

Tratamento farmacológico e regeneração do Sistema Nervoso Central em situações traumáticas

Pharmacological treatment and Central Nervous System regeneration in Traumatic Situations

Fausto Pierdoná Guzen¹, Priscila Figueiredo Brito Guzen², Magaly Botelho Lemes³, Regiane Daniel Laurindo³

RESUMO

Evidências recentes mostram a influência do meio no crescimento de fibras nervosas lesadas no Sistema Nervoso Central (SNC), assim como o potencial do tratamento farmacológico em tornar esse meio mais propício à regeneração de neurônios centrais. Axônios de neurônios do sistema nervoso periférico (SNP) regeneram prontamente no interior de nervos lesados quando os cotos destes são adequadamente posicionados. Esta capacidade se deve a propriedades intrínsecas dos neurônios periféricos, bem como ao meio permissivo para o crescimento das fibras nervosas no interior do nervo lesado. O ambiente de lesão dos axônios do SNC difere muito daquele do SNP. Ao contrário dos nervos, os axônios do SNC não são estruturalmente separados por bainhas perineurais e neurilemais, estruturas que fornecem um substrato anatômico para o crescimento da fibra lesada. Deste modo, a terapia farmacológica é capaz de exercer suas funções no SNC, tanto que, hoje em dia, são permitidas injeções de células após cultivo e administração de fármacos após determinada lesão aguda no SNC.

Unitermos. Medula Espinal, Trauma, Alopátia, Regeneração.
Citação. Guzen FP, Guzen PFB, Lemes MB, Laurindo RD. Tratamento farmacológico e regeneração do Sistema Nervoso Central em situações traumáticas.

Trabalho realizado no Departamento de Anatomia Humana, Instituto de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN, Mossoró-RN, Brasil.

1. Graduado em Farmácia, Doutorando em Psicobiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Professor da UERN e da Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança de Mossoró, Mossoró-RN, Brasil.
2. Graduada em Educação Física, Professora da Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança de Mossoró, Mossoró-RN, Brasil.
3. Graduada em Farmácia, Umuarama-PR, Brasil.

SUMMARY

Recent evidences have shown the influence of medium in growth of injured nervous fibers in the Central Nervous System (CNS), as well as the potential of pharmacological treatment to transform this medium more propitious for regeneration of central neurons. Neurons axon of peripheral nervous system (PNS) regenerate inside of lesioned nerve when stump this are position adequately. These capacity if carry intrinsic propriety of peripheral neurons, as well as permissive medium for the growth of nervose fibers within the lesioned nerve. Environment of axon lesion of CNS differs large of the PNS. For the opponent of nerve, the axons of CNS not are structurally separate for perineural and neurilemal sheath, structure that furnish an anatomic substrate for the lesioned fibers growth. Furthermore, pharmacological therapy is exercise able his functions in CNS, as much, today, are permitted injections of cells after culture and administration of medicament after determinate acute lesion in CNS.

Keywords: Spinal Cord, Injury, Allopathy, Regeneration.
Citation. Guzen FP, Guzen PFB, Lemes MB, Laurindo RD. Pharmacological treatment and Central Nervous System regeneration in Traumatic Situations.

Endereço para correspondência:
R. João da Escócia, 201/303 bloco C, Condomínio Neo Ville
CEP 59600-000, Mossoró-RN, Brasil.
E-mail: fauguzen@usp.br

Artigo de Revisão
Recebido em: 15/10/2006
Revisado em: 16/10/2006 a 16/04/2008
Aceito em: 17/04/2008
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

As lesões no sistema nervoso central (SNC) são cada vez mais freqüentes, devido principalmente ao aumento da violência urbana. Essas lesões traumáticas são eventos catastróficos, cujas causas mais freqüentes são acidentes automobilísticos, ferimentos por arma de fogo e quedas em atividade recreativa ou esportiva¹.

Foi descrito que a lesão física desencadeia uma cascata de mediadores endógenos que causam destruição progressiva do SNC. Dentro de uma hora após a lesão, há a presença de infarto local e hemorragia, com liberação de aminoácidos excitatórios, acúmulo de opióides endógenos, liberação de radicais livres e peroxidação lipídica. Esses fatores desencadeiam a perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo, o que leva a um quadro de isquemia devastadora, a qual compromete a integridade do tecido nervoso^{2,3}.

Uma onda de destruição mais tardia que acomete a medula espinal traumatizada é mediada pela ativação das células microgliais que, após lesões do SNC, adquirem estado fagocítico e liberam radicais livres e protease, substâncias estas importantes nos mecanismos de necrose neuronal e desmielinização dos axônios. Com isso, os axônios desprovidos de seus revestimentos mielínicos perdem a capacidade de transmitir impulsos nervosos pelo SNC^{4,7}.

Análises mostram que neurônios lesados no SNC do adulto mostram dificuldade à regeneração plena, quando comparados aos axônios lesados na periferia. Diferenças intrínsecas e extrínsecas aos neurônios são consideradas^{8,10}. Diversos fatores como, a expressão diferencial de genes envolvidos com o crescimento, os genes relacionados à estrutura do axônio, as moléculas de adesão celular e outras da matriz extracelular, o suprimento de fatores neurotróficos, a presença das citocinas inflamatórias e dos fatores inibidores relacionados à substância branca, em combinações específicas, determinam como o crescimento axonal será sustentado após a lesão^{6,8,10-13}.

O grande desafio da neurologia em todos os tempos tem sido vencer a falta de regeneração espontânea do SNC adulto após a perda de neurônios e/ou a interrupção de seus prolongamentos, os axônios¹⁴. Embora possa haver recuperação parcial das manifestações comportamentais, as melhoras funcionais observadas após lesão cerebral ou medular são decorrentes de fenômenos de plasticidade sináptica e não de reparo estrutural¹⁵⁻¹⁷. A grande maioria dos

esforços atuais, tanto científicos quanto clínicos, tem-se concentrado no desenvolvimento e na aplicação de estratégias visando à limitação das conseqüências do dano ao SNC e a ampliação do potencial regenerativo dos neurônios lesados^{18,23}.

DESENVOLVIMENTO

Como já mencionado, o SNC pode ser lesionado traumaticamente de várias maneiras produzindo vários padrões de sintomas. Além disso, esse tecido pode ser comprometido através de infecções, por alterações genéticas ocasionando mal formação, como a espinha bífida, ou afetada por doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla, uma doença desmielinizante^{24,25}.

É descrito que quando o SNC é lesionado em um acidente, a sua função pode ser totalmente ou parcialmente prejudicada em qualquer parte do corpo abaixo do nível da lesão²⁶. Por exemplo, em uma lesão medular grave localizada na região média do toráx, os membros superiores continuam a funcionar normalmente, mas pode ocorrer paralisia dos membros inferiores processo denominado paraplegia, além disso se a lesão for cervical poderá originar a tetraplegia, processo pelo qual os membros superiores e inferiores ficam impossibilitados de realizar seus movimentos.

Sabe-se que a perda funcional dos axônios é conhecida como lesão primária, a mesma inicia-se com uma alteração química em cascata com significativa perda axonal, a qual é conhecida como lesão secundária bem evidenciada em estudos com animais. Com isso, a progressão da lesão secundária cursa com hemorragias na substância cinzenta medular imediatamente após o traumatismo, que em minutos se alastram para a substância branca, afetando a microcirculação. Com isso, depois de 4 horas, essas hemorragias alcançam a periferia da substância branca, resultando na formação de cistos¹.

É evidenciado que os axônios do SNC atingidos pelo trauma não conseguem ultrapassar o foco da lesão, como o fazem axônios de nervos periféricos²⁷⁻³⁰. Nestes, os axônios do coto proximal crescem ativamente em busca do coto distal, ocupando os tubos endoneurais vazios, resultantes da degeneração de axônios que perderam o contato com seus corpos celulares^{11,31,32}. Durante a regeneração, a extremidade do axônio proximal dilata-se pelo acúmulo de organelas citoplasmáticas, formando os neuritos^{33,34}. Na extremidade destes neuritos formam-se cones de crescimento, estruturas que, ao emitir e retrair conti-

nuamente pequenas expansões citoplasmáticas, vão “tateando” o microambiente de regeneração, na busca de moléculas de adesão no substrato que permitam seu crescimento^{35,37}. Embora os axônios do SNC formem cones de crescimento após o trauma, este processo de regeneração é abortivo, devido a interações não favoráveis entre os axônios traumatizados e seus ambientes de regeneração^{15,17,38}. Isso impede que axônios medulares atravessem o local de lesão, ao contrário dos axônios de nervos periféricos.

A função residual motora na lesão medular, após a fase aguda, mostrou que somente 10% dos pacientes obtêm recuperação funcional, importante é que os 90% restante apresentam disfunções medulares em diferentes graus e uma recuperação funcional incompleta e insatisfatória³⁹. Alguns casos de recuperação parcial da função da ME, alguma restituição funcional pode ser conquistada.

Progressos consideráveis têm ocorrido no tratamento farmacológico do trauma medular agudo. O National Spinal Cord Injury Study (NASCIS) publicou que altas doses de metilprednisolona, administradas até oito horas após a lesão, 30 mg/kg no início, sendo essa dose seguida de infusão de 5,4mg/kg/h, durante 23h, melhoravam a recuperação neurológica^{40,41}. Seu principal mecanismo de ação está na inibição da peroxidação lipídica. Além desse mecanismo antioxidativo, a substância promove o retardo da degeneração axonal e reversão do acúmulo de cálcio intra-celular, impedindo a ativação de mecanismos de apoptose neuronal¹⁹. Muitas outras drogas também demonstram seus benefícios em modelos animais, incluindo outros inibidores da peroxidação lipídica, inibidores de receptores opiáceos e bloqueadores de canais de cálcio, entre outros²¹. O tirilazade, por exemplo, é uma droga que, em modelos animais, mostrou ser 100 vezes mais potente que a metilprednisolona na inibição da peroxidação lipídica, sendo também capaz de aumentar o fluxo sanguíneo medular após 30 minutos de sua administração e reverter à isquemia^{42,43}.

Drogas imunossupressoras, agentes antiinflamatórios como o FK506 e enzimas que degradam as cicatrizes gliais vêm sendo administrados após as lesões medulares⁴⁴.

Sabe-se que os gangliosídeos são moléculas de glicolipídeos derivados do ácido siálico. In vitro, eles aumentam a formação e o crescimento de neuritos, os quais originam novas conexões funcionais, induzindo, deste modo a regeneração neuronal⁴⁵.

Nas lesões medulares crônicas também foram obtidos grandes progressos com a utilização de gangliosídeo, o qual demonstrou-se ser eficiente na recuperação de pacientes crônicos⁴⁶. Além disso, se o gangliosídeo for administrado nas⁴⁸⁻⁷² horas após o trauma, o mesmo apresenta ação neuroprotetora, causada pelo bloqueio seletivo da entrada de cálcio para o interior dos neurônios presentes no local da lesão⁴⁵.

Também é relatado que a administração de gangliosídeo, associado à fisioterapia, melhora a atividade motora em pacientes com trauma medular crônico⁴⁷. Terapias não regenerativas para a lesão medular crônica continuam a ser desenvolvidas. Drogas como a 4-aminopiridina e baclofem, respectivamente, bloqueadores de canais de potássio e de receptores GABAérgicos, resultam na melhora da condução nervosa em axônios desmielinizados, com resultados funcionais positivos, tanto motores quanto sensitivos²¹.

Outro ponto importante é a morte apoptótica de grande população neuronal após o trauma medular, que pode ser prevenida com o uso de fatores neurotróficos^{16,28,48,49}. Estudos experimentais mostram que a transecção dos axônios do nervo isquiático em ratos neonatos leva a perda de até 50% das células sensitivas a ele relacionadas. Essa morte neuronal pôde ser evitada em grande parte pela introdução exógena de fatores neurotrófico, como o fator de crescimento do nervo (NGF)16, substância química responsável pelo crescimento axonal. Portanto, três papéis importantes são considerados em relação ao NGF: sobrevivência neuronal, extensão de prolongamentos e diferenciação de neurônios. O mecanismo básico de ação do NGF é ser produzido por células alvo, ligando-se a receptores dos terminais axonais sendo internalizado e transportado até o corpo celular, onde participa da ativação metabólica neuronal. Essa ação é importante tanto na renovação das estruturas celulares como na sobrevivência celular, e em fenômenos plásticos. Evidentemente, a interrupção do transporte retrógrado desse fator bloqueia seu efeito, resultando na morte de neurônios⁵⁰. Além do NGF, as células como os motoneurônios também podem ser salvos da morte apoptótica após axotomia pelo uso de fatores como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a neurotrofina 4 e 550.

Os antagonistas do N-metil-D-aspartato são drogas que mostraram efeito benéfico em lesões medulares experimentais melhorando a região do trau-

ma permitindo a regeneração das células residentes neste local^{51,52}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como descrito as lesões traumáticas no SNC, assim como desordens neurodegenerativas resultam na perda de populações específicas de neurônios em regiões determinadas, deste modo à regeneração do tecido nervoso representa um desenvolvimento crucial na área de neurologia para a aquisição do restabelecimento funcional. Sendo assim, torna-se necessário o desenvolvimento de certas estratégias que minimizem a progressão da lesão medular.

Torna-se necessário o tratamento e a reabilitação em pacientes com lesão medular crônica, inicialmente, para aumentar a atividade nas vias descendentes intactas, usar a facilitação reflexa e estimular o SNC a assistir informações descendentes intactas para a despolarização de neurônios medulares e, mais tarde, reduzir as entradas reflexas excessivas quando as vias descendentes intactas puderem despolarizar neurônios medulares sem a facilitação reflexa⁵³.

A utilização dos fatores neurotróficos permite a sobrevivência neuronal e estimulação da formação e extensão de prolongamentos neuronais, sendo ambos essenciais nos processos de recuperação funcional^{20,54}.

A utilização de metilprednisolona torna-se uma medida profilática importante, visto que esta substância farmacológica reduz significativamente as complicações neurológicas por inibir a lesão celular mediada por radicais livres, como a que ocorre após isquemia e reperfusão⁵⁵. Com isso, a administração de altas doses de metilprednisolona nas primeiras oito horas e a administração de gangliosídeo nas 48-72 horas após o trauma constitui terapia-padrão no tratamento terapêutico da lesão no SNC.

Trabalhos experimentais demonstram que axônios íntegros, mesmo que poucos, podem propiciar condições de marcha ao paciente, pois somente 10% de axônios íntegros são necessários para o restabelecimento da marcha funcional⁵⁶. Mesmo que esse número não possa ser preservado pela gravidade da lesão primária, a integridade de arcos reflexos viscerais, como vesical, sexual e intestinal, já representa grande melhora na qualidade de vida do paciente.

Contudo, a combinação de terapias tem um potencial maior na recuperação após a lesão do SNC do que somente um método isolado, e que a reparação bem sucedida de vias descendentes não

garante o retorno da habilidade motora⁵⁷. A reabilitação apropriada promove a melhora da capacidade funcional através da utilização e da modificação das redes espinais após a lesão medular.

Os avanços científicos na área da neurociência torna-se importante, pois estes possibilitará o tratamento de lesões traumáticas no SNC, assim como doença neurodegenerativas como é o caso da doença de Alzheimer, a de Parkinson, a corréia de Huntington e a esclerose múltipla, doenças estas que comprometem a integridade do SNC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Jansen L, Itansebout RR. Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. *Spine* 1989;14:23-32.
- 2.Anderson DK, Hall DE. Pathophysiology of spinal cord trauma. 22nd ed. Michigan: Medical Ann Emerg Med, 1993, p.987-92.
- 3.Moore FD. Therapeutic regulation of the complement system in acute injury states. *Adv Immunol* 1994;56:267-99.
- 4.Banati RB, Gehrman J, Schubert P, Kreutzberg GW. Cytotoxicity of microglia. *Glia* 1993;7:111-8.
- 5.Giulian D. Reactive glia as rivals in regulating neuronal survival. *Glia* 1993;7:102-10.
- 6.Schwartz M, Kipnis J. Model of acute injury to study neuroprotection. *Methods Mol Biol* 2007;399:41-53.
- 7.Gómez-Nicole D, Valle-Argos B, Pita-Thomas DW, Nieto-Sampedro, M. Interleukin 15 expression in the CNS: Blockade of its activity prevents glial activation after an inflammatory injury. *Glia* 2008;5:494-505.
- 8.Condic ML, Lemons ML. Extracellular matrix in spinal cord regeneration: getting beyond attraction and inhibition. *Neuroreport* 2002;13:A37-48.
- 9.Plunet W, Kwon BK, Tetzlaff W. Promoting axonal regeneration in the central nervous system by enhancing the cell body response to axotomy. *J Neurosci Rev* 2002;68:1-6.
- 10.Snider WD, Zhou FQ, Zhong J, Markus A. Signaling the pathway to regeneration. *Neuron* 2002;35:13-6.
- 11.Bethea JR, Dietrich WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 2002;15:355-60.
- 12.Nguyen MD, Julien JP, Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:216-27.
- 13.Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol* 2008;2:294-301.
- 14.Compston A. Brain repair: an overview. *J Neurol* 1994;241:51-4.
- 15.Da-Silva CF. Regeneração do sistema nervoso central. *Atual Neurocienc* 1995;1:1-16.
- 16.Miyata Y, Kashihara Y, Homna S, Kuno M. Effects of nerve growth on the survival and synaptic function of primary sensory neurons axotomized in newborn rats. *J Neurosci* 1986;6:2012-18.
- 17.Reinoso-Suárez F. Cajal's concepts on plasticity in the central nervous system revisited. In: Masland RL, Portera-Sánchez A, Toffano G. Neuroplasticity: a new therapeutic tool in the CNS pathology. Padova: Liviana Press, 1987, p.31-7.
- 18.Coen SD. Spinal cord injury: preventing secondary injury. *AACN Clin Issues Crit Care-Nurs* 1992;3:44-54.
- 19.Ferrari G, Anderson BL, Stephens RM, Kaplan DR, Greene LA. Prevention of apoptotic neuronal death by GM-1 ganglioside-involvement of trk neurotrophin receptors. *J Biol Chem* 1995;270:3074-80.
- 20.Ibañez CF. Neurotrophic factors: from structure function studies to designing effective therapeutics. *Trends Biotechnol* 1995;13:217-27.
- 21.Nockels R, Young W. Pharmacologic strategies in the treatment of experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9:211-7.
- 22.Young W. Recovery mechanisms in spinal cord injury: implications for regenerative therapy. In: Seil AJ. Neural regeneration and transplantation. New York: Alan Liss, 1995, p.157-9.

23. Giszter SF. Spinal cord injury: present and future therapeutic devices and prostheses. *Neurotherapeutic* 2008;1:147-62.
24. Taricco MA, Machado A, Callegaro D, Marino R Jr. Spinal cord tumor in a patient with multiple sclerosis: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:475-7.
25. Vital JM. Traumatic lesions of the spinal cord. Management in the hospital: the orthopedic surgeon's point of view. *Bull Acad Nat Med* 2005;189:1119-31.
26. Vlychou M, Papadaki PJ, Zavras GM, Vasiou K, Kelekis N, Malizos KN, et al. Paraplegia-related alterations of bone density in forearm and hip in Greek patients after spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 2003;25:324-30.
27. Cajal SR. Cajal's degeneration and regeneration of the nervous system. London: Oxford University Press, 1991, 986p.
28. Da-Silva CF. *Biologia celular e molecular da regeneração nervosa do sistema nervoso periférico*. Atual Neurociência 1995;1:1-16.
29. Fawcett SW, Rokus J, Bakst I. Oligodendrocytes repels axon growth cone collapse. *J Cell Sci* 1983;92:93-100.
30. Symons NA, Danielsen, N, Harvey AR. Migration of cells into and out of peripheral nerve isografts in the peripheral and central nervous systems of the adult mouse. *Eur J Neurosci* 2001;3:522-32.
31. Lehman RAW, Hayes GJ. Degeneration and regeneration in peripheral nerve. *Brain* 1967;90:299-312.
32. Lundborg C. Nerve injury and repair. London, Livingstone: Churchill, 1988, 149p.
33. Jessel TM. Cell migration axonal guidance. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of the neural science*. New York: Elsevier, 1991, p.908-28.
34. Kuffler DP. Promoting and directing axon outgrowth. *Mol Neurol* 1994;9:233-43.
35. Letourneau PC, Condic MC, Snow DM. Interactions of developing neurons with the extracellular matrix. *J Neurosci* 1994;14:915-28.
36. Martini R. Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extracellular components during development and regeneration of peripheral nerves. *J Neurocytol* 1994;23:1-28.
37. Reichard LF, Tomaselli KJ. Extracellular matrix molecules and their receptors: functions in neural development. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:531-70.
38. Portera-Suárez A. "Cajal's school pioneer work on CNS regeneration". In: Masland RL, Portera-Sánchez A, Toffano G. *Neuroplasticity: a new therapeutic tool in the CNS pathology*. Padova: Liviana Press, 1987, p.9-30.
39. Dimitrijevic MR. Development of neurophysiological aspects of the spinal cord during past ten years. *Paraplegia* 1988;30:92-5.
40. Bjorklund A. A question of making it work. Spinal cord repair. *Nature* 1994;367:112-3.
41. Sorensen P. High-dose methylprednisolone in acute spinal injury. *Ugesk Laeger* 2008;5:315-7.
42. Hall ED, Younkers PA, Andreus PK, Cox JW, Anderson DK. Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidants in acute brain and spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9:425-42.
43. Leypold BG, Flanders AE, Schwartz ED, Burns AS. The impact of methylprednisolone on lesion severity following spinal cord injury. *Spine* 2007;3:373-8.
44. Bavetta S, Hamlyn PJ, Burnstock G, Lieberman AR, Anderson PN. The effects of FK506 on dorsal column axons following spinal cord injury in adult rats: neuroprotection and local regeneration. *Exp Neurol* 1999;2:382-93.
45. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury - a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991;324:1829-38.
46. Sunderland S. *Nerve and nerves injuries*. London: Churchill-Livingstone, 1978, 1021p.
47. Walker JB, Harris M. GM-1 ganglioside administration combined with physical therapy restores ambulation in humans with chronic spinal cord injury. *Neurosci Lett* 1993;161:174-8.
48. Lahr SP, Stelzner DJ. Anatomical studies of dorsal column axons and dorsal root ganglion cells after spinal cord injury in the newborn rat. *J Comp Neurol* 1990;3:377-98.
49. Isackson PJ. Trophic factors response to neuronal stimuli or injury. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:350-7.
50. Annunziato NF. Participação dos fatores neurotróficos na regeneração do sistema nervoso. *Santafisio* 1995;4:30-8.
51. Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987;7:357-68.
52. Geisler FH. Neuroprotection and regeneration of the spinal cord. In: Menezes AH, Sonntag VKH. *Principles of spinal surgery*. New York: McGraw-Hill, 1996, p.769-84.
53. Murray M. Strategies and mechanisms of recovery after spinal cord injury. *Adv Neurol* 1997;72:219-25.
54. Kim J, Schafer, J, Ming GL. New directions in neuroregeneration. *Expert Opinion Biol Ther*. 2006;8:735-8.
55. Bracken MB, Collins WF. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spine-cord injury: results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990;322:1405-11.
56. Young W. Nonregenerative approaches to spinal cord injury. In: Gorio A. *Neuroregeneration*. Milan: Raven Press, 1993, p.169-84.
57. Baptiste DC, Fehlings MG. Update on the treatment of spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2007;161:217-33.