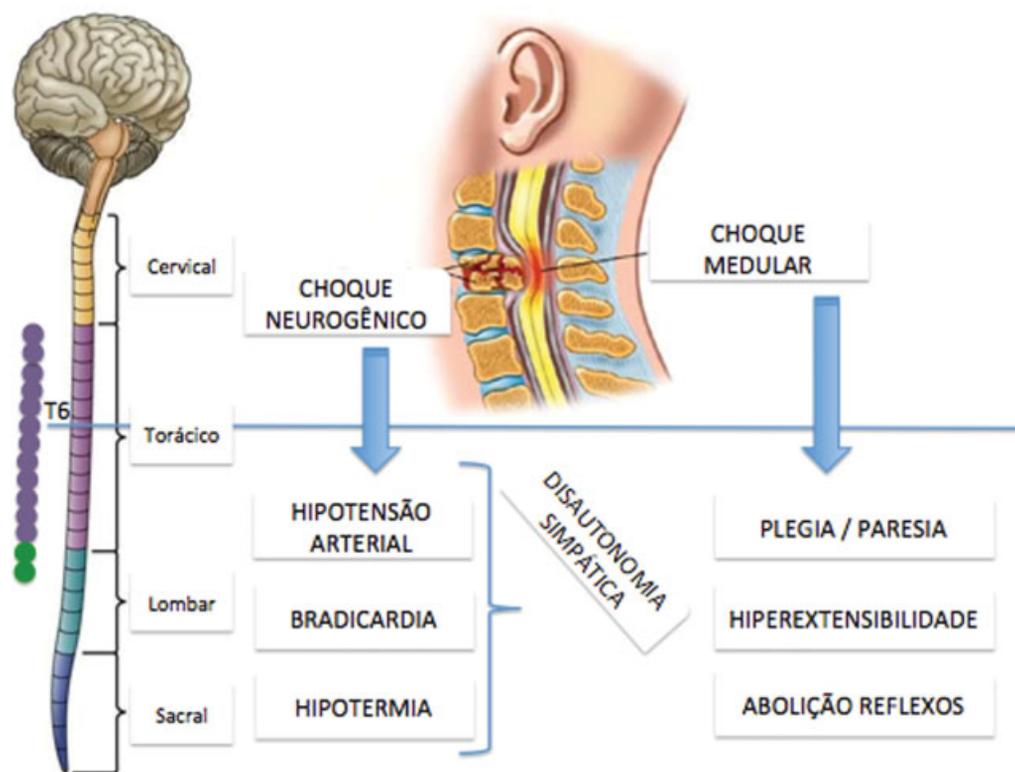


Fig. 3 O choque neurogênico é resultado, na grande maioria das vezes, da lesão medular alta (acima de T6) que cursa com choque medular: plegia ou paresia, hiperextensibilidade e hipo ou arreflexia osteotendinosa profunda e cutânea superficial abaixo da lesão. Também há relatos de traumas à medula espinal lombar.

erroneamente associada à necrose tubular aguda decorrente do choque apresentado logo após o trauma. Atenção deve ser dada para o volume da diurese bem como para a natremia do paciente.¹⁸

Arritmias Cardíacas

A presença de arritmia cardíaca está diretamente relacionada à gravidade da lesão neurológica. A bradicardia sinusal é a arritmia mais comumente observada após o choque neurogênico, podendo ocorrer nas primeiras 2 a 3 semanas após a lesão neurológica. A perda do controle supraespinal origina uma persistente bradicardia sinusal. No entanto, não apenas essa arritmia tem sido descrita, mas também bradiarritmias ventriculares, podendo levar à parada cardiorespiratória e à necessidade de uso de marca-passos transvenosos; fibrilações atriais, taquiarritmias supraventriculares, bloqueios atrioventriculares e *flutter* atrial também são relacionados a disautonomias.¹

Sistema Respiratório

As lesões à caixa torácica são responsáveis pela redução da expansibilidade torácica. No entanto, como no choque neurogênico há desaferentação simpática, qualquer estímulo às vias aéreas, tais como aspirações (estímulo vagal), provoca bradicardia acentuada, podendo levar à parada cardiorespiratória. Quando houver a necessidade de manipulação das vias aéreas, preconiza-se o uso de anticolinérgicos para redução do risco de instabilidade hemodinâmica.¹⁹⁻²¹ Harvey Williams Cushing, em 1903, descreveu a conexão existente entre a lesão do sistema nervoso central e as alterações respiratórias. Em 1908, W.T. Shanahan descreve 11 casos de edema agudo de pulmão como complicação de crises convulsivas. Qualquer lesão ao cérebro ou à medula espinal pode originar edema pulmonar, com maior taxa de mortalidade. Há uma correlação direta entre a redução da pressão de perfusão cerebral (PPC) e a redução da relação PaO₂/FiO₂. Acredita-se que o aumento da pressão intracraniana (PIC) causaria compressão e isquemia parenquimatosa, resultando na liberação de catecolaminas: gênese da disfunção pulmonar cérebro-induzida, perpetuando uma lesão endotelial que resultaria no aumento da permeabilidade capilar. A hiperresponsividade venular adrenérgica também se correlaciona com a gênese do edema pulmonar neurogênico, por possuir receptores alfa e β adrenérgicos. As zonas consideradas “gatilho” para a gênese do edema agudo pulmonar são o hipotálamo, tronco encefálico e a medula espinal, destacando-se as áreas A1 (medula ventrolateral), A5 (medula superior), núcleo do trato solitário e área postrema do assoalho do ventrículo IV.^{19,20}

Regulação Térmica

A lesão do sistema nervoso autônomo simpático cria uma situação de incapacidade de eliminar o calor corpóreo pelo suor. Os pacientes com lesão medular associada a quadros infecciosos chegam a apresentar hipertermias de 41 a 42°C, sem sudorese, e frequentemente referem sensação de frio, exacerbada pelos banhos diários.

Cuidados Cutâneos e Sensibilidade

Devido à perda da sensibilidade causada pela interrupção de fibras aferentes bem como pela hiperresponsividade dos receptores adrenérgicos periféricos, os pacientes não sentem as lesões ocasionadas pelo decúbito; por isso, devem ser movimentados pelo menos a cada 4 horas. Aos pacientes infectados ou mesmo com aumento da temperatura central, recomenda-se uma mudança de decúbito a cada 2 horas.^{1,2,18}

Sistema Genitourinário

Na fase inicial de choque medular, a bexiga fica atônica, flácida e muito distendida (bexiga neurogênica flácida). Após essa fase inicial de choque medular (que pode alcançar até 3 a 4 meses), os pacientes que sofreram lesões medulares cervicais e/ou torácicas, apresentam reflexo medular vesical, isto é, bexiga neurogênica espástica (uma espécie de liberação piramidal vesical), com incapacidade de retenção de qualquer volume urinário. Nas lesões à medula lombar e/ou sacral, a bexiga encontra-se flácida e atônica, representando uma lesão do neurônio motor inferior. A mortalidade atual por causas renais reduziu-se de 40% para 3 a 5% nas últimas décadas, com as manobras de esvaziamento vesical intermitente e o tratamento adequado das infecções urinárias.

Sistema Gastrointestinal

As úlceras gástricas causadas pelo estresse metabólico são frequentes. O íleo paralítico é observado clinicamente por ausência de ruídos hidroaéreos e incapacidade de eliminação das fezes, o que pode durar cerca de 1 a 2 semanas. Alguns cuidados devem ser tomados: evitar qualquer administração de sólidos e/ou líquidos nesse período de íleo paralítico com risco de vômitos e broncoaspirações. As dores anais após o retorno da contração do esfíncter anal refletem o desequilíbrio entre o controle autônomo simpático e parassimpático após a lesão medular.^{15,18,22}

Abordagem Inicial ao Paciente na Sala de Emergência

O suporte hemodinâmico precoce é o objetivo terapêutico para que não haja lesões de órgãos nobres. As diretrizes do Advanced Trauma Life Support (ATLS™) preconizam a garantia de uma via aérea segura com anterior estabilização da coluna cervical; portanto, mantendo o colar cervical durante toda a avaliação e manejo do paciente.²³⁻²⁶ A classificação de choque hipovolêmico/hemorragico, preconizada pelo ATLS™, deve ser observada com cautela na presença do choque neurogênico. A classificação atualmente proposta leva em consideração a pontuação da escala de coma de Glasgow, frequência cardíaca, respiratória e valores de pressão arterial sistólica, sabidamente alteradas em virtude do choque neurogênico. Mutschler et al. propõem uma classificação alternativa para esses casos, considerando os valores de *base excess* (BE) para as indicações de hemoderivados nos pacientes politraumatizados com lesões cerebrais e/ou medulares graves associadas. O BE reflete o estado de hipovolemia desses pacientes no momento da sua admissão na sala de emergência (→ Tabela 1).^{27,28}

Tabela 1 Novos parâmetros propostos por Mutschler et al (2014) para avaliação da necessidade de reposição de hemoconcentrados em salas de emergência onde estão pacientes politraumatizados com grave lesão neurológica associada

Classificação	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Choque	Ausente	Mínimo	Moderado	Grave
Base Excess (BE)	Zero a (-2)	> (-2) a (-6)	> (-6) a (-10)	> (-10)
Hemoconcentrados	Não	Considerar	Sim	Sim

Suporte Ventilatório

A administração de oxigênio deve ser imediatamente iniciada nos pacientes em choque, para que haja oferta adequada aos tecidos bem como à microcirculação, prevenindo também a hipertensão pulmonar. A oximetria de pulso possui inúmeras limitações e frequentemente não revela a situação real do paciente devido à vasoconstrição periférica presente; assim, a gasometria arterial é fundamental para avaliação dos reais parâmetros metabólicos daquele paciente. A persistência de hipoxemia, dispneia, rebaixamento do nível de consciência, fadiga da musculatura acessória ventilatória, acidose e cianose persistente são indicativos para entubação orotraqueal com ventilação pulmonar mecânica (VPM).⁵ No entanto, a entubação orotraqueal com laringoscopia e estímulo traqueal induz à bradicardia por reflexos vagovagais, podendo levar à parada cardiorrespiratória, em especial em hipoxêmicos. Em situações de choque neurogênico, não há resposta simpática opondo-se ao reflexo, sendo indicado o uso de atropina durante o procedimento.¹ A hipotensão muitas vezes observada durante e logo após os procedimentos invasivos de ventilação é decorrente da hipovolemia do paciente com redução súbita do retorno venoso e alteração da pressão intratorácica pela VPM; o uso de sedativos e hipnóticos deve ser feito na menor dose possível, reduzindo esse efeito hipotensor frequentemente observado.⁵ A utilização de succinilcolina durante a entubação orotraqueal deve ser evitada nos pacientes em choque neurogênico: esse bloqueador neuromuscular despolarizante pode induzir à parada cardiorrespiratória e hipocalemia devido à hipersensibilidade das membranas das células musculares. O uso de analgésicos narcóticos e anticolinérgicos deve ser restrito à menor dose possível.¹ Sabidamente, o uso de opioides nos primeiros 7 dias após o trauma, prejudica a reabilitação medular motora e propicia a formação de fibras hipersensíveis responsáveis pela dor neuropática.²⁹

A ressuscitação volêmica para reestabilização da perfusão da microcirculação é o objetivo inicial no tratamento do choque. Muitas vezes, um acesso vascular central permite uma resposta mais efetiva.⁵ O mnemônico VIP utilizado pelos norte-americanos faz alusão às preocupações iniciais do emergencista diante do paciente em choque: V (*Ventilatory Support* – suporte ventilatório), I (*Infusion* – ressuscitação com fluidos), P (*Pump* – administração de drogas vasoativas). A infusão de fluidos deve levar em conta: o tipo de fluido a ser administrado (as soluções cristaloides são as primeiras opções, os coloides ficam em segundo plano devido ao seu custo), a indicação e disponibilidade, não alterando o desfecho clínico significativamente; a velocidade de infusão (não

deve ultrapassar 300 a 500 mL em um período de 20 a 30 minutos). O objetivo da reposição volêmica é o aumento da PAS (≥ 120 mm Hg), débito urinário superior a 0,5 mL/kg/h, pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mm Hg e saturação venosa de oxigênio (veia cava superior) de 70%. O conceito de hipotensão permissiva não pode ser considerado na presença de lesão neurológica! O cuidado com a volemia deve ser tomado, e, se houver sinais de sobrecarga, está indicado o início da utilização de vasopressores.^{5,30,31} Nos pacientes em choque neurogênico que permanecem hipotensos e bradicárdicos (FC < 60 bpm), a administração de atropina (0,5 a 2 mg por hora) em infusão contínua deve ser considerada em associação às catecolaminas.^{1,2} Os agonistas adrenérgicos são as primeiras opções de drogas vasoativas no choque, visto que sua elevada potência e seu rápido início de ação com meia-vida curta facilitam seu ajuste. A noradrenalina é o vasopressor de escolha, possuindo propriedades predominantemente alfa-adrenérgicas (vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica) associadas à modesta ativação β -adrenérgica, auxiliando na função cardíaca. Sua administração resulta no aumento da PAS com quase nenhuma interferência na frequência cardíaca. A dose preconizada varia de 0,1 a 2 mcg/kg/min. A dopamina em baixas doses (5 a 10 mcg/kg/min) é um agonista predominantemente β -adrenérgico, mas em altas doses (>10 mcg/kg/min) é alfa-adrenérgico. No entanto, o efeito alfa-adrenérgico da dopamina é fraco, comparado ao da noradrenalina. As doses antigamente descritas como nefroprotetoras estão proscritas, não se utilizam mais doses de dopamina inferiores a 5 mcg/kg/min com esse intuito. Sua interferência no eixo hipotálamo-hipofisário, com aumento da prolactina e efeito imunossupressor, contraindica sua utilização. Estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo mostram que a dopamina não possui benefício, quando comparada aos vasopressores de primeira linha como noradrenalina e adrenalina, e ainda apresenta maior risco de arritmias cardíacas. A adrenalina em baixas doses é um potente agonista β -adrenérgico, sendo alfa-adrenérgico em doses mais elevadas. A opção pela noradrenalina é devida ao seu menor efeito arritmogênico, quando comparada à adrenalina, sendo esta última um agente de segunda linha.

Nas formas hiperdinâmicas do choque neurogênico os pacientes desenvolvem deficiência de vasopressina e, doses relativamente baixas (1 a 4 UI/h), apresentam excelente resposta no controle da pressão arterial. A meia vida da vasopressina é curta, de alguns minutos, sendo a terlipressina (seu análogo) uma segunda opção a ser considerada no choque neurogênico.⁵

Nos pacientes que apresentam sinais de insuficiência cardíaca associada ao choque, alguns agentes inotrópicos são boas opções para serem associadas às drogas de primeira escolha. A dobutamina é um potente agonista β -adrenérgico com menor interferência na frequência cardíaca quando comparada ao isoproterenol (β -agonista puro). A dose habitual de dobutamina é de 1 a 20 mcg/kg/min, aumentando assim a perfusão capilar independentemente de seus efeitos sistêmicos.³²

A classe de drogas que agem como sensibilizadores de cálcio, como o Levosimendan, atua primariamente na facilitação da ligação da troponina C por disponibilizar maior quantidade de cálcio para os miócitos. No entanto, essas drogas atuam também na musculatura lisa vascular como vasodilatadoras, pela abertura dos canais de potássio ATPase sensíveis, limitando sua utilização nos estados de choque.⁵

A bradiarritmia persistente, encontrada no choque neurogênico grave, pode ser revertida com administração de dopamina em bomba de infusão contínua (droga de primeira linha), seguida por outras opções, tais como: atropina e marca-passo transcutâneo, sendo estes últimos apenas indicados na ausência de resposta à dopamina. Os marca-passos transvenosos ficam reservados às bradiarritmias persistentes a longo prazo. Alguns estudos consideram o uso de aminofilina ou qualquer outra metilxantina como boas alternativas à bradicardia episódica.¹

O edema pulmonar neurocardiogênico possui duas formas de apresentação: (1) precoce, desencadeada poucos minutos até horas após o trauma; (2) tardia, apresenta-se 12 a 24 horas após o trauma. Em ambas, o paciente torna-se subitamente dispneico, taquipneico e hipoxêmico em poucos minutos, com escarro róseo e espumoso associado a estertores crepitantes. O paciente pode tornar-se febril, taquicárdico e hipertenso com leucocitose. Exame de raios X de tórax evidencia infiltrados opacos bilateralmente consistentes com SARA (síndrome da angústia respiratória aguda). O quadro resolve-se espontaneamente em 24 a 48 horas, desde que a PIC seja controlada. Na sala de emergência, é fundamental a diferenciação entre edema pulmonar cardiogênico e não-cardiogênico: os edemas não-cardiogênicos beneficiam-se de interferências farmacológicas no sistema nervoso autônomo simpático (por exemplo, bloqueadores alfa-adrenérgicos tais como clorpromazina e fentolamina), recomendando-se, nesses casos, a dosagem de catecolaminas séricas.¹⁹⁻²¹ A entubação orotraqueal protetora inclui a utilização de volume corrente entre 6 e 8 mL/kg com PEEP > 3 cmH₂O, e a extubação precoce deve ser feita assim que a escala de coma de Glasgow for maior que 10.^{19,20,33-35}

Profilaxia à trombose venosa profunda bem como ao tromboembolismo pulmonar são obrigatórias já no manejo clínico inicial do paciente. As estratégias não farmacológicas incluem a mobilização periódica do paciente no leito, utilização de meias compressivas pneumáticas e fisioterapia intensiva. As terapias farmacológicas incluem a utilização de heparina de baixo peso molecular mostra-se superior quando comparada à heparina não fracionada, e com menor risco de sangramentos. Assim que possível, a terapia anticoagulante parenteral deve ser substituída pela oral. Nos

pacientes que apresentam contraindicações absolutas ao uso de anticoagulantes, deve-se considerar a utilização de filtros de veia cava.¹

Prioridades do Paciente em Choque e Objetivos

Terapêuticos

Didaticamente, em essência, há quatro fases no tratamento do paciente em choque: **(1) fase de salvamento:** o objetivo é regularizar a pressão arterial do paciente em valores mínimos necessários para garantir a perfusão tecidual adequada associada à regularização da função miocárdica para essa perfusão mínima; a monitoração é mínima, restringindo-se muitas vezes a cateteres centrais venosos e/ou arteriais; as medidas para garantir uma boa ventilação, restauração volêmica, introdução de drogas vasoativas e bons procedimentos cirúrgicos de emergência são fundamentais para garantir a sobrevivência; **(2) fase de adequação:** medidas otimizadas para a adequada oxigenação tecidual; controle dos processos inflamatórios, disfunções mitocondriais e da ativação das caspases; as medidas de saturação venosa de oxigênio (SvO₂) e lactatemia auxiliam nas condutas; **(3) fase de estabilização:** preocupação com a disfunção de múltiplos órgãos após a estabilização hemodinâmica; **(4) fase de desmame:** melhora clínica geral do paciente, com a possibilidade de desmame gradual e progressivo da VPM, sedação e das drogas vasoativas.^{5,26,36}

Intervenção Neurocirúrgica

Furlan et al. realizaram uma revisão sistemática com 22 estudos clínicos, avaliando a segurança, o benefício, a viabilidade e a eficácia da intervenção neurocirúrgica precoce em traumatizados medulares para estabilizar e alinhar suas colunas vertebrais por meio de descompressão medular. Alguns estudos mostraram não haver diferença entre a cirurgia precoce (até 72 horas após o trauma) e a tardia (após estabilização clínica). No entanto, outras séries mostraram-se a favor da intervenção precoce, com menor tempo necessário para a recuperação das funções medulares bem como para a permanência hospitalar. Cengiz et al observaram, em um estudo randomizado controlado, que a cirurgia precoce melhora significativamente o escore da ASIA no pós-operatório precoce e tardio ao reduzir os insultos secundários causados pela lesão. Os pacientes submetidos à intervenção precoce apresentavam melhora dos escores da ASIA em 83,3% dos casos, enquanto os submetidos à intervenção tardia, 26,6%. Para os pacientes que apresentam piora neurológica evidente, a descompressão neurocirúrgica imediata está indicada.^{11,37,38}

Perspectivas Terapêuticas

À medida que o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do traumatismo raquimedular, incluindo o choque neurogênico e o choque medular, aumenta, novas estratégias terapêuticas são propostas com o intuito de otimizar a recuperação medular. As evidências clínicas e experimentais demonstram que o mecanismo de recuperação medular passa pela neuroplasticidade, com o brotamento dendrítico e axonal. Os estímulos físico e elétrico sabidamente

umentam a produção de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) e do AMPc (*3'-5'-cyclic adenosine monophosphate*), e atuam diretamente no estímulo à neuroplasticidade do sistema nervoso central e periférico. Atualmente se especula que os proteoglicanos de condroitinossulfato (PCS), constituintes principais da matriz extracelular do sistema nervoso, exerceriam um papel fundamental no processo de regeneração medular. Essas matrizes de PCS atuariam como mortais para o crescimento neuronal, sendo inibidoras da restauração funcional medular. Nesse contexto, Bradbury et al. sintetizaram uma enzima bacteriana denominada condroitinase ABC (chABC) e as administraram por via intratecal, observando que as vias corticoespinais não mais apresentavam retrações após as lesões e, ainda, facilitavam o brotamento com formações de redes colaterais na região da lesão. No entanto, como efeito colateral, observaram que havia formação de redes neuronais CGRP (*Calcium Gated Related Peptide*) dependentes, relacionadas a hiperalgesia e alodinia. Outra linha experimental leva em conta que bloqueadores da glicoproteína nogo-A facilitariam o brotamento bem como as reconexões neuronais após a lesão. Anticorpos monoclonais anti-nogo-A ou IN-1 são promissores. Por fim, as neurotrofinas aumentam a capacidade de neuroplasticidade no local da lesão e, ainda, possuem a facilidade de serem administradas através de um adenovírus que, por transporte retrógrado, atinge o local da lesão com o mínimo de trauma. As neurotrofinas em estudo incluem: NT3, NGF, BDNF e Peg-BDNF.^{39,40}

A metilprednisolona (glicocorticoide sintético), utilizada nos últimos 30 anos para redução do edema medular e cerebral, está proscrita. Os resultados de três grandes estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo – denominados NASCIS (*National Acute Spinal Cord Injury Studies*) I, II e III – revelaram não haver diferença, a longo prazo, entre os grupos que receberam metilprednisolona e o grupo placebo, com um agravante: os grupos que receberam metilprednisolona possuíam maiores taxas de mortalidade devido a infecções, embolias pulmonares e pneumonias graves com septicemias.^{6-8,41} Algumas drogas já foram testadas e apresentam resultados controversos na neuroproteção às lesões medulares, valendo citar: rilozol (bloqueador de canais de sódio voltagem dependentes – sem efeito neuroprotetor), estrógeno e progesterona (ambos sem qualquer efeito benéfico), magnésio (parece possuir algum efeito benéfico), minciclina, eritropoetina e hipotermia induzida (todas com resultados controversos), anticorpo anti-CD11d (ligante das integrinas CD11d-CD18 – parece possuir efeito na redução da migração de neutrófilos e macrófagos para a penumbra perilesional, redução da alodinia e da disautonomia, com aumento do brotamento dendrítico e axonal).^{11-14,42,43}

Conclusão

O diagnóstico de choque medular muitas vezes representa um desafio ao emergencista. Os pacientes politraumatizados graves apresentam-se hipotensos, hipovolêmicos e hipotérmicos, em princípio, devido a hipovolemia por hemorragias. O protocolo do ATLSTM preconiza a realização das medidas

básicas no exame primário que não devem ser negligenciadas: estabilização da coluna cervical é o primeiro passo, de maneira geral, em todos os pacientes politraumatizados. Uma vez feita a reposição volêmica adequada, a manutenção da hipotensão arterial com bradicardia e perfusão periférica adequada, com lesão craniana e/ou medular, devem apontar para a possível presença do choque neurogênico. A presença de lesões neurológicas continua sendo contraindicação absoluta à hipotensão permissiva, devendo sua PAS ser ≥ 120 mm Hg. O manejo do choque neurogênico possui algumas particularidades que devem ser consideradas: reversão das arritmias cardíacas (dopamina, atropina e marca-passo transcutâneo) podendo levar à morte súbita; manejo das vias aéreas (VPM protetora) evitando a descarga vasovagal e uso de paralisantes neuromusculares; controle hidroeletrolítico e infeccioso intensivo; uso de opiáceos restrito à menor dose possível devido a sua interferência na recuperação medular; uso precoce de drogas vasoativas evitando a precipitação do edema pulmonar neurogênico; profilaxia a úlceras de pressão e trombose venosa profunda; proteção gástrica; proteção à zona de penumbra isquêmica perilesional; e avaliação da indicação de descompressão neurocirúrgica. São estas particularidades que definem o prognóstico do paciente.

Referências

- 1 Popa C, Popa F, Grigorean VT, et al. Vascular dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life* 2010;3(3):275-285
- 2 Grigorean VT, Sandu AM, Popescu M, et al. Cardiac dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life* 2009;2(2):133-145
- 3 Furlan JC, Fehlings MG. Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurg Focus* 2008;25(5):E13
- 4 Casha S, Christie S. A systematic review of intensive cardiopulmonary management after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;28(8):1479-1495
- 5 Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369(18):1726-1734
- 6 Coleman WP, Benzel D, Cahill DW, et al. A critical appraisal of the reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *J Spinal Disord* 2000;13(3):185-199
- 7 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study*. *JAMA* 1997;277(20):1597-1604
- 8 Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000;93(1, Suppl)1-7
- 9 Hector SM, Biering-Sørensen T, Krassioukov A, Biering-Sørensen F. Cardiac arrhythmias associated with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2013;36(6):591-599
- 10 Krishna V, Andrews H, Varma A, Mintzer J, Kindy MS, Guest J. Spinal cord injury: how can we improve the classification and quantification of its severity and prognosis? *J Neurotrauma* 2014;31(3):215-227
- 11 Yılmaz T, Kaptanoğlu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. *World J Orthod* 2015;6(1):42-55

- 12 Kaptanoglu E, Sen S, Beskonakli E, et al. Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14(2): 114–122
- 13 Kaptanoglu E, Tuncel M, Palaoglu S, Konan A, Demirpençe E, Kilingç K. Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 2000;93(1, Suppl):77–84
- 14 Kaptanoglu E, Solaroglu I, Okutan O, Surucu HS, Akbiyik F, Beskonakli E. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. *Neurosurg Rev* 2004;27(2):113–120
- 15 Hagen EM. Acute complications of spinal cord injuries. *World J Orthod* 2015;6(1):17–23
- 16 Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord* 2004;42(7):383–395
- 17 Guly HR, Bouamra O, Lecky FE; Trauma Audit and Research Network. The incidence of neurogenic shock in patients with isolated spinal cord injury in the emergency department. *Resuscitation* 2008;76(1):57–62
- 18 Karlsson AK. Autonomic dysfunction in spinal cord injury: clinical presentation of symptoms and signs. *Prog Brain Res* 2006; 152:1–8
- 19 Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* 2012;16(2):212–219
- 20 Davison DL, Chawla LS, Selassie L, Tevar R, Junker C, Seneff MG. Neurogenic pulmonary edema: successful treatment with IV phentolamine. *Chest* 2012;141(3):793–795
- 21 Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. *World J Crit Care Med* 2015;4(3):163–178
- 22 Summers RL, Baker SD, Sterling SA, Porter JM, Jones AE. Characterization of the spectrum of hemodynamic profiles in trauma patients with acute neurogenic shock. *J Crit Care* 2013;28(4):531.e1–531.e5
- 23 Kool DR, Blickman JG. Advanced Trauma Life Support. ABCDE from a radiological point of view. *Emerg Radiol* 2007;14(3):135–141
- 24 Tee JW, Chan CHP, Fitzgerald MCB, Liew SM, Rosenfeld JV. Epidemiological trends of spine trauma: an Australian level 1 trauma centre study. *Global Spine J* 2013;3(2):75–84
- 25 Sundstrøm T, Asbjørnsen H, Habiba S, Sunde GA, Wester K. Prehospital use of cervical collars in trauma patients: a critical review. *J Neurotrauma* 2014;31(6):531–540
- 26 Chak Wah K, Wai Man C, Janet Yuen Ha W, Lai V, Kit Shing John W. Evolving frontiers in severe polytrauma management - refining the essential principles. *Malays J Med Sci* 2013;20(1):1–12
- 27 Mutschler M, Nienaber U, Wafaisade A, et al. The impact of severe traumatic brain injury on a novel base deficit-based classification of hypovolemic shock. *Scand J Trauma, Resusc. Emerg Med* 2014; 22:28–34
- 28 Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, et al; TraumaRegister DGU. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2013; 84(3):309–313
- 29 Woller SA, Hook MA. Opioid administration following spinal cord injury: implications for pain and locomotor recovery. *Exp Neurol* 2013;247:328–341
- 30 Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369(13):1243–1251
- 31 Chatrath V, Khetarpal R, Ahuja J. Fluid management in patients with trauma: Restrictive versus liberal approach. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31(3):308–316
- 32 De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006;34(2):403–408
- 33 Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115(20): e478–e534
- 34 Ickenstein GW, Riecker A, Höhlig C, et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. *J Neurol* 2010;257(9):1492–1499
- 35 Wohns RN, Tamas L, Pierce KR, Howe JF. Chlorpromazine treatment for neurogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1985; 13(3):210–211
- 36 Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014;384(9952):1455–1465
- 37 Cengiz SL, Kalkan E, Bayir A, Ilik K, Basefer A. Timing of thoracolumbar spine stabilization in trauma patients; impact on neurological outcome and clinical course. A real prospective (rct) randomized controlled study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128(9):959–966
- 38 Furlan JC, Noonan V, Cadotte DW, Fehlings MG. Timing of decompressive surgery of spinal cord after traumatic spinal cord injury: an evidence-based examination of pre-clinical and clinical studies. *J Neurotrauma* 2011;28(8):1371–1399
- 39 Fouad K, Tse A. Adaptive changes in the injured spinal cord and their role in promoting functional recovery. *Neurol Res* 2008; 30(1):17–27
- 40 Onifer SM, Smith GM, Fouad K. Plasticity after spinal cord injury: relevance to recovery and approaches to facilitate it. *Neurotherapeutics* 2011;8(2):283–293
- 41 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322(20):1405–1411
- 42 Kwon BK, Okon E, Hillyer J, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;28(8):1545–1588
- 43 Wang J, Pearse DD. Therapeutic hypothermia in spinal cord injury: the status of its use and open questions. *Int J Mol Sci* 2015;16(8):16848–16879