

Flávio Antônio Siqueira Ridenti¹

Edema pulmonar neurogênico: uma revisão atualizada da literatura

Neurogenic pulmonary edema: a current literature review

1. Programa de Pós-Graduação, Curso de Neurointensivismo, Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

O edema pulmonar neurogênico ainda é um fenômeno pouco compreendido no contexto da assistência ao paciente neurológico grave. Trata-se de uma situação clínica relativamente rara. Situações de importante dano cerebral como hemorragia subaracnóidea, traumatismos encefálicos severos, hemorragias cerebrais intra-parenquimatosas, crises convulsivas ou outras condições específicas fazem o perfil do paciente com risco de desenvolver edema pulmonar neurogênico. A falta de reconhecimento desta condição e o seu inadequado manuseio podem levar à piora do sofrimento cerebral por adicional lesão cerebral secundária em decorrência de hipoxemia e de redução da pressão de perfusão cerebral com aumento da morbidade e da letalidade. O objetivo desta revisão foi o de levantar aspectos atuais da fisiopatolo-

gia do edema pulmonar neurogênico, sua importância clínica e terapêutica. Embora de ocorrência relativamente rara, o edema pulmonar neurogênico deve ser prontamente reconhecido e tratado para que se evite dano cerebral secundário adicional. Apesar de ainda não totalmente elucidado, o conhecimento da base da fisiopatologia tem importância na estratégia do seu manuseio. Deve-se ter em mente a identificação de diagnósticos diferenciais como pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, contusão pulmonar, congestão por sobrecarga de volume dentre outras situações. De forma semelhante, devem ser consideradas situações correlatas como a síndrome do miocárdio atordoado ("stunned myocardium") que podem estar presentes ou associadas ao edema pulmonar neurogênico.

Descritores: Edema pulmonar; Pneumopatias; Doenças respiratórias

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 08 de dezembro de 2011

Aceito em 22 de fevereiro de 2012

Autor correspondente:

Flávio Antônio Siqueira Ridenti
Rua Mateus Grou, 502 - Apto 104
CEP: 05415-040 - São Paulo (SP),
Brasil.
E-mail: flavio_ridenti@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Aspectos clínico-epidemiológicos

O edema pulmonar neurogênico (EPN) foi descrito pela primeira vez em 1908 em paciente com estado de mal epiléptico e, posteriormente, em 1928, na descrição de caso de traumatismo crânio-encefálico. Trata-se de entidade pouco entendida e diagnosticada, pois a maioria dos trabalhos se baseia em relatos de casos publicados e de necropsias em número reduzido de pacientes sem conferir importância estatística. Sabe-se, porém, que a sua apresentação pode variar desde forma sub-clínica até edema pulmonar fulminante. O edema pulmonar neurogênico se relaciona com situações de dano cerebral grave como trauma encefálico,^(1,2) hemorragia subaracnóidea,⁽³⁾ lesão traumática de bulbo,⁽⁴⁾ hemorragia intra-parenquimatosas, hemorragia cerebelar,⁽⁵⁾ estado de mal epiléptico,^(6,7) tumor cerebral,⁽⁸⁾ meningite,⁽⁹⁾ encefalite por Enterovírus 71,^(8,10,11) esclerose múltipla,^(12,13) acidente vascular isquêmico⁽¹⁴⁾ e

hidrocefalia aguda.⁽¹⁵⁾ Há relatos de casos isolados por pneumoencefalo pós-biópsia estereotáxica,⁽¹⁶⁾ após embolização de aneurisma cerebral,⁽¹⁷⁾ por eletroconvulsoterapia,^(18,19) enforcamento,⁽²⁰⁾ mielite aguda⁽¹⁵⁾ e hemorragia medular primária.⁽²¹⁾ Sabe-se que a causa mais comum causadora de edema pulmonar neurogênico é a hemorragia meníngea.

A apresentação clássica e fulminante do EPN se relaciona com danos cerebrais mais graves e decorrentes de liberação simpática maciça com congestão pulmonar clínica e radiológica com exteriorização de secreção rósea espumante com possível rápida evolução até a morte mesmo que seja tratado. O paciente pode apresentar comprometimento da perfusão, taquicardia, dispnéia, taquipnéia, queda de saturação de oxigênio, hipertensão grave com aumento da pressão capilar pulmonar transitórios e, não raro, hipotensão. Quando há compressão ou hipóxia de tronco cerebral pode-se observar bradicardia e hipertensão (reflexo de Cushing) que pode ser prenúncio de morte eminente. O EPN pode se desenvolver após alguns minutos, horas ou dias após o insulto cerebral precipitante.⁽²²⁾ Provoca alterações hemodinâmicas e respiratórias decorrentes da liberação adrenérgica excessiva, mas que se resolvem em poucos dias com normalização cardiovascular. A síndrome do miocárdio atordoado (“stunned myocardium”) é uma condição que pode estar associada à hipotensão, falência do miocárdio, alterações eletrocardiográficas e enzimáticas que mimetizam doença coronariana aguda. A forma sub-clínica do EPN pode ser confundida com outras complicações respiratórias como pneumonia, embolias, contusão pulmonar, congestão pulmonar por sobrecarga de volume, dentre outras.⁽²²⁾ Tem relação estreita com a hemorragia subaracnóidea. A proporção de óbitos de causas não pulmonares, cardíacas, renais, hematológicas ou gastrointestinais se equivale a de causas neurológicas. As causas respiratórias correspondem a 50% das complicações clínicas fatais.⁽²³⁾

Nesta revisão, foram selecionados artigos sobre edema pulmonar neurogênico desde janeiro de 1997 a setembro de 2011 disponíveis no Medline. Alguns artigos referenciados nestes trabalhos também foram relacionados.

Fisiopatologia do edema pulmonar neurogênico

Situações de lesão cerebral com ou sem hipertensão intracraniana com queda da pressão de perfusão cerebral levam à descarga simpática com origem em regiões específicas principalmente do hipotálamo, bulbo e medula provocando o EPN por meio de dois mecanismos conhecidos. O primeiro relacionado com alterações que levam ao aumento da pressão hidrostática pulmonar (“blast theory”) e o segundo por razões de aumento da permeabilidade capilar pulmonar (“permeability defect theory”).⁽²⁴⁻²⁶⁾

A liberação maciça de catecolaminas provoca intensa va-

soconstrição sistêmica com deslocamento de sangue da circulação sistêmica para a pulmonar com conseqüente aumento do volume de sangue no pulmão. Ao mesmo tempo, redução da complacência diastólica e sistólica de ventrículo esquerdo fazem com que qualquer incremento no volume ventricular por aumento no retorno venoso ou por aumento da resistência vascular periférica resultem em amplificação da pressão final de enchimento de ventrículo esquerdo e de pressão atrial esquerda. Isto explicaria porque o EPN pode ocorrer com pequenos aumentos adicionais da resistência arterial periférica e agravado em situações de bradicardia. Estes dois mecanismos (deslocamento de sangue da circulação sistêmica para a pulmonar e aumento de pressões de câmaras esquerdas) somados à intensa vaso constrição pulmonar promovem aumento da pressão capilar pulmonar com lesão endotelial e extravasamento de líquidos para o interstício e interior dos alvéolos. A constrição linfática contribui por reduzir a capacidade de drenagem do líquido transudado.^(25,26)

O aumento da permeabilidade capilar é o outro mecanismo implicado. A estimulação simpática da microvasculatura promove aumento em número e tamanho de microporos endoteliais com aumento de fluidos no interstício e no interior do alvéolo. Outras formas de aumento de permeabilidade seriam fatores neuro-humorais como a liberação do neuropeptídeo Y,^(17,27) mediadores inflamatórios, citocinas, fibrina e produtos de degradação da fibrina, por oclusão do IV ventrículo ou por estimulação direta de neurônios medulares. A oclusão de vasos pulmonares por microêmbolos pode ser fator coadjuvante no edema pulmonar neurogênico. A contagem de plaquetas e o fibrinogênio diminuem após danos cerebrais, sugerindo agregação plaquetária e formação de microtrombos. A agregação plaquetária pode decorrer da elevação das concentrações de epinefrina. O nível plasmático de tromboplastina plasmática aumenta após trauma cerebral, possivelmente por entrada de tromboplastina na circulação por meio do sistema venoso cerebral. A tromboplastina estimula a cascata extrínseca da coagulação e pode contribuir na embolização de vasos pulmonares com fibrina. A coagulação intra-vascular pulmonar aumenta a permeabilidade capilar. Liberação de hormônios de estresse como hormônio de liberação de corticotrofina (CRH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), corticosteróides e arginina vasopressina (AVP) está documentada em casos de hemorragia subaracnóidea e EPN.⁽²⁶⁾ Vagotomia em modelos experimentais sugerem o envolvimento das vias de óxido nítrico na gênese do edema pulmonar neurogênico com participação das óxido nítrico sintetase induzível (iNOS).⁽²⁸⁾ A lesão cerebral eleva níveis de SB100 (uma proteína ligada ao cálcio) no líquor e no sangue. Células localizadas no trato respiratório produzem e liberam SB100. Estas proteínas se ligam a receptores no pneumócitos tipo I com potencialização da resposta inflamatória e

imunológica com adicional dano pulmonar.⁽²³⁾ A apoptose de células endoteliais pulmonares podem desempenhar papel na etiologia do EPN.⁽²⁹⁾

Estruturas neuro-anatômicas relacionadas com edema pulmonar neurogênico

Núcleo do trato solitário (NTS)

O NTS (bulbo) representa terminação nervosa de aferentes do glossofaríngeo e do vago a partir de barorreceptores e quimiorreceptores. As fibras eferentes terminam na medula torácica. As lesões no NTS provocam ativação de alfa-receptores adrenérgicos. Danos no NTS poderiam aumentar a permeabilidade pulmonar como mecanismo adicional.⁽³⁰⁾

Núcleos reticulares parvocelular e magnocelular

Localizados nas áreas compreendidas entre a porção inferior do núcleo olivar inferior e a região de entrada do nervo facial (diencefalo). São estruturas relacionadas com o reflexo de Cushing (hipertensão e bradicardia relacionadas com hipertensão intracraniana). As regiões medulares responsáveis pela hipertensão sistêmica parecem ser independentes da área cárdio-vagal que modula a bradicardia da resposta de Cushing.

Neurônios A1 noradrenérgicos da medula ventrolateral-caudal

Têm ação indibitória da atividade de células neuro-endócrinas secretoras de vasopressina nos núcleos supra-ópticos e paraventricular do hipotálamo. As lesões dos neurônios A1 noradrenérgicos devem ter componente dependente de vasopressina.⁽³⁰⁾

Hipotálamo

Lesões nas áreas pré-ópticas laterais do hipotálamo provocam intensa vasoconstrição esplâncica por meio de eferentes simpáticos com deslocamento do sangue da circulação sistêmica para a pulmonar. Podem contribuir, mas com menor importância, na gênese do EPN.⁽³⁰⁾

Núcleos vagais

Vagotomia em modelos experimentais ou lesões em núcleos vagais da medula provocam intenso espasmo de laringe e brônquios com obstrução e hiperinsuflação de vias aéreas com consequente formação de pressão negativa em áreas adjacentes não obstruídas. Isto pode aumentar a pressão de filtração transcapilar nas áreas hiperinsufladas. Por outro lado, outros estudos sugerem que a vagotomia provocaria edema pulmonar neurogênico de forma independente de liberação adrenérgica mas com bases hemodinâmicas desconhecidas.^(28,30)

Particularidades do edema pulmonar neurogênico na hemorragia subaracnoideia

Muroi et al.⁽³⁾ colheram dados prospectivos de todos os 477 casos de hemorragia subaracnoideia admitidos no Hospital Universitário de Zurique dentro dos três primeiros dias após o “ictus” entre 1998 e 2005. Foram considerados graves aqueles pacientes com escala clínica de Hunt e Hess III-V e radiológica de Fisher entre II e IV. A localização do aneurisma sangrante foi obtida por angiografia. Todos os pacientes foram tratados de acordo com protocolos universalmente reconhecidos. Os resultados foram avaliados após um ano a nível ambulatorial de acordo com a escala de resultados de Glasgow (Glasgow Outcome Scale - GOS). Bons resultados foram aqueles com GOS 4 (moderadamente incapacitado) ou GOS 5 (leve ou ausência de incapacidade). A ocorrência de edema pulmonar neurogênico foi observada de forma retrospectiva. Foram julgados critérios clínicos de ausculta pulmonar, presença de secreção rósea traqueal após exclusão de causa cardíaca, pneumonia aspirativa ou outras causas de insuficiência respiratória, além de critérios radiológicos de congestão pulmonar avaliados por radiologista de forma cega e sem conhecimento do quadro clínico do paciente. Os critérios clínicos e radiológicos tinham que ser preenchidos. Posteriormente, naqueles pacientes com edema pulmonar neurogênico, foram analisados de forma retrospectiva dados de alteração pupilar, valores de pressão intracraniana, eletrocardiograma, troponina T e CK-MB na ocasião da admissão. Índice cardíaco e débito foram medidos por cateter de Swan-Ganz assim como as doses de catecolaminas necessárias para estabilização hemodinâmica (dobutamina, dopamina, adrenalina e noradrenalina). Índice cardíaco inferior a 3 l/min/m² foram considerados baixos.

Os resultados apontaram para presença de edema pulmonar neurogênico em 8% dos casos com hemorragia subaracnoideia. Pacientes com edema pulmonar neurogênico apresentaram sangramentos clinicamente mais severos (Hunt e Hess III – V) quando comparados com aqueles sem EPN. Todos os pacientes com EPN apresentaram sangramentos com critérios radiológicos de severidade (Fisher III – IV), 59% dos pacientes com EPN morreram e apenas 23% tiveram boa evolução neurológica (GOS 4 a 5). A evolução foi pior nos pacientes com EPN quando comparados com aqueles que não apresentaram edema pulmonar neurogênico. Isto pode ser explicado pelo grau de gravidade do sangramento à admissão. Pressão intracraniana elevada foi observada em 67% dos pacientes com EPN. À entrada 33% dos pacientes com EPN apresentaram alterações da pupila por herniação com mortalidade de 92%. A incidência de EPN por rotura de aneurisma de circulação posterior foi mais elevada por aumento da pressão intracraniana em proximidade do bulbo.

Alterações de CK-MB e de troponina T foram observadas em 61% e 83% dos pacientes com EPN sem causa cardíaca. Os níveis de troponina foram aproximadamente 5 vezes menor em relação ao infarto agudo do miocárdio. Alterações eletrocardiográficas foram transitórias e encontradas em 33% dos pacientes (sinais de isquemia anterior e bloqueios de ramo). 33% tiveram índice cardíaco inferior a 3 l/kg/m². Quase todos os pacientes necessitaram de catecolaminas na fase aguda. Mas nenhum paciente desenvolveu disfunção ventricular persistente.

A síndrome do miocárdio atordoado neurogênico (“Neurogenic Stunned Myocardium” ou NSM) pode estar associada ao EPN. Trata-se de condição também comumente relacionada com hemorragia subaracnóideia e coincidente com vasoespasmos cerebrais. Mais comum no terceiro dia após o sangramento, mas pode surgir até aproximadamente 14 dias após o episódio ictal. Situação de disfunção ventricular esquerda com eventual bradicardia, alterações de segmentos QRS, ST, onda T e alargamento do intervalo QTc.⁽³¹⁾ As alterações eletrocardiográficas são muito parecidas com aquelas observadas na isquemia do miocárdio mas com ausência de doença coronariana aguda. Bulsara et al. demonstraram que o ecocardiograma revela anormalidades de movimentação de paredes mais pronunciadas do que as esperadas nos achados eletrocardiográficos. Este achado seria indicativo de síndrome do miocárdio atordoado. Também observaram que níveis de CK-MB não diferenciam esta condição clínica do infarto do miocárdio mas que dosagens de troponina inferiores a 2,8 ng/ml com frações de ejeção inferiores a 40% são consistentes com miocárdio atordoado neurogênico.⁽³²⁾ Alterações eletrocardiográficas diversas são verificadas como mudanças da onda P, inversão de onda T, alterações de segmento ST, grandes ondas U, presença de onda Q e alargamento de QTc. A liberação de catecolaminas está implicada nestas alterações de morfologia do eletrocardiograma. A presença de alargamento do intervalo QTc tem valor preditivo de desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda.^(31,33) Edema pulmonar agudo se relaciona com o baixo débito cardíaco, elevação de pressão capilar pulmonar e aumento da permeabilidade pulmonar. Níveis mais elevados na escala clínica de Hunt e Hess estão associados com o edema pulmonar neurogênico são transitórios.⁽³⁴⁾

NSM e síndrome de Takotsubo coexistem na literatura médica e podem representar a mesma entidade clínica. Takotsubo se refere a cardiopatia induzida por estresse emocional com liberação adrenérgica maciça. Também conhecida com síndrome do balonamento apical ou do coração partido (“broken heart syndrome”). Caracteriza-se pela presença de movimento discinético transitório da parede anterior do ventrículo esquerdo, com acentuação da cinética da base

ventricular. Trata-se de situação não obstrutiva coronariana. São observadas alterações eletrocardiográficas semelhantes àquelas da síndrome coronariana aguda com presença de dor precordial típica. Pacientes com edema pulmonar neurogênico apresentaram disfunção sistólica e elevação de enzimas cardíacas similares às encontradas na síndrome de Takotsubo. Ressalta-se que o edema pulmonar, no entanto, é mais prevalente no EPN, enquanto a dor torácica e a elevação do segmento ST são mais frequentes na Síndrome de Takotsubo.⁽³⁵⁾

Tratamento do edema pulmonar neurogênico e do miocárdio atordoado neurogênico

O objetivo maior no tratamento^(3,17,19,36) se baseia no suporte hemodinâmico e respiratório para propiciar condições para o tratamento da hipertensão intracraniana e de sua causa de base. Ventilação mecânica com finalidade de promover adequada oxigenação. O uso da pressão expiratória positiva (PEEP) deve ser judicioso, tendo em vista que as suas repercussões hemodinâmicas por aumento da pressão intratorácica e consequente redução do retorno venoso podem resultar em hipotensão e piora da perfusão cerebral. O paciente idealmente deve ter seus parâmetros hemodinâmicos monitorizados com cateter de Swan-Ganz ou de outras formas de mensuração de débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e pressão de encunhamento da artéria pulmonar, além de medidas de pressão intracraniana e de pressão arterial média se indicados. O tratamento inotrópico atual do miocárdio atordoado neurogênico inclui milrinone e dobutamina. A primeira é recomendada quando a pressão arterial sistólica for maior que 90 mmHg, a resistência vascular sistêmica for alta ou o paciente usar beta-bloqueador de forma crônica. Ambos podem ser utilizados para aumentar o débito cardíaco. A dobutamina tem preferência se a pressão sistólica for inferior a 90 mmHg. A milrinone tem preferência se o objetivo for aumentar o débito cardíaco em situação de resistência vascular sistêmica e pressão sistólica normais e a dobutamina será melhor se o objetivo for aumentar o débito cardíaco em paciente hipotenso e com resistência vascular sistêmica baixa, apesar de ter efeito arritmogênico, provocar leve redução da resistência periférica mas aumenta a perfusão cerebral. O uso de levosimendan não tem ainda embasamento por falta de estudos na prática clínica. A dopamina não deve ser utilizada em doses superiores a 6 mcg/kg/min por aumentar a pós-carga.

Não existe recomendação para a utilização de bloqueadores alfa-adrenérgicos (como a fenoxibenzamina ou fentolamina) por motivo de transitoriedade da liberação simpática com possíveis efeitos hipotensores deletérios. Eles teriam de ser usados após o dano cerebral e antes da descarga adrenérgica, momento de difícil de ser flagrado.

Diuréticos de alça como furosemida diminuem a reabsorção de sódio e promovem vasodilatação arterial e venosa com melhora da congestão pulmonar por alívio na circulação pulmonar. Diuréticos osmóticos (manitol) podem reduzir a hipertensão intracraniana por redução do edema cerebral. Promovem a retirada de líquidos intra e extracelulares para o interior dos vasos, mas podem precipitar sobrecarga inicial de volume.

Os opiáceos deprimem a respiração, reduzem a ansiedade e diminuem a constrição arterial e venosa, mas prejudicam a avaliação pupilar por desencadear miose.

O paciente deve estar posicionado com a cabeceira a 30° para facilitar a drenagem venosa jugular e não agravar a hipertensão intracraniana. As aspirações devem ser feitas conforme a necessidade, mas de forma breve e precedidas de adequada oxigenação. A tosse e o reflexo de Valsalva aumentam a pressão intratorácica e intra-abdominal que impedem o retorno venoso com prejuízo do débito cardíaco e da perfusão cerebral e aumento da pressão intracraniana.

Em relatos experimentais terapêuticos já foi sugerido que a hipotermia leve e o coma barbitúrico poderiam ter papel terapêutico.⁽³⁷⁾ Isoflurano em modelo animal aumentaria a incidência de EPN.^(38,39) O óxido nítrico reduziria o EPN por ação no trato solitário. Interferon- α reduz a expressão de mediadores pró-inflamatórios no pulmão em modelos animais e poderiam ter futuramente algum papel terapêutico.⁽⁴⁰⁾ Inibidores da caspase 1 poderiam prevenir apoptose de células pulmonares em modelos experimentais.⁽⁴¹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O EPN e a síndrome do miocárdio atordoado neurogênico são situações de urgência médica de incidência pouco

conhecida, fisiopatologia não completamente compreendida e com estratégia de tratamento não baseado em evidências por falta de estudos duplo-cegos e aleatoriamente distribuídos. Observa-se notória carência de estudos neste campo da medicina intensiva. O EPN não é exclusivamente um evento mecânico de sobrecarga de VE, estando também relacionado a alterações inflamatórias sistêmicas, envolvendo uma complexa relação endócrina, metabólica, imunológica e hematológica. Este fato acrescenta dificuldade no desenvolvimento de trabalhos randomizados e controlados. Enfim, o profissional que cuida do paciente neurológico grave deve prontamente identificar estas situações e propiciar suporte com a finalidade de evitar danos neurológicos secundários no doente neurológico grave.

ABSTRACT

Neurogenic pulmonary edema in the setting of critically ill neurologic patients is a condition that is not fully understood, and it is a relatively rare condition. Severe brain damage, such as cerebral and subarachnoid hemorrhage, head injuries and seizures, represents a risk factor for developing neurogenic pulmonary edema. Misdiagnosis and inappropriate management may worsen cerebral damage because of secondary brain injury from hypoxemia or reduced cerebral perfusion pressure. These factors may increase morbidity and mortality. This study aimed to review the current concepts on pathophysiologic mechanisms involved in the development of neurogenic pulmonary edema and discuss the associated clinical and therapeutic aspects.

Keywords: Pulmonary edema; Lung diseases; Respiratory tract diseases

REFERÊNCIAS

1. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma*. 1995;39(5):860-6; discussion 866-8.
2. Bratton SL, Davis RL. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 1997;40(4):707-12; discussion 712.
3. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(3):188-92.
4. Matsuyama T, Okushi K, Nishiguchi T, Seki T, Murao Y. Neurogenic pulmonary edema caused by a medulla oblongata lesion after head trauma. *J Trauma*. 2007;63(3):700-2.
5. Young YR, Lee CC, Sheu BF, Chang SS. Neurogenic cardiopulmonary complications associated with spontaneous cerebellar hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):238-40.
6. Fontes RB, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15(2):144-50.
7. Wasowska-Królikowska K, Krogulska A, Modzelewska-Holynska M. Neurogenic pulmonary oedema in a 13-year-old boy in the course of symptomatic epilepsy--case report. *Med Sci Monit*. 2000;6(5):1003-7.
8. Huang FL, Jan SL, Chen PY, Chi CS, Wang TM, Fu YC, et al. Left ventricular dysfunction in children with fulminant enterovirus 71 infection: an evaluation of the clinical course. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7):1020-4.
9. Krous HF, Chadwick AE, Miller DC, Crandall L, Kinney HC. Sudden death in toddlers with viral meningitis, massive cerebral

- edema, and neurogenic pulmonary edema and hemorrhage: report of two cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(6):463-9.
10. Prager P, Nolan M, Andrews IP, Williams GD. Neurogenic pulmonary edema in enterovirus 71 encephalitis is not uniformly fatal but causes severe morbidity in survivors. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3):377-81.
 11. Shekhar K, Lye MS, Norlijah O, Ong F, Looi LM, Khuzaiah R, et al. Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia--clinical and pathological characteristics. *Med J Malaysia.* 2005;60(3):297-304.
 12. Bramow S, Faber-Rod JC, Jacobsen C, Kutzelnigg A, Patrikios P, Sorensen PS, et al. Fatal neurogenic pulmonary edema in a patient with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(5):711-5.
 13. Crawley F, Saddeh I, Barker S, Katifi H. Acute pulmonary oedema: presenting symptom of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001;7(1):71-2.
 14. Seow VK, Ko SY, Huang MK, Chong CF. Neurogenic pulmonary oedema misdiagnosed as acute myocardial infarction in a comatose patient. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(8):684-6.
 15. Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA. Cardiac effects of acute myelitis. *Int J Cardiol.* 2006;111(1):166-8.
 16. Roth J, Avneri I, Nimrod A, Kanner AA. Stereotactic biopsy complicated by pneumocephalus and acute pulmonary edema. *Surg Neurol.* 2007;68(5):573-6; discussion 576.
 17. Quader K, Manninen PH, Lai JK. Pulmonary edema in the neuroradiology suite: a diagnostic dilemma. *Can J Anaesth.* 2001;48(3):308-12.
 18. Tsutsumi N, Tohdoh Y, Kawana S, Kozuka Y, Namiki A. [A case of pulmonary edema after electroconvulsive therapy under propofol anesthesia]. *Masui.* 2001;50(5):525-7. Japanese.
 19. Nelson AM, McMorrow ME. Neurogenic pulmonary edema: a common complication of central nervous system injury. *AJN Am J Nurs.* 2002;102(5 Suppl):44-8.
 20. Watanabe M, Higashimoto I, Niina K, Kawabata M, Osame M. [An autopsy case of neurogenic pulmonary edema due to suicide by hanging]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2000;38(10):797-800. Japanese.
 21. Inobe JJ, Mori T, Ueyama H, Kumamoto T, Tsuda T. Neurogenic pulmonary edema induced by primary medullary hemorrhage: a case report. *J Neurol Sci.* 2000;172(1):73-6.
 22. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003;52(5):1025-31; discussion 1031-2.
 23. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17(3):127-32.
 24. Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. *Lancet.* 1975; 2(7938):749-51.
 25. Gajic O, Manno EM. Neurogenic pulmonary edema: another multiple-hit model of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2007; 35(8):1979-80.
 26. Sedy J, Zicha J, Kunes J, Jendelová P, Syková E. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res.* 2008;57(4):499-506.
 27. Hamdy O, Nishiwaki K, Yajima M, Murakami HO, Maekawa H, Moy RT, et al. Presence and quantification of neuropeptide Y in pulmonary edema fluids in rats. *Exp Lung Res.* 2000;26(3):137-47.
 28. Blanco E, Martins-Pinge M, Oliveira-Sales E, Busnardo C. Involvement of nitric oxide pathways in neurogenic pulmonary edema induced by vagotomy. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):1061-6.
 29. Suzuki H, Sozen T, Hasegawa Y, Chen W, Kanamuru K, Taki W, Zhang GH. Subarachnoid hemorrhage causes pulmonary endothelial cell apoptosis and neurogenic pulmonary edema in mice. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;111:129-32.
 30. Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res.* 1985;57(1):1-18.
 31. Macmillan CS, Andrews PJ, Struthers AD. QTc dispersion as a marker for medical complications after severe subarachnoid haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(7):537-42.
 32. Bulsara KR, McGirt MJ, Liao L, Villavicencio AT, Borel C, Alexander MJ, Friedman AH. Use of the peak troponin value to differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;98(3):524-8.
 33. Ruiz Bailen M, Rucabado Aguilar L, Lopez Martinez A. Aturdimiento miocárdico neurogénico. *Med Intensiva.* 2006;30(1):13-8.
 34. Macmillan CS, Grant IS, Andrews PJ. Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1012-23.
 35. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17(3):127-32.
 36. Sugrue PA, Rengachary SS. Neurogenic stunned myocardium: mechanism and potential treatment modalities. *Contemp Neurosurg.* 2007;29(9):1-7.
 37. Liang C, Wang JZ, Li X. [Local mild hypothermia therapy for neurogenic pulmonary edema]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008;28(9):1696-9. Chinese.
 38. Sedy J, Urdzíkóvá L, Likavcanová K, Hejcl A, Burian M, Jendelová P, et al. Low concentration of isoflurane promotes the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injured rats. *J Neurotrauma.* 2007;24(9):1487-501.
 39. Sedy J, Urdzíkóvá L, Likavcanová K, Hejcl A, Jendelová P, Syková E. A new model of severe neurogenic pulmonary edema in spinal cord injured rat. *Neurosci Lett.* 2007;423(2):167-71.
 40. Cobelens PM, Tiebosch IA, Dijkhuizen RM, van der Meide PH, Zwartbol R, Heijnen CJ, et al. Interferon- β attenuates lung inflammation following experimental subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2010;14(4):R157.
 41. Suzuki H, Sozen T, Hasegawa Y, Chen W, Zhang JH. Caspase-1 inhibitor prevents neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage in mice. *Stroke.* 2009;40(12):3872-5.